

Tübülointerstisyel Nefrit ile Birlikte Görülen Üveit Sendromu

Emine Esra KARACA*, Hanife Tuba AKÇAM**, Sevcan A. BAKKALOĞLU EZGÜ***
İpek Işık GÖNÜL****, Murat HASANREİSOĞLU*, Şengül ÖZDEK*****

ÖZET

TİNU (Tübülointerstisyel nefrit ile birlikte görülen üveit) sendromu göz içi iltihabının böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte görüldüğü ve ilk kez 1975 yılında Dobrin ve arkadaşları tarafından tanımlanmış bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi tam bilinmemektedir. Enfeksiyon veya ilaç gibi bir tetikleyiciye bağlı hipersensitivite sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Hastalık oldukça nadir görülen, sıklıkla nefrologlar tarafından tanısı konulan, oftalmologlara yabancı bir sendromdur. Bu çalışmada, kliniğimize üveit atağı ile başvuran ve TİNU tanısı konulan bir olguyu literatürdeki klinik bulgular ışığında sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler:

TİNU sendromu,
Böbrek fonksiyon
bozukluğu,
Üveit

Tubulointerstitial nephritis and uveitis Syndrome

SUMMARY

TINU (Tubulointerstitial nephritis and uveitis) syndrome is a specific form of intraocular inflammation (uveitis) combined with kidney disease that was first described by Dobrin et al. in 1975. The cause of disease is unknown. A hypersensitivity reaction to an infection or a medication is thought to trigger the disease. It is considered to be a rare disease and is still unfamiliar to most ophthalmologists. It's mostly diagnosed by nephrologists. In this study, we aimed to present a patient with TINU syndrome with the lights of clinical features in the literature.

Key Words:

TINU syndrome,
Kidney function disorder,
Uveitis

Giriş

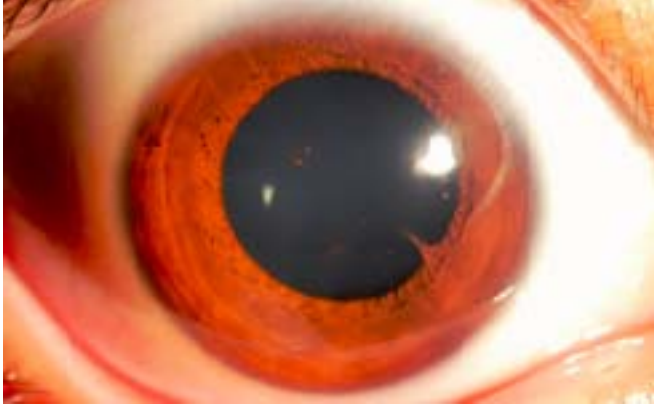
Üveit ile beraber bulunan akut tübülointerstisyel nefrit (TİNU sendromu) ilk kez 1975 yılında Dobrin ve ark.¹ tarafından tanımlanmış nadir görülen bir hastalıktır. TİNU oftalmologlardan ziyade nefrologlar tarafından daha iyi bilinen bir sendromdur. Hastalığın tanımlanmasından 13 yıl sonra ilk kez Rosenbaum² TİNU sendromlu beş olguyu yayımlayarak oftalmoloji literatürüne katkıda bulunmuştur. Oküler ve renal bulgular her zaman birlikte ortaya çıkmadığından TİNU sendromunu tanımlamak bazı olgularda güç olabilir.³ Üveit renal hastalıktan önce ya da sonra ortaya çıkabilir.³ Renal semptomların kaybolduğu ya da henüz ortaya çıkmadığı olgularda yanlışlıkla “idyopatik üveit” tanısı konulabilmektedir.

Üveit kliniğinde değerlendirilen olguların %1-2'sinde TİNU sendromu görülmektedir.⁴ Hastalığın nadir oluşu ve renal semptomlarla nadir birliktelik göstermesi sebebiyle tanısında güçlüklerle karşılaşmaktadır.⁴ Bu çalışmada kliniğimize başvuran TİNU sendromlu bir olguyu literatürdeki bulgular ışığında sunmayı amaçlamaktayız.

