






# Tübülointerstisyel Nefrit ve Üveit Sendromu: Nadir Görülen Bir Olgu Sunumu

## Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome: A Rare Case Report

-  Muhammed BATUR<sup>a</sup>,  
 Ahmet Serkan ALTAŞ<sup>a</sup>,  
 Yasemin SOYORAL<sup>b</sup>,  
 Serek TEKİN<sup>a</sup>,  
 Erbil SEVEN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları ABD,  
<sup>b</sup>İç Hastalıkları ABD,  
 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
 Tıp Fakültesi,  
 Van, TÜRKİYE

Received: 30 Sep 2018  
 Received in revised form: 02 Feb 2019  
 Accepted: 04 Feb 2019  
 Available online: 19 Feb 2019

Correspondence:  
 Ahmet Serkan ALTAŞ  
 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
 Tıp Fakültesi,  
 Göz Hastalıkları ABD, Van,  
 TÜRKİYE/TURKEY  
 s\_atlas21@hotmail.com

Bu çalışma, TOD 52. Ulusal Kongresi  
 (13-18 Kasım 2018, Antalya)'nde  
 poster olarak sunulmuştur.

**ÖZET** Tübülointerstisyel nefrit ve üveit (TINU) sendromu, akut tübülointerstisyel nefrit (TIN)'in nadir görülen bir alt kümesidir. Genellikle benign seyirli TIN ve relapslar ile birlikte seyreden üveit kliniği ile karakterize bir sendromdur. Üveit tübülointerstisyel nefritten önce oluşabilmekte veya renal semptomlar hastanın farkında olmadığı kadar hafif düzeyde olabilmektedir. Bu nedenle, oftalmolojik değerlendirme TINU sendromlu hastaların erken tanısında önemli bir rol oynamaktadır. TIN kendi kendini sınırlama eğilimi gösterirken, üveit nöksleri ilk üveit atağından daha şiddetli olma eğilimindedir. Bu nedenle hasta dikkatlice muayene edilmelidir. Tedavisinin daha uzun süreli olması ve sistemik steroid tedavisinden yarar görmesi nedeni ile dirençli üveit olgularında mutlak ayırıcı tanılar içinde yer almalıdır. Bu çalışmada, TIN sonrasında ortaya çıkan üveit tablosu ile tanımladığımız 67 yaşındaki TINU sendromlu kadın olguya, kortikosteroid tedavisi başlandı. Tedavi sonrası takip eden bir yıl boyunca böbrek fonksiyon testleri normal aralıkta seyretti ve bu süre boyunca üveit atağı izlenmedi. Bu süre zarfında olgunun her iki gözüne katarakt ameliyatı yapıldı ve herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

**Anahtar Kelimeler:** TINU; tübülointerstisyel nefrit; üveit; steroid

**ABSTRACT** Tubulointerstitial nephritis uveitis (TINU) syndrome is a rare subset of acute tubulointerstitial nephritis (TIN). It is a syndrome characterized by a uveitis clinic generally with benign vascular TIN and relapses. Uveitis may occur prior to tubulointerstitial nephritis, or renal symptoms may be as mild as the patient is unaware. Therefore, ophthalmologic evaluation plays an important role in the early diagnosis of TINU syndrome. Tubulointerstitial nephritis tends to self-limit, whereas uveitis relapses tend to be more severe than first uveitis attack. Therefore, the patient should be carefully examined by the ophthalmologist. Because of the longer duration of treatment and benefit from systemic steroid treatment, it should be included in the differential diagnosis of resistant uveitis cases. In this case report, corticosteroid treatment was started 67 year old woman patient presented with TINU syndrome which we identified with a uveitis clinical picture after TIN. During the following one years after the treatment, renal function tests remained within normal range and no uveitis attack was observed. During this period, cataract surgery was performed in both eyes of the patient and no complication was observed.

