

## Nefrite tubulointersticial e uveíte em idade pediátrica: descrição de três doentes

Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in children: report of three cases

### Autores

Cátia Pereira<sup>1</sup>

Joana Gil<sup>1</sup>

Inês Leal<sup>2,3</sup>

Patrícia Costa-Reis<sup>4</sup>

José Eduardo Esteves Da Silva<sup>4</sup>

Rosário Stone<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Académico de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

<sup>2</sup> Serviço de Oftalmologia, Hospital de Santa Maria, Centro Académico de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

<sup>3</sup> Centro de Estudos das Ciências da Visão, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

<sup>4</sup> Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal, Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Académico de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Data de submissão: 06/01/2018.

Data de aprovação: 02/03/2018.

### Correspondência para:

Cátia Marisa Rodrigues Pereira.

E-mail: catiamrpereira@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0015

### RESUMO

A síndrome nefrite tubulointersticial e uveíte é uma doença rara, provavelmente subdiagnosticada. As manifestações renais e oculares podem não ocorrer simultaneamente, tornando o diagnóstico mais difícil. A nefrite é geralmente assintomática, tornando fundamental a avaliação da função renal em doentes com uveíte. O doseamento da excreção urinária de  $\beta$ 2-microglobulina é particularmente útil para o diagnóstico. A uveíte, tipicamente anterior, não granulomatosa e bilateral, manifesta-se após a nefrite na maioria dos casos. O tratamento inclui corticoides e, por vezes, outros imunossuppressores. A doença renal tem evolução benigna, resolvendo-se espontaneamente ou com terapêutica com corticoides sistêmicos na maioria dos casos, no entanto, a uveíte pode ser crônica ou recorrente. Os autores descrevem três casos de síndrome nefrite tubulointersticial e uveíte, diagnosticados em idade pediátrica, e pretendem alertar para a necessidade de pesquisar sempre alterações renais nos doentes com uveíte.

**Keywords:** Microglobulina-2 beta; Nefrite Intersticial; Uveíte.

### ABSTRACT

Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome is a rare and probably underdiagnosed condition. Renal and ocular manifestations may not occur simultaneously, making the diagnosis more difficult. Nephritis may be asymptomatic; therefore, renal function evaluation is essential for diagnosis. Urinary  $\beta$ 2-microglobulin levels may be particularly useful. Uveitis, mostly anterior, nongranulomatous and bilateral, occurs usually after the onset of nephritis. Treatment includes corticosteroids and, eventually, other immunosuppressant agents. Renal disease is usually benign and resolves spontaneously or after treatment with systemic corticosteroids. Uveitis, however, may be chronic or recurrent. The authors described the cases of three pediatric patients diagnosed with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. The goal of this paper was to warn the medical community over the need to screen patients with uveitis for renal disease.

**Palavras-chave:** beta 2-Microglobulin; Nephritis, Interstitial; Uveitis.

### INTRODUÇÃO

A síndrome nefrite tubulointersticial e uveíte (TINU) é uma entidade rara,<sup>1,2</sup> caracterizada por inflamação ocular e renal na ausência de outras doenças sistêmicas, sendo um diagnóstico de exclusão.<sup>1,3,4</sup> As manifestações podem não ser concomitantes,<sup>2</sup> o que dificulta o diagnóstico.

Representa aproximadamente 5% dos casos de nefrite tubulointersticial<sup>5</sup> e menos de 2% dos casos de uveíte, sendo responsável por um terço dos casos de uveíte anterior bilateral pediátricos.<sup>1,2</sup>

Descrevemos três casos de TINU em idade pediátrica.

