

Fibrose retroperitoneal idiopática: evolução atípica *Idiopathic retroperitoneal fibrosis: atypical evolution*

António Murinello***, Sandra Braz*, Aline Gonçalves**

Resumo

Os autores apresentam o caso de uma mulher de 68 anos que, sem antecedentes patológicos relevantes, foi enviada à Urgência hospitalar por um quadro clínico e laboratorial de retenção azotada grave, anemia e velocidade de sedimentação elevada, hematóproteinúria, e TC abdominal revelando massa retroperitoneal envolvendo a aorta, veia cava inferior e ureteres, condicionando uretero-hidronefrose bilateral. Tanto a sintomatologia como as alterações laboratoriais da função renal tinham entretanto normalizado espontaneamente à data do internamento, persistindo apenas as alterações radiológicas. A biopsia cirúrgica revelou aspectos compatíveis com fibrose retroperitoneal benigna e, não havendo sinais clínicos doutra doença associada nem alterações laboratoriais ou imagiológicas suspeitas doutra patologia, considerou-se a fibrose retroperitoneal como idiopática. Optou-se por colocação temporária bilateral de “stents” ureterais, associando-se corticoterapia, mais tarde complementada por azatioprina, conseguindo-se, até dois anos depois, uma estabilização do quadro clínico.

Em complemento à apresentação do caso fez-se uma revisão bibliográfica sobre o tema da fibrose retroperitoneal idiopática, no que respeita à etiopatogenia, clínica e diagnóstico, terapêutica e evolução.

Palavras chave: fibrose retroperitoneal, corticosteroides, azatioprina

Abstract

The authors present a clinical report of a 68 year old woman, who had spontaneous clinical and laboratory amelioration of serious acute renal failure due to idiopathic retroperitoneal fibrosis, which was demonstrated on histologic examination of a surgical biopsy. Therapy with corticosteroids and implantation of bilateral ureteral stents were decided in view of laboratory signs of persistence of disease activity. The clinical and laboratory evolution was good and ureteral stents were removed at four months duration of corticosteroid therapy. A slow and progressive lower dosage of corticosteroids do not caused a recurrence of the disease, but due to the persistence of imagiological signs of ureteral dilation, azatioprine was associated to corticosteroids, trying to maintain stabilization of the disease without needing to recur to ureterolysis surgery.

The authors made bibliographic review of data on idiopathic retroperitoneal fibrosis, focusing on etiopathogeny, clinical presentation and diagnosis, therapy and prognosis.

Key words: idiopathic, retroperitoneal fibrosis, corticosteroids, azatioprine.

Introdução

A fibrose retroperitoneal idiopática (FRI) é uma entidade rara (incidência de 1: 200.000), caracterizada pelo envolvimento do retroperitoneu por tecido inflamatório e fibrótico, determinando obstrução funcional dos ureteres e compressão dos vasos retroperitoneais.¹ A fibrose ocorre, geralmente, desde o pedículo renal até à bacia, por vezes estendendo-se até ao diafragma ou ao longo da bifurcação das artérias ilíacas primitivas. A FRI é mais frequente no

sexo masculino, ocorrendo, sobretudo, entre as 5^a e 6^a décadas de vida, sendo rara antes dos 20 anos e acima dos 70 anos.²

A etiologia da FRI é desconhecida, embora se tenham sugerido mecanismos de auto-imunidade, em relação provável com processos de periaortite crónica.^{3,4}

As opções terapêuticas são variáveis, segundo as características clínicas, laboratoriais e radiológicas de cada doente, e do estadio histopatológico do processo inflamatório e fibrótico. Por muitos autores é preconizada a ureterólise ou dissecação dos ureteres da manga fibrótica que os envolve.^{5,6} Outros optam, frequentemente, pela colocação temporária de “stents” ureterais, já que não há uma obstrução real da via excretora urinária, mas tão só uma dificuldade excretória de tipo funcional, determinada pelo processo

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Chefe de Serviço Graduado de Medicina Interna

Serviço de Medicina I do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Recebido para publicação a 14.09.04

Aceite para publicação a 27.06.05

inflamatório e fibrótico envolvente.⁷

O que qualquer destes tipos de intervenção não exclui, é a utilização concomitante de corticoesteróides,⁸ eventualmente associados a outros imunossuppressores,⁹ ou a fármacos moduladores da actividade de citocinas indutoras de fibrogénese.¹⁰ Autores há que aconselham, inclusivamente, em certos casos, somente terapêutica médica nas fases iniciais da doença, e com bons resultados.¹¹ A melhoria espontânea tem sido descrita raramente.¹²

Os autores apresentam o caso de uma doente com melhorias clínica e laboratorial espontâneas, mas a quem se decidiu, face à persistência de sinais laboratoriais de actividade da doença e da imagiologia de uretero-hidronefrose bilateral, a colocação provisória de *stents* ureterais bilaterais, paralelamente a corticoterapia isolada numa primeira fase, a que se associou posteriormente azatioprina, a fim de poder reduzir gradualmente a dosagem de corticoesteróides. A evolução tem sido favorável ao longo de dois anos.