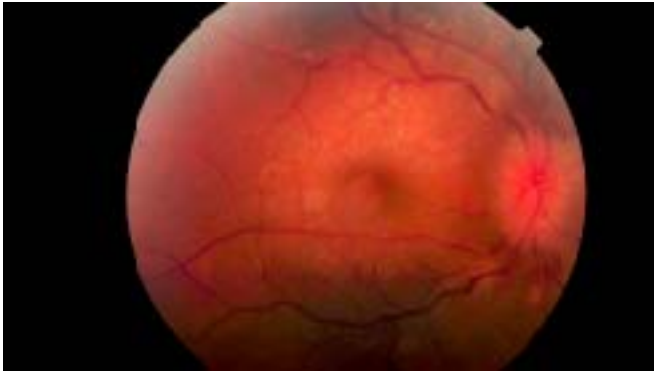
Olgu Sunumu

On dört yaşında kadın hasta, bir hafta önce başlayan sağ gözde bulanık görme şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Oftalmolojik muayenesinde en iyi görme keskinliği Snellen eşeliyle sağ gözde 0.6, sol gözde 1,0 düzeyindeydi. Biyomikroskopik muayenesinde sağ gözde ön kamarda 2 (+) hücre, ince keratik presipitatlar ve posterior sineşi, sol gözde ön kamarada 1 (+) hücre mevcuttu (Resim 1). Fundus muayenesinde bilateral papillödem ve sağ göz vitreusda 2 (+) hücre bulunmaktaydı (Resim 2AB). Yapılan fundus fluorescein anjiyografide sağ gözde belirgin olmak üzere bilateral optik disk boyanması ve periferik vasküler sızıntı alanları mevcuttu (Resim 3ABC).

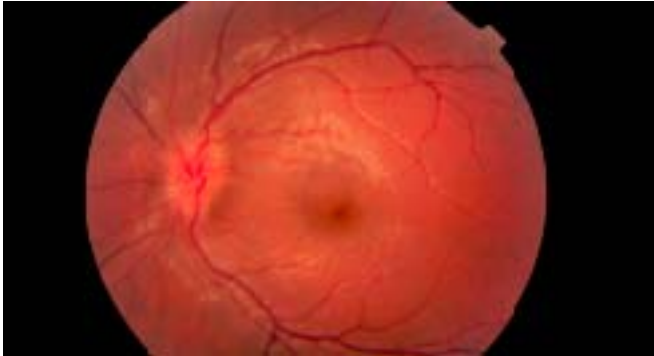
Hastanın sistemik sorgulanması derinleştirildiğinde son bir ay boyunca yan ağrısı, ateş ve halsizlik şikayetlerinin olduğu öğrenildi. Başlangıç laboratuvar tetkiklerinde proteinüri, kreatinin yüksekliği ve sedimentasyon yüksekliği mevcuttu. Anjiyotensin-converting enzim (ACE), serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri normaldi. Behçet semptomları açısından özelliği yoktu. Kraniyal manyetik rezonans



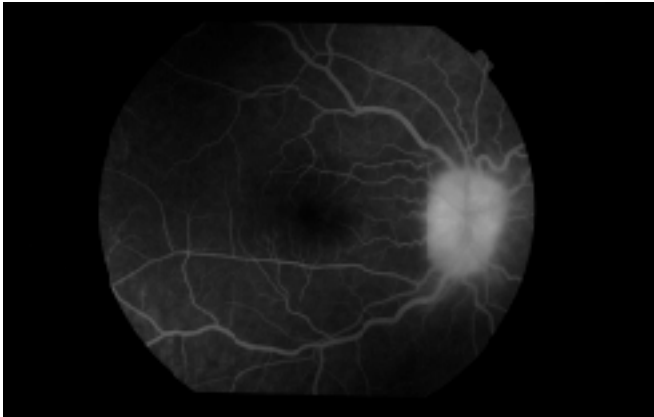
Resim 1: Sağ gözde posterior sineşi ve iris pigmentleri izlenmekte



