

Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (TINU): reporte de casos de un solo centro

Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: case reports from one center

L. Giralt^{1,2}, J. Artaraz¹, I. Ruiz-Arruza³, MC. Pinedo⁴, N. Martínez-Alday^{1,2}, A. Fonollosa^{1,2}

¹Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. ²Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco UPV/EHU. Leioa.

³Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. ⁴Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo.

Correspondencia:

Lena Giralt Peret

E-mail: lenagiralt@gmail.com

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas, el manejo y el pronóstico de los pacientes diagnosticados de síndrome de TINU que siguen controles en el Hospital Universitario de Cruces.

Método: Estudio retrospectivo y unicéntrico de los pacientes diagnosticados de síndrome de TINU entre los años 2008 y 2019. Las variables a estudio se agruparon en generales, oftalmológicas y renales.

Resultados: La muestra final fue de 7 pacientes, 5 mujeres y 2 hombres, con una edad media al diagnóstico de 32 años y que cumplen criterios de TINU definitivo o probable. En todos los casos fue bilateral y anterior, con vitritis en 2 de ellos. El número de brotes fue variable, pero todos requirieron tratamiento inmunomodulador sistémico. Después de un seguimiento medio de 35,05 meses, la función renal se normalizó y la agudeza visual alcanzó la unidad en prácticamente todos los casos. Una de las pacientes presentó cataratas en ambos ojos que se atribuyeron al uso prolongado de corticoides tópicos.

Conclusiones: En nuestro reporte de casos de síndrome de TINU todos los pacientes presentaron uveítis anterior bilateral crónica y recurrente que requirió inmunosupresión; el pronóstico visual ha sido bueno y la afectación renal se normalizó en todos los casos.

Palabras clave: TINU. Uveítis. Nefritis. Cohorte. País Vasco.

Resum

Objectiu: Descriure les característiques clíniques, el maneig i el pronòstic dels pacients diagnosticats de síndrome de TINU que segueixen controls a l'Hospital Universitari de Cruces.

Mètode: Estudi retrospectiu i unicèntric dels pacients diagnosticats de síndrome de TINU entre els anys 2008 i 2019. Les variables a estudi es van agrupar en generals, oftalmològiques i renals.

Resultats: La mostra final va ser de 7 pacients, 5 dones i 2 homes, amb una edat mitjana al diagnòstic de 32 anys i que compleixen criteris de TINU definitiu o probable. En tots els casos va ser bilateral i anterior, amb vitritis en 2 d'ells. El nombre de brots va ser variable, però tots van requerir tractament immunomodulador sistèmic. Després d'un seguiment mitjà de 35,05 mesos, la funció renal es va normalitzar i l'agudeza visual va arribar a la unitat en pràcticament tots els casos. Una de les pacients va presentar cataractes en tots dos ulls que es van atribuir a l'ús prolongat de corticoides tòpics.

Conclusions: En el nostre report de casos de síndrome de TINU tots els pacients van presentar uveítis anterior bilateral crònica i recurrent que va requerir immunosupressió; el pronòstic visual ha estat bo i l'afectació renal es va normalitzar en tots els casos.

Paraules clau: TINU. Uveitis. Nefritis. Cohort. País Basc.

Abstract

Objective: To describe the clinical features, management and prognosis of the patients diagnosed with TINU syndrome managed at Cruces University Hospital.

Method: Retrospective and single-center study of patients diagnosed with TINU Syndrome between the years 2008 and 2019. The variables were classified into general, ophthalmological and renal features.

Results: The final sample consisted of 7 patients, 5 women and 2 men, with a mean age at diagnosis of 32 years and who met the criteria of definitive or probable TINU. In all cases, ocular inflammation was bilateral and anterior, with vitritis in 2 of them. The number of outbreaks was variable, but all required systemic immunomodulatory treatment. After a mean follow-up of 35,05 months, renal function normalized and visual acuity reached unity in practically all cases. One of the patients had cataracts in both eyes which were attributed to the prolonged use of topical corticosteroids.

Conclusions: In our case reports of TINU syndrome cases, all patients presented chronic and recurrent bilateral anterior uveitis that required immunosuppression; the visual outcome has been excellent and renal function normalized in all cases.