Caso clínico

Uma mulher de 68 anos, caucasiana, professora reformada, negando a toma regular de fármacos e sem antecedentes patológicos relevantes, adoeceu cerca de 4 semanas antes do internamento com quadro clínico de náuseas, vômitos e diarreia, o qual melhorou progressivamente sob terapêutica sintomática ao longo das 3 semanas seguintes. Nessa altura, notou o aparecimento de edema da face e dos membros inferiores, sendo enviada à Urgência do nosso hospital, porque, à data, os exames solicitados em ambulatório mostravam retenção azotada grave (ureia pl. 207 mg/dL; creatinina pl. 13,2 mg/dL), hipercaliemia (5,5 mEq/L), anemia (Hb 9 g/dL) normocítica e normocrômica, velocidade de sedimentação elevada (66 mm 1^a h), e hematoproteinúria. Fizera igualmente TC abdominal que revelava a presença de massa retroperitoneal com densidade de partes moles, envolvendo os ureteres (condicionando uretero-hidronefrose bilateral) e aorta na sua porção infra-renal, mas estendendo-se até à transição toraco-abdominal (Figs. 1 e 2), dados compatíveis com fibromatose retroperitoneal ou doença linfoproliferativa.

No exame objectivo a doente apresentava palidez moderada e valores tensionais elevados (180-100 mmHg). A auscultação torácica era normal, os seios não apresentavam alterações, a palpação abdominal foi normal, não se detectaram adenomegalias palpá-



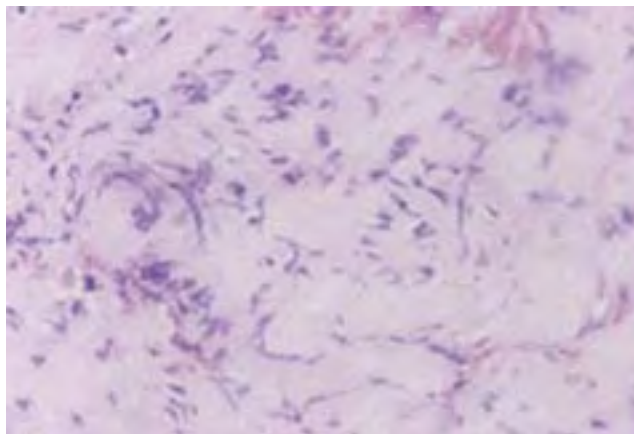
Manga fibrótica envolvendo a aorta abdominal.

FIG. 1



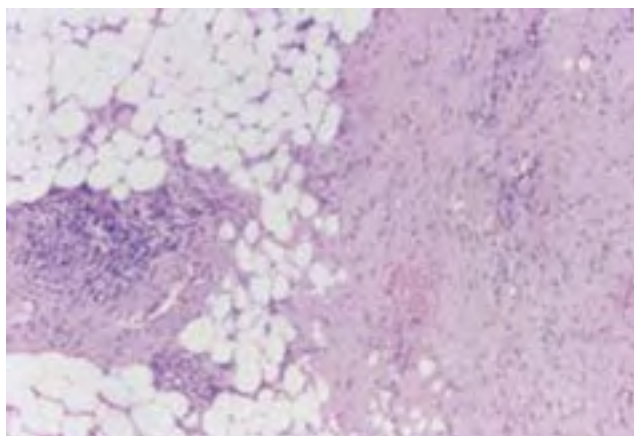
Fibrose retroperitoneal envolvendo o uréter direito, que se encontra dilatado, mas sem obstrução. Sinais de aterosclerose abdominal.

FIG. 2



HEX10 - Infiltrado nodular inflamatório de mononucleares rodeado de tecido fibrótico, com características de benignidade.

FIG. 3



HEX40 – Infiltrado inflamatório misto, difusamente disperso num tecido de características fibróticas, sem aspectos de malignidade.

FIG. 4

veis, e havia edemas maleolares ligeiros.

A reavaliação analítica realizada no Serviço de Urgência evidenciou normalização da função renal e da caliemia, mantendo-se o mesmo grau de anemia e a elevação da VSG.