### CASOS CLÍNICOS

#### DOENTE 1

Adolescente de 13 anos, sexo feminino, recorreu ao Serviço de Urgência por visão turva e hiperemia e dor ocular à direita. Negava febre, astenia, anorexia, artralgias, mialgias, úlceras, dor abdominal, lombalgias e queixas urinárias. Diagnosticou-se uveíte anterior, não granulomatosa, bilateral, sem outras complicações (Tabela 1). Detetou-se



hipertensão arterial, elevação dos parâmetros inflamatórios (proteína C reactiva 2,6 mg/dL; velocidade de sedimentação 96 mm/1ª hora), taxa de filtração glomerular (TFG) 48 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, hipocaliemia, acidose metabólica, leucocitúria, glicosúria, hematúria, proteinúria não nefrótica e elevação da  $\beta$ 2-microglobulinúria. Excluíram-se hepatite B e C, toxoplasmose, brucelose e infeção a Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV). Radiografia de tórax normal. Enzima de conversão da angiotensina (ECA) normal e anticorpos anti-nucleares (ANA) e anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA) negativos. Ligeiro aumento das dimensões dos rins na ecografia renal. Foi realizada biópsia renal, que revelou infiltrado intersticial difuso de células mononucleares, compatível com nefrite tubulointersticial aguda (Tabela 2). Foi tratada com dexametasona e midriáticos oculares, prednisolona oral (5 mg/m<sup>2</sup>/dia), amlodipina e citrato de potássio, com normalização da pressão arterial, da creatinina e da função tubular e remissão da uveíte em três meses. Por recorrência da uveíte, dois meses depois iniciou metotrexato (10 mg/m<sup>2</sup>/semana). Posteriormente, teve duas recorrências, sem envolvimento renal, que ocorreram um e três anos depois do diagnóstico, com necessidade de ajuste da dose de metotrexato (12,5 mg/m<sup>2</sup>/semana) e de corticoides tópicos, respetivamente. Cinco anos após o diagnóstico, encontra-se assintomática sob metotrexato.

## DOENTE 2

Adolescente, 12 anos, sexo feminino, com fotofobia e hiperemia ocular havia quatro semanas. Diagnosticou-se uveíte anterior e intermédia bilateral (Tabela 1). Normotensa, com anemia ferropênica, VS 120 mm/1ª hora, TFG 47 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, leucocitúria, glicosúria, hematúria e proteinúria não nefrótica (Tabela 2). Excluíram-se doenças infecciosas e autoimunes. Radiografia de tórax e ecografia renal sem alterações. Iniciou terapêutica com midriáticos e corticoides tópicos e deflazacorte oral. Recuperou a função renal em 6 semanas e ocorreu remissão da uveíte em 2 meses, tendo suspenso o corticoide sistêmico e iniciado metotrexato (10 mg/m<sup>2</sup>/semana).

Dezoito meses após o diagnóstico, mantém-se assintomática, sem alterações da função renal ou recorrência da uveíte, sob terapêutica com metotrexato.

## DOENTE 3

Adolescente, 12 anos, sexo feminino, com astenia, anorexia, noctúria, polidipsia, anemia normocítica normocrômica e TFG 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Referenciada dois meses depois, com dor e hiperemia ocular à direita, sendo diagnosticada uveíte anterior e intermédia, não granulomatosa bilateral, complicada de sinequias (Tabela 1). Apresentava PCR de 3,19 mg/dL, TFG de 47 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, leucocitúria, glicosúria, hematúria, proteinúria não nefrótica e elevação da

**TABELA 1** DESCRIÇÃO DOS TRÊS CASOS APRESENTADOS

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	Feminino	Feminino	Feminino
Idade ao diagnóstico	13 anos	12 anos	12 anos
Apresentação clínica	Uveíte anterior, não granulomatosa bilateral, e hipertensão arterial	Uveíte anterior e intermédia bilateral	Astenia, anorexia, poliúria, noctúria e uveíte anterior e intermédia, não granulomatosa bilateral, com sinequias
Tratamento	Dexametasona e midriáticos oculares, prednisolona oral, metotrexato, amlodipina e citrato de potássio	Dexametasona, prednisolona e midriáticos oculares, deflazacorte oral e metotrexato	Dexametasona, prednisolona e midriáticos oculares, prednisolona oral e metotrexato
Evolução	Normalização da pressão arterial, recuperação da função renal e remissão da uveíte em 3 meses	Normalização da função renal em 6 semanas	Remissão da uveíte em 3 semanas e melhoria da função renal
Tempo de follow-up	Cinco anos	Dezoito meses	Cinco meses
Follow-up	Três recorrências da uveíte	Sem recorrências	Uma recorrência da uveíte