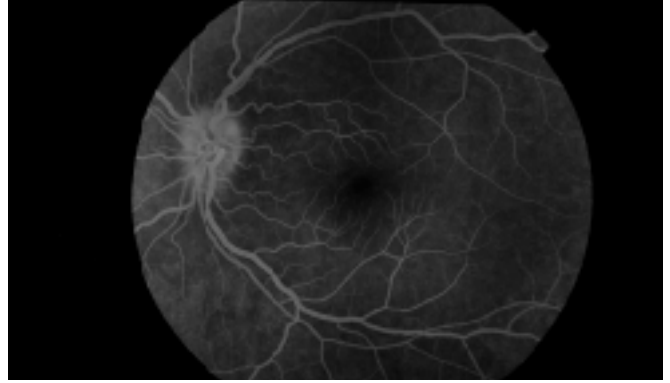
Resim 2A: Sağ gözde belirgin papillödem



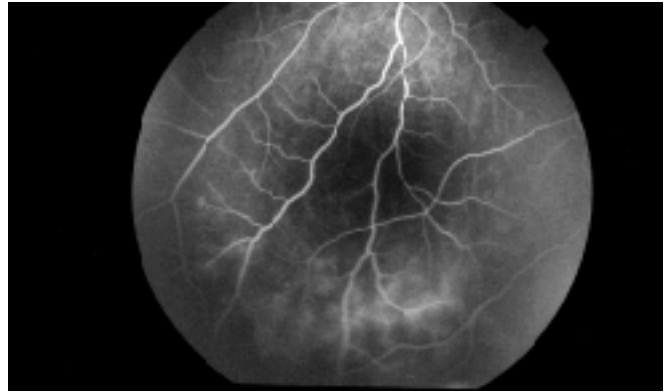
Resim 2B: Sol gözde minimal papillödem



Resim 3A: Sağ gözde optik sinirde belirgin sızıntı alanı ve boyanma



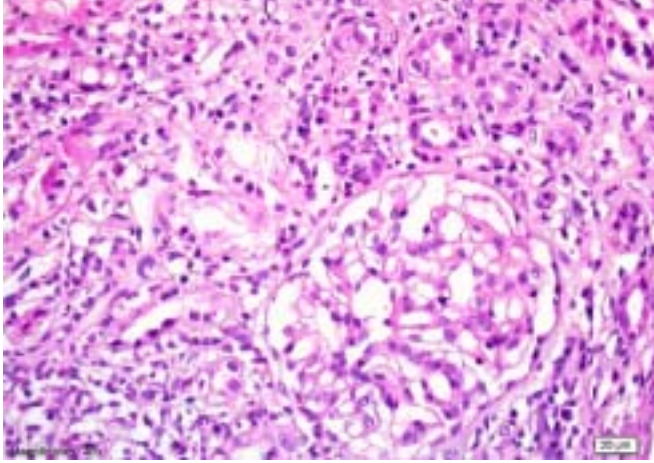
Resim 3B: Sol gözde optik diskte boyanma



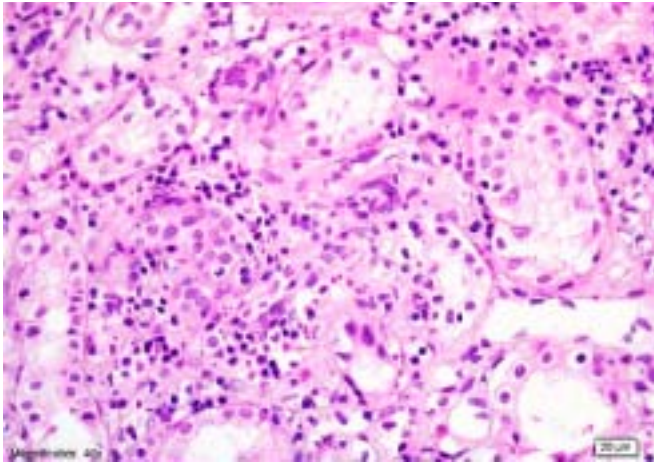
Resim 3C: Bilateral periferik sızıntı alanları izlenmekte

nans (MR) görüntüleme ve MR venografi sonucunda patoloji saptanmadı. HLA B27, HLA B5 ve paterji testi negatifti. İdrar tetkikinde orta düzeyde proteinüri saptandı. Hasta bu bulgu ve tetkik sonuçlarıyla çocuk nefroloji bölümüne konsülte edildi. Böbreklerin ultrason (US) muayenesi doğaldı. Perkütan renal biyopside, böbrek interstisyumunda plazma hücrelerinden baskın mononükleer enflamasyona eşlik eden daha az sayıda polimorfonükleer lökositik infiltrasyon izlendi (Resim 4). İltihap hücrelerin multifokal odakta tubül epitelinin içine geçerek tubülitis alanları oluşturduğu görüldü (Resim 5). Glomerüller morfolojik olarak doğal görünümde olup, immünfloresan incelemede glomerüller, tübüler ya da vasküler depolanma görülmedi. Bu bulgular ile hasta tübülointerstisyel nefrit tanısı aldı.

Etyolojiyi ortaya koymak ve ayırıcı tanı amacıyla bazı ek testler uygulandı. Akciğer grafisi doğaldı. Karaciğer fonksiyon testleri, tiroid ve paratiroid fonksiyonları, diğer biyokimyasal testler tamamen normaldi. Antinükleer antikor (ANA), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), anti-double-stranded DNA antikor (anti-ds-DNA) ve romatoid faktör (RF) gibi immünölojik markerlar negatifti. Hepatit serolojisi (A,B,C), toksoplazma ve sitomegalovirüs antikorları ve sifiliz markerları negatifti. Herpes simpleks virüs IgG ve Ebstein Barr virüs IgG pozitif olup, IgM düzeyleri negatifti.



