

SOWIŃSKI, Wojciech, ZDYBEL, Michał, KAMIŃSKA, Magdalena, STRZODA, Adam, STRZODA, Anna, STRZODA, Agata, ROJEK, Kornelia & JUDA, Agata. TINU syndrome - literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;19(1):22-29. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.19.01.003>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43193>  
<https://zenodo.org/record/7809028>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 18.03.2023. Revised: 18.03.2023. Accepted: 06.04.2023. Published: 07.04.2023.

Wojciech Sowiński<sup>[1]</sup>, Michał Zdybel<sup>[1]</sup>, Magdalena Kamińska<sup>[1]</sup>, Adam Strzoda<sup>[1]</sup>, Anna Strzoda<sup>[1]</sup>, Agata Strzoda<sup>[2]</sup>, Kornelia Rojek<sup>[1]</sup>, Agata Juda<sup>[1]</sup>

1 Medical University of Lublin, Medical Department, Al. Raclawickie 1, 20-059 Lublin, Poland

2 Cardinal Stefan Wyszyński University in Warsaw, Medical Department, Dewajtis 5, 01-815 Warsaw, Poland

Wojciech Sowiński: wojciechjansowinski@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-2267-4773>

Michał Zdybel: michuuu223@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-9037-4350>

Magdalena Kamińska: mkaminska99@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-7624-4146>

Adam Strzoda: adamjanstrzoda@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-1928-2664>

Anna Strzoda: annastrzoda2000@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-4839-3531>

Agata Strzoda: agata.strzoda@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-7843-005X>

Kornelia Rojek: rojekkornelia@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-5096-1235>

Agata Juda: agatajuda15@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-3583-7305>

## Zespół TINU – przegląd literatury

### TINU syndrome – literature review

#### Abstract:

#### Introduction

Tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU syndrome) is a rare condition which mainly affects young females. The pathomechanism of the TINU has not been still well understood but autoimmune background is suspected. Although it was first described in 1975, less than 600 cases have been reported so far.

#### Aim of the study

The aim of the study is to present the current knowledge about the TINU syndrome.

#### Material and methods

The article was created based on the PubMed database. Articles were searched in English using the following keywords: TINU syndrome, tubulointerstitial nephritis, uveitis.

#### Results

TINU syndrome occurs in 0.1-2% of patients with uveitis with no ethnic preferences. It has been linked to a number of potential causes including infectious, genetic, and iatrogenic factors. Clinical manifestation is often atypical what leads to underdiagnosis of disease. There are currently no established specific guidelines on the basis of which a diagnosis of TINU syndrome can be made. Therapy includes topical treatment and systemic

corticosteroid therapy. The overall prognosis for patients is favorable, but it is possible to develop chronic kidney disease especially in adults.

### **Summary:**

TINU syndrome remains a poorly understood disease and is often not taken into account in the diagnostic process. The lack of general treatment standards means that therapy is not always effective. Further research is needed to establish guidelines for the management of this disease.

**Key words: TINU syndrome; tubulointerstitial nephritis; uveitis**

### **Abstrakt:**

#### **Wstęp**

Zespół TINU jest rzadką chorobą, która głównie dotyka młodociane kobiety. Patomechanizm tego zespołu nie został w pełni poznany, ale podejrzewa się podłoże autoimmunologiczne. Mimo tego, że został on po raz pierwszy opisany w 1975 roku, do tej pory odnotowano niecałe 600 przypadków na całym świecie.

#### **Cel pracy**

Celem pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat zespołu TINU.

#### **Materiały i metody**

Praca została stworzona w oparciu o bazę danych PubMed. Artykuły wyszukiwano w języku angielskim przy użyciu następujących kluczowych słów: zespół TINU, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie błony naczyniowej oka.

#### **Wyniki**

Zespół TINU występuje u 0.1-2% pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka bez względu na pochodzenie etniczne. Został on powiązany z szeregiem potencjalnych czynników sprawczych takich jak zakaźne, jatrogenne i genetyczne. Objawy kliniczne często są niespecyficzne co prowadzi do błędnego diagnozowania choroby. Obecnie nie ma żadnych ustalonych wytycznych, na podstawie których można by rozpoznać zespół TINU. Leczenie obejmuje miejscową oraz systemową podaż kortykosteroidów. Ogólna prognoza dla chorych jest korzystna, ale możliwe jest rozwinięcie przewlekłej choroby nerek szczególnie u dorosłych.