Key words: TINU. Uveitis. Nephritis. Cohort. Basque Country.

Trabajo presentado en el 50^o Congrès de la Societat Catalana d'Oftalmologia.

Introducción

El síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (TINU), descrito por primera vez en 1975 por Dobrin *et al*, es una entidad poco conocida en la que se produce una inflamación del tejido renal y uveal de origen idiopático¹. Se suele diagnosticar tres veces más en mujeres que en hombres, sobre todo adolescentes y jóvenes². No se han descrito diferencias geográficas ni étnicas.

Patogenia

A día de hoy los mecanismos por los que se produce el síndrome de TINU no están del todo claros. Se ha identificado en estos pacientes la presencia de anticuerpos contra la proteína C reactiva modificada (PCRm), un autoantígeno que se encuentra en la úvea y en las células tubulares renales³.

El análisis histopatológico sugiere que la inflamación en el síndrome de TINU es mediada por linfocitos T. Sin embargo, estos pacientes tienen una supresión paradójica de la producción de citoquinas y una respuesta inmunitaria periférica disminuida. Esta condición también se ha visto en pacientes con sarcoidosis^{4,5}.

Factores de riesgo

Aunque se trata de una entidad idiopática, aproximadamente en la mitad de los casos se asocia alguno de los siguientes factores de riesgo: infecciones concurrentes por *Chlamydia trachomatis*, virus *Epstein-Barr*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii* o *Varicela zoster*⁶⁻¹²; toma de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)¹³ o enfermedades autoinmunes sistémicas tales como hipoparatiroidismo¹⁴, hipertiroidismo¹⁵, enfermedad relacionada con la IgG4¹⁶ y artritis reumatoide^{14,17}.

El estudio de la susceptibilidad genética se ha basado en los antígenos leucocitarios humanos (HLA). Los que se han identificado con más frecuencia en los pacientes con TINU son el HLA-DQA1*01, HLA-DQB1*05 y HLA-DRB1*01¹⁸.

Clínica

Los síntomas oculares y renales suelen ser asincrónicos, manifestándose la nefritis en primer lugar en dos terceras partes de los pacientes. Sin embargo, la uveítis puede debutar dos meses antes, de forma concurrente o hasta 14 meses después de la afectación renal¹⁹. La nefritis suele deberse a una infiltración del intersticio

renal por células inflamatorias que produce un fracaso renal agudo pudiendo ser asintomática o producir un síndrome seudogripal. La uveítis suele ser anterior y bilateral, encontrándose en algunos casos inflamación vítrea y retiniana. En aproximadamente el 20% de los pacientes con uveítis se pueden apreciar complicaciones intraoculares: sinequias posteriores, edema macular, formación de una cicatriz coriorretiniana, cataratas y glaucoma^{2,3}.

No existen marcadores específicos de la enfermedad, aunque se puede observar leucocituria, eosinofilia, anemia, alteración de la analítica hepática y elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR). En algunos casos también puede encontrarse glucosuria³. La beta2-microglobulina en orina se considera un biomarcador de daño tubular y se ha visto que se mantiene más tiempo elevado que el resto de parámetros, por lo que se ha propuesto como marcador de inflamación en cámara anterior²⁰.

Diagnóstico diferencial

La afectación ocular y la nefritis intersticial se pueden ver en otras entidades patológicas, por lo que hay que considerarlas en el diagnóstico diferencial del síndrome de TINU. Las más relevantes son la sarcoidosis y el síndrome de Sjögren, cuya diferenciación puede hacerse complicada en ausencia de afectación en otros órganos. También se debe considerar el diagnóstico diferencial con el Lupus Eritematoso Sistémico, la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Behçet y algunas enfermedades infecciosas como la tuberculosis, brucelosis, toxoplasmosis y histoplasmosis^{21,22}.

Tratamiento y pronóstico

En general, la afectación renal en los pacientes con TINU suele ser autolimitada. Sin embargo, la inflamación mantenida en el tiempo puede provocar una fibrosis que culmine con una insuficiencia renal crónica. Por este motivo se suele tratar la afectación renal con corticoterapia sistémica por un período de 3 a 6 meses, normalizándose los parámetros analíticos en la mayoría de pacientes²³.

