



RELATO DE CASO

Síndrome TINU no Adulto com Manifestação Renal Grave: Tratamento Inicial com Corticoide Oral ou Pulsoterapia?

TINU Syndrome in Adults with Severe Renal Manifestation: Initial Treatment with Oral Corticosteroids or Pulse Therapy?

Renata Travassos de Oliveira Meirelles¹, Bruno Robert Vasconcellos Oliveira¹,
Alexandre Vitor Vieira de Sá¹, Márcio Guilherme de Oliveira Bastos¹
¹Serviço de Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia da Bahia; Salvador, Bahia,
Brasil

A síndrome nefrite tubulointersticial e uveíte (síndrome TINU) é uma condição autoimune multissistêmica incomum caracterizada pela presença de nefrite tubulointersticial e uveíte na ausência de outras doenças que justifiquem o quadro. O tratamento com objetivo imunossupressor é usualmente realizado com corticoterapia oral, embora não haja um protocolo baseado em evidências específico para tal condição. Neste caso relatamos a história clínica de uma paciente de 63 anos, hipertensa e pré-diabética, que apresentou um quadro importante de lesão renal aguda e, posteriormente, durante internamento desenvolveu quadro de uveíte unilateral. Após biópsia renal, foi constatada presença de nefrite tubulointersticial, tratando-se de um caso de síndrome TINU, após excluídas outras causas. Neste caso, foi optada pela pulsoterapia com resultado satisfatório. **Palavras-chave:** Nefrite Tubulointersticial; Uveíte; Doenças Autoimunes; Lesão Renal Aguda; Pulsoterapia.

Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU syndrome) is an uncommon multisystem autoimmune condition characterized by tubulointerstitial nephritis and uveitis in the absence of other underlying conditions. Treatment with an immunosuppressive objective is usually performed with oral corticosteroid therapy, although there is no specific evidence-based protocol for this condition. We report the clinical history of a 63-year-old female patient, hypertensive and pre-diabetic, who presented a vital picture of acute kidney injury. During the hospitalization, she developed a picture of unilateral uveitis. After the renal biopsy, tubulointerstitial nephritis was verified, as a case of TINU syndrome, after excluding other causes. In this case, pulse therapy was chosen with satisfactory results.

Keywords: Tubulointerstitial nephritis; Uveitis; Autoimmune Diseases; Acute Renal Injury; Pulsotherapy.

Correspondence addresses:

Dra. Renata Travassos
renatatravassos@hotmail.com

Received: December 26, 2022

Revised: January 28, 2023

Accepted: February 20, 2023

Published: March 31, 2023

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2023 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Introdução

A síndrome TINU (*tubulointerstitial nephritis and uveitis*) é uma doença rara, de patogênese ainda não completamente explicada, definida pela ocorrência de nefrite tubulointersticial e uveíte na ausência de outras

doenças sistêmicas que justifiquem ambos os achados.¹ Historicamente, descrita como de curso autolimitado, sendo os pacientes com injúria renal aguda (IRA) tipicamente tratados com corticoides orais como prednisona 1 mg/kg/dia². No entanto, não há consenso na literatura quanto à dose inicial ou ao tempo de tratamento, principalmente porque muitos casos relatados inicialmente mostraram bom prognóstico, porém há descrição de evolução para doença renal crônica em até 92% dos pacientes.⁵ Neste relato, descrevemos o caso de uma paciente de 63 anos diagnosticada com síndrome TINU com grave acometimento renal, tratada com metilprednisolona por pulsoterapia.

Relato de Caso

Mulher, 63 anos, obesa grau 2, branca, casada, natural e procedente de Salvador/Bahia, atendida no Hospital Santa Izabel, encaminhada por médico assistente para investigação de piora da função renal em 26/10/2021.

Em dezembro de 2020, a mesma apresentava valor de creatinina sérica de 0,9 mg/dL, mas em exame laboratorial de rotina em setembro de 2021, apresentou valor de 3,25 mg/dL.

Associada a esta piora, nos dois meses que antecederam a sua internação, a mesma cursou com náuseas, vômitos e lipotímia. Negava febre, alterações urinárias em volume ou odor, disúria, lombalgia, lesões cutâneas, sintomas gripais, diarreia, artrites ou alterações oculares.

