

‘Göz’den Kaçabilecek Bir Böbrek Yetmezliği Nedeni: TİNU Sendromu

A Reason of Renal Failure That can be Overlooked: TINU Syndrome

ÖZ

Tübülointerstisyel nefrit ve üveit sendromu (TİNU) akut tübülointerstisyel nefrit ve üveitin kombinasyonu ile karakterizedir. Otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Şu anda literatürde tanımlanmış 200 civarı olgu bulunmaktadır. Hastalık sıklıkla genç kadınlar ve adolesanlarda görülmesine rağmen yetişkin ve ileri yaşlarda da ortaya çıkabilir. Bu olgu sunumunda hastanemizdeki tedavi gören iki ayrı tübülointerstisyel nefrit ve üveit sendromlu hasta anlatılmaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Tübülointerstisyel nefrit, Üveit, Otoimmün

ABSTRACT

Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome is characterized by a combination of acute tubulointerstitial nephritis and uveitis. It is thought to be an autoimmune disease. Currently, 200 cases have been described in the literature. Most patients with this syndrome are young women and adolescents although it may occur in adults and older patients. In this report, we describe two patients with the TINU syndrome who were followed-up at our hospital.

KEY WORDS: Tubulointerstitial nephritis, Uveitis, Autoimmune

GİRİŞ

Böbrek hastalarında görme problemleri kliniğe eşlik edebilir. Üveit en sık saptanan patolojilerdendir. Tübülointerstisyel nefrit (TİN) farklı nedenlerle oluşabilen ve akut ya da kronik böbrek yetmezliğine yol açabilen klinikopatolojik bir durumdur. Etiyolojide ilaçlar, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar suçlanmaktadır (1). Üveit ve TİN birlikteliği TİNU sendromu olarak isimlendirilmektedir. Üveit ve TİN birlikteliği ayrıca Sarkoidoz, Sjögren sendromu, Behçet ve Wegener granülomatozis gibi hastalıklarda da görülebilir. TİNU sendromu patogenezi net olarak bilinmeyip otoimmün olduğu düşünülmektedir (2). Genellikle genç, kadın hastalarda görülmektedir. Göz bulguları böbrek yetmezliğinden önce ya da eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir (3). Tedavisinde topikal steroidler ve sistemik steroid tedavisi önerilmektedir. Kliniğimize

böbrek yetmezliği nedeniyle başvuran ve TİNU sendromu saptanan iki olguyu nadir görülmesi düşünülmeyen taktirde atlatabilmesi nedeniyle literatür bilgisi eşliğinde sunuyoruz.

OLGU 1

48 yaşındaki kadın hasta 2 aydır var olan bulantı yakınmasıyla gittiği merkezde yapılan tetkiklerinde kreatinin değerinin 3 mg/dl saptanması üzerine kliniğimize başvurdu. Daha önceki kreatinin değeri bilinmeyen hastanın yapılan tetkiklerinde; tam idrar analizinde hematürisi yoktu, 24 saatlik idrar örneğinde 600 mg/gün proteinüri saptandı. Renal ultrasonografide her iki böbrek boyutu normalden büyük, bilateral böbrek parankiminde grade 2 ekojenite artışı saptandı. Hastanın yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonu veya ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktaydı. Hasta detaylı olarak sorgulandığında 2 aydır var olan bulanık

Gülşah AYDIN¹
Elif İNANÇ¹
Betül GÜZEL¹
Ferhat KESLER¹
Suna AKDAĞ¹
Didem DEMİRCİOĞLU¹
Tuğba YILMAZ¹
Sevgi BAKARIŞ²
Ayşegül ÇÖMEZ³
Can HÜZMELİ⁴
Orçun ALTUNÖREN¹
Özkan GÜNGÖR¹

- 1 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
- 2 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
- 3 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
- 4 Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye



Geliş Tarihi : 13.04.2016

Kabul Tarihi : 23.04.2016

Yazışma Adresi:

Özkan GÜNGÖR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,
 Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı,
 Kahramanmaraş, Türkiye