La uveítis se consigue controlar con corticosteroides tópicos y sistémicos en prácticamente todos los pacientes; sin embargo, en el síndrome de TINU son muy habituales las recidivas y las recurrencias. No es infrecuente el uso de fármacos ahorradores de corticoides como la ciclosporina, el metotrexato y el mico-fenolato. En algunos casos se puede requerir el uso de terapia

biológica con adalimumab²³. El pronóstico visual y de la función renal suele ser bueno.

Objetivos

Describir la epidemiología, las características clínicas y genéticas, el manejo y el pronóstico de los pacientes diagnosticados de síndrome de TINU que siguen controles en el Hospital Universitario de Cruces.

Material y método

Estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico de los pacientes diagnosticados de síndrome de TINU entre los años 2008 y 2020 en la Unidad de Uveítis del Hospital Universitario de Cruces (Barakaldo, País Vasco).

Las variables a estudio se dividieron en cuatro categorías. La primera incluyó los datos generales: edad al diagnóstico, sexo, meses de seguimiento, enfermedades autoinmunes, toma de AINES, infecciones en los últimos 6 meses y HLA; la segunda agrupó las características principales de la nefritis: clínica general, alteración de la función renal inicial y en el último control y beta2-microglobulina en orina de 24 horas inicial y en el último control; la tercera las de la uveítis: agudeza visual inicial y en el último control en escala decimal, lateralidad y tipo anatómico de la uveítis, forma de debut y número de brotes; y la última categoría incluyó los datos sobre la evolución: tratamiento requerido, complicaciones estructurales y cumplimiento de criterios diagnósticos.

Los criterios diagnósticos que se tuvieron en cuenta son los de Mandeville *et al*¹⁹, que se detallan en la Tabla 1.

Los datos del estudio se recogieron en una base de datos Microsoft Excel para Mac (versión 16.44) a partir de las historias clínicas

Criterios diagnósticos de Mandeville del síndrome de TINU

1. NTIA y uveítis, sin otra causa de enfermedad sistémica conocida

2. Los casos son definidos como: definitivo, probable o posible según los siguientes criterios:

- a. Síndrome de TINU definitivo
 - NTIA con diagnóstico histopatológico o clínico (criterios completos) y uveítis típica
- b. Síndrome de TINU probable
 - NTIA con diagnóstico histopatológico y uveítis atípica
 - NTIA con diagnóstico clínico por criterios incompletos y uveítis típica
- c. Síndrome de TINU posible
 - NTIA con diagnóstico clínico por criterios incompletos y uveítis atípica

3. Criterios diagnósticos de NTIA

- a. Diagnóstico histopatológico: biopsia renal compatible
- b. Diagnóstico clínico: si están presentes 3 de los siguientes criterios se considera completo:
 - Función renal anormal: creatinina en plasma elevada o descenso del aclaramiento de creatinina
 - Alteraciones urinarias: aumento de beta2-microglobulina, proteinuria de bajo grado (<3g/día), eosinofilia, piuria, hematuria o cilindros leucocitarios sin infección urinaria; glucosuria con normoglucemia en sangre.
 - Enfermedad sistémica de menos de 2 semanas, caracterizada por:
 - Síntomas y signos: fiebre, pérdida de peso, anorexia, malestar, astenia, rash, dolor abdominal o en flanco, artralgias o mialgias.
 - Hallazgos de laboratorio: anemia, alteración de función hepática, eosinofilia, VSG > 40 mm/h

4. Uveítis característica:

- a. Típica:
 - Uveítis anterior bilateral con o sin uveítis intermedia o uveítis posterior
 - Sucede ≤ 2 meses antes o ≤ 12 meses después de la NTIA
- b. Atípica:
 - Uveítis anterior, intermedia o posterior, pero de forma unilateral.
 - Sucede > 2 meses antes o > 12 meses después de la NTIA

NTIA: nefritis intersticial aguda; TINU: síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis.

*Si los hallazgos clínicos son atípicos o si la enfermedad renal no mejora tras seis semanas con tratamiento adecuado, se recomienda realizar una biopsia renal.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Mandeville del síndrome de TINU.

registradas en el sistema informático. Las variables categóricas se expresaron como porcentaje y las variables continuas se expresaron como media.

