



Dorota Turowska-Heydel, Zbigniew Żuber

Oddział Kliniczny Dzieci Starszych z Pododdziałami Neurologii i Reumatologii, Szpital Dziecięcy im. św. Ludwika w Krakowie

# Cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek i błony naczyniowej oczu

## Tubulointerstitial nephritis and uveitis

### STRESZCZENIE

Zespół TINU (*tubulointerstitial nephritis and uveitis*) jest rzadkim zespołem chorobowym charakteryzującym się współwystępowaniem ostrego cewkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek z zapaleniem błony naczyniowej oczu.

Do tej pory opisano ponad 300 przypadków tego zespołu na świecie, liczba ta jest niedoszacowana ze względu na niską rozpoznawalność. Po raz pierwszy został opisany przez Dobrina w 1975 roku u dwóch dorosłych kobiet. Nieliczne opisy tego zespołu chorobowego wynikają prawdopodobnie z różnorodnych form manifestacji klinicznej oraz nakładania się złożonych objawów w przebiegu choroby.

Heterogenność kliniczna oraz faktyczna rzadkość występowania to powody pozwalające zaliczyć zespół TINU do chorób rzadkich, nastęrczających trudności diagnostycznych. Terapia opiera się głównie na stosowaniu glukokortykosteroidów (GKS) oraz leków immunosupresyjnych, w leczeniu zmian ocznych podstawę stanowi miejscowe podawanie GKS.

W pracy przedstawiono przypadek 11,5-letniego chłopca, u którego objawy cewkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek poprzedziły wystąpienie zapalenia błony naczyniowej obojga oczu.

Rheumatol. Forum 2021, vol. 7, No. 3: 138–142

**Słowa kluczowe:** cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek; zapalenie błony naczyniowej oczu; zespół TINU; zespół Dobrina

### WSTĘP

Zespół TINU (*tubulointerstitial nephritis and uveitis*) jest rzadkim zespołem chorobowym charakteryzującym się współwystępowaniem ostrego cewkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek z zapaleniem błony naczyniowej oczu. Do tej pory w literaturze światowej opisano ponad 300 przypadków tego zespołu na świecie, wydaje się jednak, że liczba ta jest niedoszacowana ze względu na niską rozpoznawalność. Po raz pierwszy został opisany przez Dobrina w 1975 roku u dwóch dorosłych kobiet [1, 2]. Rokowanie jest dobre, aczkolwiek opisywane badania dotyczą niewielkich grup pacjentów lub pojedynczych przypadków. Do chwili obecnej nie zidentyfikowano czynnika odpowiedzialnego za wystąpienie tego zespo-

łu, wiązano z infekcjami wirusowymi, takimi jak Epstein-Barr, Herpes Zoster oraz chlamydiowe — *Chlamydia trachomatis*. Podkreślane jest jego tło autoimmunologiczne ze względu na współistnienie zespołu TINU z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK), nadczynnością tarczycy, niedoczynnością przytarczyc oraz chorobą IgG4 zależną. Nie obserwowano jednoznacznych predyspozycji rasowych, etnicznych ani genetycznych. Wykazano jednak związek pomiędzy jego występowaniem i genami głównego układu zgodności tkankowej HLA: HLA-A2, HLA-A24, HLA-DR4 i HLA-DR6, DQA1\*01, DQB1\*05, DQB1\*01 DRB1\*0102. Obecność alleli HLA-DRB1\*01 i HLA-DQB1\*05 wyraźnie zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu TINU [3–5].

**Adres do korespondencji:**  
dr hab. n. med. Zbigniew Żuber,  
prof. nadzw.  
Oddział Kliniczny Dzieci Starszych  
z Pododdziałami Neurologii  
i Reumatologii  
Szpital Dziecięcy św. Ludwika  
ul. Strzelecka 2  
31–503 Kraków  
tel.: +48 12 61986 30  
faks: +48 12 619 86 81  
e-mail: zbyszczkzuber@interia.pl

Dominuje pogląd, że główną przyczyną zmian patologicznych są zaburzenia odpowiedzi komórkowej z obecnością limfocytów T w tkance śródmiąższowej nerek oraz wydzielaniem prozapalnych cytokin, jak również odpowiedzi humoralnej z aktywacją układu dopełniacza przez przeciwciała. Obserwuje się zwiększenie miana rozpuszczalnego receptora dla IL-2, oraz obniżony stosunek CD4/CD8 [4]. W kolejnych doniesieniach podkreśla się rolę monomerycznego białka C-reaktywnego (mCRP, *monomeric C-reactive protein*) jako antygeny prezentowanego w cewkach nerkowych i błonie naczyniowej oczu [3, 6, 7].