#### **Podsumowanie**

Zespół TINU pozostaje mało poznana choroba i często nie jest brany pod uwagę w procesie diagnostycznym. Brak ogólnych standardów leczenia sprawia, że terapia nie zawsze jest skuteczna. Potrzebne są dalsze badania w celu ustalenia wytycznych dotyczących postępowania z tą jednostką chorobową.

**Słowa klucze: Zespół TINU, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie błony naczyniowej**

#### **I. Wstęp**

Zespół TINU jest rzadkim schorzeniem, który został po raz pierwszy opisany w 1975 przez Dobrina[1]. Dotyka on w głównej mierze młodociane kobiety, ale może również rozwijać się u osób starszych. [2] Do tej pory na całym świecie odnotowano niecałe 600 przypadków, ale dane te są prawdopodobnie zaniżone. Składa się ona z dwóch komponentów jakimi są cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek oraz zapalenie błony naczyniowej oka. [3] Istnieje szereg potencjalnych przyczyn odpowiedzialnych za rozwój zespołu TINU takie jak czynnik zakaźny, jatrogenne, genetyczne [4]. Te ostatnie zdają się odgrywać szczególną rolę. Sam patomechanizm pozostaje jednak niezbadany.

#### **II. Cel pracy**

Celem pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat zespołu TINU, w szczególności etiologii, objawów klinicznych oraz prognozy.

### III. Materiały i metody

Praca została stworzona w oparciu o bazę danych PubMed. Artykuły wyszukiwano w języku angielskim przy użyciu następujących kluczowych słów: zespół TINU, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie błony naczyniowej oka.

### IV. Aktualny stan wiedzy

#### IVa. Epidemiologia

Zespół TINU jest rzadkim schorzeniem dotykającym głównie dzieci (mediana 15 lat) z zauważalną wyższą zapadalnością w populacji żeńskiej (65%) [3]. Częstość jego występowania u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka sięga od 0,1% do 2%. Należy podkreślić, że dotyczy to populacji ogólnej, gdyż u pacjentów pediatrycznych odsetek ten wynosi 2,3% [5]. W badaniu retrospektywnym (1985-2005) przeprowadzonym w Oregonie wśród pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka zdiagnozowano 33 pacjentów z zespołem TINU co stanowi 1,66% wszystkich badanych [6]. Podobną analizę przeprowadzono w Niemczech (0,52%) [7], Japonii (0,73%) [8] i Wlk. Brytanii (0,23%) [9]. Inne badania wykazują natomiast, że zespół TINU może pojawiać się częściej u dzieci (65%) [10] z ostrym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek niż u dorosłych (28%) [11]. Ogółem najczęściej odnotowanych przypadków pochodzi z USA (219), Chin (116), Japonii (66) i Francji (50), [2] a łączna ilość oscyluje w granicach 600 [3]. Do tej pory nie zauważono by TINU był bardziej predysponowany w poszczególnych grupach etnicznych i spotyka się go na całym świecie [5].

#### IVb. Etiologia

Patomechanizm zespołu TINU nie został w pełni zrozumiany, ale wyróżniony został szereg czynników podejrzewanych za rozwój choroby. Największą rolę przypisuje się ludzkim antygenom leukocytarnym (HLA), których poszczególne allele mogą stanowić czynniki ryzyka zespołu TINU. W 2003 roku Levinson i wsp. wykazał powiązanie między HLA-DQA1\*01, HLA-DQB1\*05 i HLA-DRB1\*01 a powyższą chorobą. Allele zostały wykryte u kolejno 17/18, 14/18 i 14/18 badanych pacjentów z zespołem TINU. Ciężko ocenić jednak rolę poszczególnych tych genów, ponieważ znajdują się w stanie nierównowagi sprzężeń [12]. Opisanie są również rzadkie przypadki rodzinnego występowania zespołu TINU. W 2001 roku Tanaka i wsp. opisał rozwój choroby u dwóch siostr (11 i 17 lat), z czego u obu wykryto HLA-DR6 [13]. W 2009 roku opisano TINU u dwójki rodzeństwa (chłopca i dziewczynki) w odstępie pięciu lat. Co ciekawe u obu dzieci wykryto allele HLA-DRB1\*1401 i HLA-DQB1\*0503, które nie występują często u pacjentów z zespołem TINU [14]. W 2004 roku odnotowano prawdopodobnie pierwszy przypadek tej choroby u bliźniąt monozygotycznych płci męskiej, [15] a w 2008 u matki i syna [16]. Powyższe udokumentowane przypadki mogą świadczyć o istotnym znaczeniu podłoża genetycznego w rozwoju tej choroby, a mnogość wykrywanych alleli układu HLA o złożonym patomechanizmie.