A massa retroperitoneal foi considerada não ressecável e, face à manutenção dos aspectos imagiológicos, bem como dos sinais de actividade da doença (anemia e aumento da VSG), optou-se pela colocação de “stents” ureterais bilateralmente. Uma investigação detalhada permitiu excluir provisoriamente a presença de doenças associadas, quer do foro infeccioso ou inflamatório, bem como neoplásico. Foi realizada biopsia cirúrgica da lesão retroperitoneal, cujo exame

histopatológico revelou um padrão predominantemente fibrótico de feixes conjuntivos espessos, infiltrado celular inflamatório misto, ligeiro e difuso, de mononucleados, eosinófilos e mastocitos, havendo na periferia dos feixes nódulos de linfocitos B e T. Não se detectaram aspectos histopatológicos de características neoplásicas (Figs. 3 e 4).

Instituiu-se terapêutica com prednisolona oral na dose de 1 mg/kg/dia e os valores tensionais foram controlados com hipotensor. A evolução clínica foi favorável e as alterações laboratoriais normalizaram rapidamente. Aos 2,5 meses de terapêutica repetiu TC que revelou redução ligeira da manga fibrótica periaórtica, persistindo a ectasia da árvore excretora. Decidiu-se desde essa altura redução muito lenta e progressiva da dosagem de corticoesteróides, retirando-se os “stents” aos 4 meses de tratamento, já que não havia sinais de agravamento da dilatação ureteral. Aos 16 meses de tratamento, com uma dose de 10 mg/dia de prednisolona, decidiu-se associar terapêutica com azatioprina (150 mg/dia), a fim de poder manter dose baixa de corticoesteróides, sem correr risco de recorrência de actividade da doença.

Optou-se por não se realizar ureterólise, face à boa evolução clínica e laboratorial, mas a vigilância evolutiva continuada mantém-se uma necessidade absoluta, de modo a considerar atempadamente ureterólise no caso de recaída do processo patológico.

Passados que foram 34 meses após o diagnóstico da situação, e sob o mesmo regime terapêutico, a evolução da doente continua a ser favorável, não referindo qualquer sintoma. As análises de função renal revelam actualmente os seguintes valores séricos: ureia 47 mg/dL e creatinina 1,0 mg/dL. A ultrassonografia renal demonstrou rins de dimensões normais, com boa relação parênquimo-sinusal e com padrão global normorreflector da orla parenquimatosa, apenas se referenciando discreta ectasia bilateral das árvores excretoras, e não se encontrando por esta técnica outros aspectos abdominopélvicos a merecerem destaque.

Discussão

A primeira referência à FRI data de 1905 e coube a um urologista francês – Albarran.¹³ Posteriormente houve outras descrições, mas só após os trabalhos de Ormond é que esta entidade se tornou mais conhecida e definida.¹⁴ O diagnóstico de FRI é um diagnóstico de exclusão, após investigação completa no sentido de procura de etiologias conhecidas deste tipo de lesão

anatomopatológica. A fibrose retroperitoneal pode ser causada por hemorragias, extravasão de urina, radioterapia, cirurgia, processos inflamatórios intestinais (doença de Crohn, diverticulite, apendicite), infecções (tuberculose, sífilis, histoplasmose, actinomicose), fármacos (metisergide, bloqueadores- β , fenacetina, metildopa, anfetaminas), doenças autoimunes (vasculites, LED), e por tumores malignos (linfomas Hodgkin e não-Hodgkin, tumor carcinóide, e carcinomas da mama, pulmão, estômago, cólon, rim, bexiga, próstata, colo uterino).¹⁵

A FRI pode ser apenas uma das manifestações de doença fibrosante sistémica, associando-se a pseudotumor fibroso da órbita, tiroidite de Riedel, colangite esclerosante e fibrose do mediastino.¹⁶

Não existem características particulares que permitam distinguir macroscopicamente a FRI da fibrose que surge associada a um processo neoplásico. Microscopicamente, a destrinça também pode ser difícil, razão pela qual se prefere geralmente uma biopsia cirúrgica que obtenha maior volume de material para exame histológico. De facto, por vezes encontram-se apenas pequenos grupos de células neoplásicas dispersas nas fibras de colagéneo, conhecimento este que implica a obrigatoriedade de manutenção de vigilância evolutiva, nomeadamente em casos duvidosos, a fim de evitar atrasos de diagnóstico de malignidade.¹⁷

A procura exaustiva e infrutífera de causalidade e a evolução favorável do caso da nossa doente, justificaram o diagnóstico proposto de FRI.