Zespół TINU częściej występuje u kobiet (K:M — 3:1), średni wiek zachorowania wynosi około 15–17 lat (9–74). Zapalenie nerek zazwyczaj poprzedza zapalenie błony naczyniowej oczu w 65%, zaś w 21% przypadków występuje później równocześnie w 15%. Odstęp między występowaniem objawów ocznych i nerkowych może wynosić do 14 miesięcy. Objawy ogólne są niespecyficzne, najczęściej występuje: gorączka, utrata masy ciała, zmęczenie, bóle brzucha, stawów i mięśni. Do objawów tak zwanych „ocznych” towarzyszących wystąpieniu zapalenia błony naczyniowej oczu należą ból, zaczerwienienie, pogorszenie widzenia oraz światłowstręt. Diagnostyka opiera się na wykluczeniu innych schorzeń przebiegających równocześnie z zapaleniem błony naczyniowej i cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek. Terapia opiera się głównie na stosowaniu glikokortykosteroidów (GKS) systemowo. Leczenie trwa 3–6 miesięcy. W zespole TINU o łagodnym i umiarkowanym przebiegu zapalenie nerek może ustąpić samoistnie, w przypadkach o ciężkim przebiegu dochodzi do przewlekłego uszkodzenia nerek prowadzącego do niewydolności nerek wymagającej dializoterapii lub transplantacji. W zapaleniu błony naczyniowej oczu stosowane są sterydy miejscowo, a w przypadkach nawrotów sterydy ogólnie. W około 50% przypadków dochodzi do przetrwałego zapalenia błony naczyniowej oka. Zalecane jest stosowanie w takich przypadkach cyklosporyny A lub metotreksatu [3, 8].

## OPIS PRZYPADKU

Chłopiec 11,5-letni został przyjęty na II Oddział Kliniczny Dzieci Starszych z Pododdziałem Reumatologii i Neurologii Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. św. Ludwika w Krakowie z powodu zapalenia błony naczyniowej obu oczu. Skierowany

z Kliniki Okulistycznej celem wykluczenia lub potwierdzenia układowego schorzenia tkanki łącznej oraz ustalenia ostatecznego rozpoznania. Chory, z nieobciążonym wywiadem chorobowym i rodzinnym, urodzony w 32. tygodniu ciąży, urodzeniowa masa ciała 2500 g. W wieku 4 lat miał rozpoznaną wadę wzroku, pozostawał w stałej kontroli okulistycznej.

Jedenaście miesięcy przed przyjęciem do szpitala autorów pracy chłopiec zgłaszał gorsze samopoczucie, osłabienie, bóle mięśniowe, bóle głowy. Okresowo występowały nudności oraz biegunka, obserwowano utratę masy ciała o około 7 kilogramów. Stwierdzano ponadto przewlekającą się infekcję górnych dróg oddechowych. Rodzice podejrzewali zarówno u chłopca, jak i wśród rodziny przebiec infekcji COVID-19, czego nie potwierdzono żadnymi badaniami antygenowo swoistymi. Z powodu braku poprawy nieprawidłowych wskaźników czynności nerek w grudniu 2020 roku chłopca w trybie pilnym przyjęto na Oddział Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie.

Badania laboratoryjne wskazywały na ostre uszkodzenie nerek (AKI, *acute kidney injury*) najprawdopodobniej po infekcji wirusowej. Stwierdzano wysokie wskaźniki stanu zapalnego (OB 55 mm/h, CRP 41 mg/l), w gazometrii cechy kwasicy metabolicznej, wysokie stężenie kreatyniny (472 umol/l), mocznika (15,0 mmol/l), cystatyny C (3,57 mg/l), w moczu obecność białka ze śladowa glikozurią, wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) według Schwartz'a 12 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, podwyższone stężenie fibrynogenu (5,81 g/l), podwyższone stężenie immunoglobulin w klasie IgG (20,70 g/l), prawidłowe w klasie IgM (1,60 g/l) i IgA (2,28 g/l). Badania immunologiczne prawidłowe (ANA, ANCA). Nie stwierdzono obecności czynnika reumatoidalnego, anty-CCP, klasy IgM ani antygeny HLA B27, składniki dopełniacza C3 i C4 prawidłowe, testy tarczycowe, witamina D<sub>3</sub>, PTH w normie. W badaniach serologicznych oznaczono przeciwciała przeciwko *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasmosa*, *Toxocara*, *Chlamydia trachomatis*, które były ujemne. Stwierdzono jedynie wysoko dodatnie przeciwciała klasy IgG dla EBV, HSV, CMV, *Parvovirus* oraz *Chlamydie pneumoniae*. Rentgen klatki piersiowej oraz EKG prawidłowe, w USG jamy brzusznej wykazano nerki nieznacznie powiększone z obustronnymi cechami hiperchogeniczności mięszu wraz z zatarciem struktury korowo-rdzeniowej. Ze względu na

