

TINU syndrome et alvéolite lymphocytaire : une nouvelle observation

Naziha Khammassi*, Dorsaf Mohsen*, Mondher Ounissi**, Mohamed Nejib Tougourti* , Mohsen Hamza*

*Service de Médecine Interne, Hôpital Razi, 2010- La Manouba -Tunisie.

**Service de Néphrologie, Hôpital Charles Nicolle-Tunis- Tunisie.

Université Tunis El Manar

N. Khammassi, D. Mohsen, M. Ounissi, M. Nejib Tougourti, M. Hamza

N. Khammassi, D. Mohsen, M. Ounissi, M. Nejib Tougourti, M. Hamza

TINU syndrome et alvéolite lymphocytaire : une nouvelle observation

TINU syndrome and lymphoid interstitial alveolitis: a new observation

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°02) : 210 - 212

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°02) : 210 - 212

R É S U M É

Prérequis : Le TINU syndrome est une entité rare également appelée maladie de Dobrin, associant une uvéite le plus souvent bilatérale et récidivante à une néphrite tubulo interstitielle aigue (NIA) survenant chez le sujet jeune. L'étiologie et la pathogénie de ce syndrome restent inconnues.

Buts : Rapporter une nouvelle observation de TINU syndrome, préciser ses caractéristiques clinico-biologiques et discuter son étiopathogénie.

Observation : Nous rapportons le cas d'une femme de 33 ans, hospitalisée pour l'exploration d'une insuffisance rénale aigue (IRA) à diurèse conservée, dans un contexte d'altération de l'état général, associée à une uvéite antérieure unilatérale. Le lavage bronchoalvéolaire a montré une alvéolite lymphocytaire à CD4 et la ponction biopsie rénale a retrouvé des lésions caractéristiques de NIA. L'évolution sous traitement corticoïde a été favorable.

Conclusion : Une alvéolite lymphocytaire associée à un TINU syndrome n'a été rapportée que deux fois auparavant. La découverte d'un TINU syndrome doit faire pratiquer un lavage broncho alvéolaire à la recherche d'une atteinte pulmonaire infra clinique.

S U M M A R Y

Background: TINU syndrome is a rare entity known Dobrin disease, combining uveitis mostly bilateral and recurrent with acute tubulo interstitial nephritis (AIN) occurring in young adults. The etiology and pathogenesis of this syndrome remain unknown.

Aim: To report a new case of TINU syndrome and to discuss its etiopathogenesis.

Case report: This 33 year old women is hospitalized for exploration of acute renal failure, in a context of deterioration of general condition, associated with a unilateral anterior uveitis. The bronchoalveolar lavage showed lymphoid interstitial alveolitis with CD4 and the renal biopsy found lesions characteristic of AIN. Evolution under corticoïd treatment was favorable.

Conclusion: Lymphoid interstitial alveolitis associated with TINU syndrome has been reported only twice before. The discovery of a TINU syndrome must practice bronchoalveolar lavage in search of sub clinical pulmonary involvement.

Mots - clés

Alvéolite lymphocytaire ; insuffisance rénale aigue ; néphrite tubulo-interstitielle aigue ; syndrome inflammatoire biologique ; uvéite.

Key - words

Acute renal failure; acute tubulo-interstitial nephritis; biological inflammatory syndrome; lymphoid interstitial alveolitis; uveitis.

Le TINU syndrome a été décrit pour la première fois chez l'enfant en 1975 (1). Il associe une néphrite interstitielle aiguë (NIA) et une uvéite le plus souvent antérieure. Il survient plus fréquemment chez la femme jeune et est particulièrement sensible aux corticoïdes. L'atteinte rénale précède dans deux tiers des cas l'uvéite. Sa physiopathologie reste inexpliquée. L'atteinte pulmonaire avec alvéolite lymphocytaire n'a été rapportée que deux fois auparavant (2, 3). A ce propos les auteurs rapportent une observation.

OBSERVATION

Nous rapportons l'observation d'une patiente âgée de 33 ans, sans antécédent particulier, hospitalisée pour exploration d'une IRA à diurèse conservée. Au mois d'octobre 2008, elle a présenté une douleur dorsolombaire et abdominale, des vomissements, une toux sèche, une asthénie, une anorexie et un amaigrissement chiffré à 15 kg en deux mois. Elle a été traitée symptomatiquement. Trois mois plus tard, la patiente a présenté un épisode d'uvéite antérieure qui a bien évolué sous corticothérapie locale.

