

Fibrosis retroperitoneal: Caso clínico y revisión de la literatura

Cristián Muñoz T.⁽¹⁾, Jorge Maira S.⁽¹⁾, Fernando Gómez L.⁽¹⁾, Juan Stambuk M.⁽²⁾, Raúl Valenzuela P.⁽³⁾, Martín Etchart C.⁽⁴⁾ y Iván Gallegos M.⁽⁴⁾

RETROPERITONEAL FIBROSIS: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Retroperitoneal fibrosis is a rare disease and generally with a difficult of recognize etiology, however, it has described in association with some drugs, connective tissue and tumoral diseases. The characteristic of the disease is the deposit of fibrous tissue in the retroperitoneum, that leads ureteral and vascular system compression as secondary symptoms. The imaging techniques (computed tomography) provide superior information to the differential diagnosis when the disease is suspected, and useful in the exclusion of an underlying tumoral disease. The open biopsy may be considered the gold standard to the diagnosis, taking special relevance in the cases without an obvious cause. The classic treatment is the surgery (ureterolysis) and the cease of potentially noxious drugs. There has been proposed different treatments such as corticosteroids, immunosuppressive agents and tamoxifen. May be used single or in association with surgery techniques.

Key words: retroperitoneal fibrosis, obstructive uropathy, ureterolysis, immunosuppressive agents

La fibrosis retroperitoneal (FRP) constituye una afección poco frecuente, generalmente idiopática, caracterizada por una proliferación fibroblástica con depósito excesivo de matriz extracelular en el retroperitoneo, que puede llevar a una compresión ureteral y de estructuras vasculares.

La tomografía axial computarizada (TAC) resulta importante en la sospecha de FRP y en la exclusión de causas secundarias, sin embargo, la biopsia abierta representa el *gold standard* para su diagnóstico. El tratamiento de la FRP tradicionalmente considera procedi-

mientos invasivos (cirugía, stent), terapia farmacológica (corticoides sistémicos o inmunosupresores), o la asociación de éstos. La escasa frecuencia de la entidad dificulta la posibilidad de realizar estudios randomizados y controlados.

Presentamos el caso reciente de un paciente con FRP manifestada clínicamente como un cuadro de dolor abdominal prolongado e intenso, donde las técnicas de imágenes y posteriormente el estudio anatomopatológico, resultaron claves para establecer el diagnóstico.

⁽¹⁾ Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile.

⁽²⁾ Servicio de Cirugía, Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile.

⁽³⁾ Servicio de Imagenología, Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile.

⁽⁴⁾ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile.

Recibido 10-11-2005

Aceptado con correcciones 26-12-2005

Caso clínico

Paciente de 53 años, sexo masculino, con antecedentes de tabaquismo crónico moderado, se hospitaliza en julio de 2005 con cuadro de aproximadamente 6 semanas de evolución, caracterizado por compromiso del estado general y dolor en hemiabdomen derecho. Inicialmente el dolor era tipo cólico, pero luego persistente, de presentación diurna y nocturna, y sin alteraciones del tránsito intestinal ni fiebre asociada. Previo a su ingreso consultó en servicio de urgencia y policlínico de urología, siendo interpretándose como un cólico renal. En la pielo-TAC y la pielografía de eliminación ambulatorias, no mostraron evidencias de litiasis ni hidroureteronefrosis.

Examen físico: Presión arterial 120/80 mmHg, frecuencia cardíaca 70 lat/min, afebril, sin adenopatías, examen cardiopulmonar dentro de límites normales, abdomen sensible a la palpación en flanco derecho y epigastrio, sin masas ni visceromegalias, y extremidades inferiores sin edema.