utrzymujący się ból głowy z nudnościami i wymiotami wysunięto podejrzenie nadciśnienia śródczaszkowego. Wykonano magnetyczny rezonans jądrowy (NMR, *nuclear magnetic resonance*) głowy oraz ocenę dna oczu — wyniki prawidłowe. W ramach diagnostyki gastrologicznej wykluczono infekcje *Helicobacter pylori*. W badaniu gastroskopowym stwierdzono stan zapalny śluzówki żołądka o umiarkowanym nasileniu z obecnością refluksu żółciowego. Na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań rozpoznano AKI w przebiegu ostrego śródmięszkowo-cewkowego zapalenia, najprawdopodobniej wywołanego infekcją wirusową o nieznannej etiologii. Włączono leczenie zgodnie z wytycznymi dla ostrego śródmięszkowego zapalenia nerek (AIN, *acute interstitial nephritis*) w postaci steroidoterapii początkowo w postaci pulsów z metylprednizolonu, następnie stosując doustnie prednizon w dawce 1 mg/kg mc. Steroidy w dawkach redukujących utrzymywane były przez kilka miesięcy. Uzyskano całkowitą poprawę czynności nerek, normalizację badań laboratoryjnych (mocznik, kreatynina, cystatyna C, OB, CRP). Wyliczony GFR według Schwartza wynosił 87/ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dwa tygodnie po zakończeniu steroidoterapii chłopiec trafił ponownie do szpitala, tym razem do Kliniki Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Przyczyną był silny ból głowy, ból oka lewego z jego zaczerwienieniem, światłowstrętem oraz zgłaszanym niedowidzeniem. Ponownie wykonano badanie NMR głowy z oceną struktur wewnątrz i pozagałkowych obu oczodołów. Wynik nie wskazał nieprawidłowości.

Ze względu na nasilone problemy oczne pacjenta skierowano do Katedry i Kliniki Okulistyki CM UJ w Krakowie, gdzie podjęto dalszą diagnostykę specjalistyczną. Wykonano optyczną koherentną tomografię (OCT, *optical coherence tomography*) tarcz nerwu II i płamek OPL, stwierdzając obrzęk tarczy nerwu II po stronie lewej oraz obecność płynu podsiatkówkowo pod plamką OL, rozpoznano tylnie zapalenie twardówki oka lewego. W kolejnym miesiącu dołączyły objawy ze strony oka prawego — zapalenie nieziarninujące błony naczyniowej obu oczu z obrzękiem tarcz nerwu II. W leczeniu stosowano miejscowo steroidowe i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Kontrolowane parametry nerkowe były w granicach normy.

Podczas kolejnej hospitalizacji już w szpitalu autorów niniejszej pracy przeanalizowano

historię choroby chłopca, sekwencje objawów, wyniki badań laboratoryjnych łącznie z kolejnymi badaniami immunologicznymi, co pozwoliło na postawienie rozpoznania zespołu TINU, zgodnie z kryteriami diagnostycznymi według Mandeville z 2001 roku [8]. W chwili obecnej brak przesłanek do rozpoznania układowego schorzenia tkanki łącznej jako przyczyny dotychczasowych objawów. Aktywność choroby (nerek) jest niska, nie wymagała eskalacji leczenia. Rokowanie odnośnie do zapalenia błony naczyniowej nadal niepewne, chłopiec wymaga dalszej kontroli i leczenia w poradni okulistycznej.

