



COVID-19 Pandemisinde Tübülointerstisyel Nefrit ve Üveit Sendromu: Olgu Serisi

Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome During the COVID-19 Pandemic: A Case Series

İ Kübra Özdemir Yalçınsoy*, İ Anıl Güngör*, İ Deniz Karakaya**, İ Levent Özdal***, İ Meltem Kılıç****, İ Yasemin Özdamar Erol*, İ Pınar Çakar Özdal*

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

***Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

****Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi sırasında artan tübülointerstisyel nefrit ve üveit sendromlu (TINU) hastaların klinik bulgularını, laboratuvar sonuçlarını ve tedavi yaklaşımını bildirmek.

Gereç ve Yöntem: Mart 2020 ile Mart 2022 tarihleri arasında TINU tanısı alan hastaların demografik özellikleri, göz muayene bulguları, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi, serum SARS-CoV-2 immünoglobülin G (IgG) antikorları dahil olmak üzere laboratuvar sonuçları ve tedavi yaklaşımları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 10 hastanın (6 kadın/4 erkek) 19 gözü dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $13,5 \pm 2,4$ yıl (aralık: 8-16 yıl), ortalama takip süresi $13,5 \pm 6,1$ ay (aralık: 6-24 ay). Tüm hastalar ön üveit ile başvurdu. Ön üveit 9 hastada (%90) iki taraflı, 1 hastada (%10) tek taraflıydı. Arka segment bulguları 8 hastada (%80) normal olarak değerlendirilirken, sadece 2 hastada (%20) bilateral optik disk ödemi izlendi. Hastaların hiçbirinde önceden geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve/veya aşılama öyküsü yoktu. Başvuru sırasında tüm hastalarda SARS-CoV-2 PZR testi negatifti. Yapılan SARS-CoV-2 IgG antikor testi 7 hastada (%70) reaktifti. Takiplerde 8 hastada (%80) rekürren üveit gelişti. Şiddetli üveit atağı ile rekürrens gösteren 7 hastada (%70) oküler enflamasyonun kontrolü için sistemik immünomodülatör tedavi gerekti.

Sonuç: TINU özellikle viral enfeksiyon gibi çevresel tetikleyici faktörlerle yanıt olarak ortaya çıkan multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen COVID-19 pandemisinde TINU

olgularında artış meydana gelmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve aşı öyküsü olmayan bu hastalarda %70 gibi önemli bir oranda SARS-CoV-2 antikorları tespit edilmiştir. Çocuklarda geçirilen asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu, TINU gelişiminde tetikleyici bir faktör olabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pediatrik üveit, SARS-CoV-2, TINU, tübülointerstisyel nefrit, üveit

Abstract

Objectives: To report the ocular findings, laboratory results, and management of patients with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU), whose numbers increased during the 2019 coronavirus disease (COVID-19) pandemic.

Materials and Methods: Demographic characteristics, ophthalmic examination findings, laboratory results including polymerase chain reaction (PCR) test for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), serum SARS-CoV-2 immunoglobulin G (IgG) antibody, and treatment of patients diagnosed with TINU between March 2020 and March 2022 were evaluated retrospectively.

Results: The study included 19 eyes of 10 patients (6 female/4 male). The mean age was $13,5 \pm 2,4$ years (range: 8-16 years). The mean follow-up duration was $13,5 \pm 6,1$ months (range: 6-24 months). All patients presented with anterior uveitis. Anterior uveitis was bilateral in 9 patients (90%) and unilateral in 1 patient (10%). Posterior segment findings were normal in 8 patients (80%), and bilateral optic disc edema was observed in only 2 patients (20%). None of the patients had a previous SARS-CoV-2 infection and/or vaccination history. The SARS-CoV-2 PCR test was negative in all patients at presentation. The SARS-CoV-2 IgG antibody test was reactive in 7 patients (70%). Recurrent uveitis developed in 8 patients (80%) during follow-up. Systemic immunomodulatory therapy was required for the control of ocular inflammation in 7 patients (70%) with severe uveitis flare-ups.

Conclusion: TINU is a multisystemic autoimmune disease, especially in response to environmental triggering factors such as viral infections. Although TINU is a rare disease, the number of cases increased during the COVID-19 pandemic. SARS-CoV-2 antibodies were detected at a significant rate of 70% in these patients, who did not have a history of SARS-CoV-2 infection and vaccination. Previous asymptomatic SARS-CoV-2 infection in children may be a triggering factor in the development of TINU.