**TABELA 2** RESULTADOS DOS EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO REALIZADOS NOS CASOS DESCRITOS

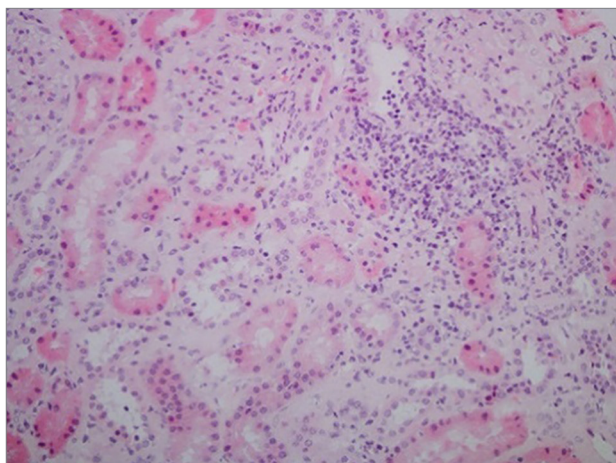
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Valores de referência
Avaliação analítica				
Hemoglobina (g/dL)	12,9	10,8	11,1	12-15,3
VS* (mm/1ªhora)	96	120	9	3-13
Leucócitos (/uL)	14890	9800	6380	4000-11000
- Neutrófilos (/uL)	11500	4900	3710	1900-7500
- Eosinófilos (/uL)	400	800	240	0-500
- Basófilos (/uL)	40	100	30	0-200
- Linfócitos (/uL)	2340	3200	1810	1000-4800
- Monócitos (/uL)	540	800	590	100-1000
PCR* (mg/dL)	2,6	-	3,19	< 0,5
Ureia (mg/dL)	41	36	61	16-49
Creatinina (mg/dL)	1,4	1,2	1,48	0,44-0,68
TFG* (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	48	47	47	> 90
Sódio (mmol/L)	138	137	140	135-145
Potássio (mmol/L)	3,0	4,0	4,1	3,5-5,1
Cálcio (mg/dL)	9,4	9,5	9,4	8,6-10,2
Fósforo (mg/dL)	3,1	4,2	4,3	2,5-6,0
AST* (U/L)	14	19	22	0-32
ALT* (U/L)	11	14	30	0-33
Proteínas totais (g/dL)	8,7	8,7	7,1	6,4-8,2
Albumina (g/dL)	3,9	4,4	3,4	3,5-5,2
Gasimetria				
pH	7,30	7,38	7,33	7,35-7,45
Bicarbonato (mmol/L)	21	22,5	22,6	22-26
Análise sumária de urina				
pH	6,5	6,0	5,0	5,0-8,0
Densidade	1,010	1,013	1,018	1,015-1,025
Leucócitos (/uL)	125	25	25	Negativo
Eritrócitos (/uL)	10	10	250	Negativo
Glicose (mg/dL)	250	100	100	Normal
Proteínas (mg/dL)	100	75	75	Negativo
Proteinúria de 24 horas (mg/m <sup>2</sup> )	366	240	-	Negativo
Excreção de $\beta$ 2-microglobulina na urina (mg/L)	19,83	-	12,51	0,03-0,10
Histologia renal	Interstício com infiltrado difuso de células mononucleares. Imunofluorescência negativa.	Não realizada	Interstício com infiltrado linfoplasmocitário. Imunofluorescência negativa.	