Nie bez znaczenia pozostaje także wpływ leków w szczególności antybiotyków i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W badaniu 31 pacjentów z zespołem TINU przeprowadzonych przez Li i wsp., 20 (65%) zażywało leki przed rozwojem choroby, z czego 12 więcej niż jedno lekarstwo, 1 chińskie zioła, 1 niesteroidowe leki przeciwzapalne, a 6 wyłącznie antybiotyki (między innymi B-laktamy, meropenem, azytromycynę i lewofloksacynę) [11]. Podobne badanie retrospektywne przeprowadzone we Włoszech również wykazało, że 4/21 pacjentów przyjmowało antybiotyk w czasie poprzedzającym rozwój TINU [17]. Znany jest też przypadek pacjenta, u którego za rozwój zespołu TINU mógł być odpowiedzialny flubiprofen [18]. Interesujące może być to, że wiele z tych leków, które ma udowodnione działania nefrotoksyczne, pozostaje bez wpływu na zapalenie błony naczyniowej oka. Sugeruje to, że może ono powstawać w innym mechanizmie. Powyższe badania mają jednak pewne ograniczenia. W większości zostały przeprowadzone w pojedynczych ośrodkach badawczych na stosunkowo małej ilości pacjentów. Co więcej, wielu naukowców zwraca uwagę na fakt, że badane czynniki ryzyka występują w populacji ogólnej z dużą częstotliwością [5].

U pacjentów, u których zdiagnozowano zespół TINU doszukiwano się również przyczyny w chorobach zakaźnych. Stanowią one po lekach, drugą najczęstszą nabytą przyczynę rozwoju zespołu TINU. Szczególnie czynniki wirusowe zdają się odgrywać pewną rolę w patogenezie [5]. Do tej pory udokumentowane przypadki powiązane z następującymi wirusami: Epstein-Barr [19,20] i varicella zoster [21]. Znane są też opisy zespołu TINU, które rozwinęły się przy wcześniejszym zakażeniu bakteriami z rodzaju *Streptococcus* grupa A [22],

aczkolwiek udział tego patogenu w rozwoju zespołu TINU ciągle nie został dobrze zrozumiany [23]. Wiadomo jednak, że może dojść do zapalenia błony naczyniowej oka w wyniku infekcji powyższą bakterią [24].

#### IVc. Rozpoznanie i różnicowanie

Do tej pory nie ustalono jednolitych kryteriów rozpoznania zespołu TINU [25], a te proponowane przez poszczególnych autorów różnią się od siebie. Rozbieżności te nie są jednak znaczące i można z nich wyciągnąć ogólne założenia dotyczące diagnostyki powyższej choroby. Aby stwierdzić zespół TINU należy rozpoznać 1) zapalenie błony naczyniowej oka obejmującą obecność komórek w komorze przedniej lub jej zapaleniem oraz 2) cewkowo-śródmiąższowe nerek potwierdzone biopsją nerki, podwyższonym poziomem B-mikroglobulin w moczu, kreatyniny lub ogólnie nieprawidłową analizą moczu [26]. Mandeville zaproponował by pacjentów przyporządkowywać do następujących kategorii: definitywny, prawdopodobny lub możliwy zespół TINU. Należy go również różnicować z innymi chorobami o podobnym przebiegu takimi jak zespół Sjogrena i sarkoidoza [27].