Keywords: COVID-19, pediatric uveitis, SARS-CoV-2, TINU, tubulointerstitial nephritis, uveitis

Cite this article as: Özdemir Yalçınsoy K, Güngör A, Karakaya D, Özdal L, Kılıç M, Özdamar Erol Y, Çakar Özdal P. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome During the COVID-19 Pandemic: A Case Series. Turk J Ophthalmol 2024;54:5-10

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kübra Özdemir Yalçınsoy, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: kubraozdemir250@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-3352-9547
Geliş Tarihi/Received: 08.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 05.12.2023

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2023.24280

Giriş

İlk kez 1975 yılında Dobrin ve ark.¹ tarafından bildirilen tübülointerstisyel nefrit ve üveit sendromu (TINU) nadir görülen otoimmün bir hastalıktır. TINU, altta yatan herhangi bir sistemik hastalık olmadan gelişen akut böbrek enflamasyonu ve üveit ile karakterizedir ve çocuklarda daha sık görülür.² TINU'da üveit tipik olarak bilateral non-granümatöz ön üveittir, ancak tek taraflı tutulum, granümatöz üveit, orta üveit ve çeşitli arka segment bulguları da ortaya çıkabilir.^{3,4} Oküler bulgular genellikle tübülointerstisyel nefritten (TIN) sonra gelişirken, aynı anda veya TIN'den önce de ortaya çıkabilir.³ TINU'nun etiyopatogenezi hala bilinmemektedir, ancak viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlar veya farmakolojik ajanlar gibi çok faktörlü çevresel tetikleyicilerle gelişen otoimmün enflamatuvar bir hastalık olduğu açıktır.^{2,3,4}

Şiddetli akut solunum sendromu ile ilişkili koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) tüm dünyayı etkileyen bir pandemi haline geldi.⁵ COVID-19'un ciddi pulmoner etkilerinin yanı sıra zamanla multisistemik etkileri de ortaya çıkmaya başladı.^{5,6,7,8} Literatürde SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olabilecek birkaç akut TIN ve TINU olgusu bildirilmiştir.^{9,10,11,12,13,14,15,16,17} Yakın zamanda, Fransa'da COVID-19 pandemisinin ilk dalgasında akut TIN ve TINU insidansında bir artış olduğu bildirilmiştir.¹² Bir başka çalışma, COVID-19 pandemisi sırasında pandemi öncesine göre TINU olgularında önemli bir artış olduğunu bildirmiştir.¹³ Bu çalışmalar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çocuklarda akut TIN ve TINU gelişiminden sorumlu enfeksiyöz ajanlar arasında olabileceğini düşündürmektedir.^{12,15,16,17}

TINU, tüm üveit hastalarının %2'sinden azını oluşturmaktadır.^{3,18} TINU nispeten nadir bir hastalık olmasına rağmen, COVID-19 pandemisi sırasında kliniğimizde TINU olgu sayısında artış gözlenmiştir. Bu nedenle, SARS-CoV-2 virüsünün TINU için tetikleyici bir viral enfeksiyon olabileceğini düşünüyoruz. Bu çalışmada, COVID-19 pandemisi sırasında TINU tanısı alan hastaların oftalmolojik muayene bulgularını, laboratuvar sonuçlarını ve tedavi yaklaşımlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Üçüncü basamak bir göz hastanesinin üvea kliniğinde Mart 2020-Mart 2022 tarihleri arasında TINU tanısı alan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalınarak yürütüldü ve çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (sayı: E1-22-2979).

Tüm hastalara TINU tanı kriterlerine göre aynı üveit uzmanları ve pediatrik nefrologlar tarafından tanı konuldu.¹⁹ TINU'nun tipik üveit bulguları, akut TIN'den 2 ay önce veya 12 ay sonra başlayan bilateral akut ön üveit iken, atipik üveit bulguları, tek taraflı ön üveit, orta üveit, arka üveit veya bunların bir kombinasyonudur.¹⁹ TINU, kesin (histopatolojik veya klinik olarak tüm kriterlere göre konan akut TIN tanısı ve tipik üveit), olası (histopatolojik olarak konan akut TIN tanısı

ve atipik üveit veya klinik olarak tüm kriterleri karşılamadan konan akut TIN tanısı ve tipik üveit) ve mümkün (klinik olarak tüm kriterleri karşılamadan konan akut TIN tanısı ve atipik üveit) olarak sınıflandırıldı.¹⁹ Akut TIN klinik bulguları yeterli görüldüğünden tüm hastalara böbrek biyopsisi yapılmadı.

Hastaların demografik verileri, ayrıntılı oküler muayene bulguları (Snellen eşeli ile görme keskinliği, tonometri, ön ve arka segment biyomikroskopik muayene bulguları), takip süresi ve tedavi yaklaşımları değerlendirildi. Başvuruda ve son izlemde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EIDGK), rekürren üveit alevlenmesi ve katarakt, glokom ve arka sineşi gibi oküler komplikasyonların gelişimi kaydedildi. Oküler enflamasyon, Üveit Terminolojisinin Standardizasyonu Çalışma Grubu Kılavuzu'na göre tanımlandı.²⁰

