



Data de Submissão: 21/09/2024

Data de Aprovação: 20/01/2025

RELATO DE CASO

## Síndrome nefrite tubulointersticial e uveíte (TINU) após uso de isotretinoína- relato de caso

### *Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU) after use of isotretinoin - case report*

Raphael de Freitas Borges<sup>1</sup>, Luciana Meister Dei Ricardi<sup>2</sup>, Clotilde Druck Garcia<sup>1</sup>

#### Palavras-chave:

Nefrite intersticial,  
Uveíte,  
Efeitos colaterais e  
reações adversas  
relacionados a  
medicamento.

#### Resumo

A síndrome TINU é caracterizada pela presença de nefrite tubulointersticial aguda associada à uveíte. Trata-se de uma síndrome rara e uma condição imunomediada que pode ser desencadeada principalmente por infecções e medicamentos. Os autores relatam o caso de uma adolescente que desenvolveu nefrite tubulointersticial e uveíte após o uso de isotretinoína. O principal objetivo desta descrição é alertar sobre a possibilidade de efeitos adversos renais em pacientes que fazem uso dessa medicação, visando auxiliar no diagnóstico e tratamento precoces no caso de comprometimento renal. A isotretinoína é uma medicação eficaz e segura, mas se destaca a importância da monitorização da função renal com exame sumário de urina e creatinina durante o uso dessa medicação e da valorização de sintomas oftalmológicos se houver.

#### Keywords:

Nephritis,  
interstitial,  
Uveitis,  
Drug-related side effects  
and adverse reactions.

#### Abstract

TINU syndrome (tubulointerstitial nephritis and uveitis) is characterized by the presence of acute tubulointerstitial nephritis associated with uveitis. It is a rare syndrome and an immune-mediated condition that can be triggered mainly by infections and medications. The authors describe a case of a teenager who developed tubulointerstitial nephritis and uveitis after using Isotretinoin. The main objective of this description is to alert to the possibility of renal adverse effects in patients using this medication, aiming to assist in early diagnosis and treatment if renal involvement occurs. The Isotretinoin is an effective and safe medication, but this case highlights the importance of monitoring renal function with urinalysis and creatinine in patients using Isotretinoin.

<sup>1</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Nefrologia Pediátrica - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - Brasil.

<sup>2</sup> Visum Oftalmologia, Oftalmologia - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - Brasil.

#### Endereço para correspondência:

Raphael de Freitas Borges.

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Nefrologia Pediátrica, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Rua Sarmento Leite, 245, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: raphael\_freitasborges@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A isotretinoína é um tratamento eficaz para casos graves de acne e alguns tipos de câncer, sendo um medicamento comum e de importância clínica significativa. Ela possui efeitos adversos, sendo o dano hepático e a teratogenicidade os mais amplamente estudados. No entanto, há trabalhos que destacam os riscos de comprometimento renal secundários à isotretinoína, incluindo nefrite intersticial<sup>1</sup>. Chamamos a atenção para o caso descrito devido à paciente ter apresentado, além da nefrite intersticial, uveíte, caracterizando a síndrome TINU.

A síndrome TINU é descrita como nefrite tubulointersticial associada à uveíte, podendo a uveíte manifestar-se antes, durante ou, mais frequentemente, após a nefrite<sup>2</sup>. Trata-se de uma condição rara, que se estima representar 0,1% a 2% dos casos de uveíte. Contudo, seu diagnóstico é crucial, pois pode levar à insuficiência renal, catarata e glaucoma<sup>3</sup>. O objetivo principal desse relato é alertar para a associação entre isotretinoína e efeitos adversos renais, incluindo a síndrome TINU, visando ao diagnóstico e ao tratamento precoces dessas complicações. Este relato de caso foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e aprovado- CAAE 81020324.2.0000.5335.

## RELATO DE CASO

Uma adolescente de 13 anos, do sexo feminino, apresentava sintomas de cansaço e mal-estar. Na história, relatava acompanhamento com neurologista devido à enxaqueca com fotofobia, necessitando do uso ocasional de paracetamol e dipirona. Além disso, a paciente apresentava acne, sendo tratada com isotretinoína há dois meses.