Os sintomas da doença são vagos e inespecíficos, podendo dificultar e atrasar o diagnóstico. A fase inicial da doença é de duração variável, sendo o sintoma mais frequente a dor lombar e abdominal, tipo moinha, podendo irradiar aos órgãos genitais e bacia. Podem associar-se emagrecimento, anorexia, náuseas, vômitos ou mal-estar. Numa fase mais tardia pode haver insuficiência renal aguda obstrutiva, com oligúria ou anúria, hipertensão arterial, edema dos membros inferiores e presença de massa abdominal palpável. Raramente há extensão da fibrose ao duodeno, vias biliares, pâncreas, cólon, espaço epidural, com apresentações clínicas muito variadas.²

Estão descritos casos raros de remissão espontânea da doença e em particular da insuficiência renal aguda.¹⁸ Em outros casos foi registada melhoria inexplicável após laparotomia e biopsia.¹⁹ Alguns autores relacionam as remissões espontâneas com aumentos de produção endógena de corticosteróides³. No caso

da nossa doente ter-se-á verificado um fenómeno semelhante, com normalização do quadro clínico e laboratorial, antes do internamento e sem qualquer terapêutica. A persistência das alterações imagiológicas de uretero-hidronefrose bilateral, e a manutenção da anemia e VSG elevada, levaram-nos a considerar a necessidade de actuação terapêutica dirigida.

Os objectivos do tratamento são prevenir a progressão da inflamação e, nos casos de obstrução urinária com uremia, tentar recuperar a função renal. Grande número de autores defende a ureterólise e transposição intraperitoneal dos ureteres ou protecção dos mesmos por epíplon, seguida de corticoterapia. No entanto, há que ponderar os riscos operatórios,¹¹ pelo que, sobretudo nas fases iniciais da doença, em que a componente celular inflamatória é mais importante que a componente fibrótica, ao invés das fases tardias, são preconizados frequentemente corticosteróides, com ou sem colocação de “stents” ureterais temporários, sem recurso a atitude cirúrgica.

Aliás, a facilidade com que os “stents” ureterais são colocados, na presença de imagiologia reveladora de dilatação dos bacinetes e ureteres, contribui para a ideia diagnóstica de FRI. Porque, de facto, não há uma real obstrução da via excretora urinária, mas sim uma interferência na actividade peristáltica normal do uréter, o que é confirmado pelo exame histológico dos ureteres, que mostra muitas vezes edema e inflamação, mas raramente fibrose.²⁰

A utilidade da terapêutica imunossupressora baseia-se na evidência de mecanismos de auto-imunidade na causalidade da doença. Na FRI as alterações fibróticas iniciais apresentam um infiltrado rico em macrófagos, eosinófilos e linfócitos. A produção de interleucinas 1 e 6 pelos macrófagos activados explicaria o aumento dos reagentes de fase aguda e as manifestações sistémicas. A riqueza em linfócitos Th2 no infiltrado da FRI dá origem a aumento de produção de citocinas, que estimulam o afluxo de eosinófilos e a quimiotaxia de fibroblastos activados por meio da interleucina 4, os quais aumentam a produção da matriz de colagéneo.

A utilização de corticosteróides ou de outros imunossupressores, como a azatioprina, a ciclosporina²¹ e o mofetil micofenolato²² é tanto mais eficaz quanto mais precocemente for utilizada, isto é, quando o processo histopatológico é mais rico em células inflamatórias.

A duração da corticoterapia não está definida, mas

não deverá ser inferior a 6 meses⁵, sendo preconizada por alguns a manutenção de uma dose baixa crónica de corticosteróides, a fim de prevenir a recorrência da doença.⁸ A recorrência de obstrução ureteral pode ocorrer até 50% dos doentes submetidos a ureterólise isolada e diminui para 10% se se associarem corticosteróides.^{8,9}

A corticoterapia mostrou igualmente utilidade na redução dos processos de periaortite crónica,²³ que hoje em dia se pensa estarem na base do início do quadro de FRI. Julga-se que a periaortite crónica tem origem na resposta imunológica local aos lípidos oxidados elaborados pelos macrófagos nas placas ateromatosas da aterosclerose aórtica avançada,²⁴ sendo que o ceróide, polímero insolúvel de lípidos oxidados e proteínas, que tem estrutura similar à LDL oxidada, parece ser o antígeno determinante do processo imunológico. Ao ocorrer rotura das placas de colesterol, o ceróide actuará como factor desencadeante do processo imunológico.²⁵

O tamoxifeno associado ou não a corticoesteróides foi recentemente utilizado na FRI com aparente sucesso. A sua eficácia terá sido devida à estimulação de produção de TGF- β , citocina com actividade moduladora supressiva da actividade dos fibroblastos.⁹

A nossa doente apresentava na TC abdominal lesões extensas de aterosclerose, de acordo com o que está descrito na literatura. A TC abdominal é muito importante no diagnóstico provável de FRI e na vigilância evolutiva da redução do processo inflamatório. Apesar da nossa doente se encontrar assintomática e não haver alterações laboratoriais da função renal, não se assistiu a redução significativa da massa fibrótica, nem dos aspectos de ureterohidronefrose. O facto de que as dimensões dos parênquimas renais, avaliadas por ecografia e TC, se mantenham idênticas e normais, foi considerado como indiciador de que se poderá continuar a vigiar regularmente a evolução da situação, sem recorrer a atitude cirúrgica.