**Keywords:** TINU; tubulointerstitial nephritis; uveitis; steroid

Tübülointerstisyel nefrit ve üveit (TINU) sendromu, genellikle benign seyirli tübülointerstisyel nefrit (TIN) ve relapslar ile birlikte seyreden üveit kliniği ile karakterizedir. İlk kez Dobrin ve ark. tarafından 1975 yılında bu sendrom tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Mandeville ve ark. tarafından 2001 yılında yayımlanan kapsamlı bir çalışmada, dünyada bildirilmiş 133 vaka saptanmış ve bu sendrom için tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir.<sup>2</sup> Bir hastada interstisyel nefrit veya üveit oluşturabilen diğer sistemik hastalık-

ların yokluğunda TIN ve üveit görülmesi ile tanı konulduğundan bir dışlama tanısı olarak kabul edilmiştir.

TINU oldukça nadir görülen bir sendromdur ve tahmini prevalansı tüm yaş populasyonları için %0,1-2 aralığında değişmekle birlikte, pediatrik popülasyonda %2,3'e kadar çıkmaktadır.<sup>3</sup> Bununla birlikte, yeterli güvenilir kaynak olmadığından tam sıklığı net olarak bilinmemektedir. TINU özellikle adolesan ve genç kadınlarda daha sık görülmektedir.

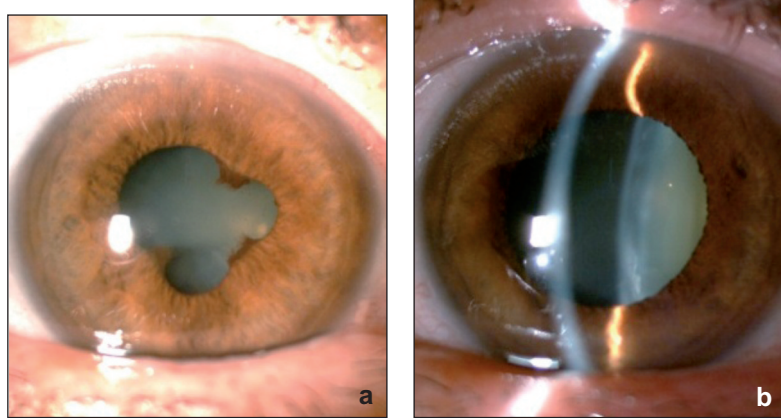
Bu çalışmada, TIN kliniğinden 1,5 ay sonra ortaya çıkan üveit atağı sonrasında TINU tanısı konulan ve steroid tedavisinden anlamlı yarar gören kadın olgunun sunulması amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

