



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo original

# Fibrose retroperitoneal: série de cinco casos e revisão da literatura



Shacahf Shiber<sup>a,b,\*</sup>, Noa Eliakim-Raz<sup>b,c</sup> e Molad Yair<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Unidade de Reumatologia, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina Sackler, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

<sup>c</sup> Departamento de Medicina, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petach Tikva, Israel

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

#### Histórico do artigo:

Recebido em 5 de abril de 2014

Aceito em 14 de setembro de 2014

On-line em 24 de outubro de 2014

#### Palavras-chave:

Fibrose retroperitoneal

Prednisona

Insuficiência renal

Tamoxifeno

IgG4

### R E S U M O

Periaortite crônica (PC) é um termo genérico usado para descrever um grupo de condições nosologicamente ligadas que incluem a fibrose idiopática retroperitoneal (doença de Ormond), o aneurisma da aorta abdominal inflamatório e a fibrose retroperitoneal peri-aneurismática. O termo fibrose retroperitoneal engloba uma gama de doenças que se caracterizam pela presença de um tecido fibroinflamatório que geralmente envolve a aorta abdominal e as artérias ilíacas, se estende ao retroperitônio e envolve estruturas ureterais vizinhas. A fibrose retroperitoneal geralmente é idiopática, mas pode também ser secundária ao uso de determinados fármacos, doenças malignas, infecções e cirurgia. Este estudo descreve o seguimento por cinco anos (2006-2011) de cinco pacientes internados em nosso hospital que apresentavam sintomas e achados laboratoriais, de imagem e patológicos compatíveis com a fibrose retroperitoneal. Revisou-se a evolução clínica dos pacientes, que foi comparada com os achados da literatura.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

### Retroperitoneal fibrosis: case series of five patients and review of the literature

#### A B S T R A C T

Chronic periaortitis (CP) is an umbrella term used to describe a group of nosologically allied conditions that include idiopathic retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease), inflammatory abdominal aortic aneurysm, and perianeurysmal retroperitoneal fibrosis. Retroperitoneal fibrosis encompasses a range of diseases characterized by the presence of a fibro-inflammatory tissue, which usually surrounds the abdominal aorta and the iliac arteries and extends into the retroperitoneum to envelop neighboring structures-ureters. Retroperitoneal fibrosis is generally idiopathic, but can also be secondary to the use of certain drugs, malignant diseases, infections, and surgery. Here we describe a 5 years follow up

#### Keywords:

Retroperitoneal fibrosis

Prednisone

Renal failure

Tamoxifen

IgG4

\* Autor para correspondência.

E-mail: [sofereret@gmail.com](mailto:sofereret@gmail.com) (S. Shiber).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.004>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

(2006-2011) of 5 patients admitted to our hospital with symptoms, laboratory, imaging and pathologic finding compatible with retroperitoneal fibrosis. We review our clinical course of our patient with respect to the literature.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

A periaortite crônica engloba um grupo de doenças raras da aorta abdominal, incluindo a fibrose retroperitoneal idiopática (não aneurismática), o aneurisma da aorta abdominal inflamatório e a fibrose retroperitoneal perianeurismática.<sup>1</sup> Alguns casos que envolvem a aorta torácica levam à fibrose mediastinal. O tipo idiopático é responsável por mais de 70% dos casos de fibrose retroperitoneal.<sup>2</sup> De acordo com um estudo finlandês, a incidência estimada de fibrose retroperitoneal idiopática é de 0,1 a cada 100 mil pessoas/ano.<sup>3</sup> Os homens são afetados em frequência duas a três vezes maior do que as mulheres. A idade média de apresentação é entre 50 e 60 anos, embora relatos de ocorrência em crianças e idosos não sejam raros.

Este estudo analisa a literatura e descreve as características clínicas e laboratoriais, o tratamento e o desfecho de uma série de pacientes com fibrose retroperitoneal.

## Resultados

Ao rever os prontuários médicos de todos os pacientes internados na clínica de reumatologia de 2006 a 2011, identificaram-se cinco pacientes com fibrose retroperitoneal. A média ( $\pm$  DP) de idade foi de  $62,6 \pm 5,7$  anos e a média ( $\pm$  DP) da duração da doença no momento do diagnóstico foi de  $3,2 \pm 2,16$  anos. A dor abdominal e na virilha foi a manifestação clínica mais comuns (em todos os pacientes).