El estudio se empezó tras la aprobación por parte del Comité de la OSI Ezkerraldea. Enkarterri-Cruces (Código E20/12).

Resultados

Datos generales

Se incluyeron 14 ojos de 7 pacientes cuyas características se detallan en la Tabla 2. La muestra final fue de 5 mujeres y 2 hombres con una edad media al diagnóstico de 32 años. El 57% de los pacientes presentaba alguna condición de tipo autoinmune como hipotiroidismo, alopecia frontal fibrosante, dermatitis atópica o asma. Solamente un paciente refirió tomar AINES de forma habitual, mientras que el resto los tomó de forma ocasional. Ninguno reportó una infección en los últimos 6 meses. El HLA se pudo estudiar en 4 pacientes, observándose tres veces en nuestra muestra el HLA-DQB1*05, dos veces el DQA1*01 y una vez el HLA-DRB1*01.

Características de la nefritis

El 42,86% de los pacientes presentó clínica sistémica (astenia, malestar general, poliuria), y el 57,14% tuvo afectación de la función renal al diagnóstico que se normalizó en todos los pacientes salvo en uno. Sin embargo, la beta2-microglobulina en orina se encontró alterada en 6 de los 7 pacientes al diagnóstico, y en el último control se había normalizado en todos salvo en uno.

Características de la uveítis

La uveítis en todos los casos fue bilateral y anterior (Figura 1). En dos pacientes se asociaron células en vítreo con un grado 0,5+ según la clasificación de *The Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group* (SUN). En 3 casos debutó primero la nefritis, con una asincronía muy variable (entre 2 y 90 días). El número de brotes osciló entre 1 y 4 y la agudeza visual, si bien fue buena incluso al diagnóstico, se normalizó en 13 de los 14 ojos.

Evolución

El 100% de los pacientes se trató con corticoides tópicos, el 71,43% orales y el 28,57% entre 1 y 3 pulsos intravenosos. Todos tuvieron que pasar a tratamiento con inmunosupresores, 4 con azatioprina y 3 con metotrexato, pero no requirieron ninguna combinación ni el paso a tratamiento con agentes biológicos. El tiempo medio de inmunomodulación sistémica fue de 25,17 meses. De los 7 pacientes, uno presentó cataratas en ambos ojos que atribuyen al uso prolongado de corticoides tópicos y otro un papiledema con estudio sistémico anodino que se autolimitó sin más tratamiento. Los pacientes de la muestra cumplieron criterios de TINU definitivo (57,14%) o probable (42,86%). El seguimiento medio de nuestros pacientes fue de 35,05 meses.

Discusión

En este reporte de casos, como en el resto de cohortes publicadas, predominó el sexo femenino y las edades jóvenes^{2,3}. Más de la mitad presentó algún tipo de trastorno autoinflamatorio u autoinmune, que además de tener mayor prevalencia en este