Tel : +90 506 664 80 54

E-posta : ozkan.gungor@yahoo.com

görme ve gözlerde batma şikayeti tariflediğinden göz hastalıkları bölümüne konsülte edildi. Bilateral anterior üveit tesbit edilerek topikal steroid damla önerildi. Üveit ve böbrek yetmezliği olan hastada Sarkoidoz, Wegener granülomatozis ve TİNU sendromu olabileceği düşünülerek ileri tetkik edildi. Akciğer grafisi ve toraks tomografisi normaldi. Serum anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeyi normal olarak geldi. Sitoplazmik anti-nötrofil sitoplazmik antikor (c-ANCA) ve perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) negatifti. Hastaya tanı amaçlı renal biyopsi yapıldı. İntertisyumda yama tarzında dağılım gösteren lenfosit, plazmosit baskınlığında arada dağınık nötrofil ve eozinofil lökosit de içeren enflamatuvar hücre infiltrasyonu görüldü. Hastaya TİNU sendromu tanısı konulup 48 mg/gün steroid tedavisi başlandı. 2. ay sonunda kreatinin değeri 1,2 olan hastanın izlemi devam etmektedir.

OLGU 2

39 yaşındaki erkek hasta halsizlik ve baş dönmesi yakınmasıyla gittiği merkezde yapılan tetkiklerinde kreatinin değerinin 5,4 mg/dl saptanması üzerine kliniğimize başvurdu. Yapılan tetkiklerde tam idrar analizinde hematürisi yoktu, 24 saatlik idrar örneğinde 1200 mg/gün proteinüri saptandı. Renal ultrasonografide her iki böbrek boyutu normal olarak saptandı. Bulanık görme ve gözlerde batma şikayeti nedeniyle göz hastalıkları tarafından değerlendirildi ve bilateral anterior üveit tesbit edildi. Sarkoidoz ve Wegener granülomatozis açısından yapılan tetkikleri negatif olarak sonuçlandı. Hastaya tanı amaçlı renal biyopsi yapıldı. İntertisyumda yama tarzında peritübüler, periglomerüler ve perikapiller lenfosit ve plazmositten oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu görüldü. Hastaya TİNU sendromu tanısı konulup 64 mg/gün steroid tedavisi başlandı. 2. ay sonunda kreatinin değeri 1,1 olan hastanın izlemi devam etmektedir.

TARTIŞMA

Böbrek yetmezliği nedeniyle kliniğimize yatırılan iki hastada etiyolojik nedeni araştırırken detaylı sorgulama sonrasında hastaların görme problemlerinin de olduğunu tesbit ettik ve muayene sonrası üveit atağı geçirdiklerini saptadık. Böbrek biyopsisinde tübülointerstisyel nefrit saptanan iki hastaya TİNU sendromu tanısı koyduk.

İlk olarak 1975 yılında Dobrin ve ark. üveit ile akut interstisyel nefritin birlikte görüldüğü bu hastalığı bildirmiş (4) ancak Vanhaesebrouck 1985 yılında hastalığa TİNU sendromu adını vermiştir (5). Nadir bir hastalık olup günümüze kadar yaklaşık 200 olgu bildirilmiştir. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Böbrek tübül hücreleri ve silier cisim epiteli üzerinde çapraz reaksiyon gösteren antijenlerin rol oynadığı otoimmün bir sürecin sorumlu olduğu düşünülmektedir (6). Yaklaşık 10 yıl önce Wakaki ve ark. 13 yaşındaki bir hastanın serumunda 125 kilodaltonluk böbrek proteinlerine karşı gelişen IgG türünde antikorlar saptamışlardır (7). Shimazaki ve ark. TİNU sendromlu hastaların böbrek ve retinasında 125

kilodaltonluk bir antijen saptamış ancak bunları aynı molekül olup olmadığı netlik kazanmamıştır (8). Hipertroidi ve Romatoid artrit gibi bazı otoimmün hastalıklar ile birlikteliğin tesadüfi veya nedensel olup olmadığı da tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Deri testlerine karşı anerji, interleukin-2, tümör nekrozis faktör gibi sitokinlerin sekresyonlarının azalması ve aktif T-hücreleri tarafından böbreğin infiltrasyonu patogeneze hücrel immünitenin, hipergamaglobulinemi, hipokomplementemi, plazma hücre infiltrasyonu ise humoral immünitenin patogeneze rolü olduğunu düşündürmüştür (9,10). Bazı enfeksiyon ajanlarının da (Epstein-barr virüsü, herpes virusü ve chlamydia trachomatis gibi) patogeneze rolü olabilir. Hastalık patogenezinde genetik yatkınlığın rolü araştırılmıştır. Levinson ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada 18 TİNU sendromlu olgunun 13 ünde HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 genlerinin mevcut olduğu görülmüştür (11).