L'examen somatique a noté une pâleur cutanéomuqueuse, une pression artérielle à 10/5 mm Hg et une température à 37°C. L'intradermo-réaction est négative ainsi que la recherche de BK dans les crachats. Les examens complémentaires ont montré une anémie normochrome normocytaire arégénérative à 8,7g/dl d'hémoglobine, un syndrome inflammatoire biologique (VS à 135 mm à la première heure, CRP à 34mg/l), une créatininémie à 269 μ mol/l (clairance = 59,74 ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft), avec une protéinurie de 24H à 2g/24h. Il n'y avait pas d'hyperéosinophilie. L'ionogramme sanguin était normal (Na= 139 mmol/l, K= 4,29 mmol/l, Cl = 104 mmol/l, RA = 23,0 mmol/l). Une calcémie à 2,44mmol/l. L'électrophorèse des protéines a montré une hypergammaglobulinémie polyclonale à 17,88g/l et une albuminémie à 33,77g/l. L'examen chimique des urines a montré une calciurie normale, une natriurèse à 121,8 mEq/24h (N: 150-250), une kaliurèse à 78,3 mEq/24h (N: 50-200) avec un rapport N/K>1. La diurèse des 24 heures étant de 2,9 litres, l'HLM: H/mn =7000, L/mn =21000. L'examen cyto bactériologique des urines était négatif. Sur le plan immunologique, les anticorps antinucléaires étaient faiblement positifs à 1/80 d'aspect moucheté, la recherche des anticorps anti DNA, et des anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) était négative. Le test au Latex et la réaction de Waler rose étaient négatifs.

Les fractions C3 et C4 du complément sérique étaient normales. La recherche de marqueurs viraux dans le sérum (Ag Hbs, Ac VHC, VIH) était négative. La bêta 2 microglobulinémie était à 4,9 mg/l (5,5 à 7,5).

Les radiographies du thorax, du rachis dorso-lombaire, du bassin, des sacroiliaques, l'échographie rénale, le scanner dorsolombaire et thoracique étaient sans anomalies. La biopsie labiale a objectivé des lésions de sialadénite chronique de grade 1 selon la classification de Chisolm et Masson.

Le lavage broncho alvéolaire était normo cellulaire (200 000

cellules par ml), dont 30 % de lymphocytes (CD4/CD8=2) et 66% macrophages. La culture était stérile. A la ponction biopsie rénale, le tubulo-interstitium était le siège d'un infiltrat inflammatoire mononucléé diffus sans cellules géantes ni formation granulomateuse, ainsi que d'une fibrose interstitielle. Par ailleurs, absence de lésion glomérulaire.

Après avoir éliminé les autres étiologies de NIA (médicamenteuses, infectieuses, maladies systémiques, causes hématologiques), le Dg de TINU syndrome a été retenu, une corticothérapie a été instaurée à la dose de 1mg/kg/j (pendant 4 semaines, suivie d'une dégression progressive jusqu'à une dose minimale aux alentours de 5 mg/j, à maintenir pendant au moins un an), l'évolution a été favorable avec amélioration franche de la fonction rénale. Au dernier bilan du mois d'Avril 2009, soit un mois après le début du traitement corticoïde, la créatininémie est à 105 μ mol/l, la protéinurie/24H à 0,73g, l'Hb à 11,9 g/dl et la VS à 22 mm à la 1ère heure.

DISCUSSION

Dobrin et al. ont décrit en 1975 deux observations associant une NIA à éosinophiles, une uvéite et des granulomes épithélioïdes (1). Depuis, une cinquantaine d'observations similaires ont été décrites, les plus fréquentes étant des NIA sans granulome médullaire ni éosinophiles dans l'interstitium, regroupées sous le terme de TINU syndrome par Vanhaesebrouck et al (4).

Certains auteurs considèrent cette association comme une forme particulière de sarcoïdose, d'autres la considèrent comme une entité à part entière qui atteint dans 80% des cas des adolescentes. Le début est marqué par des douleurs lombaires, des nausées, des vomissements, une anorexie et des douleurs articulaires et musculaires. La pression artérielle est normale. L'uvéite, habituellement antérieure, uni-ou bilatérale, apparaît le plus souvent après l'atteinte rénale (5).

Sur le plan biologique, l'insuffisance rénale est le plus souvent modérée avec une diurèse conservée. Des anomalies urinaires évocatrices de l'atteinte tubulaire à type d'une glycosurie normo-glycémique, d'une protéinurie minime, d'une hyperaminoacidurie et d'une augmentation de la ,2 microglobuline. Un syndrome inflammatoire est noté, souvent associé à une anémie normochrome. L'hyperéosinophilie est notée dans 2/3 des cas (5,6), avec une augmentation des IgG et moins fréquemment des IgE (7).

L'histologie rénale montre des lésions interstitielles à type d'infiltrats cellulaires diffus composés de cellules mononucléées, lymphocytes et plasmocytes, associées à un œdème. La présence d'éosinophiles est rencontrée dans 44% des cas (5). Dans les formes diagnostiquées tardivement une fibrose interstitielle est notée. Une dilatation tubulaire, un aplatissement de l'épithélium tubulaire sont fréquents. Le granulome inflammatoire est rare (7). Les glomérules sont normaux ou le siège d'une hypertrophie mésangiale. L'étude en immunofluorescence ne montre pas de dépôt glomérulaire d'immunoglobulines ou de complément.