#### IVd. Obraz kliniczny

Objawy prezentowane przez chorych są zazwyczaj niespecyficzne i powiązane głównie z upośledzoną funkcją nerek. Najczęściej występuje gorączka, utrata masy ciała, spadek apetytu, przewlekłe zmęczenie, ból jamy brzusznej, mięśni, głowy i anoreksja. Objawy oczne również nie są szczególnie charakterystyczne i nie zawsze występują w tym samym czasie co symptomy związane z nerkami. Do głównych objawów związanych ze wzrokiem zalicza się ból, zaczerwienienie oczu, światłowstręt oraz pogorszenie widzenia [27-29]. W badaniu okulistycznym zazwyczaj stwierdza się nieziarniakowe zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, [30] ale liczne doniesienia wskazują, że objawy mogą obejmować zdecydowanie szersze spektrum takie jak: izolowany obrzęk płamki, odbarwione błony naczyniówkowo-siatkówkowe, obecność komórek w cieple szklistym [31]. Ponadto szacuje się, że tylko 14% zapaleń błony naczyniowej oka występuje jednocześnie z uszkodzeniem nerek. Większość bo aż 65% przypadków występuje później nawet do 12 miesięcy, a tylko 21% poprzedza chorobę nerek [30]. Najczęściej zapalenie dotyka błony naczyniowej przedniej oka (80%) [32], ale może również lokalizować się w błonie pośredniej, tylnej lub we wszystkich naraz [30]. Niespecyficzne objawy, atypowy przebieg choroby, a czasem brak manifestacji klinicznej ze strony oczu sprawia, że diagnostyka zespołu TINU jest utrudniona i może prowadzić do gorszego procesu terapeutycznego

Objawy kliniczne		Częstość występowania
<b>Ogólne</b>	Gorączka	27-73%
	Utrata masy ciała	39-49%
	Oslabienie	28-85%
	Ból jamy brzusznej	21-28%
	Ból głowy	10-36%
	Poliuria	2-18%
<b>Oczne</b>	Ból oka i zaczerwienienie	77%
	Światłowstręt	14%
	Zaburzone widzenie	20-47%
	Obustronne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka	71-77%

Tabela 1. Najczęstsze objawy kliniczne u pacjentów z zespołem TINU [27-29]

## IVe. Leczenie

Leczenie Zespołu TINU składa się z dwóch elementów: poprawy funkcji nerek oraz terapii zapalenia błony naczyniowej oka. Pierwszym krokiem przy terapii cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek powinno być odizolowanie pacjenta od potencjalnego czynnika, który wywołał powyższy stan [33]. W największym stopniu odpowiedzialne są za to leki, które stanowią przyczynę ponad 70% przypadków TIN [34]. W sytuacji kiedy leczona jest infekcja ogólnoustrojowa należy zastosować inny preparat, który nie ma potwierzonego działania nefrotoksycznego. Jeżeli powyższe działanie nie przyniesie oczekiwanego efektu zalecane jest zastosowanie kortykosteroidów. Okazuje się, że odpowiednio wczesne włączenie kortykosteroidów do leczenia skutkuje szybszym i pełniejszym wyzdrowieniem nerek. Powyższa zależność została wykazana w badaniu przeprowadzonym przez Gonzalez i wsp. na pacjentach zdiagnozowanych z jatrogennym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek. Chorzy, którzy otrzymali sterydy przed upływem 2 tygodni po odstawieniu sprawczego leku mieli niższy poziom kreatyniny niż ci, którzy dostali kortykosteroidy po miesiącu [35]. W pewnych przypadkach należy również rozważyć zastosowanie hemodializ. W czasie monitorowania powrotu funkcji nerek nie wykonuje się zazwyczaj kontrolnej biopsji [36].

Leczenie nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka ma na celu zmniejszenie objawów chorobowych oraz zapobieganiu ewentualnym nawrotom oraz powikłaniom [37]. Rodzaj terapii zależy od stopnia nasilenia zapalenia i powinno być rozpoczęte już w momencie postawienia diagnozy [38]. Jako lek pierwszego rzutu w przypadku zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka stosuje się miejscowo w postaci kropli kortykosteroidy, gdyż są dobrze wchłaniane w tym miejscu. W przypadku zapalenia odcinka pośredniego, tylnego lub całej błony naczyniowej należy włączyć do terapii ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne [39]. Jeżeli terapia nie przynosi skutku należy rozważyć podanie leków biologicznych, wśród których największe zastosowanie ma adalimumab. [40]