Klinik tablo değişkenlik gösterebilir; ateş, kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık gibi non spesifik semptomlar bazı hastalarda bulunabilir. Üveit ve interstisyel nefritin eş zamanlı başlaması olguların %15 lik bir kısmında görülür. %65'inde önce göz bulguları, sonrasında nefrit gelişir (12). Bizim iki olgumuzda da yakın zamanda yapılmış laboratuvar tetkikleri olmayıp, böbrek fonksiyon bozukluğunun ne zaman gelişmeye başladığı bilinmemektedir ancak görme probleminin yaklaşık 2 aydır olduğu öğrenildi. Dolayısıyla göz ve böbrek tutulumunun birlikte başlamış olabileceği düşünüldü. Göz tutulumu %80 anterior üveit şeklindedir ancak posterior ya da panüveit de görülebilir. Üveit genellikle bilateraldir, tedavisinde topikal kortikosteroidler ve uzun etkili sikloplejikler etkili olmaktadır. Her iki olgumuzda da topikal kortikosteroid tedavisi ile olumlu sonuçlar alındı. Bu hastalarda %40 oranında üveit tekrarlayabilir bu nedenle hastalara periyodik oftalmolojik muayene önerilmesi gerekir.

Böbrek tutulumu steril püri, hematüri, subnefrotik proteinüri ve kreatinin klirensinde azalma ile karakterizedir. Tübüler disfonksiyon bulgularından poliüri, noktüri, glikozüri ve fosfatüri görülebilir (13). Bizim olgularımızda hematüri ve glikozüri olmayıp, subnefrotik proteinüri ve kreatinin yüksekliği mevcuttu. Böbrek biyopsisinde tübülointerstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu (lenfosit, plazma hücresi) ve ödem görülür. Glomerül ve vasküler yapılar genellikle korunur. İmmünfloresan inceleme nonspesifiktir. Bizim iki hastamızda da tipik böbrek biyopsi bulguları görüldü.

TİNU sendromunun değerlendirilmesinde laboratuvar testleri tipik değildir. Anemi, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-Reaktif protein yüksekliği ile idrarda β -2 mikroglobulin artışı görülebilir. Kase ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada Krebs Von Den Lunge-6 (KL-6) glikoproteininin TİNU sendromlu olgularda anlamlı yüksek olduğu belirtilmiştir (14). Goda ve ark. nin yapmış olduğu bir çalışmada TİNU sendromlu 11/12 hastada (%91,7), idrar β 2mikroglobulin değerlerinin üst sınırından 10 kat daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (15). Bu iki belirteç

Tablo I: TİNU sendromu tanı kriterleri.

Kesin TİNU sendromu	Klinik(*komple kriterler) ve histolojik olarak akut interstisyel nefrit(AİN) ve tipik üveit
Muhtemel TİNU sendromu	Histolojik olarak AİN ve atipik üveit ya da klinik (inkomplet kriterler) AİN ve tipik üveit
Olası TİNU sendromu	Klinik (inkomplet kriterler) AİN ve atipik üveit

*Akut interstisyel nefrit için klinik kriterler:

1) Anormal renal fonksiyon

2) Anormal idrar bulguları

Son iki hafta ya da daha uzun süre olan sistemik hastalık bulguları varlığı.

ileride yararlı olabilir ancak; klinik pratikte kullanımlarını desteklemek için duyarlılık ya da özgüllük ile ilgili, henüz yeterli veri mevcut değildir.

Göz ve böbrek hastalığı bulguları olan her kişide TİNU sendromu akla getirilmeli ancak ayırıcı tanıya gidilmelidir. Sjögren sendromu, Sarkoidoz, Behçet hastalığı, Tüberküloz, Toksoplazmozis ve Wegener granülomatozis bunların başlıcalarıdır. O yüzden bu hastalarda ayırıcı tanıya gidilirken akciğer grafisi ve/veya tomografisi, serum ACE düzeyi, solunum fonksiyon testleri, p ve c-ANCA düzeyleri, tükürük bezi biyopsisi gibi laboratuvar tetkiklerinden yararlanmak gerekir. Mandeville ve ark. TİNU sendromu için tanı kriterleri geliştirmişlerdir (Tablo I) (16). Bizim iki hastamızda da diğer sistemik hastalıkların ayırıcı tanısı için ve laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeler kullanılarak dışlamaya gidilmiştir.