O prognóstico da fibrose retroperitoneal idiopática é de uma forma geral bom, desde que a doença seja diagnosticada precocemente, de forma a evitar a degradação progressiva e crónica da função renal, cuidando igualmente do controlo da tensão arterial e da prevenção e tratamento das infecções urinárias. ■

Agradecimentos

Aos Drs. Rocha Mendes (Urologia), Américo Martins (Cirurgia), Conceição Pernadas (Radiologia) e Ana

Afonso (Anatomia Patológica) do nosso hospital, pela colaboração no diagnóstico e tratamento inicial da nossa doente.

Bibliografia

- Gilkeson G, Allen N – Retroperitoneal fibrosis. A true connective tissue disease. *Rheum Clin North America* 1996; 22: 23-38.
- Kottra J, Dunnick J – Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin North America* 1996; 34: 1259-1275.
- Martina F, Nuesch R, Gasser T – Retroperitoneal fibrosis and chronic periaortitis: a new hypothesis. *Eur Urol* 1993; 23: 371-374.
- Parums D, Brown D, Mitchinson M – Serum antibodies to oxidized low-density lipoproteins and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 383-387.
- Ham E, Mathisen W – Retroperitoneal fibrosis. *Eur Urol* 1984; 10: 43-47.
- Tiptaft R, Costello A, Paris A et al – The long-term follow-up of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Brit J Urol* 1982; 54: 620-624.
- Higgins P, Bennet-Jones D, Naiss P et al – Non-operative management of retroperitoneal fibrosis. *Br J Surg* 1988; 75: 573-577.
- Alexopoulos E, Memmus D, Bakatselos S et al – Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a long-term follow-up study. *Eur Urol* 1987; 13: 313-317.
- Marcolongo R, Tarolini I, Laveder F et al – Immunosuppression therapy of idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospectively analysis of 26 cases. *Amer J Med* 2004; 116: 194-197.
- Al-Musawi D, Mitchene P, Al-Akaraa M – Idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with tamoxifen only. *Br J Urol* 1988; 82: 442-443.
- Wagenknecht L, Hardy J – Value of various treatments for retroperitoneal fibrosis. *Eur Urol* 1981; 7: 193-200.
- Perlow S – Obstruction of the iliac artery caused by retroperitoneal fibrosis. *Amer J Surg* 1963; 105: 285.
- Albarran J – Rétenion rénale par périurétérite; libération externe de l'uréter. *Ass Fr Urol* 1905; 9: 511.
- Ormond J – Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol* 1948; 59: 1072.
- Lepor H, Walsh P – Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Urol* 1979; 122: 1-6.
- Gleeson M, Taylor S, Dowling R – Multifocal fibrosclerosis. *Proc Roy Soc Med* 1970; 63: 1309.
- Longley J, Bush J, Brunsting C – Occult neoplasm causing syndrome of retroperitoneal fibrosis. *Calif Med* 1965; 103: 279.
- Fauber P et al – Retroperitoneal fibrosis presenting as spontaneously reversible renal failure. *Am J Kidney Dis* 1982; 2: 264-267.
- Hellstrom H, Perez-Stable E – Retroperitoneal fibrosis with disseminated vasculitis and intrahepatic sclerosing cholangitis. *Am J Med* 1966; 40: 184.
- Lalli A – Retroperitoneal fibrosis and innapparent obstructive uropathy. *Radiology* 1977; 122: 339-342.
- Marzano A, Trapani A, Leone N et al – Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporine. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 427-428.
- Grotz W, von Zedwitz I, Andre M et al – Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. *The Lancet* 1998; 352: 1195.
- Larrieu A, Weiner I, Abston S et al – Retroperitoneal fibrosis. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150: 699-702.
- Ramshaw A, Roskell D, Parums D – Cytokine gene expression in aortic adventitial inflammation associated with advanced atherosclerosis (chronic periaortitis) *J Clin Pathol* 1994; 47: 721-727.
- Parums D – The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology* 1990; 16: 423-431.