## IVf. Rokowanie

Rokowanie nerkowe jest generalnie korzystne, szczególnie u pacjentów pediatrycznych ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek jest relatywnie niskie w porównaniu z populacją dorosłych, co zostało wykazane między innymi przez: Mackensen i wsp., [6] Legendre i wsp. [28] oraz Regusci i wsp [3]. Ostatni z nich wysuwa teorię, że może mieć to związek z wcześniejszymi stanami przedchorobowymi u dorosłych takimi jak: nadciśnienie, nadwaga, hipercholesterolemia, które u dzieci raczej nie występują. Podkreśla jednak, że brakuje wystarczającej ilości danych do potwierdzenia tej hipotezy. Nie mniej szacuje się, że 70%-96% dorosłych pacjentów z TINU rozwinię w przyszłości przewlekłą niewydolność nerek [41].

Ciężej kontrolowane pozostaje zapalenie błony naczyniowej oka, a na rozwój przewlekłej formy szczególnie narażone są dzieci. Szacuje się, że u pacjentów z zespołem TINU nawroty występują w 40-56% przypadków, najczęściej w pierwszych miesiącach po zaprzestaniu leczenia z czego u około połowy występują one jednorazowo. W 20% przypadków dochodzi do powikłań wewnątrzgałkowych, do których zalicza się m. in. podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaćmę. Niektóre z nich mają związek z działaniem ubocznym kortykosteroidów, które są stosowane w terapii [27,31,42,43].

## V. Wnioski

Zespół TINU jest nadal słabo poznaną chorobą, a wielu pacjentów jest często błędnie zdiagnozowanych. Spowodowane to może być niewielką wiedzą na temat tego zespołu lub nietypowym obrazem klinicznym. Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i zapalenie błony naczyniowej oka nie zawsze występują jednocześnie, co należy uwzględnić w procesie diagnostycznym. Przy podejrzeniu zespołu TINU należy rozważyć konsultację okulistyczną i nefrologiczną, a także prowadzenie badań kontrolnych. Brak ustalonych kryteriów rozpoznania, a także schematu leczenia może skutkować nieskutecznym procesem terapeutycznym oraz doprowadzić do gorszego rokowania.

## Summary:

TINU syndrome is still a poorly understood disease and many patients are often misdiagnosed. This may be due to little knowledge about this syndrome or an atypical clinical manifestation. Tubulointerstitial nephritis and uveitis do not always occur simultaneously, which should be considered in the diagnostic process. When TINU syndrome is suspected, ophthalmological and nephrological consultations as well as follow-up examinations should be considered. Lack of established criteria for diagnosis and treatment regimen may result in an ineffective therapeutic process and lead to a worse prognosis.