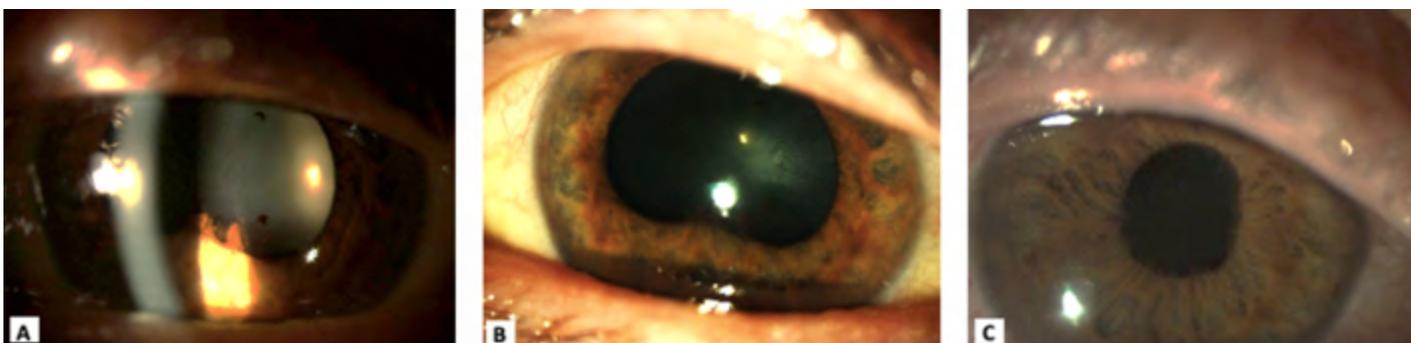


Figura 1. Fotografías de polo anterior con lámpara de hendidura en una paciente con uveítis anterior en contexto de síndrome de TINU. Ojo derecho (a, b), ojo izquierdo (c).

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
Edad _{dx} (años)	10	27	59	61	10	5	51
Sexo (H, M)	H	M	M	M	H	M	M
Seguimiento (meses)	108,09	68,30	15,74	13,54	13,61	25,26	0,82
Enfermedades inflamatorias o autoinmunes	Dermatitis atópica	Asma	Hipotiroidismo, alopecia frontal fibrosante	No	Asma	No	No
AINES	Ocasional	Regularmente	Ocasional	Ocasional	Ocasional	Ocasional	Ocasional
Infecciones <6m	No	No	No	No	No	No	No
HLA	DQB1*03:02 DQB1*05:01 DQA1*03:01 DQA1*01:01		DRB1*01 DQB1*05:01 DQA1*01:01	DRB1*03:01 DRB1*04:05 DQB1*02:01 DQB1*02:02			DQB1*03:02 DQB1*05:01
Clínica	No	No	Astenia	No	Polidipsia, poliuria	No	Malestar, poliuria
Alteración función renal inicial	No	No	Si	Si	Si	No	Si
Alteración función renal final	No	No	Si	No	No	No	No
Alteración beta2-microglobulina inicial	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Alteración beta2-microglobulina final	No	No	No	No	Si	No	No
AV inicial OD/OI	1.0/1.0	1.0/1.0	0.6/0.6	0.15/0.15	0.8/0.9	1.0/1.0	0.8/0.9
AV final OD/OI	1.0/1.0	1.0/1.0	1.0/0.9	0.05/1.00	0.9/1.00	1.0/1.0	0.9/0.8
Tipo	Anterior	Anterior + intermedia	Anterior	Anterior	Anterior + intermedia	Anterior	Anterior
Lateralidad	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral
Forma debut	Nefritis	Uveítis	Nefritis	Nefritis	Uveítis	Uveítis	Uveítis
Asincronía (días)	90	Desconocido	2	7	Desconocido	Desconocido	32
Brotos	4	1	2	3	1	1	1
Tratamiento tópico	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Corticoides orales	No	Si	Si	Si	No	Si	Si
Pulsos de corticoides	0	0	1	3	0	0	0
Inmunosupresión	Azatioprina	Azatioprina	Azatioprina	Azatioprina	Metotrexato	Metotrexato	Metotrexato
Combinación de inmunosupresores	No	No	No	No	No	No	No
Biológicos	No	No	No	No	No	No	No
Tiempo de inmunomodulación (meses)	99,09	13,31	12,16	9,86	11,99	20,53	9,28
Complicaciones	No	No	No	Cataratas	No	No	Papiledema
Criterios diagnósticos	Definitivo	Probable	Definitivo	Definitivo	Probable	Probable	Definitivo

Edad_{dx}: edad al diagnóstico; H: hombre; M: mujer; AV: agudeza visual; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

Tabla 2. Resultados.

grupo poblacional podría compartir la base patogénica con el síndrome de TINU. No se observó una relación clara con la toma de fármacos ni con infecciones en los últimos 6 meses.

De los cuatro análisis genéticos realizados, tres objetivaron un HLA de los más estudiados en el síndrome de TINU: HLA-DQA1*01, HLA-DQB1*05 o HLA-DRB1*01¹⁸. En los otros tres pacientes no se pudo analizar debido al estado de alarma relacionado con la pandemia por Sars-Cov2.

En nuestro reporte de casos no se practicó ninguna biopsia renal ya que se basó el diagnóstico en el cumplimiento de los criterios de Mandeville *et al*¹⁹. Cuatro pacientes se clasificaron como TINU definitivo y tres como TINU probable. Sin embargo, en algunos trabajos la biopsia renal se utilizó de forma sistemática para el diagnóstico²⁴.