Todos os pacientes apresentavam anemia normocítica e um nível elevado de proteína C-reativa (PCR) e VHS. Três pacientes apresentaram insuficiência renal. Em todos os casos, o tratamento consistiu de corticosteroides e tamoxifeno. Um paciente não melhorou após o tratamento, dois deles apresentaram resposta parcial e outros dois apresentaram resposta completa (remissão total).

## Relatos de caso

### Paciente 1

Paciente do sexo masculino de 64 anos com história de dislipidemia apresentou queixa principal de dor na virilha nos dois últimos meses. O exame físico era normal, os exames laboratoriais revelaram VHS elevado (101 mm/hora), anemia leve com hemoglobina de 11,6 g/dL e creatinina levemente elevada (1,29 mg/dL). O título de anticorpos antinucleares (ANA) era negativo. Os exames de imagem incluíram uma tomografia computadorizada (TC), que mostrou hidronefrose moderada bilateral e uma massa em torno da aorta abdominal da altura das artérias renais até a bifurcação ilíaca. O paciente

foi submetido à ureterólise e à omentopexia. A biópsia da massa retroperitoneal revelou tecido colágeno com células inflamatórias, compatíveis com fibrose retroperitoneal. O paciente foi medicado inicialmente com 1 mg/kg/dia de prednisona, com redução gradual do tratamento ao longo de três meses. Em seguida, foi feita terapia de manutenção com 2 mg/Kg/dia de azatioprina e 20 mg de tamoxifeno, duas vezes ao dia. Na consulta de acompanhamento de seis meses, foi observado um incremento no processo retroperitoneal e a dose de azatioprina foi aumentada. A TC repetida um ano depois revelou uma lesão retroperitoneal estável. O paciente continuou usando tamoxifeno e azatioprina.

### Paciente 2

Paciente do sexo masculino de 55 anos, tabagista e com história de diabetes mellitus tipo 2, apresentou dor abdominal e perda de peso nos últimos seis meses. O exame físico revelou dor importante à palpação do abdome. Os exames laboratoriais revelaram marcadores inflamatórios elevados (PCR 138 mg/L, VHS 77 mm/hora), anemia leve e creatinina normal. Uma TC revelou tecido rígido em torno da aorta abdominal com hidronefrose, e sinais de aterosclerose no interior das grandes artérias. A biópsia revelou tecido fibroso e células inflamatórias.

O tratamento com doses elevadas de corticosteroides (1 g de metilprednisolona por três dias) e ciclofosfamida (500 a 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV, seis doses mensais) levou à resolução dos sintomas. Depois disso, o paciente recebeu prescrição de tamoxifeno e 2 mg/kg/dia de azatioprina. Sob tratamento, a angiografia por ressonância magnética (ARMN) repetida depois de um ano revelou redução do tecido em torno da aorta e marcadores inflamatórios normalizados. O tratamento com ciclofosfamida foi interrompido após seis meses e o paciente continuou usando tamoxifeno e azatioprina.

### Paciente 3

Paciente do sexo masculino de 57 anos, com história de sacroileíte tratada com etanercepte havia três anos, apresentou dor pélvica e sensação de queimação na virilha. O exame físico foi positivo para dor à palpação nos flancos bilateralmente. Os exames laboratoriais revelaram marcadores inflamatórios elevados (PCR 126 mg/L, VHS 113 mm/hora), anemia leve com hemoglobina de 11,5 g/dL e creatinina levemente elevada (1,28 mg/dL). O título de ANA foi negativo. O nível de isótopo IgG4 estava elevado (243 mg/dL; valor de referência: 1 a 112). Uma TC revelou uma massa retroperitoneal que envolvia a veia cava inferior e a aorta abdominal com hidronefrose. As articulações sacroilíacas tinham aparência normal. A biópsia laparoscópica revelou tecido fibrótico com agregação inflamatória crônica e alguns macrófagos. O tratamento consistiu de

prednisona 60 mg diariamente e tamoxifeno 20 mg duas vezes ao dia. O etanercepte foi descontinuado. A TC no seguimento de um ano mostrou regressão acentuada da massa retroperitoneal. A prednisona foi reduzida progressivamente e o paciente continua em uso somente de tamoxifeno.