## Bibliografia:

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 Sep;59(3):325-33. doi: 10.1016/0002-9343(75)90390-3.
2. Petek, T, Frelih, M & Marčun Varda, N. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in an adolescent female: a case report. *J Med Case Reports* **15**, 443 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13256-021-03017-8>
3. Regusci A, Lava SAG, Milani GP, Bianchetti MG, Simonetti GD, Vanoni F, Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome: a systematic review, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 37, Issue 5, May 2022, Pages 876–886 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab030>
4. Clive DM, Vanguri VK. The Syndrome of Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis (TINU). *Am J Kidney Dis.* 2018 Jul;72(1):118-128. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.013. Epub 2018 Feb 9 doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.013.
5. Okafor LO, Hewins P, Murray PI, Denniston AK. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a systematic review of its epidemiology, demographics and risk factors. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jul 14;12(1):128. doi: 10.1186/s13023-017-0677-2.
6. Mackensen F, Smith JR, Rosenbaum JT. Enhanced recognition, treatment, and prognosis of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Ophthalmology.* 2007 May;114(5):995-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.002.
7. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz HM, Max R, Becker MD. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center--analysis of 1916 patients. *J Rheumatol.* 2009 Jan;36(1):127-36. doi: 10.3899/jrheum.080102.
8. Kotake S, Furudate N, Sasamoto Y, Yoshikawa K, Goda C, Matsuda H. Characteristics of endogenous uveitis in Hokkaido, Japan. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996 Oct;34(10):599-603. doi: 10.1007/BF00185291.
9. Jones NP. The Manchester Uveitis Clinic: the first 3000 patients--epidemiology and casemix. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015 Apr;23(2):118-26. doi: 10.3109/09273948.2013.855799.
10. Peräsaari J, Saarela V, Nikkilä J, Ala-Houhala M, Arikoski P, Kataja J, Rönholm K, Merenmies J, Nuutinen M, Jahnuainen T. HLA associations with tubulointerstitial nephritis with or without uveitis in Finnish pediatric population: a nation-wide study. *Tissue Antigens.* 2013 Jun;81(6):435-41. doi: 10.1111/tan.12116.
11. Li C, Su T, Chu R, Li X, Yang L. Tubulointerstitial nephritis with uveitis in Chinese adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jan;9(1):21-8. doi: 10.2215/CJN.02540313.
12. Levinson RD, Park MS, Rikkers SM, Reed EF, Smith JR, Martin TM, Rosenbaum JT, Foster CS, Sherman MD, Holland GN. Strong associations between specific HLA-DQ and HLA-DR alleles and the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Feb;44(2):653-7. doi: 10.1167/iovs.02-0376.
13. Tanaka H, Waga S, Nakahata T, Suzuki K, Ito T, Onodera N, Iwami S, Monma N, Ito E. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in two siblings. *Tohoku J Exp Med.* 2001 May;194(1):71-4. doi: 10.1620/tjem.194.71.
14. Biester S, Müller C, Deuter CM, Doycheva D, Altpeter E, Zierhut M. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in siblings. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010 Oct;18(5):370-2. doi: 10.3109/09273948.2010.483313.
15. Howarth L, Gilbert RD, Bass P, Deshpande PV. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in monozygotic twin boys. *Pediatr Nephrol.* 2004 Aug;19(8):917-9. doi: 10.1007/s00467-004-1518-9.
16. Dusek J, Urbanova I, Stejskal J, Seeman T, Vondrak K, Janda J. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in a mother and her son. *Pediatr Nephrol.* 2008 Nov;23(11):2091-3. doi: 10.1007/s00467-008-0879-x.
17. Paroli MP, Cappiello D, Staccini D, Caccavale R, Paroli M. 2022. "Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome (TINU): A Case Series in a Tertiary Care Uveitis Setting" *Journal of Clinical Medicine* 11, no. 17: 4995. doi: 10.3390/jcm11174995.
18. Santoro D, Vita G, Rovito S, Venuto L, Cavallari V, Vita R, Savica V, Bellinghieri G, Gangemi S. Drug-induced TINU syndrome and genetic characterization. *Clin Nephrol.* 2012 Sep;78(3):230-6 doi: 10.5414/cn107119.
19. 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 May;13(4):336-9. doi: 10.1007/s004670050621.
20. Cigni A, Soro G, Faedda R, Caucci F, Amadori F, Manca A, Tanda F, Satta AE. 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 Sep;42(3):E4-10. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00795-9.
21. Ljutić D, Glavina M. Tubulointerstitial Nephritis with Uveitis Syndrome following Varicella Zoster Reactivation. *Nephron* 1995;71:485-486. doi: 10.1159/000188782.