Exámenes: Hemograma, pruebas de coagulación, perfil bioquímico, perfil hepático, creatinemia y sedimento urinario fueron normales. VHS 25 mm/h y PCR 2,1 mg/dL (0,1-0,5). Radiografía de tórax normal. El TAC de abdomen y pelvis mostró una aorta infrarrenal de diámetro dilatado con paredes difuminadas y crecimiento prostático leve. Se efectuó un angio-TAC abdominal que evidenció en el es-

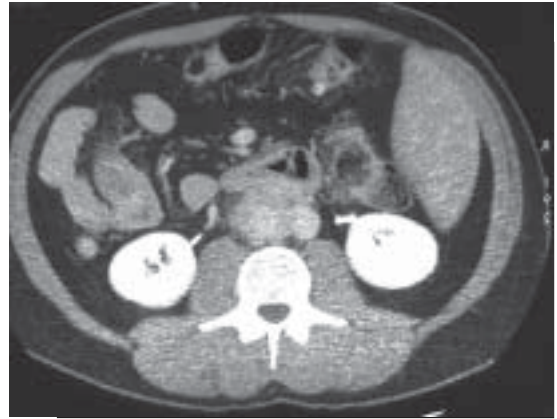


Figura 1. AngioTAC mostrando a) Comportamiento hipovascular de la masa periaórtica durante la fase angiográfica y b) Fenómeno de *washout* tardío de la lesión.

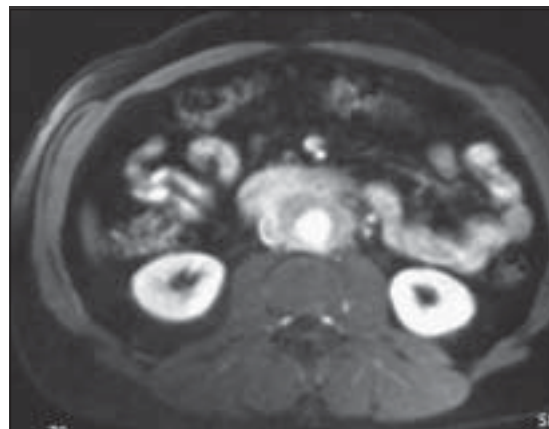
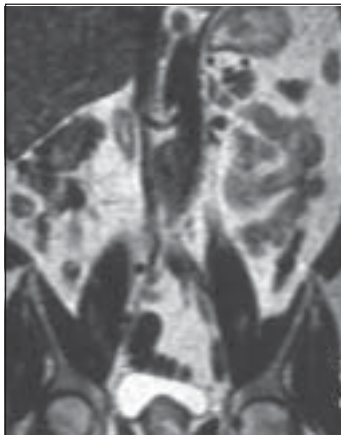


Figura 2. Resonancia magnética nuclear evidencia a) Masa periaórtica infrarrenal hipointensa en T2 y b) Alta tasa de captación persistente y tardía con gadolinio.

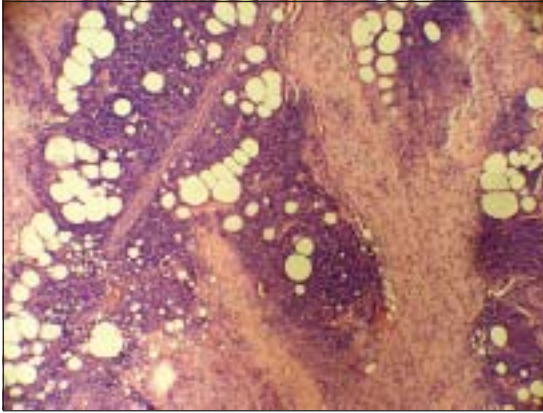


Figura 3. Panorámica de la lesión donde predomina el componente inflamatorio, compuesto por linfocitos pequeños y algunas células plasmáticas, que se disponen en patrón intersticial y difuso. Entre ellas se aprecian bandas de tejido conectivo con abundante colágeno y células fusadas.