Resim 4: Plazma hücrelerinden zengin mikst tipte interstisyel enflamasyon, H&E x400 (biyopside izlenen glomerüllerde ışık mikroskopik olarak spesifik patoloji saptanmadı).



Resim 5: İnterstisyel enflamasyona eşlik eden polimorfonükleer lökositik enfiltrasyon ve tubülitis alanları, H&E x400.

Hastaya TİNU tanısıyla 1mg/kg düzeyinde sistemik prednisolon ile topikal prednisolon ve sikloplejik damla tedavisi başlandı. Hastanın 10. gün muayenesinde en iyi görme keskinliği sağ gözde 0,9, sol gözde 1.0 düzeyindeydi. Ön kamarada hücre ve keratik presipitatlar kaybolmuştu. Kızarıklık ve fotofobi şikayetleri düzelmişti. Fundus muayenesinde optik diskler hafif kabarıktı. Bu bulgularla sikloplejik damlaya son verildi, topikal prednisolon damla ve oral prednisolon tablet azaltılmaya başlandı. Hastanın 1. ay kontrolünde en iyi görme keskinliği her iki gözde 1.0 düzeyindeydi. Ön segment bulguları tamamen doğaldı. Fundus muayenesinde sağ gözde minimal optik disk ödemi olup sol göz optik diski doğal görünümdeydi. Çocuk nefroloji bölümünün de önerileriyle 3 ay daha oral prednisolon 5mg/gün devam edildi. Hastanın 6. ay muayenesinde hastanın böbrek fonksiyon testleri tamamen normaldi ve üveit nüksü izlenmedi. Son görme keskinliği her iki gözde 1.0 düzeyindeydi ve fundus bulguları tamamen doğaldı (Resim 6AB).



Resim 6 AB: Sağ ve sol göz optik sinirlerin 6. ay görünümü

Tartışma

Tübuloenterstisyel nefrit ile birlikte görülen üveit sendromu sıklıkla ergenlik çağı öncesi yaş grubunda görülen ve daha çok kız çocukları etkileyen bir hastalıktır.⁴ TİNU sıklıkla bilateral akut başlangıçlı ön üveit ve interstisyel nefrit ile karakterizedir.⁴ Üveit, tübuloenterstisyel nefrit (TİN) ortaya çıkmadan önce, çıktıktan sonra veya TİN esnasında görülebilir. Özgül olmayan semptom ve bulgular hastaların üçte ikisinde TİNU tanısının gecikmesine neden olmaktadır.⁴ TİNU tanısı koyabilmek için üveit ile birlikte interstisyel nefrit yapabilen sarkoidoz, tüberküloz, histoplazmozis, enfeksiyöz mononükleoz, sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz ve Wegener granülomatozu gibi hastalıkların saf dışı edilmesi gerekmektedir.⁵

Tübuloenterstisyel nefrit ile birlikte görülen üveit sendromunun patogenezi aydınlatılmış değildir. Bazı çalışmalarda aköz ve serumda artmış ANCA, interleukin-2 reseptörleri, IgG düzeyleri gibi humoral ve sellüler immüniteye sorumlu ajanlarla birlikte renal biyopside interstisyumda artmış CD41, CD81 ve CD11c1 hücrelerinin patogeneze rol oynadığı gösterilmiştir.⁶ Bazı çalışmalarda serumda HLA-A9, HLA-A33, HLA-B65 ve HLA-Cw8 gibi çeşitli antijenlerin varlığı gösterilmiştir.^{6,7}

Akut TİN sık görülen bir renal patoloji olup, ilaç, en-

feksiyon gibi nedenlere bağlı olabileceği gibi idiyopatik olarak da ortaya çıkabilir.⁸ Ateş, halsizlik, döküntü gibi nonspesifik semptomlarla başlayabilir ancak sıklıkla asemptomatiktir. Laboratuvar bulgularında, renal fonksiyon bozukluğu, eozinofili, eozinofilüri, proteinüri, hematüri ve steril pyüri görülebilir. Kesin tanı böbrek biyopsisi ile konulur. Biyopside mononükleer hücrelerden oluşan interstisyum enflamasyonu ve ödem görülür. Kesin tedavi akut TİN'a sebep olan antijenin bulunarak uzaklaştırılmasıdır.⁷ Ancak bu her zaman mümkün değildir. Sistemik steroidlere iyi yanıt verir fakat steroidlerin kesilmesiyle nöksler görülebilir ve diğer immünoşüpresif ajanların kullanım gerekliliği ortaya çıkabilir. Erken tanı ve uygun tedavi ile prognozu iyidir. Son evre böbrek yetmezliği nadiren görülür.⁹ Olgumuz da sistemik steroide iyi yanıt verdi ve 3 ay sonra böbrek fonksiyonları tamamen normale döndü.