  22. Moreton RB, Fleck BW, Davidson J, Hughes D. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome and recent *Streptococcus* infection in a 9-year-old girl. *BMJ Case Rep.* 2020 Feb 17;13(2):e232077. doi: 10.1136/bcr-2019-232077.
  23. Kashiwagi Y, Suzuki S, Fujioka T, Oana S, Kawashima H, Takekuma K, Hoshika A. A Case of Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis (TINU) Syndrome with High ASLO Titer. *Clin Med Case Rep.* 2009 Apr 9;2:27-30. doi: 10.4137/ccrep.s2299.
  24. Curragh DS, McAvoy CE, Rooney M, McLoone E. Post-streptococcal uveitis syndrome in a Caucasian population: a case series. *Eye (Lond).* 2019 Mar;33(3):380-384. doi: 10.1038/s41433-018-0214-0.
  25. Southgate G, Clarke P, Harmer MJ. Renal outcomes in tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* (2022). doi: 10.1007/s40620-022-01478-8.
  26. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis Syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2021 Aug;228:255-261. doi: 10.1016/j.ajo.2021.03.041.
  27. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001 Nov-Dec;46(3):195-208. doi: 10.1016/s0039-6257(01)00261-2.
  28. Legendre M, Devilliers H, Perard L, Groh M, Nefti H, Dussol B, Trad S, Touré F, Abad S, Boffa JJ, Frimat L, Torner S, Seidowsky A, Massy ZA, Saadoun D, Rieu V, Schoindre Y, Heron E, Frouget T, Lionet A, Glowacki F, Arnaud L, Mousson C, Besancenot JF, Rebibou JM, Bielefeld P. Clinicopathologic characteristics, treatment, and outcomes of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in adults: A national retrospective strobe-compliant study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jun;95(26):e3964. doi: 10.1097/MD.0000000000003964.
  29. Rytönen S, Tainio J, Saarela V, Endén K, Kataja J, Arikoski P, Nuutinen M, Jahnukainen T. Long-term outcome of biopsy-proven idiopathic tubulointerstitial nephritis with or without uveitis in children—a nationwide follow-up study. *Pediatr Nephrol.* 2021 Nov;36(11):3663-3671. doi: 10.1007/s00467-021-05060-5.
  30. Lopes BO, Brízido MS, Costa AC, Raimundo M, Miranda MM, Pina SM. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome: Case Series and Literature Review. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2021 Jun 2;2021:1812271. doi: 10.1155/2021/1812271.
  31. Pakzad-Vaezi K, Pepple KL. Tubulointerstitial nephritis and uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017 Nov;28(6):629-635. doi: 10.1097/ICU.0000000000000421.
  32. Nishi T, Tamura H, Miyashita Y, Nakazato H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome with concurrent macular edema caused by granulomatous uveitis. *Clin Case Rep.* 2020 Aug 7;8(12):2545-2549. doi: 10.1002/ccr3.3194.
  33. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2009 Feb;24(2):253-63. doi: 10.1007/s00467-008-1074-9.
  34. Eddy AA. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: hypersensitivity and necroinflammatory pathways. *Pediatr Nephrol.* 2020 Apr;35(4):547-554. doi: 10.1007/s00467-019-04207-9.
  35. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, Parra EG, Delgado R, Sanz M, Ortiz M, Goicoechea M, Quereda C, Olea T, Bouarich H, Hernández Y, Segovia B, Praga M; Grupo Madrileño De Nefritis Intersticiales. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008 Apr;73(8):940-6. doi: 10.1038/sj.ki.5002776.
  36. Mackensen F, Billing H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Current Opinion in Ophthalmology* 20(6):p 525-531, November 2009. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283318f9a.
  37. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Jun;20(3):487-505. doi: 10.1016/j.berh.2006.03.008.
  38. Gamalero L, Simonini G, Ferrara G, Polizzi S, Giani T, Cimaz R. Evidence-Based Treatment for Uveitis. *Isr Med Assoc J.* 2019 Jul;21(7):475-479. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31507124/>
  39. Chan NSW, Choi J, Cheung CMG. Pediatric Uveitis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018 May-Jun;7(3):192-199. doi: 10.22608/APO.2018116.
  40. Maccora I, Sen ES, Ramanan AV. Update on noninfectious uveitis in children and its treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2020 Sep;32(5):395-402. doi: 10.1097/BOR.0000000000000723.
  41. Chevalier A, Duflos C, Clave S, Boyer O, Hogan J, Lahoche A, Decramer S, Broux F, Vrillon I, Allain-Launay E, Bacchetta J, Tanne C, Allard L, Cloarec S, Pietrement C, Bourdat-Michel G, Djeddi D, Dunand O, Faudeux C, Nobili F, Taque S, Ulinski T, Zaloszcyc A, Morin D, Fila M. Renal Prognosis

- in Children With Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2021 Oct 7;6(12):3045-3053. doi: 10.1016/j.ekir.2021.09.017.
42. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol.* 2017 Apr;32(4):577-587. doi: 10.1007/s00467-016-3394-5.
  43. Heaney A, McLoone E, Williams M, Silvestri G, Courtney AE, O'Rourke D, McAvoy CE. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in Northern Ireland. *Eye (Lond).* 2022 Aug;36(8):1645-1650. doi: 10.1038/s41433-021-01677-w.