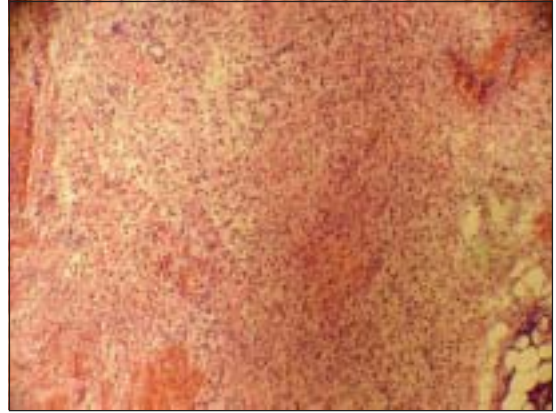


Figura 4. En otra área se observa predominio del componente conectivo con celularidad moderada y se aprecian células fusadas con vasos de neoformación.

pacio periaórtico infrarrenal, un aumento de volumen hipodenso de contorno polilobulado de 9 x 7 cm, que se extendía hasta el plano de bifurcación, comprimiendo la aorta. Los niveles de alfafetoproteínas, β hCG y antígeno prostático específico fueron normales.

Se realizó una laparotomía exploradora que evidenció la presencia de una masa retroperitoneal, que rodeaba la aorta en la región retroduodenal, con indemnidad de los mesenterios, peritoneo y órganos abdominales. La biopsia rápida se informó como sugerente de síndrome linfoproliferativo. La evolución fue favorable y el paciente se dio de alta al cuarto día del post operatorio.

El estudio anatomopatológico demostró un proceso inflamatorio crónico activo, inespecífico con compromiso predominantemente del tejido adiposo y con áreas en organización fibrosa. La inmunohistoquímica reveló una proporción similar de linfocitos B y T, en general pequeños y de aspecto reactivo (CD20+ y CD3+), asociado a un fuerte componente histiocitario (KP1/ PGM1+) también de aspecto reactivo y proliferación fibroblástica y miofibroblástica (actina +). No se identificaron signos de angéitís, granulomas ni elementos tumorales. Los hallazgos se consideraron compatibles con el diagnóstico de una fibrosis retroperitoneal.

El estudio inmunológico con anticuerpos antinucleares, anti ENA y anti DNA resultó negativo. Se decide iniciar corticoides sistémicos (prednisona 1 mg/kg/día) con buena tolerancia. En control de policlínico a un mes de iniciar esteroides, el paciente refirió desaparición del dolor abdominal.

Revisión

Consideraciones generales

La fibrosis retroperitoneal (FRP) constituye una condición infrecuente, descrita originalmente por Albarrán en 1905 y caracterizada más tarde por Ormond en 1948. La incidencia es de aproximadamente 0,5-1 caso por 200.000 habitantes/año, afectando principalmente a personas entre la cuarta y sexta década de la vida¹. Es de 2 a 3 veces más frecuente en hombres que en mujeres². En nuestro país, dado lo inhabitual de esta afección, no existen estimaciones en cuanto a su epidemiología, pero en la literatura nacional se han reportado casos de FRP^{3,4}.

En la FRP se produce un reemplazo del tejido retroperitoneal normal por un depósito denso de tejido fibroso asociado a una infiltración linfocitaria de magnitud variable, que puede llevar a la compresión ureteral y de

estructuras vasculares. Menos frecuentemente puede existir infiltración del intestino delgado y colon. Este tejido fibroso generalmente está confinado a la región central y paravertebral del retroperitoneo, extendiéndose desde la bifurcación aórtica hacia cefálico, comprometiendo la aorta, vena cava inferior y uréteres. Hasta un 15% de los casos presenta concomitantemente algún proceso fibrótico fuera del retroperitoneo, como fibrosis pulmonar, colangitis esclerosante, pericarditis constrictiva, tiroiditis de Riedel y pseudotumor orbitario^{5,6}.

Etiopatogenia

La FRP en la mayoría de los casos se inscribe dentro de la categoría idiopática (70%), pero puede ser secundaria a neoplasias (8-10%), drogas, injuria retroperitoneal o enfermedades del tejido conectivo. Dentro de las drogas es clásica y bastante conocida la asociación con la metisergida, un derivado del ergot. Se ha reportado asociación con diferentes afecciones sistémicas de tipo autoinmune, tales como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide juvenil, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa y espondilitis anquilosante (Tabla 1).

