

# Insufficienza renale acuta secondaria a fibrosi retroperitoneale come manifestazione iniziale di nefrite lupica

A. Granata<sup>1</sup>, M. Stella<sup>2</sup>, D. Santoro<sup>3</sup>, S. Castellino<sup>3</sup>

<sup>1</sup> U.O. di Nefrologia e Dialisi, A.O. "Vittorio Emanuele", Catania

<sup>2</sup> U.O. di Anatomia Patologica, A.O. "Cervello", Palermo

<sup>3</sup> U.O. di Nefrologia e Dialisi, A.O. "S. Vincenzo", Taormina (ME)

## Acute renal failure secondary to retroperitoneal fibrosis as first manifestation of lupus nephritis

*Retroperitoneal fibrotic is a fibrous process of the retroperitoneum and can result in ureteral obstruction. Although the pathogenesis is unknown, it is suggested that an immunological mechanism plays a role. It can occur as an isolated finding or be associated with several conditions such as malignancies, infections, connective tissue disease and the action of drugs. However, a few cases of retroperitoneal fibrosis, associated with systemic lupus erythematosus (SLE) have been reported. We describe a case of a 23-year-old female with lupus nephritis who presented with bilateral obstructive nephropathy due to retroperitoneal fibrosis. Treatment with steroids improved both conditions. Our case and previously reported cases of SLE and retroperitoneal fibrosis support the hypothesis that this association is not fortuitous, but reflects a common immunological mechanism. (G Ital Nefrol 2006; 23: 86-9)*

**KEY WORDS:** Acute renal failure, Lupus nephritis, Retroperitoneal fibrosis, Systemic lupus erythematosus

**PAROLE CHIAVE:** Insufficienza renale acuta, Nefrite lupica, Fibrosi retroperitoneale, LES

## Introduzione

La fibrosi retroperitoneale (FR) è una condizione caratterizzata dallo sviluppo di tessuto fibro-infiammatorio a livello retroperitoneale (1, 2). La FR idiopatica fu descritta per la prima volta da Ormond nel 1948 come fenomeno flogistico ad esito fibrosante del retroperitoneo, che conduceva ad insufficienza renale per compressione estrinseca degli ureteri (3). Sebbene la patogenesi è ancora sconosciuta è stato suggerito che vari meccanismi immunologici potrebbero giocare un ruolo rilevante (4, 5). La FR è nel 75% dei casi idiopatica e nel rimanente 25% può essere secondaria ad infezioni, radioterapia, interventi chirurgici, farmaci, glomerulonefriti, neoplasie e malattie ematologiche (1, 2, 5, 6). Sono state descritte anche forme di FR che si manifestano in associazione a vasculiti sistemiche (granulomatosi di Wegener, panarterite nodosa, ecc.) (7-10) e a

malattie autoimmuni (morbo di Crohn, sclerodermia, LES, ecc.) (11-13). Nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES), numerose condizioni possono dar luogo ad insufficienza renale acuta (IRA) ad esempio, vasculiti, glomerulonefriti o reazioni a farmaci (2-13) ma raramente questa può far seguito a fibrosi retroperitoneale. Infatti, pochi sono in letteratura i casi riportati di associazione tra fibrosi retroperitoneale e LES (14).

Noi riportiamo il caso di una paziente che presentava come manifestazione iniziale della nefrite lupica, insufficienza renale acuta secondaria a fibrosi retroperitoneale.

## Caso clinico

Nel febbraio 2003 una donna di 23 anni veniva ricoverata presso la nostra U.O. per la comparsa da circa 24-48 ore

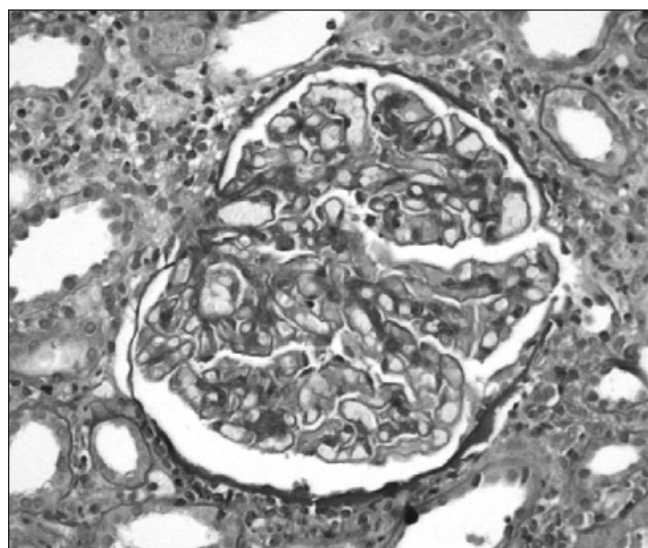


**Fig. 1** - TC scan addome inferiore senza mezzo di contrasto mostra presenza di tessuto di tipo fibroso avvolgente bilateralmente i muscoli psoas, gli ureteri ed i grossi vasi addominali (freccie).