\*VS: velocidade de sedimentação; PCR: proteína C reativa; TFG: taxa de filtração glomerular; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

$\beta$ 2-microglobulinúria (Tabela 2). Excluíram-se doenças infecciosas e autoimunes. Radiografia de tórax normal. A histologia renal revelou infiltrado intersticial linfoplasmocitário, compatível com

nefrite tubulointersticial aguda (Figura 1). Foi tratada com corticoides e midriáticos oculares, prednisolona oral (12,5 mg/m<sup>2</sup>/dia) e metotrexato até 15 mg/m<sup>2</sup>/semana. Remissão da uveíte três

**Figura 1.** Histologia renal da doente 1: interstício renal com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário



semanas após o diagnóstico e melhoria da função renal. Dois meses depois, teve recorrência da uveíte, tendo reiniciado corticoides tópicos. Atualmente, está em remissão sob metotrexato.

## DISCUSSÃO

Descrevemos uma série de três doentes com síndrome TINU, uma doença rara, com poucos casos publicados.<sup>1,3,6</sup>

A incidência é superior no sexo feminino (3:1),<sup>7</sup> afetando predominantemente pessoas mais jovens, com idade mediana de 15 anos ao diagnóstico,<sup>7,8</sup> à semelhança do que se verificou nesta série.

A patogênese permanece por esclarecer.<sup>4</sup> A associação com fármacos e infeções foi estabelecida em alguns casos, incluindo anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos e infeções por *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr e Varicela Zoster.<sup>3,8</sup> Recentemente, foi descrita a presença de autoanticorpos contra uma proteína C reativa modificada localizada no rim.<sup>9</sup>

Os critérios de diagnóstico de TINU permitem estabelecer um diagnóstico definitivo na presença de uveíte anterior, com ou sem envolvimento dos segmentos intermédio ou posterior, de aparecimento até 2 meses antes ou 12 meses depois de nefrite tubulointersticial. A nefrite pode ser diagnosticada por critérios clínicos, que incluem redução da TFG, alterações na análise de urina (aumento da  $\beta$ 2-microglobulina, hematúria, proteinúria não nefrótica, glicosúria, piúria, eosinófilos na urina ou cilindros leucocitários e alterações sistêmicas (febre, astenia, perda de peso, exantema, dor abdominal ou no flanco, artralgias ou mialgias e alterações laboratoriais, como anemia, eosinofilia, aumento da velocidade de sedimentação ou

alterações da função hepática).<sup>1</sup> A biópsia renal, não sendo obrigatória, permite confirmar o diagnóstico.<sup>1,4</sup>

A uveíte geralmente é anterior, não granulomatosa e bilateral,<sup>2,4</sup> tal como nos casos descritos. O envolvimento do vítreo também pode ocorrer,<sup>2,4</sup> como nas doentes 2 e 3.

A nefrite tubulointersticial pode ser assintomática ou associar-se a sintomas sistêmicos, artralgias, mialgias, dor abdominal e lombar, poliúria e nictúria.<sup>1,2,3</sup> Precede a uveíte em 65% dos casos.<sup>4,7</sup> Nas doentes 1 e 2, a avaliação da função renal foi realizada apenas após o diagnóstico de uveíte, sendo então estabelecido o diagnóstico de nefrite tubulointersticial.

A excreção urinária de  $\beta$ 2-microglobulina encontra-se aumentada em 87% dos casos, por defeito na sua reabsorção tubular. O doseamento da  $\beta$ 2-microglobulina urinária é um teste não invasivo, com sensibilidade de 88% e especificidade de 70% no diagnóstico. A combinação da diminuição da TFG e da elevação da  $\beta$ 2-microglobulinúria aumenta significativamente o valor preditivo positivo desse teste.<sup>1</sup>

A biópsia permite a confirmação da nefrite,<sup>1</sup> tendo sido realizada nas doentes 1 e 3. No entanto, o diagnóstico da síndrome TINU pode ser estabelecido mesmo sem biópsia, desde que estejam presentes critérios clínicos de nefrite tubulointersticial, como se verificou na doente 2.