La fibrosis puede ser benigna o asociada a una reacción desmoplásica frente a tumores, principalmente de recto, páncreas o mama⁵.

La FRP idiopática es una afección inflamatoria, a menudo asociada con aterosclerosis y aneurisma aórtico. Una hipótesis se basa en la permeación de material lipídico desde el aneurisma hacia el tejido graso periaórtico, generando una respuesta inflamatoria local y fibrogénesis secundaria posteriormente. Otra teoría ha sugerido un origen autoinmune, debido a su conocida asociación con enfermedades del tejido conectivo y su respuesta a corticoides o inmunosupresores^{7,8}. En una etapa inicial de la FRP, existe un proceso inflamatorio activo que contiene tejido altamente vascular, con depósito de colágeno e infiltrado de células B y T CD4+ policlonales, células plasmáticas, macrófagos e histiocitos. Más tarde, el tejido inflamatorio será gradualmente reemplazado por fibrosis¹.

Tabla 1. Causas de fibrosis retroperitoneal

Patología maligna	Cáncer metastásico (mama, pulmón, gastrointestinal, genitourinario, tiroides)
	Linfoma
	Sarcoma
	Carcinoide
Periaortitis inflamatoria	Aneurisma aórtico abdominal
Drogas	Metisergida
	Bromocriptina
	Beta-bloqueadores
	Metildopa
	Hidralazina
Injuria retroperitoneal	Hemorragia
	Radiación
	Rotura de órgano abdominal
	Extravasación urinaria
	Instrumentación
Infección	Histoplasmosis
	Tuberculosis
	Actinomicosis
Misceláneos	Paniculitis mesentérica
	Paniculitis de Weber-Christian

Modificada de Monev S.¹

Manifestaciones clínicas

Es posible distinguir dos fases en el curso clínico de la enfermedad. En una etapa inicial predomina el dolor abdominal, manifestado en 90% o más de los casos, que tiene las características de un “dolor sordo” y en faja, que aumenta con el tiempo. Asociado a lo anterior pueden existir síntomas inespecíficos como compromiso del estado general, baja de peso, febrículas, náuseas y vómitos. En esta fase habitualmente no existe sintomatología del tracto urinario, pero sí manifestaciones asociadas a compresión de la vena cava inferior o sistema arterial, tales como edema de extremidades inferiores, tromboflebitis, isquemia mesentérica o claudicación intermitente¹.

En una etapa más tardía es posible desarrollar una obstrucción ureteral progresiva de curso

silente, o bien manifestada con la sintomatología propia de una hidroureteronefrosis y eventualmente de un síndrome urémico en casos extremos.

Estudio diagnóstico

El laboratorio general mostrará una velocidad de sedimentación alta en un 80-90% de los casos, a menudo acompañado de una elevación de la proteína C reactiva y de anemia normocítica normocrómica. Es también frecuente la existencia de una hipergammaglobulinemia de tipo policlonal. El sedimento urinario habitualmente se encuentra dentro de límites normales y una elevación del nitrógeno ureico y la creatinina plasmática en relación con la magnitud de la uropatía obstructiva existente¹.

La sospecha de una FRP surge frecuentemente a partir del estudio de un paciente por uropatía obstructiva o insuficiencia venosa o arterial. En este sentido, el diagnóstico se termina por establecer fundamentalmente a través de las imágenes, donde la TAC representa la técnica de elección, permitiendo definir la extensión de la fibrosis y descartar la presencia de adenopatías y/o un tumor subyacente.

La biopsia es una herramienta deseable para la confirmación diagnóstica y para poder descartar una enfermedad maligna asociada. Si bien una biopsia por punción guiada bajo TAC es una posibilidad atractiva, es preferible una biopsia abierta dado su mayor rendimiento diagnóstico. El estudio anatomopatológico es de mayor relevancia en la evaluación de casos sin un agente potencialmente causal involucrado⁹.