Tüm hastalara rutin tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, akut faz reaktanları (eritrosit sedimantasyon hızı [ESH] ve C-reaktif protein düzeyi) ve idrar tahlili yapıldı. Diğer hastalıkları ekarte etmek için kapsamlı laboratuvar tetkikleri gerçekleştirildi. İstenen laboratuvar testleri, sifiliz için seroloji testleri; hepatit virüsleri ve HIV için ELISA testleri; serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve lizozim değerleri; antinükleer antikor (ANA), anti-Sjögren sendromu ile ilişkili (SS)-A antikor, antiSS-B antikor, proteinaz 3-antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ve miyeloperoksidaz-ANCA testleri ve gerekli görülen durumlarda ek testler idi. Tüberkülozu dışlamak için interferon-gama salınım testi ve tüberkülin deri testi yapıldı. Akciğer grafisi ve/veya toraks bilgisayarlı tomografi çekildi. Tüm hastaların başvuruda alınan oral ve nazal sürüntü örneklerinden SARS-CoV-2 için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testleri yapıldı. TINU olguları ile COVID-19 arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için retrospektif olarak serum SARS-CoV-2 immünoglobülin G (IgG) testleri yapıldı. Bu çalışmaya en az 6 ay düzenli takibi olan hastalar dahil edildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22,0 (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Nitel veriler sayı ve yüzde olarak, nicel veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve aralık olarak ifade edildi.

Bulgular

Kliniğimizde 2010-2020 yılları arasında 3 hasta TINU tanısı almışken, geçtiğimiz iki yılda (2020-2022) ön üveit ile başvuran 10 hastaya TINU tanısı kondu. Bu çalışmaya Mart 2020-Mart 2022 tarihleri arasında TINU tanısı alan 10 hastanın 19 gözü dahil edildi. Dokuz hastada (%90) bilateral ve 1 hastada (%10) tek taraflı ön üveit izlendi. Hastaların 6'sı (%60) kadın, 4'ü (%40) erkekti. Hastaların başvuru yaşı ortalaması $13,5 \pm 2,4$ yıldır (aralık: 8-16 yıl). Ortalama takip süresi $13,5 \pm 6,1$ aydır (aralık: 6-24 ay). Üveit, 2 hastada (%20) TIN'den sonra ve 8 hastada (%80) ise TIN ile eş zamanlı olarak ortaya çıktı. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları [Tablo 1](#)'de özetlenmiştir.

Tüm hastaların başvuruda böbrek fonksiyonlarında bozulma vardı ve ortalama serum kreatinin seviyesi $1,4 \pm 1,4$

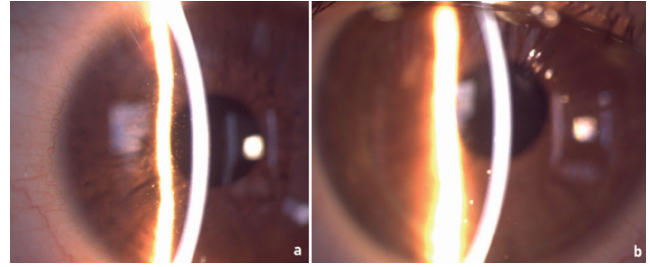
mg/dL (aralık: 0,98-3,38 mg/dL) idi. Sekiz hastada (%80) idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi yüksekti ve ortalama idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi $3,5 \pm 1,1$ mg/L (aralık: 1,76-5,42 mg/L) idi. Karaciğer fonksiyon testleri tüm hastalarda normal sınırlardaydı. Sekiz hastada (%80) ESH yüksekti ve ortalama ESH $40,6 \pm 26,3$ mm/s idi (aralık: 10,0-98,0 mm/s). C-reaktif protein tüm hastalarda (%100) yükselmisti ve medyan C-reaktif protein seviyesi 9,2 g/L (aralık: 3,0-78,7 g/L) bulundu. Üç hastada (%30) ANA otoantikör pozitifliği ancak hiçbir hastada sistemik hastalık saptanmadı. Sadece 3 hastaya (%30) böbrek biyopsisi yapıldı ve sonuçlar TIN ile uyumluydu (Tablo 1).

Hiçbir hastada geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya aşılama öyküsü yoktu. Sadece 2 hastanın (%20) ailesinde son bir ay içinde SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren bir birey vardı. SARS-CoV-2 PZR testi tüm hastalarda negatifti. SARS-CoV-2 IgG antikör testi 7 hastada (%70) reaktif ve ortalama SARS-CoV-2 IgG antikör seviyesi $9,3 \pm 7,3$ S/co idi (aralık: 1,26-22,79) (Tablo 1). Ayrıca hastaların herhangi bir ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Başvurudaki oküler bulgular ve tedavi yaklaşımları Tablo 2'de özetlenmiştir. Tüm hastalar akut ön üveit semptomları ile başvurdu; 8 hastada (%80) kızarıklık ve 3 hastada (%30) bulanık görme vardı. Başvuru sırasında EİDGK 2 gözde (%10,5) 20/100, 1 gözde (%5,3) 20/40 ve diğer gözlerde (%84,2) 20/25 veya daha iyiydi. Dokuz hastada (%90) granümatöz olmayan ön üveit ve sadece 1 hastada (%10) granümatöz ön üveit vardı (Şekil 1). Sekiz hastada (%80) fundus muayenesi normal iken

2 hastada (%20) bilateral optik disk ödemi izlendi. Optik disk ödemi olan sadece 2 hastaya (%20) floresein anjiyografi (FA) yapıldı ve bilateral optik disk hiperfloresansı olduğu ve vasküler sızıntı olmadığı görüldü. Yukarıdaki tüm bulgular göz önüne alındığında, 7 hasta (%70) kesin TINU ve 3 hasta (%30) olası TINU sendromu olarak kategorize edildi.