La función renal se normalizó en todos los casos excepto en uno, que ha resultado en una enfermedad renal crónica (ERC). Los datos sobre la incidencia de ERC en pacientes con síndrome de TINU son muy variables, y van desde un 0%²⁵ hasta un 80%³ según la serie consultada.

Solamente tres pacientes refirieron síntomas sistémicos y algunos fueron tan inespecíficos como astenia o malestar general. Debido a esta inespecificidad y al poco conocimiento de esta entidad, es probable que en otros muchos casos se clasificara la uveítis como idiopática y se desestimaran más estudios, no diagnosticándose un posible síndrome de TINU subyacente. Por la misma razón, es posible que en algunos casos de los que hemos identificado la uveítis en primer lugar debutara antes la nefritis, pero pasara desapercibida. En la mayoría de trabajos se describe el debut de TINU con una nefritis en el 65% de los casos, con uveítis en el 20% y de forma concurrente en el 15%^{3,19}.

La uveítis, a pesar de ser bilateral, suele tener muy buen pronóstico visual tras el tratamiento corticoideo. Todos nuestros pacientes recuperaron la visión previa al primer brote inflamatorio, salvo uno que desarrolló cataratas. La dificultad en el control de la uveítis radica en las recidivas, que son el motivo por el que todos nuestros pacientes y los de la mayoría de cohortes requirieron tratamiento inmunosupresor sistémico con metotrexato, azatioprina o mico-fenolato²⁶. Los pacientes con síndrome de TINU son jóvenes y se encuentran en edad escolar o laboral, por lo que el control de los brotes es imprescindible para evitar secuelas oculares y para ofrecer una mejor calidad de vida.

Dos de nuestros pacientes desarrollaron complicaciones a nivel ocular. En el primer caso fueron unas cataratas bilaterales que se atribuyeron al uso prolongado de corticoides tópicos. La agudeza visual se normalizó tras la cirugía del primer ojo, estando el segundo pendiente de intervención en este momento. La segunda complicación fue un papiledema a los pocos meses de seguimiento tras un período asintomático que tras el estudio neurológico se clasificó como idiopático. Aunque las complicaciones más frecuentes suelen ser las sinequias posteriores y el edema macular, el papiledema ha sido descrito en otras ocasiones²⁷.

Actualmente se han reportado en la literatura más de 300 casos de síndrome de TINU, aunque la mayoría de trabajos son casos aislados o reporte de casos retrospectivos que se dividen entre revistas de oftalmología, pediatría y nefrología. Además, el seguimiento suele ser corto por lo que en muchos casos se pierden recidivas. En una serie de nueve pacientes donde se hizo un seguimiento de 54,8 meses²⁸ se vio que las recidivas disminuyeron de forma significativa en el segundo año de seguimiento y que en muchos casos se llegó a la remisión.

Varias limitaciones deben ser consideradas en este trabajo. En primer lugar, la naturaleza retrospectiva implica que la recopilación de resultados sea menos exhaustiva. También está limitado por una muestra muy pequeña, debido a la poca prevalencia del síndrome.

Hay un claro infradiagnóstico de la enfermedad, por lo que un estudio multicéntrico con un número importante de casos permitiría mejorar el conocimiento de este síndrome y evaluar las estrategias terapéuticas más adecuadas.

Conclusiones

En nuestro reporte de casos todos los pacientes presentaron uveítis anterior bilateral crónica y recurrente que requirió inmunosupresión. El pronóstico visual fue bueno y la función renal se normalizó en prácticamente todos los casos. El diagnóstico de síndrome de TINU requiere una alta sospecha en casos etiquetados de uveítis idiopática, por lo que estudios con una muestra superior podrían ayudar a entender mejor esta entidad.