Tratamiento

En la FRP las recomendaciones terapéuticas son más bien empíricas, debido a falta de estudios randomizados y controlados como consecuencia de la baja incidencia de esta entidad. La aproximación terapéutica ha sido tradicionalmente orientada hacia la cirugía, pero diferentes terapias médicas han sido planteadas, incluyendo el uso de corticoides e inmunosupresores, ya sea en forma exclusiva o aso-

ciados a técnicas intervencionistas o quirúrgicas propiamente tales. Dentro de las medidas elementales está el discontinuar las drogas potencialmente injuriantes, como la metisergida o los betabloqueadores¹⁰.

Los corticoides han mostrado ser efectivos en más del 75% de los casos a 6 meses plazo. En la actualidad, asociados a la liberación quirúrgica de los uréteres representaría la principal opción terapéutica, consiguiendo remisión en hasta el 90% de los casos tratados con esta combinación. Se han identificado grupos de pacientes que serían mejores candidatos a los corticoides, como los portadores de enfermedades sistémicas o con evidencia de actividad inflamatoria, pacientes mayores con riesgo quirúrgico elevado y enfermos post ureterolisis con inflamación importante en la biopsia. La terapia esteroideal exclusiva obviaría riesgos potenciales asociados a la cirugía como fístulas, enfermedad tromboembólica y fibrosis recurrente. El uso de azatioprina, tal como en otras afecciones inflamatorias, podría evitar el uso prolongado de corticoides en altas dosis y sus efectos adversos bien conocidos. En casos de corticorresistencia se ha planteado utilizar inmunosupresores o tamoxifeno como mencionaremos posteriormente⁸.

La eficacia de diferentes esquemas de inmunosupresión ha sido analizado en un estudio recientemente publicado de 26 pacientes con FRP idiopática. La totalidad de los pacientes recibieron prednisona (1,0-1,5 mg/kg/día por 3 semanas y luego reducido hasta suspender en un plazo de seis meses), junto a la instalación de un stent ureteral y/o realización de una nefrostomía percutánea. En 15 pacientes se combinó prednisona con azatioprina (2,5 mg/kg/día por 6 meses, y luego 1,5 mg/kg/día por otros 6 meses). En los 11 pacientes restantes, la prednisona fue asociada a ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día por 3 meses, y posteriormente reducida hasta suspender en 6 meses), o ciclofosfamida endovenosa (1.000 mg/m² al mes por 6 meses). En un seguimiento a 49 meses, se consiguió remisión (definida como enfermedad clínica y radiológicamente estable) en todos los pacientes, excepto en un caso fallecido por neumonía. Siete pacientes requirieron un nuevo tratamiento. Se ha repor-

tado también el uso asociado de corticoides y micofenolato mofetil con buena respuesta, pero en casos aislados^{11,12}.

Se ha descrito por algunos autores la utilidad del tamoxifeno, basado en similitudes morfológicas de la FRP con los tumores desmoides pelvianos. Se desconoce el mecanismo de acción involucrado, por cuanto la FRP no compartiría los mecanismos regulatorios hormonales a los que estaría sujeto este tipo de tumor. Probablemente se requiera de estudios controlados y de casuística mayor para definir mejor su rol^{13,14}.

La cirugía tiene un lugar destacado en el enfrentamiento de la FRP, permitiendo la resolución de la obstrucción mecánica y, a la vez, tener la posibilidad de una biopsia abierta para descartar razonablemente un linfoma o un cáncer metastásico subyacente. El procedimiento incluye, además de una ureterolisis, una manipulación sobre los uréteres para prevenir una recurrencia de la obstrucción (trasplante a una posición intraperitoneal o trasposición lateral con interposición de grasa retroperitoneal)⁹.