Tüm hastalara (%100) topikal %1 prednizolon asetat (Allergan, Dublin, İrlanda) (günde 4 ila 8 kez), %1 siklopentolat HCl (Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) (günde 1 ila 3 kez) ve oral prednizolon (Gensenta, İstanbul, Türkiye) (0,5-1 mg/kg/gün) tedavisi verildi. Hastanın klinik yanıtına göre topikal ve oral kortikosteroid tedavileri haftalık olarak azaltıldı. Topikal ve sistemik kortikosteroid tedavisi azaltıldıktan sonra 8 hastada (%80) rekürren bilateral ön üveit gelişti. Yedi hastaya (%70)



Şekil 1. İki farklı TINU olgusunun ön segment görüntüleri. Ön segment görüntülemesinde yaygın granümatöz olmayan keratik presipitatlar (a) ve parasantral yerleşimli birkaç granümatöz keratik presipitat (b) görüldü

TINU: Tübülointerstisyel nefrit ve üveit sendromu

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar tetkiklerinin sonuçları

Olgu no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Yaş/cinsiyet	13/K	15/K	14/K	14/K	8/K	15/E	12/K	12/E	16/E	16/E
İzlem süresi (ay)	10	11	24	9	6	12	12	6	6	6
Klinik bulgular	AÖÜ, kas ağrısı ve halsizlik	AÖÜ	AÖÜ	AÖÜ	AÖÜ, kas ağrısı ve halsizlik	Ateş ve vücut döküntüsü	AÖÜ, kilo kaybı	AÖÜ	Kas ağrısı ve halsizlik	AÖÜ
Laboratuvar tetkiklerinin sonuçları										
Serum kreatinin (mg/dL)	1,21	1,10	1,05	0,98	0,94	3,38	1,54	1,01	1,98	1,04
İdrarda $\beta 2$ mikroglobulin (mg/L)	3,10	5,42	Yok	2,64	3,72	4,34	4,76	Yok	3,50	3,90
İdrar analizi	Proteinüri	Proteinüri, piyüri	Proteinüri	Piyüri	Glukozüri	Proteinüri	Normal	Piyüri	Normal	Normal
TKS	Normal	Anemi	Anemi	Normal	Anemi	Anemi	Anemi	Normal	Normal	Normal
Eritrosit sedimantasyon hızı (mm/saat)	29	40	98	48	12	69	29	39	32	10
C-reaktif protein (g/L)	20	8,5	39,9	25,2	3,0	78,7	3,0	10,0	6,0	3,0
ANA	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Böbrek biyopsisi	Yapılmadı	TIN	TIN	Yapılmadı	Yapılmadı	TIN	Yapılmadı	Yapılmadı	Yapılmadı	Yapılmadı
SARS-CoV-2 PZR	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
SARS-CoV-2 IgG antikoru (S/co)	Reaktif değil	Reaktif 22,79	Reaktif 1,26	Reaktif değil	Reaktif 12,97	Reaktif değil	Reaktif 10,59	Reaktif 3,69	Reaktif 9,98	Reaktif 4,05
K: Kız, E: Erkek, AÖÜ: Akut ön üveit, TKS: Tam kan sayımı, ANA: Antinükleer antikörler, TIN: Tübülointerstisyel nefrit, SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirus 2, PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, IgG: İmmünoglobulin G										

Tablo 2. İlk muayenede oküler bulgular ve tedavi yaklaşımı

Olgu no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Oküler tutulum	Bilateral ÖÜ	Bilateral ÖÜ	Bilateral ÖÜ	Bilateral ÖÜ	Bilateral ÖÜ	Bilateral ÖÜ	Bilateral ÖÜ	Bilateral ÖÜ	Tek taraflı ÖÜ (sol)	Bilateral ÖÜ
Ön segment (sağ/sol)	3+/4+ hücre AS	1+/2+ hücre	1+/2+ hücre	2+/3+ hücre	1+/2+ hücre	2+/1+ hücre	1+/2+ hücre, AS	2+/3+ hücre granülomatöz KP	/4+ hücre, AS	2+/2+ hücre
Arka segment	Bilateral OD ödemi	Normal	Normal	Normal	Bilateral OD ödemi	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Rekürrens	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Tedavi yaklaşımı										
Topikal ve sistemik kortikosteroid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
İmmünosüpresif ajan	MTX	MTX	MTX	-	-	MTX, MMF	MTX	MTX	-	AZA
Biyolojik ajan	ADA	ADA	ADA	-	-	ADA	ADA	-	-	-
Oküler komplikasyonlar	Steroid kaynaklı GİB artışı, persistan AS	Steroid kaynaklı GİB artışı, ASK	ASK			Steroid kaynaklı GİB artışı	Persistan AS			