Hipertensa com bom controle em registros recentes de monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) e com diagnóstico de pré-diabetes, hipotireodismo secundário a tireoidectomia parcial e ablação com iodo há 21 anos por doença de Graves e dois episódios prévios de tromboembolismo pulmonar. O primeiro ocorreu em 2011 após viagem prolongada de ônibus, e o segundo em 2018 após fratura em membro inferior secundária a trauma. Vinha em uso regular de olmesartana, levotiroxina, metformina, varfarina e rosuvastatina previamente ao internamento hospitalar. Não sabia informar sobre investigação

para trombofilias hereditárias ou adquiridas. Negava histórico familiar de doenças renais conhecidas. Pai e mãe hipertensos e diabéticos. Seus filhos não apresentavam comorbidades.

Ao exame físico, além da alteração do índice de massa corpórea, notada apenas palidez de mucosa conjuntival.

O exame de urina da admissão, mostrava proteínas (75 mg/dL), 6 hemácias por campo, alguns cilindros granulosos, numerosos piócitos e 100 mg/dL de glicose com glicemia capilar de 102 mg/dL no momento da coleta da urina. Apresentava ureia de 133,5 mg/dL e creatinina de 6,25 mg/dL. A Tabela 1 apresenta os demais exames laboratoriais admissionais. A radiografia de tórax realizada no dia não apresentou alterações significativas (Figura 1).

Devido à história de vômitos, ainda que pouco frequentes, ao uso de olmesartana e à análise urinária com cilindros granulosos, suspeitou-se de necrose tubular aguda como único mecanismo da IRA. Foi submetida a expansão volêmica com soro fisiológico e à suspensão da olmesartana e metformina. Porém, ocorreu apenas uma discreta melhora da creatinina com nova elevação em seguida. As sorologias para hepatite B, hepatite C, sífilis, lúpus eritematoso sistêmico e vasculite associada ao ANCA foram negativas (Tabela 2).

No 10º dia do internamento (dia 04/11/2021), cursou com redução da acuidade visual bilateral, dor ocular moderada, fotofobia e hiperemia conjuntival, tendo sido avaliada pela equipe de oftalmologia que diagnosticou uveíte anterior não granulomatosa e não sinequante. Diante da combinação de uveíte anterior, piúria e glicosúria, e ausência de melhora da função renal, optou-se por biópsia renal, realizada no dia 11/11/2021 (Figura 2).

A biópsia renal concluiu tratar-se de Nefrite Túbulo-Intersticial Aguda. No contexto da paciente, associada à uveíte anterior, foi feito o diagnóstico de síndrome TINU após serem afastadas demais causas de nefrite túbulo-intersticial aguda, como nefrite induzida por

Tabela 1. Exames laboratoriais.

Exame	Resultado (Vaor de Referência)	Gasometria Venosa	
Hemoglobina	9,0 d/dL (12-16)	pH	7,32
Hematócrito	24,5% (36-46)	Bicarbonato	25,8 mmHg
VCM	80,9 fl (80-100)	Base excess	-0,9
HCM	26,4 pg (26-34)	Sumário de Urina	
RDW	14,9%(11,7-15)	Densidade	1,011 (1,006-1,022)
Leucócitos	5750/mm ³ (4500-1100)	pH	6,5 (4,8-7,4)
Plaquetas	347 mil/mm ³ (150-500)	Proteínas	75 mg/dL
Ureia	133,5 mg (16,5-48,5)	Hemoglobina	25 ery/ul
Creatinina	6,25 mg/dL (0,5-0,9)	Cetona	Negativo
AST	19,3 U/L (até 35)	Bilirrubina	Negativo
ALT	22,2 U/L (até 33)	Nitrito	Negativo
Sódio sérico	130 mmol/L (136-145)	Piócitos	Numerosos
Potássio sérico	4,32 mmol (2,5-5,1)	Hemácias	06 por campo
Magnésio sérico	2,2 mg/dL (1,6-2,6)	Bactérias	Frequentes
		Cilindros granulosos	Alguns