No exame físico, apresentava peso de 42,5kg, altura de 160 cm e pressão arterial de 90/50mmHg. Estava em bom estado geral, bem perfundida, com abdome depressível e indolor à palpação, sem presença de massas ou megalias. Não apresentava edemas e mantinha diurese normal. Trazia exames: sumário de urina com glicosúria e proteinúria (com os demais aspectos normais), hemoglobina 10,1g/dL, hematócrito 30,7%, saturação de transferrina 20%, glicose 107mg/dL, albumina 4,1g/dL, colesterol total 186mg/dL, triglicerídeos 140mg/dL, HDL 33mg/dL, TGO 18u/L, TGP 10u/L, creatinina 1,76mg/dL (método enzimático, taxa de filtração glomerular estimada,TFGe, de 37,5ml/min/1,73m<sup>2</sup>), ureia 56mg/dL, potássio 4,6mEq/L, sódio 136mEq/L, reserva alcalina 16mEq/L, cloro 110mEq/L. De história pregressa, a paciente era nascida a termo, com peso ao nascimento de 3100g, sem histórico de comorbidades.

Na investigação, foram solicitados mais exames: ecografia das vias urinárias com Doppler, que revelou aumento da ecogenicidade bilateral dos rins, sem outras anormalidades, com os rins de tamanho adequado para a idade; índice proteína/creatinina urinária de 1,27; e microalbuminúria de 143mg de albumina por grama de creatinina. O nível de

paratormônio foi de 23pg/mL e a triagem para infecções foi negativa. Considerou-se que o aumento da creatinina era de natureza aguda, já que a paciente apresentava rins de tamanho adequado para a idade, altura normal, ausência de anemia significativa e avaliação óssea normal.

Para o diagnóstico diferencial da injúria renal aguda (IRA), foram consideradas as principais causas dessa condição. A paciente não apresentava histórico de diarreia ou vômitos e não demonstrava sinais de hipovolemia no exame físico. Não havia sintomas e exames sugestivos de glomerulopatia ou de obstrução do trato urinário. O Doppler renal revelou um bom fluxo arterial, sem sinais de isquemia. As causas infecciosas foram excluídas por meio da história clínica e de exames laboratoriais.

Devido aos sinais de dano tubular proximal (glicosúria renal e albuminúria, sugestivo de síndrome de Fanconi) foram considerados os diagnósticos de nefrite intersticial, principalmente, e cistinose. A cistinose foi cogitada por a paciente ter fotofobia, mas descartada após avaliação oftalmológica com lâmpada de fenda e pela natureza aguda do quadro. Como a paciente continuou apresentando aumento da creatinina, foi realizada uma biópsia renal (figuras 1 e 2), que revelou significativo depósito de eosinófilos e imunofluorescência negativa, confirmando nefrite tubulointersticial.

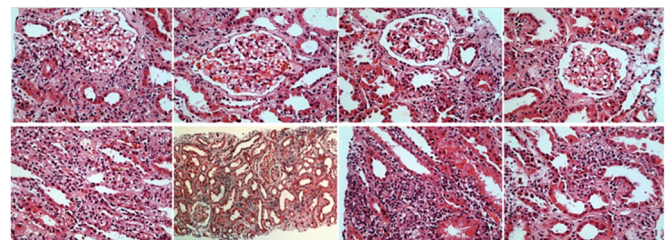


**Figura 1.** Imagem do compartimento glomerular e tubulointersticial no anatomo-patológico de amostra renal da paciente.

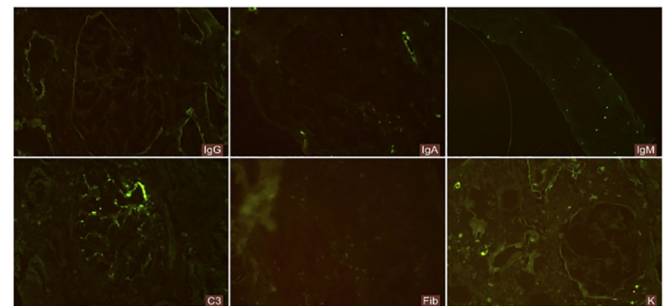


**Figura 2.** Imagem da imunofluorescência de amostra renal da paciente.

A matriz e a celularidade mesangiais estão dentro dos limites da normalidade. A membrana basal glomerular é inexpressível. Nos espaços de Bowman não são observadas adesão capsular fibrosa, tubulização, crescentes, fibrina ou necrose. Não foram detectadas esclerose segmentar, hialinose, fibrina ou sinais de proliferação endocapilar dos

tufos glomerulares. Presença de vários túbulos tróficos e afastados por edema e numerosas células inflamatórias granulomononucleadas de permeio ao interstício e aos túbulos, com neutrófilos, linfócitos e alguns plasmócitos, além de numerosos eosinófilos. Não foram observados quaisquer sinais de depósitos amorfos, cristais ou material polarizável nos múltiplos cortes e colorações examinados.