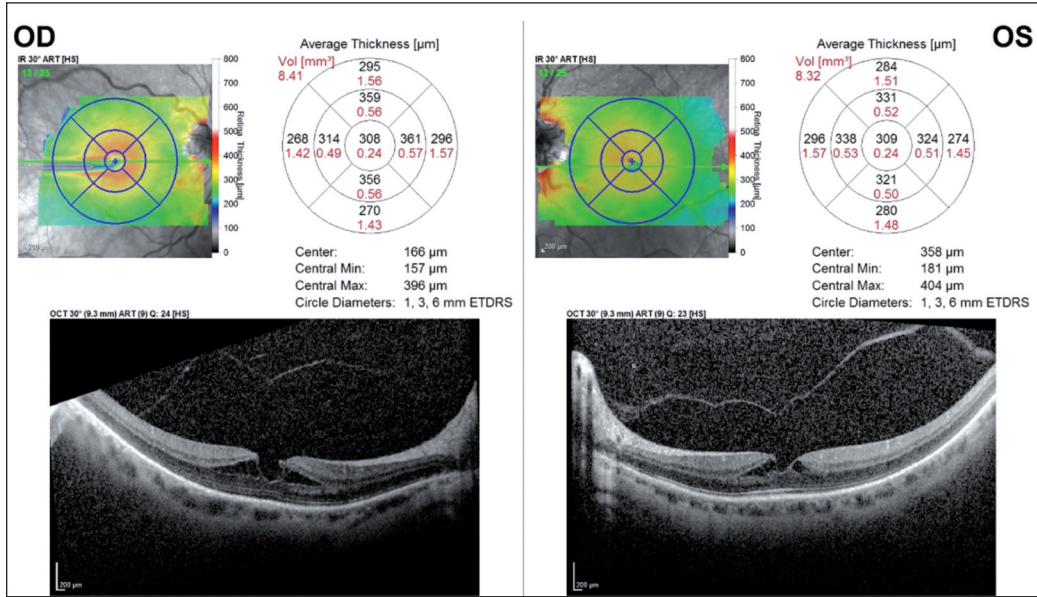
Altmış yedi yaşındaki kadın olgu, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalına 1,5 aydır iki gözde bulanık görme ve kızarıklık şikâyetleri ile başvurdu. Olgunun anamnezinde Tıp 2 diabetes mellitus olduğu, 3 ay önce TIN tanısı aldığı ve bu nedenle ilaçsız takip edildiği öğrenildi. Yapılan göz muayenesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) sağda 0,1 ve solda 1,5 m'den parmak sayma olarak alındı. Otofrefraktometre değerleri sağda -7,00 (-1,00x95), solda -4,00 (-2,25x105) idi. Ön segment muayenesinde sağda ön kamarada 2+ reaksiyon, posterior sineşi, ince keratik presipitatlar ve nükleer skleroz izlendi (Resim 1a). Solda ön kamarada 2+ reaksiyon, pos-

terior sineşi, ince keratik presipitatlar, nükleer skleroz, hafif arka subkapsüler ve kortikal katarakt izlendi (Resim 1b). Her iki gözde de vitritis izlenmedi. Göz içi basıncı bilateral 10 mmHg olarak ölçüldü (Aplanasyon tonometri). Fundus muayenesinde her iki gözde foveada pigmenter değişiklikler izlendi, ancak herhangi bir posterior üveit bulgusu saptanmadı. Çekilen optik koherens tomografi (OKT)'sinde bilateral vitreomakuler traksiyon ve makülada lameller hole mevcuttu (Şekil 1). Olgu kliniğimize yatırılarak topikal prednizolon damla (Pred-Forte, Allergan, İrlanda) saat başı bir damla, siklopentolat damla (Sikloplejin, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş. Türkiye) günde üç kere bir damla başlandı. TIN için nefroloji ana bilim dalına ve üveit sebeplerinin araştırılması için romatoloji, göğüs hastalıkları ve dermatoloji ana bilim dallarına danışıldı ve detaylı tetkikleri yapıldı.

Yapılan tetkiklerde hemoglobün 11,3 g/dL (normal değer 11-18 g/dL), beyaz kan hücresi: 5,9 mm<sup>3</sup> (normal değer 4-11 mm<sup>3</sup>) idi. Biyokimyasal incelemede kan üre azotu [blood urea nitrogen (BUN)]: 36 mg/dL ve serum kreatinin değerleri 3,02 mg/dL (normal değer 0,7-1,3 mg/dL) saptandı. Plazma  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeyi 12,47 mg/L (normal değer 0,97-2,64 mg/L) ve üriner  $\beta$ 2-MG 1996  $\mu$ g/l (normal değer 0-200  $\mu$ g/L) ve C3 düşüklüğü (0,686 g/L) bulundu. Anti-streptolizin titresi, anti-nükleer antikor, anti-nötrofil sitoplazmik antikor, çift zincirli (ds) DNA, anti-RNP antikor, anti-Sm antikor, anti SSA/SSB antikorları negatif idi. Tam idrar incelemesinde mikroskopik hematüri ve hafif protei-



RESİM 1: a) Sağ göz ön segment görüntüsü; b) Sol göz ön segment görüntüsü.