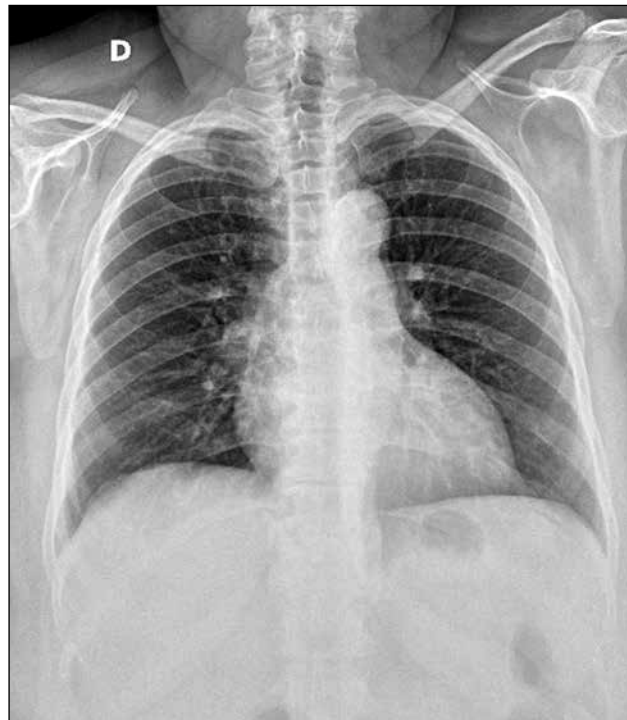
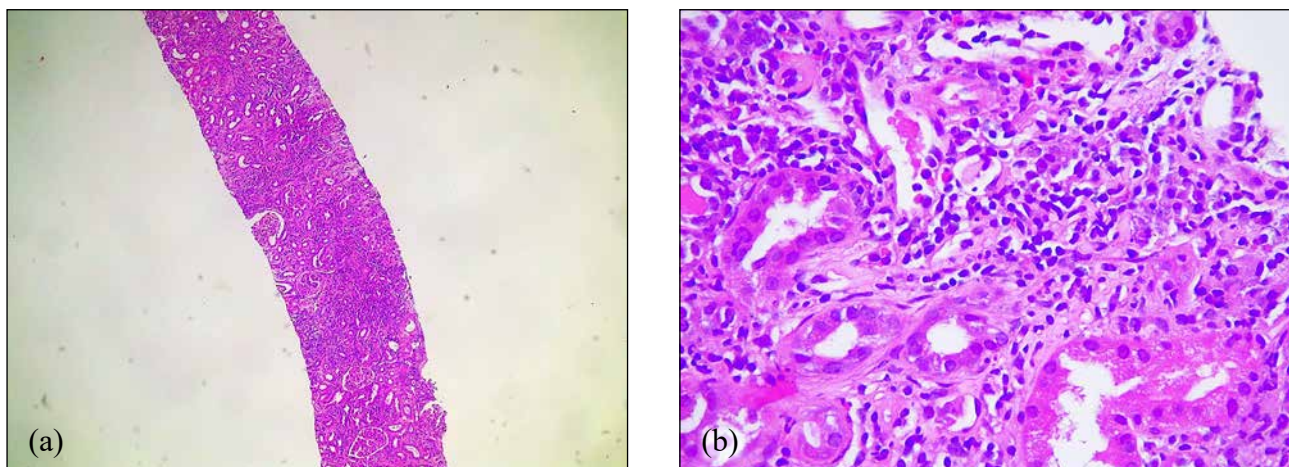
Figura 1. Raio X de tórax em PA do dia 26/10/2021.

Tabela 2. Exames complementares.

Provas Imunológicas		Sorologias	
FAN	1:160 - Padrão nuclear homogêneo	HIV I e II	Negativos
Anti-DNA	Não reagente	HTLV I e II	Negativos
Anti-RNP	Não reagente	Ag Hbs	Negativo
Anti-SM	Não reagente	Anti-Hbs	Positivo
Anti-SSA	Não reagente	Anti-HCV	Negativo
Anti-SSB	Não reagente		

Figura 2. Análise histopatológico do tecido renal (coloração hematoxilina-eosina).