ÖÜ: Ön üveit, AS: Arka sineşi, KP: Keratik presipitatlar, OD: Optik disk, MTX: Metotreksat, MMF: Mikofenolat mofetil, AZA: Azatioprin, ADA: Adalimumab, GİB: Göz içi basıncı, ASK: Arka subkapsüler katarakt

sistemik immünomodülatör tedavi verildi. İki hastaya (%20) (olgu 6, olgu 10) böbrek hastalığı için de immünomodülatör tedavi önerildi. Altı hasta (%60) metotreksat (MTX, Koçak Farma, Ankara, Türkiye) (7,5-15 mg/hafta) ve 1 hasta (%10) azatioprin (Aspen Pharmacare, Durban, Güney Afrika) (100 mg/gün) kullandı. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme nedeniyle 1 hastada (%10) (olgu 6) MTX tedavisi kesilerek mikofenolat mofetile (Roche, Basel, İsviçre) geçildi. Bir anti-tümör nekroz faktör-a (TNF-a) ajan olan adalimumab (Abbvie, Chicago, Illinois, ABD) (2 haftada bir 40 mg), intraoküler enflamasyonu kontrol etmek için 5 hastada (%50) sistemik immünosüpresif tedaviye eklendi. Üçlü topikal antiglokomatöz ajan (selektif olmayan beta bloker ve topikal karbonik anhidraz inhibitörü kombinasyonu ve brimonidin [Bilim ilaç, İstanbul, Türkiye]), steroid kaynaklı göz içi basıncı (GİB) artışı olan 3 hastada (%30) ortalama 2,3±0,5 ay (aralık: 2-3 ay) süre ile kullanıldı. GİB kontrol altına alındı ve hiçbir hastada glom gelişmedi.

Son izlemde EİDGK, katarakt nedeniyle 20/100 görüşü olan 1 göz (%5,3) hariç tüm gözlerde 20/25 veya daha yüksekti. İntraoküler enflamasyon kontrol altına alındı ve son izlemde tüm hastaların böbrek fonksiyonları normaldi. Hastalar takip altında olup, henüz hiçbir hastada sistemik immünomodülatör tedavi kesilmemiştir.

Tartışma

Bu çalışmada, COVID-19 pandemisi sırasında üçüncü basamak bir üvea kliniğinde sayıları artan TINU olguları değerlendirilmiş ve bu hastaların %70'inin SARS-CoV2 IgG antikoru açısından reaktif olduğu tespit edilmiştir. Bir okülorenal hastalık olan TINU sendromu, özellikle kızlarda

olmak üzere 10-15 yaş arası çocuklarda sık görülür, ancak yetişkinlerde de görülebilir.^{2,3,19,21,22} Hastalarımızın tamamı pediatrik yaş grubunda olup çoğunluğu kızdı. TINU'nun etiopatogenezi hala bilinmemekle birlikte, çalışmalar duyarlı bireylerde hücrel ve humoral bağışıklığın tutulumuna işaret eden kanıtlar sağlamıştır.^{3,4} TINU etiopatogenesinde iki önemli tetikleyici faktör olarak farmakolojik ve enfeksiyöz ajanlar öne sürülmüş, ancak henüz doku düzeyinde aktif enfeksiyon gösterilmemiştir.^{2,3,4,12} TINU'nun multifaktöriyel çevresel tetikleyici faktörler ile gelişen otoimmün enflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir. Bizim serimizde hiçbir hastada ilaç kullanımı veya geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yoktu ve %30 oranında ANA pozitifliği saptandı.

Avramescu ve ark.¹² yakın zamanda COVID-19 pandemisi sırasında akut TIN (25 olgu) ve TINU (23 olgu) tanısı alan 9,4-17,6 yaş arası 48 hastayı değerlendirmiştir. Pandemi sırasında akut TIN ve TINU insidansındaki artışa ek olarak, yazarlar elde edilen pozitif serolojik ve histopatolojik bulguların SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile çocuklarda akut TIN/TINU gelişimi arasında nedensel bir ilişkiyi desteklediğini bildirmişlerdir.¹² SARS-CoV-2, hücreleri enfekte etmek için ACE2 reseptörlerini kullanır ve bu reseptörler böbrek tübülllerinde ve gözde yaygın bir şekilde bulunur.^{5,8} Çalışmalar, SARS-CoV-2'nin bu reseptör yolunu kullanarak böbrek hücrelerine zarar verdiğini ve enflamatuvar yanıtı başlattığını göstermektedir.^{10,16} García-Fernández ve ark.¹⁶ böbrek dokusunda SARS-CoV-2 spike proteini tespit edilen TINU tanılı bir adolesan hasta bildirmiştir. Yazarlar, SARS-CoV-2'nin bu hastalarda TINU gelişiminde hem doğrudan hem de dolaylı olarak rol oynadığını savunmuştur. Şu anda literatürde COVID-19'dan sonra nasıl akut TINU geliştiğine dair kesin bir kanıt yoktur, ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonu

sonrası tetiklenen hümmoral ve hümmesal otoimmün yanıtın neden olabileceği varsayılmaktadır.^{8,10,12} Çalışmamızda, COVID-19 pandemisi sırasında TINU'lu çocuk hasta sayısının artması ve bu hastaların çoğunda SARS-CoV-2 IgG antikorlarının saptanması, çocuklarda geçirilmiş asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonunun TINU gelişiminde tetikleyici olabileceğini düşündürmektedir. Bu konudaki yayınlar ve olgu sunumları her geçen gün artmaktadır ve gelecekte daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çok merkezli çalışmalar patogenezin aydınlatılmasına yardımcı olabilir.

TINU'nun oküler tutulumu tipik olarak bilateral ön üveittir, ancak optik disk ödemi, vasküler kılıflanma ve koryoretinal lezyonlar gibi arka segmentin enflamatuvar bulguları da görülebilir.^{22,23,24,25} Literatürde şu anda COVID-19 sırasında TINU tanısı alan hastalarda üveit bulgularını bildiren birkaç rapor bulunmaktadır.^{11,13,14,15,16,17} Bunlardan bazılarında SARS-CoV2 enfeksiyonu ile ilişkili TINU olgularında oküler tutulum bilateral anterior üveit olarak bildirilmiştir.^{14,16,17} Pandemi döneminde TINU hastalarında (%87) disk ödemi, koryoretinal skar, diskte sızıntı ve periferik vasküler sızıntı gibi çeşitli arka segment bulguları pandemi öncesine (%67) göre daha sık bildirilmesine rağmen anlamlı bir fark bulunamamıştır.¹³ Eser-Oztürk ve ark.¹¹ 8-17 yaş arası TINU tanısı alan 4 hastada bilateral granümatöz panüveit ve olasılıkla COVID-19 ile ilişkili koroid enflamasyonu olduğunu bildirmiştir. Serimizde hastaların %90'ı bilateral ön üveit ile başvurdu ve sadece 1 hastada (%10) granümatöz üveit vardı. Ayrıca optik disk ödemi (%20) saptanan tek arka segment bulgusuydu; hiçbir hastada klinik koroidal enflamasyon bulgusu gözlenmedi. Posterior segment bulgusu olmayan hastalarda indosyanin yeşili anjiyografi ve/veya FA yapmadığımız için subklinik koroid ve retina tutulumu hakkında yorum yapmamız mümkün değildir.

Literatürde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yanı sıra COVID-19 aşısı sonrası üveit veya nefrit gelişen olgular bildirilmiştir.^{26,27,28} Chen ve ark.²⁶ yakın zamanda COVID-19 mRNA aşısı yapıldıktan sonra bilateral anterior üveit gelişen bir TINU olgusu bildirmiştir. COVID-19 pandemisi sırasında yayımlanan TINU olgularının sunulduğu bir seride, 18 hastadan 2'sinin oküler semptomlar başlamadan önce COVID-19 aşısı olduğu bildirilmiştir.¹³ Bu nedenle, sadece enfeksiyon değil, COVID-19 aşısı da TINU gibi otoimmün hastalıklara neden olabilir.^{26,29} Ancak, serimizdeki olguların hiçbirisi COVID-19 aşısı olmamıştı.

TINU'nun böbrek tutulumu genellikle kendi kendini sınırlar özelliktedir, ancak özellikle çocuklarda üveit kronik ve tekrarlayıcı olabilir.^{3,4} Topikal ve sistemik kortikosteroidler TINU'da üveit için birinci basamak tedavidir. Bununla birlikte, intraoküler enflamasyonu kontrol etmek için genellikle steroid kullanımını azaltıcı sistemik immünomodülatör tedavi gereklidir.^{25,30,31,32} TINU'da uzun süreli tedavi sonuçlarını değerlendiren bir çalışma, erken sistemik immünomodülatör tedavinin kalıcı remisyon elde etmede etkili olduğunu göstermiştir.³¹ Tirelli ve ark.³² konvansiyonel immünomodülatör tedaviye dirençli üveiti olan TINU olgularının tedavisinde anti-TNF ajanların etkili olduğunu bildirmişlerdir. Yakın zamanda SARS-CoV2 ile

ilişkili TINU hastalarında antimetabolit ajanlar ve adalimumab tedavisi ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.^{11,13,15} Huang ve ark.¹³ COVID-19 pandemisi sırasında sadece TINU hastalarında TNF- α inhibitörlerini kullanmalarına rağmen, COVID-19 pandemisi öncesi ve sırasında biyolojik tedavi gerektiren hasta sayısında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Maggio ve ark.¹⁵ SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası TINU gelişen 7 yaşında rekürren üveitli bir kız çocuğunda adalimumab tedavisi sonrası üveitte tam remisyon sağlandığını bildirmiştir. Hastalarımızın %80'inde kortikosteroid tedavisi azaltıldığında rekürren üveit meydana geldi. Bu nedenle, hastaların %70'inde sistemik immünomodülatör tedaviye ihtiyaç duyulmuştur ve bu hastaların %71'inde adalimumab kullanılmıştır.