A amostra apresentava porção medular e cortical renal — três glomérulos com alças capilares abertas. A leitura foi realizada com microscópio de fluorescência e sistema de captação de imagens, cujos resultados dos anticorpos empregados foram negativos.

Considerando que a isotretinoína foi a principal alteração na rotina da paciente e que o diagnóstico predominante era de nefrite intersticial medicamentosa, associou-se a isotretinoína como a causa desse quadro. O medicamento foi suspenso e iniciou-se o tratamento com três doses de metilprednisolona 500mg, seguidas de prednisona 40mg (1mg/kg/dia), com redução gradual até a suspensão ao longo de quatro semanas. A paciente apresentou melhora significativa dos níveis de creatinina, atingindo creatinina 0,75mg/dL (taxa de filtração, TFG<sub>e</sub>, 88ml/min/1,73m<sup>2</sup>) após um mês de tratamento.

Dois meses após início dos sintomas, devido a um novo episódio de fotofobia, redução da acuidade visual, dor periocular e edema palpebral, a paciente retornou à consulta com o oftalmologista. Identificou-se reação celular em câmara anterior 4+/4 (uveíte anterior), injeção ciliar, redução de acuidade, edema de córnea e precipitados ceróticos finos endoteliais durante o exame, sem acometimento da úvea posterior. Exames reumatológicos complementares, incluindo fator antinuclear, anticorpo anti-DNA, fator reumatoide, pANCA e cANCA, resultaram normais.

Diante do recente quadro de nefrite tubulointersticial e uveíte, foi estabelecido o diagnóstico da síndrome TINU. A paciente manteve uso de corticoide oral e foi acrescentado corticoide tópico, melhorando as queixas oftalmológicas. Em três meses, a paciente retornou com sintomas oftalmológicos, que se tornaram recorrentes. A paciente necessitou de azatioprina para controle da recidiva dos sintomas oftalmológicos.

## DISCUSSÃO

Apesar dos efeitos terapêuticos da isotretinoína, essa medicação possui efeitos adversos, incluindo aqueles que comprometem os rins. Na literatura, a isotretinoína já foi atribuída como causa de hematúria<sup>4</sup> e síndrome nefrótica<sup>5</sup>. Estudos experimentais em ratos associaram o uso dessa medicação com obstrução do trato urinário, glomerulopatia membrano-proliferativa e nefropatia do enxerto<sup>1</sup>. Há relatos semelhantes ao caso descrito em que adolescentes evoluíram com nefrite intersticial após uso dessa medicação. Alguns desses casos foram tratados apenas com fluidoterapia e com

a suspensão da isotretinoína<sup>6</sup>, enquanto outros necessitaram também de corticoide<sup>7</sup>.

Posteriormente ao quadro de nefrite, a paciente também apresentou uveíte anterior, levando ao diagnóstico de síndrome TINU. É comum que as manifestações renais e oculares dessa doença ocorram em momentos diferentes, geralmente afetando primeiro os rins em relação aos olhos. Há maior prevalência da doença na adolescência e no sexo feminino. Os sintomas da nefrite são inespecíficos e podem incluir mal-estar, astenia, febre, anorexia e dor abdominal. A nefrite intersticial pode levar à insuficiência renal. A uveíte geralmente se apresenta de forma anterior, aguda, inicialmente unilateral e não granulomatosa, podendo evoluir para uma forma crônica e bilateral. Complicações associadas à uveíte incluem catarata e glaucoma<sup>8</sup>.