TİNU sendromunun tedavisi netlik kazanmamıştır. Göz bulguları için topikal steroidler ve sikloplejik ajanlar rutin önerilirken böbrek tutulumu tedavisi için net bir tavsiye yoktur. Takemura ve ark.nın çalışmasında kreatinin klirensi 70 ml/dk altında olan 10 hasta tedavisiz takip edilmiş ve 1 yıl içinde bütün hastalarda tam düzelme görülmüştür (17). Spontan iyileşme çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülürken, erişkinlerde son dönem böbrek yetmezliği gelişimini önlemek için steroid kullanımının gerektiği önerilmektedir. 1 mg/kg/gün prednizolon tedavisi 6-8 hafta kadar verilir sonra doz azaltımına gidilmeli ve 1 yıl içerisinde kesilmelidir. Oral prednizolon tedavisine genellikle iyi yanıt alınır, her iki olgumuza da tanı konulur konulmaz oral prednizolon tedavisi başlandı. 2. ay sonraki poliklinik kontrolünde kreatinin değeri normale yaklaştı. TİNU sendromlu olgularda mikofenolat mofetil kullanımına ait veriler de bulunmaktadır (18).

Sonuç olarak böbrek yetmezliği nedeniyle tetkik edilen hastaların mutlaka göz hastalığını işaret edebilecek bulgular açısından (yanma, batma, bulanık görme gibi) detaylı olarak sorgulanması, bunların önemsenmesi, göz muayenelerinin yaptırılması, etiyolojide nadir de olsa yer alabilecek TİNU sendromu gibi bir hastalık açısından yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Rodríguez-Iturbe B, García García G: The role of tubulointerstitial inflammation in the progression of chronic renal failure. *Nephron Clin Pract* 2010;116:c81-88
2. Mackensen F, Billing H: Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:525-531
3. Levinson RD. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48:51-9
4. 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;59:325-333
5. Vanhaesebrouck P, Carton D, De Bel C, Praet M, Proesmans W: Acute tubulo-interstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU syndrome). *Nephron* 1985;40:418-422
6. Catalano C, Harris PE, Enia G, Postorino M, Martorano C, Maggiore Q: Acute interstitial nephritis associated with uveitis and primary hypoparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1989;14:317-318
7. Wakaki H, Sakamoto H, Awazu M: Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome with autoantibody directed to renal tubular cells. *Pediatrics* 2001;107:1443-1446
8. Shimazaki K, Jirawuthiworavong GV, Nguyen EV, Awazu M, Levinson RD, Gordon LK: Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome: A case with an autoimmune reactivity against retinal and renal antigens. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16:51-53
9. Yoshioka K, Takemura T, Kanasaki M, Akano N, Maki S: Acute interstitial nephritis and uveitis syndrome: Activated immune cell infiltration in the kidney. *Pediatr Nephrol* 1991;5:232-234
10. Abed L, Merouani A, Haddad E, Benoit G, Oligny LL, Sartelet H: Presence of autoantibodies against tubular and uveal cells in a patient with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1452-1455
11. Levinson RD, Park MS, Ridders SM, Reed EF, Smith JR, Martin TM, Rosenbaum JT, Foster CS, Sherman MD, Holland GN: Strong associations between specific HLA-DQ and HLA-DR alleles and the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:653-657
12. Levinson RD, Mandeville JT, Holland GN, Rosenbaum JT: Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome: Recognizing the importance of an uncommon disease. *Am J Ophthalmol* 2000;129:798-799

13. Igarashi T, Kawato H, Kamoshita S, Nosaka K, Seiya K, Hayakawa H: Acute tubulointerstitial nephritis with uveitis syndrome presenting as multiple tubular dysfunction including Fanconi's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992;6:547-549
14. Kase S, Kitaichi N, Namba K, Miyazaki A, Yoshida K, Ishikura K, Ikeda M, Nakashima T, Ohno S: Elevation of serum Krebs von den Lunge-6 levels in patients with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006;48:935-941
15. Goda C, Kotake S, Ichiishi A, Namba K, Kitaichi N, Ohno S: Clinical features in tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Am J Ophthalmol* 2005;140:637-641
16. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN: The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;46:195-208
17. Takemura T, Okada M, Hino S, Fukushima K, Yamamoto S, Miyazato H, Maruyama K, Yoshioka K: Course and outcome of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1016-1021
18. Filler G, Hansen M, LeBlanc C, Lepage N, Franke D, Mai I, Feber J: Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:445-449