Mandeville ve ark.¹⁹ TINU'da oküler komplikasyon oranının %21 olduğunu bildirmişlerdir ve en sık görülen oküler komplikasyonlar arka sineşi ve optik disk ödemi olmuştur. Ayrıca 9-74 yaş arası hastaların %5'inde steroide bağlı yüksek GİB saptanmıştır.¹⁹ Serimizde hastaların %50'sinde oküler komplikasyon gelişti ve en sık görülen komplikasyon steroide bağlı yüksek GİB olup bunu katarakt ve arka sineşi izledi. Steroid ile indüklenen GİB yüksekliği pediatrik üveit hastalarında erişkinlere göre daha sıktır.³³ Serimizde steroide bağlı GİB artışı oranının yüksek olması tüm olguların pediatrik yaş grubunda olması ile açıklanabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Retrospektif tasarım ve örneklem büyüklüğünün küçük olması çalışmanın temel kısıtlılıklarıdır. Diğer bir kısıtlılık, SARS-CoV-2 serolojisinin sadece pandemi sırasında TINU tanısı alan hastalarda çalışılması ve diğer üveitlerden oluşan bir kontrol grubunun oluşturulamamış olmasıdır, bu da örnekleme olası bir yanlılığa neden olmuş olabilir. Ancak, bu çalışma COVID-19 pandemisinde TINU hastalarına dikkat çekmek ve TINU'da intraoküler enflamasyonun yönetimindeki deneyimleri paylaşmak için yararlı olabilir.

Sonuç

Özellikle pediatrik hastalarda bilateral ön üveitin ayırıcı tanısında TINU akılda bulundurulmalıdır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu TINU'yu tetikleyen çevresel faktörler arasında olabilir. TINU'da tekrarlayan üveiti kontrol altına almak ve oküler komplikasyonları önlemek için steroid kullanımını azaltıcı tedavilere ihtiyaç duyulabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (sayı: E1-22-2979).

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: K.Ö.Y., P.Ç.Ö., Y.Ö.E., M.K., D.K., Konsept: K.Ö.Y., P.Ç.Ö., Dizayn: K.Ö.Y., P.Ç.Ö., Veri Toplama veya İşleme: K.Ö.Y., A.G., P.Ç.Ö., Y.Ö.E., M.K., D.K., L.Ö., Analiz veya Yorumlama: K.Ö.Y., P.Ç.Ö., Literatür Arama: K.Ö.Y., A.G., P.Ç.Ö., Yazan: K.Ö.Y., P.Ç.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