ŞEKİL 1: Sağ ve sol gözün OKT görüntüsü.

nüri (535,68 mg/gün) olduğu görüldü. Olgunun 24 saatlik idrar incelemesinde; kreatinin 35,86 mg/dL, protein 598,92 mg/gün, sodyum 40 mmol/L idi. Glomerüler filtrasyon hızı değeri 16,26 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, kreatinin klirensi 15,93 mL/dk bulundu.

Yapılan muayene, tetkik ve incelemelere göre ve danışılan bölümlerden alınan değerlendirmelere göre olası diğer tanılar dışlandı ve olguya TINU sendromu teşhisi kondu. Sistemik prednizolon tedavisinin olası yan etkileri için ilgili birimlere danışıldı. Olguya intravenöz 1 mg/kg dozunda metilprednizolon tedavisi başlandı. Tedavinin üçüncü gününde kreatinin değeri 1,99 mg/dL'ye, BUN değeri 35,98 mg/dL'ye gerileyen ve göz bulgularında iyileşme gözlenen olgu, nefroloji kliniği ile birlikte takibe alındı. Metilprednizolon tedavisine devam edilen olgunun 10. gününde kreatinin değeri 1,53 mg/dL'ye geriledi. Olgunun steroid tedavisi basamaklı şekilde azaltıldı ve 16 mg/gün dozunda toplam 3 ay devam edildi. Olgunun sağ gözüne katarakt ameliyatı (fakoemülsifikasyon) ve göz içi lens yerleştirilmesi yapıldı. Herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Taburculuk sonrası üçüncü ay kontrolünde kreatinin değeri 1,14 mg/dL, BUN 20,1 mg/dL idi. Ayrıca, göz muayenesinde EDGK sağda 0,3, solda 1,5 m'den parmak sayma idi. Biyomikroskopik muayenede; sağda ön kamara sakin, kornea saydam idi ve psödo-faki iz-

lendi; solda ön kamara sakin, katarakt ve posterior sineşi izlendi. Fundus muayenesinde her iki gözde foveada pigmenter değişiklik izlendi. OKT incelemesinde tedavi öncesi ile aynı bulgular mevcuttu. Sol göze katarakt ameliyatı planlandı. Olgunun ilk başvurusundan 9 ay sonra sol gözüne katarakt ameliyatı ve göz içi lens yerleştirilmesi yapıldı. Herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Ameliyat sonrası yapılan muayenede EDGK sağda 0,3, solda 0,3 idi. Biyomikroskopik muayenede sağda ön kamara sakin, kornea saydam idi ve psödo-faki izlendi; solda intraoküler lens santralize ön kamarada +2 hücre izlendi. Postoperatif 3. ay kontrolünde görme keskinliği bilateral 0,3 alındı. Bilateral aktif üveit bulgusuna rastlanmadı.

## TARTIŞMA

TINU sendromu, ilk kez Dobrin ve ark. tarafından tanımlanmasının ardından, dünya çapında, çoğunlukla oftalmoloji ve pediatrik tıp literatüründe bulunan 200'den fazla vaka rapor edilmiştir. Ortalama hasta yaşı 15 (dağılım 9-74 yıl) olup, kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.<sup>4</sup>

Klinik tablo, Mandeville ve ark. tarafından kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir.<sup>2</sup> Hastalıkta en yaygın görülen başlangıç belirtileri; ateş, kilo kaybı,