#### Paciente 4

Paciente do sexo feminino de 59 anos com história de hipotireoidismo foi hospitalizada por dor abdominal e evidências de hidronefrose bilateral na ultrassonografia do abdome. O exame físico revelou dor difusa à palpação do abdome, sem sinais de dor à descompressão ou irritação peritoneal. Os exames laboratoriais revelaram nível de creatinina aumentada (2,4 mg/dL), com marcadores inflamatórios elevados (PCR 57 mg/L) e anemia com nível de hemoglobina de 9,5 g/dL. Os exames de imagem durante a hospitalização incluíram uma tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC), que revelou tecido fibrótico em torno da aorta abdominal desde a altura de L3 até a bifurcação ilíaca. O paciente foi submetido à ureterólise robótica bilateral, seguida pela administração de 60 mg/dia de prednisona. Não foi feita biópsia da lesão e o tratamento foi iniciado com base na condição clínica e radiológica. O nível de creatinina no último seguimento (depois de dois anos) estava muito melhor (1,26 mg/dL). A prednisona foi gradualmente reduzida e atualmente o paciente não está sob tratamento, em razão do nível descontrolado de glicose sérica sob tratamento com prednisona. A PET-TC repetida mostrou ausência de massa retroperitoneal.

#### Paciente 5

Paciente do sexo feminino de 57 anos com história de dislipidemia manifestou como queixa principal uma dor na virilha e fraqueza geral. O exame físico estava normal, os exames laboratoriais revelaram marcadores inflamatórios elevados (VHS 105 mm/hora, PCR 57 mg/L), além de função renal normal com creatinina de 0,9 mg/dL. O título de ANA foi positivo (1:160), com padrão homogêneo (difuso). Os exames de imagem incluíram uma PET-TC, que mostrou uma massa em torno da aorta abdominal, desde a altura da artéria mesentérica superior até a bifurcação ilíaca, sem hidronefrose. O paciente foi diagnosticado com fibrose retroperitoneal e tratado com 60 mg/dia de prednisona e 20 mg de tamoxifeno duas vezes ao dia. No seguimento de um ano, os sintomas haviam desaparecido, os marcadores inflamatórios tinham se normalizado e a PET-TC repetida dois anos mais tarde não mostrou evidências de massa retroperitoneal. A prednisona foi gradualmente reduzida para 5 mg/dia e o tamoxifeno foi mantido.

### Discussão

A fibrose retroperitoneal pode envolver qualquer órgão próximo ao retroperitônio. A obstrução ureteral ocorre em até 80 a 100% dos casos.<sup>3</sup> Têm sido relatados envolvimento intestinal ou biliar-pancreático, obstrução das veias de membros inferiores, compressão aórtica ou de um ramo arterial e

envolvimento de outros órgãos pélvicos e nervos periféricos. Relatam-se também complicações inflamatórias e fibróticas mais distantes do mediastino, pericárdio ou pleura, incluindo até mesmo a tireoide, as cavidades sinusais ou a órbita, ainda que isso seja raro.<sup>4,5</sup> Em quatro dos cinco pacientes estudados a hidronefrose foi uma manifestação presente, em concordância com a literatura.

Os pacientes 4 e 5 foram diagnosticados com fibrose retroperitoneal com base apenas na PET-TC, sem biópsia. Alguns estudos demonstraram que a fibrose retroperitoneal pode ser diagnosticada apenas com a PET-TC como base. Em 2010, Jansen et al.<sup>6</sup> avaliaram se a PET-TC era útil para o diagnóstico de fibrose retroperitoneal. No pré-teste, a PET-TC foi positiva em 20/26 dos pacientes, com valor preditivo positivo de 0,63. Uma revisão sistemática publicada em 2013<sup>7</sup> avaliou o papel da PET-TC no diagnóstico da fibrose retroperitoneal. Os autores concluíram que o teste é útil no diagnóstico e na avaliação da resposta ao tratamento.

Os resultados dos exames laboratoriais de rotina são consistentes com doenças inflamatórias. Em uma grande coorte com 58 pacientes com fibrose retroperitoneal<sup>8</sup> foram encontradas elevações nos reagentes de fase aguda, como o VHS e a PCR, em 66,7 e 64,9%, respectivamente, de todos os pacientes estudados. Foram detectados anticorpos antinucleares positivos em até 27% da coorte e em um paciente dessa série de casos.

Os anticorpos IgG4 são moléculas dinâmicas que podem trocar porções Fab ao permutar uma cadeia pesada. Ligados a uma cadeia leve, os IgG4 podem formar anticorpos bioespecíficos, assim como atuar como uma molécula monovalente.<sup>9</sup>

A predominância de IgG4 em pacientes do sexo masculino com fibrose retroperitoneal foi relatada recentemente, como no paciente 3 desta série de casos.<sup>10</sup> A doença relacionada com o IgG4 (IgG4RD) é uma entidade clínica nova, caracterizada pela infiltração tecidual com concentração sérica elevada de IgG4 por células plasmáticas IgG4-positivas.