Tübülointerstisyel nefrit ile birlikte görülen üveit sendromundaki göz bulguları böbrek bulguları kadar iyi tanımlanmış değildir. Üveit renal bulgulardan ortalama 1 ay sonra ortaya çıkmakla birlikte, önce veya sonra da görülebilir.⁴ En sık göz semptomları gözde kızarıklık ve ağrı (%77), görme azlığı (%20) ve fotofobidir (%14).⁴ Üveit genellikle bilateral, anterior ve non-granümatöz olarak sergilenir. Ancak unilateral, granümatöz, arka segment tutulumu ve panüveit şeklinde tutulumu olan olgular da bildirilmiştir.³ Muayenede sıklıkla ön kamarada flare ve

hücre, konjunktival enjeksiyon ve keratik presipitatlar izlenir.⁴ TİNÜ sendromunda üveit hastaların %20' sinde ciddi komplikasyonlara neden olabilir. En sık komplikasyonlar posterior sineşi (%70), optik disk ödemi (%25), katarakt (%20), sekonder glokom (%20) olup ciddi görme kaybı izlenmez.^{5,7} Üveit çocuklarda sıklıkla semptom vermez bu nedenle erken tanı ve tedavisi güçtür. Üveit hastaların %50'sinde tekrarlama eğilimindedir. Topikal steroid ve sikloplejik ajanlarla başarılı bir şekilde tedavi edilir. Topikal tedaviye dirençli, arka segment tutulumu ve böbrek tutulumu olan olgularda tedaviye oral prednizolon eklenmelidir.³ Oral 1mg/kg steroide iyi cevap gözlenir. Bazı olgularda steroide direnç görülebilir. Böyle olgularda sikloporin, mikofenolat mofetil ve metotrexate gibi immünoşüpresif ajanlar kullanılmalıdır.¹⁰ Olgumuzda üveit renal semptomlardan 1 ay sonra ortaya çıktı. Bilateral panüveit şeklinde oluşmuştu. Oral 60 mg prednizolon ve topikal steroid, sikloplejin başlandıktan kısa bir süre sonra üveit tablosu ve böbrek fonksiyon bozukluğu gerilemeye başladı. 6 aylık takiplerinde nöks izlenmedi.

Tübülointerstisyel nefrit ile birlikte görülen üveit sendromunda böbrek fonksiyon bozukluğu ve üveit sistemik steroid tedavisine iyi yanıt vermektedir. Ancak bazı olgularda üveit nöksleri ve tedavi direnci görülebilir. Bu olgularda immünoşüpresif tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. 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;59:325-33.
2. Rosenbaum JT. Bilateral anterior uveitis and interstitial nephritis. Am J Ophthalmol 1998;105:534-7.
3. Thomassen VH, 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.
4. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. Surv Ophthalmol 2001;46:195-208.
5. Weinstein O, Tovbin D, Rogachev B, et al. Clinical manifestations of adult tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. Int Ophthalmol 2010;30:621-8.
6. Gafter U, Kalechman Y, Zevin D, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis: association with suppressed cellular immunity. Nephrol Dial Transplant 1993;8(9):821-6.
7. Sanchez RJ, Gonzalez RI, Castillo Palma MH, Rocha Castilla JL. Posterior uveitis associated with acute tubulointerstitial nephritis with favorable response to cyclosporin. Pathogenic implications. Med Clin (Barc) 1995;104:18.
8. Mackensen F, Billing H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis

syndrome. Curr Opin Ophthalmol 2009;20:525-31.

9. Suzuki K, Tanaka H, Ito E, Waga S. Repeat renal biopsy in children with severe idiopathic tubulointerstitial nephritis. Pediatr Nephrol 2004;19:240-3.
10. Gion N, Stavrou P, Foster CS. Immunomodulatory therapy for chronic tubulointerstitial nephritis-associated uveitis. Am J Ophthalmol 2000;129:764-8.

Kimlik

Geliş Tarihi: 04.05.2013

Kabul Tarihi: 20.06.2013

* Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

** Dr., Çankırı Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları, Çankırı

*** Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

**** Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

***** Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: Emine Esra Karaca, Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Beşevler Çankaya, Ankara

e-posta: emineesra@yahoo.com