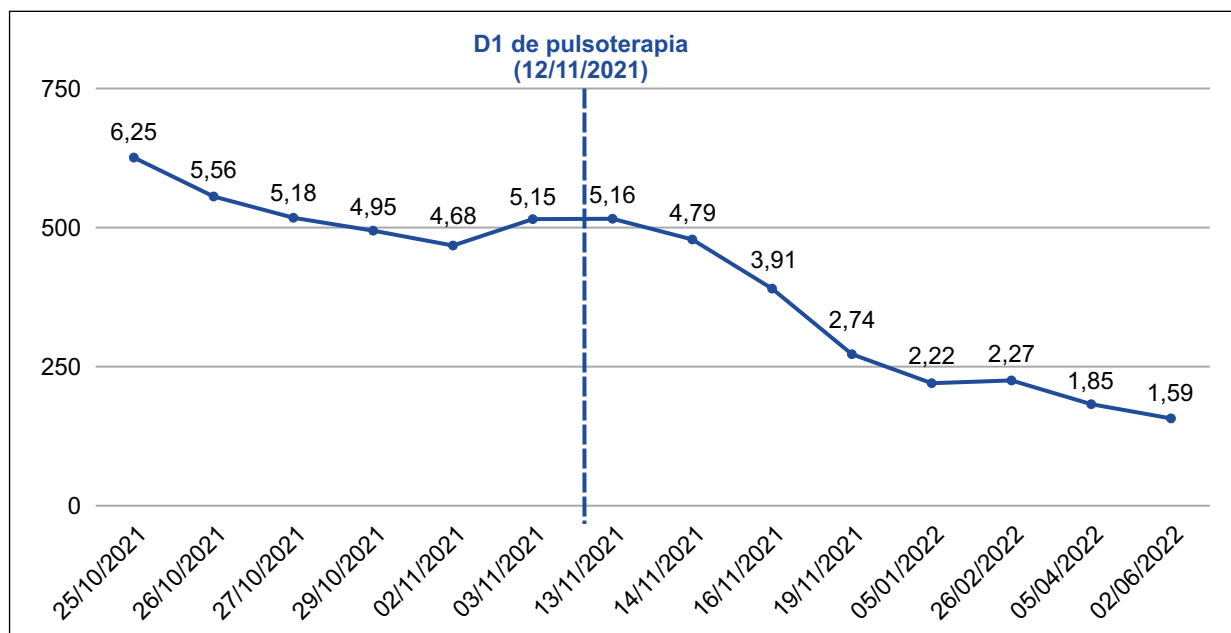
Fragmento cilíndrico medindo 1,4 x 0,1 x 0,1 cm para microscopia óptica (MO) e outro medindo 0,2 cm de comprimento para imunofluorescência (IF) direta. A Figura 2A apresenta um corte no menor aumento e a Figura 2B em maior aumento. Foram encontrados 10 glomérulos na MO com 1 apresentando discreta fibrose pericapsular e os demais sem alterações significativas. O interstício apresentou moderado edema e infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, histiócitos e eosinófilos. A fibrose intersticial foi considerada incipiente e os túbulos renais apresentavam focos de necrose e regeneração epitelial. A IF não apresentava glomérulos em sua amostra, não sendo detectado anticorpos, cadeias leves, fibronogênio ou complementos no tecido disponível.

medicamentos, ou doenças sistêmicas como sarcoidose e síndrome de Sjögren.

A paciente foi submetida a corticoterapia tópica em ambos os olhos e a corticoterapia sistêmica na forma de pulsoterapia com metilprednisolona 500mg/dia por 3 dias consecutivos, já que persistiu com elevação progressiva das escórias nitrogenadas (Figura 3), que foram administrados sem intercorrências após profilaxia de estrogiloidíase. Tal esquema foi seguido de curso de prednisona oral 60 mg/dia.

A paciente cursou com melhora progressiva da função renal e dos sintomas oculares, tendo alta hospitalar com creatinina de 2,73 mg/dL sem ter necessitado de terapia renal substitutiva. Foi orientada a manter corticoterapia e manter acompanhamento ambulatorial com nefrologista. Após 3 meses, a creatinina estava em 1,6 mg/dL, estabelecido diagnóstico de DRC estágio 3b (taxa de filtração glomerular de 36 mL/min/1,73m² estimado pelo CKD-EPI), secundária à seqüela de síndrome TINU. Paciente atualmente

Figura 3. Curva de creatinina após expansão volêmica com soro fisiológico suspensão de olmesartana e metformina.



está em acompanhamento com nefrologista e reumatologista assistentes, em desmame de prednisona e utilizando azatioprina, com creatinina mais recente de 1,85 mg/dL (taxa de filtração glomerular em 28,5 mL/min/1,73m² estimado pelo CKD-EPI) e ureia de 77 mg/dL sem sinais de recorrência da síndrome TINU.

Discussão

A síndrome TINU trata-se de um processo imunomediado que pode ser precipitado por drogas ou infecções, porém mais de metade dos casos não possui etiologia bem definida (idiopático), como o caso relatado. Um diagnóstico diferencial importante é a sarcoidose, porém, assim como a síndrome TINU, não apresenta um marcador laboratorial específico para o diagnóstico.¹ Portanto, sarcoidose foi descartada pela ausência de achados radiográficos pulmonares da doença (Figura 1). É possível que alguns casos de síndrome TINU sejam sarcoidose sem envolvimento pulmonar visível em exames de imagem já

que uma investigação com biópsia de tecidos pulmonares ou ganglionares macroscopicamente saudáveis não modificaria o tratamento inicial (corticoide) e poderia causar riscos desnecessários ao paciente.