Fuentes de financiación y conflictos de interés

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o

entidades sin ánimo de lucro. Asimismo, todos los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- 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.
- Mackensen F, Smith JR, Rosenbaum JT. Enhanced recognition, treatment, and prognosis of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Ophthalmology.* 2007;114(5):995-9.
- Li C, Su T, Chu R, Li X, Yang L. Tubulointerstitial nephritis with uveitis in Chinese adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):21-8.
- Gafter U, Kalechman Y, Zevin D, Korzets A, Livni E, Klein T, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis: association with suppressed cellular immunity. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(9):821-6.
- 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(2):232-4.
- Grefer J, Santer R, Ankermann T, Faul S, Nölle B, Eggert P. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in association with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(4):336-9.
- Ashorn P, Helin H, Baer M, Mustonen J. Tubulointerstitiaalfriitti ja uveitti 13-vuotiaalla pojalla. Tubulo-interstitial nephritis and uveitis in a 13-year old boy. *Duodecim.* 1992;108(23-24):2125-9.
- Cigni A, Soro G, Faedda R, Caucci F, Amadori F, Manca A, et al. A case of adult-onset tubulointerstitial nephritis and uveitis ("TINU syndrome") associated with sacroileitis and Epstein-Barr virus infection with good spontaneous outcome. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(3):E4-E10.
- Stupp R, Mihatsch MJ, Matter L, Streuli RA. Acute tubulo-interstitial nephritis with uveitis (TINU syndrome) in a patient with serologic evidence for Chlamydia infection. *Klin Wochenschr.* 1990;68(19):971-5.
- Dursun I, Yikilmaz A, Poyrazoglu H, Soyuer I, Gunduz Z. Radiological findings of isolated hepatic tuberculosis in a child with tubulointerstitial nephritis-uveitis syndrome. *Pediatr Radiol.* 2009;39(3):302-5.
- Guignard JP, Torrado A. Interstitial nephritis and toxoplasmosis in a 10-year-old child. *J Pediatr.* 1974;85(3):381-382.
- Ljutić D, Glavina M. Tubulointerstitial nephritis with uveitis syndrome following varicella zoster reactivation. *Nephron.* 1995;71(4):485-6.
- Moorthy RS, Valluri S, Jampol LM. Drug-induced uveitis. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(6):557-70.
- 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(4):317-8.
- Paul E, Van Why S, Carpenter TO. Hyperthyroidism: a novel feature of the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Pediatrics.* 1999;104(2 Pt 1):314-7.
- Yoneda K, Murata K, Katayama K, Ishikawa E, Fuke H, Yamamoto N, et al. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related autoimmune disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(3):455-62.
- Iida H, Terada Y, Nishino A, Takata M, Mizumura Y, Sugimoto T, et al. Acute interstitial nephritis with bone marrow granulomas and uveitis. *Nephron.* 1985;40(1):108-10.
- Levinson RD, Park MS, Rikkers SM, Reed EF, Smith JR, Martin TM, et al. Strong associations between specific HLA-DQ and HLA-DR alleles and the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(2):653-7.
- Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001;46(3):195-208.
- Provencher LM, Fairbanks AM, Abramoff MD, Syed NA. Urinary β_2 -microglobulin and disease activity in patients with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2018;8(1):24.
- Uliniski T, Sellier-Leclerc AL, Tudorache E, Bensman A, Aoun B. Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(7):1051-7.
- Pakzad-Vaezi K, Pepple KL. Tubulointerstitial nephritis and uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(6):629-35.
- Jahnukainen T, Saarela V, Arikoski P, Ylinen E, Rönholm K, Ala-Houhala M, et al. Prednisone in the treatment of tubulointerstitial nephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(8):1253-60.
- 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(4):637-41.
- Takemura T, Okada M, Hino S, Fukushima K, Yamamoto S, Miyazato H, et al. Course and outcome of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome [published correction appears in *Am J Kidney Dis* 2000;35(3):572]. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(6):1016-21.
- Gion N, Stavrou P, Foster CS. Immunomodulatory therapy for chronic tubulointerstitial nephritis-associated uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(6):764-68.
- Nagashima T, Ishihara M, Shibuya E, Nakamura S, Mizuki N. Three cases of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome with different clinical manifestations. *Int Ophthalmol.* 2017;37(3):753-9.
- Sobolewska B, Bayyoud T, Deuter C, Doycheva D, Zierhut M. Long-term Follow-up of Patients with Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis (TINU) Syndrome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(4):601-7.