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;59:325-333.
- Koreishi AF, Zhou M, Goldstein DA. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome: Characterization of Clinical Features. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29:1312-1317.
- Aguilar MC, Lonngi M, de-la-Torre A. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24:415-421.
- Clive DM, Vanguri VK. The Syndrome of Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis (TINU). *Am J Kidney Dis.* 2018;72:118-128.
- Sen S, Kannan NB, Kumar J, Rajan RP, Kumar K, Baliga G, Reddy H, Upadhyay A, Ramasamy K. Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review. *Int Ophthalmol.* 2022;42:323-336.
- May RM, Cassol C, Hannoudi A, Larsen CP, Lerma EV, Haun RS, Braga JR, Hassen SI, Wilson J, VanBeek C, Vankalakunti M, Barnum L, Walker PD, Bourne TD, Messias NC, Ambruzs JM, Boils CL, Sharma SS, Cossey LN, Baxi PV, Palmer M, Zuckerman JE, Walavalkar V, Urisman A, Gallan AJ, Al-Rabadi LF, Rodby R, Luyckx V, Espino G, Santhana-Krishnan S, Alper B, Lam SG, Hannoudi GN, Matthew D, Belz M, Singer G, Kunaparaju S, Price D, Chawla S, Rondla C, Abdalla MA, Britton ML, Paul S, Ranjit U, Bichu P, Williamson SR, Sharma Y, Gaspert A, Grosse P, Meyer I, Vasudev B, El Kassem M, Velez JCQ, Caza TN. A multi-center retrospective cohort study defines the spectrum of kidney pathology in Coronavirus 2019 Disease (COVID-19). *Kidney Int.* 2021;100:1303-1315.
- Zhou L, Xu Z, Guerra J, Rosenberg AZ, Fenaroli P, Eberhart CG, Duh EJ. Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in Human Retina and Diabetes-Implications for Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62:6.
- Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, Yi F, Yang HC, Fogo AB, Nie X, Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98:219-227.
- León-Román J, Agraz I, Vergara A, Ramos N, Toapanta N, García-Carro C, Gabaldón A, Bury R, Bermejo S, Bestard O, Soler MJ. COVID-19 infection and renal injury: where is the place for acute interstitial nephritis disease? *Clin Kidney J.* 2022;15:1698-1704.
- Serafinelli J, Mastrangelo A, Morello W, Cerioni VF, Salim A, Nebuloni M, Montini G. Kidney involvement and histological findings in two pediatric COVID-19 patients. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:3789-3793.
- Eser-Ozturk H, Izci Duran T, Aydog O, Sullu Y. Sarcoid-like Uveitis with or without Tubulointerstitial Nephritis during COVID-19. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;31:483-490.
- Avramescu M, Isnard P, Temmam S, Chevalier A, Bastard P, Attia M, Berthaud R, Fila M, Dossier C, Hogan J, Uliniski T, Leguevaques D, Louillet F, Casado EM, Halimi JM, Cloarec S, Zalozyc A, Faudeux C, Rousset-Rouvière C, Clavé S, Harambat J, Rollot E, Simon T, Nallet-Amate M, Ranchin B, Bacchetta J, Porcheret F, Bernard J, Ryckewaert A, Jamet A, Fourgeaud J, Da Rocha N, Pérot P, Kuperwasser N, Bouazza N, Rabant M, Duong Van Huyen JP, Robert MP, Zuber J, Casanova JL, Eloit M, Sermet-Gaudelus I, Boyer O. Acute tubulointerstitial nephritis with or without uveitis: a novel form of post-acute COVID-19 syndrome in children. *Kidney Int.* 2023;103:1193-1198.
- Huang L, Ta Kim D, Rosenberg CR, Lin P, Suhler E. Diagnosis and Characteristics of Presentation of Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome During the COVID-2019 Pandemic. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;1-8.
- Bilak VM, Ilko AV, Ignatko YY, Ignatko LV. Rare complication of COVID-19 disease TINU syndrome in a 11-year-old boy, features and managment. *Wiad Lek.* 2022;75:2541-2543.
- Maggio MC, Collura F, D'Alessandro MM, Gramaglia B, Corsello G. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome post-COVID-19. *Pediatr Investig.* 2023;7:57-59.
- García-Fernández S, Fernández-Morán E, López-Martínez C, Vivanco-Allende B, Costales-Álvarez C, Ordóñez-Álvarez FA. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome and SARS-CoV-2 infection in an adolescent: just a coincidence in time? *Pediatr Nephrol.* 2023;38:4203-4207.
- Sakhinia F, Brice V, Ollerenshaw R, Gajendran S, Ashworth J, Shenoy M. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in children during the COVID-19 pandemic: report of four cases. *J Nephrol.* 2023;36:1451-1455.
- Yalçındağ FN, Özdağ PC, Özyazgan Y, Batıoğlu F, Tugal-Tutkun I; BUST Study Group. Demographic and Clinical Characteristics of Uveitis in Turkey: The First National Registry Report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26:17-26.
- Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001;46:195-208.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:509-516.
- Mackensen F, Smith JR, Rosenbaum JT. Enhanced recognition, treatment, and prognosis of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Ophthalmology.* 2007;114:995-999.
- Lopes BO, Brizido MS, Costa AC, Raimundo M, Miranda MM, Pina SM. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome: Case Series and Literature Review. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2021;2021:1812271.
- Scifo L, Willermann F, Postelmanns L, Pozdzik A, Lolin Sekelj K, Zampieri M, de Jong C, Makhoul D. Subclinical Choroidal Inflammation Revealed by Indocyanine Green Angiography in Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;30:1190-1198.
- Cao JL, Srivastava SK, Venkat A, Lowder CY, Sharma S. Ultra-widefield Fluorescein Angiography and OCT Findings in Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome. *Ophthalmol Retina.* 2020;4:189-197.
- Pichi F, Aljaneibi S, Neri P. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome in the United Arab Emirates. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;1-5.
- Chen KW, Chang EL, Sheridan AM, Papaliodis GN. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU) following COVID-19 vaccination. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2023;31:101869.
- Sacker A, Kung V, Andeen N. Anti-GBM nephritis with mesangial IgA deposits after SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Kidney Int.* 2021;100:471-472.
- Czerlau C, Bocchi F, Saganas C, Vogt B. Acute interstitial nephritis after messenger RNA-based vaccination. *Clin Kidney J.* 2021;15:174-176.
- Wang Y, Yang L, Xu G. New-Onset Acute Interstitial Nephritis Post-SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Vaccination: A Panoramic Review. *J Epidemiol Glob Health.* 2023;13:615-636.
- Caplash S, Gangaputra S, Kodati S, Tuchman S, Srinivasulu H, Sen HN. Treatment challenges in an atypical presentation of tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU). *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2018;10:253-256.
- 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.* 2016;12:1-7.
- Tirelli F, Shafer BM, Davidson SL, Lerman MA. Immunomodulation and TNF- α inhibition for tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome: a case series. *J AAPOS.* 2021;25:267.
- Lam DS, Fan DS, Ng JS, Yu CB, Wong CY, Cheung AY. Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. *Clin Exp Ophthalmol.* 2005;33:252-258.