Pour notre malade, le diagnostic du TINU syndrome peut être retenu du fait de l'association d'une IRA par NI, une uvéite, un

SIB, la symptomatologie digestive, l'hypergammaglobulinémie et de l'absence des autres étiologies habituellement reconnues. La présence d'une alvéolite lymphocytaire à CD4 doit faire envisager le diagnostic de sarcoïdose, mais le rapport CD4/CD8 est habituellement supérieur à 3,5, le scanner thoracique est normal et il n'a pas été retrouvé de granulome chez notre patiente. A notre connaissance deux cas, seulement, d'alvéolite lymphocytaire associée à un TINU syndrome ont été rapportés dans la littérature (2, 3).

Des analogies indiscutables cliniques et pathogéniques existent entre le TINU syndrome et la sarcoïdose. Même si le granulome sarcoïdien diffère dans son aspect et sa composition de l'infiltrat lymphoplasmocytaire du TINU syndrome, dans les deux cas la réaction inflammatoire est associée à une anomalie de l'immunité cellulaire et une intervention des cellules immunocompétentes (8).

La pathogénie de ce syndrome reste obscure. Dans certains cas, des perturbations immunitaires ont été rapportées : hypergammaglobulinémie polyclonale, présence de complexes immuns circulants, de facteurs rhumatoïdes et d'anticorps antinucléaires. Mais aucune des anomalies décrites n'est spécifique ni retrouvée constamment (9, 11).

Ainsi, l'existence d'une atteinte alvéolaire, rénale et oculaire au

cours du TINU syndrome pourrait suggérer l'existence d'un antigène commun à ces trois structures qui pourrait être la cible de la réaction auto-immune.

La réponse thérapeutique est excellente. La rétrocession du syndrome inflammatoire et de l'atteinte rénale sous corticothérapie est la règle. La rechute de la néphropathie n'a pas été rapportée, alors qu'elle l'a été pour l'uvéïte, qui reste cependant sensible à la corticothérapie (10).

Une étiologie immunologique à l'origine de ce syndrome est retenue :

- après avoir éliminé toutes les causes infectieuses, médicamenteuses, métaboliques ou allergiques.
- en présence d'un infiltrat interstitiel de lymphocytes et d'une hypergammaglobulinémie chez la plupart des patients,
- et en présence d'une réponse favorable au traitement corticoïde.

CONCLUSION

La possibilité d'une guérison assez rapide sans rechute à l'arrêt du traitement et la rareté des localisations habituelles de la sarcoïdose singularisent ce syndrome.

Références

1. Dobrin R, Vernier R, Fish A. 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. Sablé Foutassou R, Krameisen H, Moulonguet L et al. Néphrite tubulointerstitielle et uvéïte ou TINU Syndrome et alvéolite lymphocytaire. *Rev Méd Interne* 2007 ; 28 : S83-S160.
3. Hofmann N, Müller KM, Morath C, Waldherr R, Zeier M, Schwenger V. Lymphoid interstitial lung disease in a patient with acute tubulointerstitial nephritis and uveitis: a new facet of a rare syndrome? *Am J Kidney Dis* 2006; 47: e 55-9.
4. Vanhaesebrouck P, Carton D, De Bel C, Praet M, Proesmans W. Acute tubulo-interstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU Syndrome). *Nephron* 1985; 40:418-22.
5. Kenouch S, Mery J.P.H. Les atteintes de l'interstitium rénal au cours des maladies systémiques. *Néphrologie* 1988 ; 9 : 117-24.
6. Francois B, Trollet P, Chazot C.H et al. Néphropathies tubulo-interstitielles chroniques. *Encycl. Med. Chir. (Paris-France). Reins organes génito-urinaires*, 18052 A 10 et A 20, 10-1990, 22 et 16p.
7. Bodaghi F, Bensman F, Leblanc A, Thomas D. Néphrite tubulo-interstitielle et uvéïte chez l'enfant. *Ann. Pédiatr. (Paris)* 1994 ; 41 : 40-41.
8. Perret C, Fener P, Hestin D. Néphrite tubulo-interstitielle et uvéïte (TINU Syndrome). *Ann Méd (Nancy Est)* 1993 ; 32 : 281-2.
9. Gaultier J.B, Durieu I, Rousset H. Néphropathie interstitielle aigüe et uvéïte (TINU Syndrome), Raynaud et anticorps antinucléaires de type anticentromère chez l'adulte : un orage immunologique. *Rev Méd Interne* 2001 ; 22 (Suppl 1) : 95.
10. Ouzeddoun N, Ezaitouni F, Benamar L et al. Néphrite tubulo-interstitielle aigüe et uvéïte- A propos d'un cas. *Médecine du Maghreb* 1996 ; 56 : 20-22.
11. Montagnon F, Frésard A, Prallet B et al. Néphrite interstitielle aigüe avec uvéïte. A propos d'un cas. *Rev Méd Interne* 1992 ; 5 : 384-6.