yorgunluk ve hâlsizliktir. Diğer sistemik semptomlar; anoreksi, karın veya yan ağrısı, artraljiler, miyaljiler ve baş ağrısıdır. Lenfadenopati, döküntü, yüzde ödem ve boğaz ağrısı hastaların %1'inden azında görülmektedir.<sup>5</sup> TIN, hastaların %65'inde üveitten önce olmakla birlikte, %21'inde göz bulgularını izlemekte ve %15'inde üveit ile eş zamanlı gelişmektedir. Olgumuzda da üveit öncesi TIN tanısı mevcuttu. Renal patolojik bulgular; steril piyüri (%55), mikroskopik hematüri (%42), noktüri ve poliüri (%8), nefritik düzeyde proteinüri, glikozüri ve renal fonksiyon bozukluğu gibi defektleri içermektedir. Serum kreatinin miktarı, hastaların yaklaşık %90'ında anormaldir ve %64'ünde kreatinin 2 mg/dL'den daha yüksektir. Oküler bakıda hastaların %80'inde anterior üveit saptanmakla birlikte, posterior veya panüveit olarak da ortaya çıkabilmektedir.<sup>6</sup> En sık görülen göz semptomları göz ağrısı ve kızarıklık (%77)'tir ve görme bozukluğu genellikle posterior üveit varlığında sadece %20'sinde görülmektedir.

TINU sendromunun etiyojisi net olarak bilinmemektedir. Patogenezi T-hücre aracılı ve humoral immünitenin rol oynadığı kabul edilmektedir. TINU sendromunda yüksek serum immünglobulin-G (IgG) seviyeleri ve hipergamaglobulinemi izlenmesi bu patogenezi desteklemektedir. Ying Tan ve ark., TINU sendromlu hastalarda patogenezi uveal ve renal dokulardaki modifiye C-reaktif proteinine karşı gelişen IgG'nin sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Mandeville ve ark.'nın yaptığı çalışmada, TINU sendromu olan hastalarda farklı tiplerde insan lökosit antijenleri varlığı izlenmiştir.<sup>2,7</sup>

Üveit, sistemik semptomların başlamasının iki ay öncesinde veya bir yıl sonrasına kadar ortaya çıkabilmektedir. Üveit, hastaların yaklaşık yarısında tekrarlayabilmekte ve rekürrens ilk ataktan iki yıl sonrasına kadar ortaya çıkabilmektedir, ancak genellikle steroid tedavisinin bırakılmasından sonraki ilk üç ay içinde tekrarlamaktadır. Genel olarak oküler hastalık seyri böbrek hastalığından bağımsızdır. Birkaç hastanın sürekli hafif derecede böbrek yetmezliğine sahip olduğu bildirilmiş olup, nadiren ciddi düzeyde böbrek yetmezliğine gidiş olduğu bildirilmiştir.<sup>8,9</sup>

TINU sendromunun tanısı üveit varlığında ve hem üveit hem de TIN'ye neden olabilen diğer hastalık durumlarının yokluğunda akut interstisyel nefrit bulgularına dayanarak konulan bir dışlama tanısıdır. Mandeville ve ark., TINU sendromu için tanı ölçütleri önermişlerdir. Oküler anormalliklerle birlikte akut interstisyel nefriti gösterebilen hastalıklar, TINU sendromunun ayırıcı tanısında düşünülmelidir ve bu hastalıklar arasında Sjögren sendromu, sarkoidoz, tüberküloz ve toksoplazmoz mutlaka düşünülmelidir.<sup>2,6,10</sup>

Ayrıca,  $\beta$ 2 mikroglobulin ve Krebs von den Lunge-6 (KL-6) proteininin TINU sendromunda kullanılabilecek iki tanısallı belirteç olduğu bildirilmiştir. İnterstisyel nefritin bir belirteci olan idrar  $\beta$ 2 mikroglobulin seviyesi neredeyse tüm hastalarda belirgin şekilde yüksek saptanmıştır. Böbrek biyopsisinin uygun olmadığı durumlarda yararlı olabilmektedir. TINU sendromlu hastaların tanı ve takibinde serum KL-6 düzeylerinin akut TIN tablosunun diğer klinik durumlardan ayırımında kullanılabileceği düşünülmektedir.<sup>6</sup> Olgumuzda  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeyi yüksek bulunmuştur.