Alguns poucos relatos de caso demonstram maior prevalência em membros de uma família com portador dessa síndrome, o que aponta para a possibilidade de associação genética ou ambiental, porém tais análises são incipientes.

Quanto à epidemiologia, a síndrome TINU ocorre em todas as partes do mundo, sem predileção por etnia. É mais comumente descrita na população pediátrica, embora o acometimento no adulto seja bem definido pela literatura. Usualmente predomina no sexo feminino, como no caso descrito, em que uma idosa, sem histórico familiar, ou evidência de infecções³ apresentou quadro clínico sugestivo da doença.

A uveíte, na maioria dos casos, é anterior e se manifesta com dor, eritema, diminuição da acuidade visual e fotofobia. Usualmente é bilateral, porém pode se apresentar inicialmente

de forma unilateral e evoluir para bilateral. Ela costuma aparecer 1 mês antes do envolvimento renal, porém pode ocorrer 2 meses antes até 14 meses depois, como possibilidade de apresentar recidiva do quadro durante o desmame ou suspensão do tratamento.⁴

A glicosúria sem hiperglicemia é uma manifestação frequente na síndrome TINU, pois sugere disfunção no túbulo contorcido proximal, região comumente lesada pela doença. Há relatos de casos, inclusive de disfunção completa desse segmento tubular, causando a síndrome de Fanconi. A paciente apresentava indícios de disfunção tubular, pois tinha glicosúria sem hiperglicemia e não tinha histórico de uso dos inibidores da SGLT2.³

Não há evidências que sustentem protocolos para o tratamento na síndrome TINU e nem a duração do tratamento, no entanto, a maioria dos autores sugerem o uso de corticoterapia oral (prednisona) em uma dose de 1 a 1.5 mg/kg/dia e o desmame é realizado considerando melhora clínica e laboratorial do paciente.³ Existe apenas 1 relato de caso no Brasil tratado com doses mais elevadas de corticoide como na forma de pulsoterapia, com boa resposta na recuperação da função renal,⁶ portanto, consideramos razoável tratar dessa forma devido aos seguintes aspectos: gravidade da apresentação inicial da lesão renal, evidências na literatura de que o envolvimento renal pode não ser tão benigno quanto se acreditava¹ e a recomendação de alguns autores de utilizar essas doses para tratar a nefrite intersticial aguda na sua forma grave, independente da etiologia.

A melhora imediata do quadro oftalmológico foi compatível com a literatura, porém apesar de redução das escórias nitrogenadas a paciente permaneceu com DRC estágio G3b – 39.3 mL/min/1.73m² (estimado pela calculadora CKD-EPI) após 6 meses (Figura 3). Não houve

complicações infecciosas atribuídas à dose utilizada de corticoide.

Conclusão

Apresentamos uma paciente com síndrome TINU com faixa etária incomum para a doença, com manifestação renal grave e recuperação parcial da função renal, resultando em evolução para DRC. Não há consenso na forma de tratar os pacientes com síndrome TINU, porém achamos razoável o uso de pulsoterapia com corticoide (metilprednisolona 250 a 1000 mg/dia por 3 dias) quando o envolvimento renal é grave.

Referências

1. Clive DM, Vanguri VK. The Syndrome of Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis (TINU). *Am J Kidney Dis.* 2018 Jul;72(1):118-128. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.013. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29429748.
2. Takemura T, Okada M, Hino S, et al. Course and outcome of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:1016.
3. Okafor LO, Hewins P, Murray PI et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a systematic review of its epidemiology, demographics and risk factors. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:128. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0677-2>.
4. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001 Nov-Dec;46(3):195-208. doi: 10.1016/s0039-6257(01)00261-2. PMID: 11738428.
5. Li C, Su T, Chu R, Li X, Yang L. Tubulointerstitial nephritis with uveitis in Chinese adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jan;9(1):21-8. doi: 10.2215/CJN.02540313. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24202135; PMCID: PMC3878694.
6. Pinheiro, Marcelo A et al. Síndrome TINU: revisão de literatura à propósito de um caso. *Jornal Brasileiro de Nefrologia [online].* 2016;38(1) [Acessado 2 Julho 2022] , pp. 132-136. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160019>>. ISSN 2175-8239. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160019>.