## DYSKUSJA

Diagnoza zespołu TINU wymaga obecności zarówno AIN, jak i zapalenia błony naczyniowej z wykluczeniem innego podłoża chorób ogólnoustrojowych. Ostre śródmięszkowe zapalenie nerek powinno być zdiagnozowane histopatologicznie lub klinicznie z obecnością obustronnego zapalenia błony naczyniowej w okresie 2 miesięcy przed lub nie więcej niż 12 miesięcy po AIN. Przy równoczesnej obecności objawów nerkowych i ocznych w diagnostyce różnicowej pod uwagę należy brać: sarkoidozę, zespół Sjögrena, LED, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (zespół Wegenera, chorobę Behceta, infekcje wirusowe szczególnie wywołane przez wirus Ebsteina-Barr, gruźlicę, toksoplazmozę, brucelozę i histoplazmozę). U opisywanego pacjenta zespół AIN występował jako pierwszy objaw a zespół TINU rozpoznano po pojawieniu się objawów ocznych. Wyniki badań przeprowadzonych we wczesnym stadium choroby wykazały uszkodzenie nerek, bez ich badania histopatologicznego. Pacjent spełnił kryteria kliniczne kompletne według Mandeville [8]: niewydolność nerek, nieprawidłowe badania ogólne moczu oraz występowanie od ponad 2 tygodni objawów klinicznych i laboratoryjnych, takich jak gorączka, utrata masy ciała, obniżenie apetytu, zmęczenie, ból brzucha, bóle mięśniowe, nieprawidłowe wskaźniki stanu zapalnego. Wykluczono wymienione wcześniej zespoły chorobowe. Opisywane w piśmiennictwie potencjalne biomarkery dla zespołu TINU, a mianowicie w moczu — zwiększone wydalenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny, w surowicy — proteina Krebs Von den Lunge-6 oraz przeciwciała anty-mCRP, nie były wykonywane. Pierwsze dwa markery są znamienne podwyższone u pacjentów z zespołem TINU po rozpoczęciu leczenia

i mogą wskazywać na stopień uszkodzenia nerek. Wykazano również, że ich miana są znacznie podwyższone zarówno w aktywnej fazie AIN, jak i bezpośrednio przed pojawieniem się zapalenia błony naczyniowej oczu. Co sugeruje, że mogą być potencjalnym użytecznym biomarkerem diagnozy i jej monitorowania. Badania te nie są niestety ogólnie dostępne dla klinicystów [3, 6, 9].

W zespole TINU o łagodnym i umiarkowanym przebiegu zapalenie nerek może ustąpić samoistnie, w przypadkach o ciężkim przebiegu dochodzi do przewlekłego uszkodzenia nerek prowadzącego do niewydolności nerek wymagającej dializoterapii lub transplantacji [8]. Opisany w niniejszej pracy pacjent miał objawy ciężkiego AIN i brano pod uwagę zastosowanie dializoterapii. Uzyskał on dobrą odpowiedź na stosowaną terapię GKS systemową i nie była ona potrzebna. W kontroli poradni nefrologicznej pozostanie przez najbliższy rok.

Zmiany oczne u pacjenta pojawiły się dwa tygodnie po zakończeniu leczenia GKS, typowe obuoczne. W piśmiennictwie opisywano pojawienie się zmian ocznych w trakcie zmniejszania dawek steroidów, a nawet podczas stosowania ich dużych dawek [10]. Objawy oczne zwykle obejmują obustronne ostre niezziarniniujące zapalenie tęczęwki z zapaleniem spojówek, ich przekrwieniem, tyndalizacją płynu w przedniej komorze i osadami na śródbłonku rogówki. Rzadziej może wystąpić zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej z wysiękiem w szklistce, zapaleniem siatkówki i naczyńki, krwotokami

śródsiatkówkowymi, poszerzeniem naczyń żylnych siatkówki oraz jej obrzękiem. Leczenie miejscowe przyniosło pozytywny efekt, aczkolwiek okres obserwacyjny jest stosunkowo krótki. Obecnie na tym etapie leczenia nie można odpowiedzieć na pytanie: czy zapalenie błony naczyniowej nie będzie miało charakteru przewlekłego lub nawracającego opornego na leczenie, wymagającego włączenia leczenia immunosupresyjnego czy nawet biologicznego. Opisywano, że aż w 50% stan zapalny przechodzi w postać nawrotową lub przewlekłą. Komplikacje, jakie mogą wystąpić, to między innymi: obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zrosty tylne, zmętnienie ciała szklistego, zaćma, rewaskularyzacja naczyńki, podwyższenie ciśnienia śródgałkowego. Zaostrzenia mogą być obserwowane nawet po 10 latach od początku choroby [10, 11]. Pacjent musi być regularnie co trzy miesiące kontrolowany w poradni okulistycznej.