O diagnóstico diferencial inclui outras doenças que podem cursar com nefrite tubulointersticial e uveíte, nomeadamente sarcoidose, lúpus eritematoso sistémico, poliangeíte granulomatosa, doença de Behçet, sífilis, tuberculose e brucelose.<sup>1,3,4</sup>

O diagnóstico definitivo de síndrome TINU foi estabelecido nas três doentes, após exclusão de outras doenças sistêmicas.

O tratamento da uveíte inclui inicialmente e na ausência de complicações do segmento posterior, miátricos e corticoides tópicos, sendo necessária a terapêutica com corticoides orais e/ou outros imunossuppressores caso haja doença refratária ou recorrência.<sup>2,4</sup> A terapêutica com imunossuppressores, nomeadamente metotrexato, micofenolato de mofetila, azatioprina ou ciclosporina, está indicada nos casos de resistência à terapêutica com corticoides, recorrência da uveíte ou efeitos adversos associados aos corticoides.<sup>4,10</sup>

A uveíte pode ser crônica ou apresentar recorrências em 50% dos casos,<sup>1,2,4</sup> como se verificou nas doentes 1 e 3. Podem verificar-se recorrências até dez anos após o diagnóstico,<sup>11</sup> sendo essencial o seguimento oftalmológico desses doentes. Complicações oculares,

nomeadamente sinequias, edema do disco óptico, cataratas e glaucoma foram descritas em 21% dos casos.<sup>7</sup>

A doença renal geralmente é autolimitada e resolve espontaneamente ou após o tratamento com corticoides.<sup>2</sup> No entanto, 10% progridem para doença renal crônica, por vezes com necessidade de técnicas de substituição da função renal.<sup>7</sup> Associa-se o atraso na instituição da terapêutica com corticoides sistêmicos à progressão para doença renal crônica.<sup>12</sup>

Os autores consideram assim essencial um elevado grau de suspeição e a avaliação de um eventual compromisso renal em todos os casos de uveíte, para um diagnóstico correto e instituição atempada da terapêutica, de modo a evitar a progressão da doença renal e prevenir as complicações oculares.

## REFERÊNCIAS

1. Pakzad-Vaezi K, Pepple KL. Tubulointerstitial nephritis and uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:629-35. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000421
2. Thomassen V, Ring T, Thaarup J, Baggesen K. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a case report and review of the literature. *Acta Ophthalmol* 2009;87:676-9.
3. Okafor LO, Hewins P, Murray PI, Denniston AK. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a systematic review of its epidemiology, demographics and risk factors. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:128. DOI: 10.1186/s13023-017-0677-2
4. Aguilar C, Lonngi M, de-la-Torre A. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24:415-21.
5. Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis*. *Am J Kidney Dis* 2017;69:e27-e28. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.04.005
6. Fraga M, Nunes Da Silva MJ, Lucas M, Victorino RM. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome with non caseating granuloma in bone marrow biopsy. *Acta Med Port* 2014;27:268-70.
7. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;46:195-208.
8. Mackensen F, Smith JR, Rosenbaum JT. Enhanced recognition, treatment, and prognosis of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Ophthalmology* 2007;114:995-9.
9. Tan Y, Yu F, Qu Z, Su T, Xing GQ, Wu LH, et al. Modified C-reactive protein might be a target auto-antigen of TINU syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:93-100.
10. Kim JE, Park SJ, Oh JY, Jeong HJ, Kim JH, Shin JI. Successful treatment of tubulointerstitial nephritis and uveitis with steroid and azathioprine in a 12-year-old boy. *Korean J Pediatr* 2016;59:S99-S102. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.11.S99
11. Gafter U, Kalechman Y, Zevin D, Korzets A, Livni E, Klein T, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis: association with suppressed cellular immunity. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:821-6.
12. Suzuki K, Tanaka H, Ito E, Waga S. Repeat renal biopsy in children with severe idiopathic tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 2004;19:240-3.