TINU sendromunda akut TIN tablosu spontan olarak düzelebilmektedir. Sistemik kortikosteroidler kalıcı veya ilerleyici böbrek yetmezliği olan hastalar için saklı tutulmalıdır. Steroid tedavisini plasebo ile karşılaştıran veya prosedürün optimum doz ve süresine değinen prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır. TINU sendromunun komponenti olan üveitin tedavisi genellikle daha uzun süreli ve zahmetli olmaktadır. Uygun dozlarda uygulanan sistemik kortikosteroid tedavisine yetersiz yanıt alınan hastalarda, sistemik toksisitenin azaltılması için azatioprin, metotreksat, siklosporin ve mikofenolat mofetil gibi immün modülatör ve kemoterapötik ajanlar kullanılabilmektedir.<sup>11,12</sup>

Sonuç olarak; TINU sendromu, özellikle tekrarlayan üveit atakları ile kliniğe başvuran, daha önceden böbrek fonksiyon bozukluğu tarifleyen hastalarda akla gelmelidir. Tedavisinin daha uzun süreli olması ve sistemik steroid tedavisinden yarar görmesi nedeni ile dirençli üveit hastalarında mutlaka ayırıcı tanılar içinde yer alması gerekmektedir.

**Finansal Kaynak**

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

**Çıkar Çatışması**

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite

üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

**Yazar Katkıları**

**Fikir/Kavram:** Muhammed Batur; **Tasarım:** Serek Tekin; **Denetleme/Danışmanlık:** Erbil Seven; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ahmet Serkan Altaş; **Analiz ve/veya Yorum:** Muhammed Batur; **Kaynak Taraması:** Ahmet Serkan Altaş; **Makalenin Yazımı:** Muhammed Batur; **Eleştirel İnceleme:** Serek Tekin; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Yasemin Soyoral **Malzemeler:** Erbil Seven.

**KAYNAKLAR**

- 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):325-33. [Crossref]
- Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. Surv Ophthalmol. 2001;46(3):195-208. [Crossref]
- Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Ozyazgan Y, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. Ophthalmic Epidemiol. 2008;15(5):285-93. [Crossref] [PubMed]
- Yang P, Zhang Z, Zhou H, Li B, Huang X, Gao Y, et al. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China. Curr Eye Res. 2005;30(11):943-8. [Crossref] [PubMed]
- Pinheiro MA, Rocha MB, Neri BO, Parahyba IO, Moura LA, Oliveira CM, et al. TINU syndrome: review of the literature and case report. J Bras Nefrol. 2016;38(1):132-6. [Crossref] [PubMed]
- Hettinga YM, Scheerlinck LM, Liliën MR, Rothova A, de Boer JH. The value of measuring urinary  $\beta$ 2-microglobulin and serum creatinine for detecting tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in young patients with uveitis. JAMA Ophthalmol. 2015;133(2):140-5. [Crossref] [PubMed]
- Tan Y, Yu F, Qu Z, Su T, Xing GQ, Wu LH, et al. Modified C-reactive protein might be a target autoantigen of TINU syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;(6):93-100. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Parameswaran S, Mittal N, Joshi K, Rathi M, Kohli HS, Jha V, et al. Tubulointerstitial nephritis with uveitis syndrome: a case report and review of literature. Indian J Nephrol. 2010;20(2):103-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kashiwagi Y, Suzuki S, Fujioka T, Oana S, Kawashima H, Takekuma K, et al. A case of tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome with high ASLO titer. Clin Med Case Rep. 2009;2:27-30. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mackensen F, Smith JR, Rosenbaum JT. Enhanced recognition, treatment, and prognosis of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. Ophthalmology. 2007;114(5):995-9. [Crossref] [PubMed]
- Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. Ocul Immunol Inflamm. 2010;18(5):352-61. [Crossref] [PubMed]
- Jones NP. The Manchester uveitis clinic: the first 3000 patients--epidemiology and casemix. Ocul Immunol Inflamm. 2015;23(2):118-26. [Crossref]