## PODSUMOWANIE

Heterogenność kliniczna oraz faktyczna rzadkość występowania to powody pozwalające zaliczyć zespół TINU do chorób rzadkich, nastrożających trudności diagnostycznych. Zaostrzenia choroby, utrzymywanie się przewlekłego zapalenia błony naczyniowej oczu mogą być niedoszacowane z powodu krótkiego okresu obserwacyjnego większości opisywanych przypadków. Zrozumienie patofizjologii pozwoli zintensyfikować leczenie włącznie z zastosowaniem terapii biologicznej.

## ABSTRACT

Tubulointerstitial nephritis and uveitis is a rare autoimmune disease characterized by a combination of acute tubulointerstitial nephritis and uveitis. Over 300 cases have been reported in the literature till now. However, it is deemed to be an under-recognised disorder and the true incidence may be higher. This syndrome was first described in 1975 by Dobrien and colleagues reporting two women. The diagnostic process still can be confusing, as the symp-

toms occur randomly and vary. As a rare disease treatment is not standardised. During the active phase, both ocular inflammation and renal function well respond to corticosteroid treatment. Controlling the eye disease can be more challenging.

The study presents the case of an 11.5-year-old boy with symptoms of tubulointerstitial nephritis preceded by uveitis in both eyes.

**Rheumatol. Forum 2021, vol. 7, No. 3: 138–142**

**Key words: tubulointerstitial nephritis; uveitis; TINU syndrome; Dobrin syndrome**

1. Jahnukainen T, Saarela V, Arikoski P, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in children: a prospective multicenter study. *Ophthalmology*. 2013; 120(7): 1476–1481, doi: [10.1016/j.ophtha.2012.12.039](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.12.039), indexed in Pubmed: [23511116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23511116/).
2. Dobrin RS, Vernier RL, Fish AL. Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis. A new syndrome. *Am J Med*. 1975; 59(3): 325–333, doi: [10.1016/0002-9343\(75\)90390-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(75)90390-3), indexed in Pubmed: [1163543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1163543/).
3. Amaro D, Carreño E, Steeples L, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a review. *British Journal of Ophthalmology*. 2019; 104(6): 742–747, doi: [10.1136/bjophthalmol-2019-314926](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314926).
4. 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(1): 128, doi: [10.1186/s13023-017-0677-2](https://doi.org/10.1186/s13023-017-0677-2), indexed in Pubmed: [28709457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28709457/).
5. Timmermans SA, Huitema JJ, Wirtz JJ. Keep an eye out for tubule-interstitial nephritis. *Neth J Med*. 2013; 71(10): 523–525.
6. Tan Y, Yu F, Qu Z, et al. Modified C-reactive protein might be a target autoantigen of TINU syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(1): 93–100, doi: [10.2215/CJN.09051209](https://doi.org/10.2215/CJN.09051209), indexed in Pubmed: [20813859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20813859/).
7. Jakuszeko K, Krajewska M, Hałoń A, et al. Pathogenic role of antibodies against monomeric C-reactive protein in tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Intern Med J*. 2014; 44(8): 809–812, doi: [10.1111/imj.12501](https://doi.org/10.1111/imj.12501), indexed in Pubmed: [25081046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25081046/).
8. Mandeville J, Levinson R, Holland G. The Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome. *Survey of Ophthalmology*. 2001; 46(3): 195–208, doi: [10.1016/s0039-6257\(01\)00261-2](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(01)00261-2).
9. Tan Y, Yu F, Zhao MH. Autoimmunity of patients with TINU syndrome. *Hong Kong Journal of Nephrology*. 2011; 13(2): 46–50, doi: [10.1016/j.hkjin.2011.09.006](https://doi.org/10.1016/j.hkjin.2011.09.006).
10. Thomassen VH, Ring T, Thaarup J, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a case report and review of the literature. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87(6): 676–679, doi: [10.1111/j.1755-3768.2008.01302.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01302.x), indexed in Pubmed: [18700885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18700885/).
11. Lava S, Bucher O, Bucher B, et al. Development of uveitis during systemic corticosteroid therapy in TINU syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2011; 26(7): 1177–1178, doi: [10.1007/s00467-011-1853-6](https://doi.org/10.1007/s00467-011-1853-6).