Procedimientos como la nefrostomía percutánea y los stent ureterales permiten una descompresión rápida y estabilización en casos de falla renal oligoanúrica grave como instancia previa a una conducta más definitiva. Por su parte, algunas técnicas endovasculares pueden ser útiles en casos de oclusión venosa, ya sea efectuados en forma directa o después de una trombectomía o trombolisis¹.

Resumen

La fibrosis retroperitoneal constituye una afección infrecuente y de causa generalmente no identificable, sin embargo, se ha descrito su asociación con algunas drogas, enfermedades del tejido conectivo y patología neoplásica. Se caracteriza por el depósito de tejido fibroso en el retroperitoneo y manifestaciones secundarias a la compresión ureteral o de estructuras vasculares. Las técnicas de imágenes (principalmente la tomografía axial computarizada) resultan importantes en su sospecha y diagnóstico diferencial, con utilidad en la exclusión de una enfermedad tumoral subyacente. La

biopsia abierta se considera el *gold standar* para establecer el diagnóstico, cobrando especial relevancia en los casos sin una causa evidente. El enfrentamiento terapéutico tradicional se basa en la cirugía (ureterolisis) y suspensión de drogas potencialmente injuriantes, pero diferentes terapias médicas han sido planteadas, incluyendo el uso de corticoides, inmunosupresores y tamoxifeno, ya sea en forma exclusiva o asociados a técnicas intervencionistas o quirúrgicas propiamente tales.

Palabras claves: fibrosis retroperitoneal, uropatía obstructiva, ureterolisis, inmunosupresores

Bibliografía

- 1.- Monev S. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prompt diagnosis preserves organ function. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 160-6.
- 2.- Aissi K, Rossi P, Demoux A, Hartung O, Frances Y. Endovascular treatment of iliocaval occlusion due to idiopathic retroperitoneal. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 534-6.
- 3.- Villaman J, Fernández W, Abud M, et al. Fibrosis retroperitoneal por radiación. *Rev Méd Santiago* 1998; vol 1, N° 3. www.rms.cl/Numeros_anteriores/RMS_3/Fibrosis_retroperitoneal_por_radiaci%C3%B3n_r.htm (contacto 26-12-2005)
- 4.- Poniachik J, Smok G. Mesenteritis retráctil: Comunicación de cuatro casos. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 1250-4.
- 5.- Afeltra A, Gentilucci U, Rabitti C, et al. Retroperitoneal fibrosis and ankylosing spondylitis: which links? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 43-8.
- 6.- Uibu T, Oska P, Auvinen A, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2004; 363: 1422-6.
- 7.- Katz R, Golijanin D, Pode D, Shapiro A. Primary and postoperative retroperitoneal fibrosis, experience with 18 cases. *Urology* 2002; 60: 780-3.
- 8.- Mehmet D, Seymen H, Kadioglu A. Obstructive uropathy due to Ormond's disease: incidental manifestation on three-phase bone scintigraphy. *Eur J Radiol Extra* 2003; 48: 70-3.
- 9.- Jois R, Gaffney K, Marshall T, Scott D. Chronic periaortitis. *Rheumatology* 2004; 43: 1441-6.
- 10.- De Luca S, Terrone C, Manassero A, Rocca Rossetti S. Aetiopathogenesis and treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Ann Urol* 1998; 32: 153-9.
- 11.- Marcolongo R, Tavolini I, Laveder F, et al. Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases. *Am J Med* 2004; 116: 194-7.

- 12.- Grotz W, von Zedtwitz I, Andre M, Schollmeyer P. Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. *Lancet* 1998; 352: 1195.
- 13.- Ozener C, Kiris S, Lawrence R, Ilker Y, Akoglu E. Potential beneficial effect of tamoxifen in retroperitoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2166-8.
- 14.- Tziomalos K, Krikis N, Karagiannis A, et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with combined administration of corticosteroids and tamoxifen. *Clin Nephrol* 2004; 62: 74-6.

Correspondencia a:
Dr. Cristián Muñoz T.
Servicio de Gastroenterología
Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile.
Avenida Las Condes 8631. Santiago de Chile.
E-mail: crmt@vtr.net