A fisiopatologia da síndrome TINU ainda é pouco compreendida, mas sugere-se a presença de componentes genéticos, imunológicos e ambientais. Acredita-se que a síndrome esteja relacionada a certos tipos específicos de antígeno leucocitário humano (HLA)<sup>9</sup>. Na biópsia renal, a presença de células inflamatórias como monócitos e linfócitos sugere o envolvimento da imunidade celular. Existem evidências de fatores desencadeantes das manifestações da doença, incluindo medicações, infecções e condições sistêmicas, embora a síndrome TINU também possa ser idiopática. Entre as medicações mais associadas à síndrome TINU estão os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os antibióticos. Agentes infecciosos que podem desencadear a síndrome TINU incluem *Epstein-Barr*, *Varicella zoster*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii* e *Treponema pallidum*. Além disso, algumas doenças sistêmicas estão relacionadas à síndrome, como hipotireoidismo, hipertireoidismo, artrite reumatoide, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren e granulomatose de Wegener<sup>8</sup>.

O diagnóstico da síndrome TINU é de exclusão e requer biópsia renal, não havendo um teste diagnóstico não invasivo. Na biópsia renal, espera-se encontrar edema, infiltrado intersticial de linfócitos T, neutrófilos e plasmócitos, além de danos tubulares. No entanto, os glomérulos, o mesângio e os vasos sanguíneos geralmente são preservados. Além disso, outros exames que podem apresentar alterações incluem anemia, elevação da proteína Creativa, deterioração da função renal, acidose metabólica, síndrome de Fanconi e aumento nos níveis de B2-microglobulina<sup>8</sup>.

A terapia de primeira linha da síndrome TINU é o corticoide, que preserva a função renal a longo prazo<sup>10</sup>. Em casos de resistência ao corticoide, podem ser consideradas opções terapêuticas como azatioprina e micofenolato mofetil<sup>8,11</sup>. A uveíte associada à síndrome TINU também é tratada com corticoides, frequentemente necessitando de abordagem sistêmica além do tratamento tópico. É importante destacar que é comum a recorrência da uveíte<sup>8,12</sup>.

O uso da isotretinoína, embora eficaz e seguro no tratamento de acne grave, pode estar associado ao desenvolvimento de síndrome TINU. Essa condição deve ser monitorada de forma rigorosa durante o tratamento com isotretinoína, por meio de exame sumário de urina e da dosagem de creatinina. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são cruciais para preservar a função renal e ocular, prevenindo complicações mais graves, como insuficiência renal crônica e perda visual. O caso apresentado destaca a importância da inclusão da síndrome TINU como efeito adverso da isotretinoína, pouco relatado na literatura, enfatizando a necessidade de acompanhamento da função renal durante o uso dessa medicação. Em casos de nefrite intersticial, a avaliação oftalmológica não deve ser negligenciada.

## REFERÊNCIAS

1. Forouzani-Haghighi B, Karimzadeh I. Isotretinoin and the Kidney: Opportunities and Threats. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:485–94.
2. Mandeville JTH, Levinson RD, Holland GN. The Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001;46(3):195-208.
3. Okafor LO, Hewins P, Murray PI, Denniston A. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a systematic review of its epidemiology, demographics and risk factors. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(128): -9.
4. Sarifakioglu E, Yilmaz AE, Erpolat S. Terminal Hematuria Associated with Oral Isotretinoin Treatment in a Patient with Acne Vulgaris. *Pediatr Dermatol*. 2011;29(5):668–9.
5. Macunluoglu B, Atakan A, Ari E, Kantarci G. Nephrotic Syndrome Associated with Isotretinoin Treatment. *Yeditepe Med J*. 2014;8(29):750-3.
6. Armaly Z, Haj S, Bowirrat A, Alhaj M, Jabbour A, Fahoum Y, et al. Acute kidney injury following isotretinoin treatment. *Am J Case Rep*. 2013;14:554-6.
7. Aksoy GK, Koyun M, Akkaya B, Comak E, Gemici A, Akman S. Eosinophilic tubulointerstitial nephritis on treatment with isotretinoin. *Eur J Pediatr*. 2016;175(12):2005–6.
8. Sanchez-Quiros J, Giral L, Fonollosa A, Robles I, Carreño E. Diagnostic and Management Strategies of Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome (TINU): Current Perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:2625-30.
9. 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.
10. Chevalier A, Duflos C, Clave S, Boyer O, Hogan J, Lahoche A, et al. Renal Prognosis in Children With Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2021;6(12):3045-53.
11. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, et al. Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Interstitial Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;1(4):718-22.
12. Mackensen F, Smith JR, Rosenbaum JT. Enhanced Recognition, Treatment, and Prognosis of Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2007;114(5):995-9.