Na ausência de ensaios clínicos randomizados, o tratamento da fibrose retroperitoneal idiopática é empírico. A resolução espontânea tem sido relatada em alguns casos<sup>11</sup> e os pacientes com doença indolente que não afetam estruturas adjacentes podem precisar apenas de monitoramento. No entanto, os pacientes com doença ativa geralmente necessitam de medicação. Os glucocorticoides são a base do tratamento e todos os pacientes deste estudo receberam esse medicamento. Outros fármacos imunossupressores (por exemplo, o micofenolato de mofetil, a azatioprina)<sup>12</sup> têm sido usados com sucesso em conjunto com os glucocorticoides, mas a superioridade dessas combinações em relação ao uso isolado de glucocorticoides ainda não foi comprovada.<sup>13</sup> O tamoxifeno tornou-se uma opção terapêutica atraente. No entanto, em 2011, Vaglio et al.<sup>14</sup> analisaram 40 pacientes recém-diagnosticados com fibrose retroperitoneal idiopática em um estudo de intervenção. Os 36 pacientes que alcançaram a remissão depois da terapia de indução com 1 mg/kg de prednisona por dia foram aleatoriamente designados para receber prednisona em doses diminuídas progressivamente (dose inicial de 0,5 mg/kg por dia) ou tamoxifeno (dose fixa de 0,5 mg/kg por dia) durante oito meses. A avaliação no fim do tratamento revelou taxas de recidiva de 6% no grupo que recebeu prednisona e 39% no grupo que

recebeu tamoxifeno, o que sugere uma vantagem da prednisona.

### Conclusão

Foi apresentada uma série de cinco casos de pacientes com fibrose retroperitoneal. Ressalta-se que a presença de dor abdominal e na virilha com reagentes de fase aguda elevados deve induzir a uma avaliação por uma possível fibrose retroperitoneal.

Um paciente desta série de casos que apresentava nível sérico de IgG4 elevado desenvolveu essa síndrome depois de ser tratado com etanercepte. Este é o segundo relato<sup>15</sup> publicado acerca do desenvolvimento de fibrose retroperitoneal depois de tratamento com inibidores do TNF e são necessários mais estudos.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### REFERÊNCIAS

- Vaglio A, Buzio C. Chronic periaortitis: a spectrum of diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:34–40.
- Gilkeson GS, Allen NB. Retroperitoneal fibrosis: a true connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:23–38.
- van Bommel EF. Retroperitoneal fibrosis. *Neth J Med*. 2002;60:231–42.
- Vaglio A, Corradi D, Manenti L, Ferretti S, Garini G, Buzio C. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med*. 2003;114:454–62.
- Demko TM, Diamond JR, Groff J. Obstructive nephropathy as a result of retroperitoneal fibrosis: a review of its pathogenesis and associations. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:684–8.
- Jansen I, Hendriksz TR, Han SH, Huiskes AW, van Bommel EF. (18)F-fluorodeoxyglucose position emission tomography (FDG-PET) for monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur J Intern Med*. 2010;21:216–21.
- Treglia G, Mattoli MV, Bertagna F, Giubbini R, Giordano A. Emerging role of Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with retroperitoneal fibrosis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2013;33:549–55.
- Liu H, Zhang G, Niu Y, Jiang N, Xiao W. Retroperitoneal fibrosis: a clinical and outcome analysis of 58 cases and review of literature. *Rheumatol Int*. 2014;34:1665–70.
- Van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science*. 2007;317:1554–7.
- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539–51.
- Pierre S, Cordy PE, Razvi H. Retroperitoneal fibrosis: a case report of spontaneous resolution. *Clin Nephrol*. 2002;57:314–9.
- van Bommel EF, Siemes C, Hak LE, Van der Veer SJ, Hendriksz TR. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:615–25.
- Scheel PJ Jr, Feeley N, Sozio SM. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis: a case series. *Ann Intern Med*. 2011;154:31–6.
- Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, Maggiore U, Ferretti S, Cobelli R, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomized controlled trial. *Lancet*. 2011;378:338–46.
- Couderc M, Mathieu S, Dubost JJ, Soubrier M. Retroperitoneal fibrosis during etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;11:1931–3.