di oliguria, anoressia, nausea, edemi declivi ed iperpiressia. Riferiva di soffrire da circa 6 mesi di stomatiti ricorrenti, astenia, artralgie ed infezioni delle vie urinarie. Riferiva inoltre assunzione saltuaria di FANS. L'anamnesi remota era negativa per *deficit* della funzione renale. Obiettivamente, le condizioni generali erano scadenti ed erano presenti edemi declivi a calza, ascite, sfregamento pericardico, ottusità e crepiti alla base polmonare sx, PA 110/70 mmHg e TC 37.6 °C. Gli esami ematochimici eseguiti in urgenza evidenziavano un quadro compatibile con insufficienza renale acuta (creatininemia 5.5 mg/dL, azotemia 134 mg/dL). Erano inoltre presenti anemia normocitica normocromica (Hgb 9.6 mg/dL), piastrinopenia (PLT 98.000 mmc) e linfocitopenia (Lymph 650 mmc). L'Rx torace evidenziava oblitterazione del seno costo-frenico di sx. L'ECG era sostanzialmente negativo mentre l'ecocardiografia deponeva per la presenza di versamento pericardico con funzione globale conservata (FE 55%). L'ecografia renale B-mode evidenziava idronefrosi bilaterale di II-III grado e l'analisi spettrale ottenuta campionando sull'arteria interlobare, in sede terzo superiore, medio, ed inferiore, evidenziava elevati indici di resistenza (IR 0.70-0.72 cm/sec). Inoltre, veniva riscontrata presenza di versamento ascitico nello scavo pelvico e di una massa finemente ipocogena, avvolgente le strutture localizzate nella porzione mediana del retroperitoneo lombosacrale.

Nel sospetto di idronefrosi secondaria a fibrosi retroperitoneale veniva eseguito esame tomografico (TC spirale) senza mezzo di contrasto che evidenziava tessuto di tipo fibroso avvolgente bilateralmente i muscoli *psoas*, gli ureteri ed i grossi vasi addominali (Fig. 1).

La diagnosi di fibrosi retroperitoneale era anche confer-



**Fig. 2** - I glomeruli appaiono caratterizzati da ispessimento delle pareti delle anse capillari e lieve (focale) proliferazione mesangiale (PAS 200x).

mata dalla pielografia ascendente eseguita durante il posizionamento di *stents* ureterali bilateralmente (doppio J-shaped), che evidenziava la non distensibilità degli ureteri e la loro medializzazione. A seguito del posizionamento degli *stents* si osservava aumento della diuresi (80-100 mL/h) e recupero significativo della funzione renale dopo 48 ore (s.cr 1.3 mg/dL). Nel frattempo gli esami avevano evidenziato ANA omogeneo 1:160, Anti ds DNA 1:160, C3=58mg/dL (v.n. 90-180 mg/dL), C4=3 mg/dL (v.n. 10-40 mg/dl) e proteinuria (4.6 gr./ 24 ore). Alla luce del riscontro di sei su undici criteri ARA (15), veniva posta diagnosi di LES.

Veniva pertanto eseguita la biopsia renale ed iniziata terapia steroidea (prednisolone 1 mg/Kg/die).

L'esame istologico concludeva per nefrite lupica caratterizzata da associazione di glomerulonefrite membranosa e con lesioni mesangiali (classe Vb sec. classificazione WHO) (16) con bassi indici di attività (2/24) e di cronicità (0/24). Non si evidenziava vasculopatia lupica (Fig. 2). La rivalutazione tomografica ad un mese mostrava assenza di fibrosi retroperitoneale per cui venivano rimossi gli *stents* ureterali.

## Discussione

La FR associata a LES è rara e sono pochi i casi riportati in letteratura (13, 14). In questi ultimi, l'età media dei pazienti era di 31 anni ed il sesso femminile era maggiormente interessato. Quasi tutti presentavano più di 4 criteri ARA; anemia, ematuria e proteinuria erano frequentemente osservati in questi pazienti. È interessante inoltre notare che in due casi erano presenti eventi cardiovascolari (infar-

to del miocardio e tromboflebite della vena femorale) ed in uno convulsioni (probabilmente effetto di eventi cardiovascolari). La trombosi della vena cava inferiore e dei suoi rami tributari maggiori sono complicanze non rare della fibrosi retroperitoneale (17-20), probabilmente come conseguenza della compressione operata dal tessuto fibrotico.

La patogenesi della FR è sconosciuta, sebbene siano state avanzate nel corso degli anni varie ipotesi. Una delle teorie più accreditate (21) sostiene che la FR, più che una risposta autoimmune locale, sia la manifestazione locale di un disordine autoimmune sistemico e che un processo vasculitico dei piccoli e medi vasi della parete aortica e/o del retroperitoneo possa essere coinvolto nella patogenesi della malattia. La natura dell'infiltrato infiammatorio presente in corso di fibrosi retroperitoneale idiomatica, è stata oggetto di alcuni studi. In particolare, si è osservato nel tessuto sede di FR una maggiore presenza dei linfociti B e T, di cui quest'ultimi rappresentati per la maggior parte da linfociti T *helper* (22). In tale studio alcuni *markers* di proliferazione ed attivazione cellulare, in particolare, Ki67 e BerH2, erano espressi sui linfociti T e B. In un altro studio, è stato evidenziato il ruolo importante dei macrofagi, nella patogenesi della FR. Tale lavoro prevedeva analisi di immunoistochimica su sezioni congelate, utilizzando anticorpi contro antigeni presenti su macrofagi e linfociti. Secondo tali autori, in accordo con la teoria della patogenesi immunologia della FR, i macrofagi sarebbero stimolati a produrre citochine che a loro volta innescerebbero processi di proliferazione dei fibroblasti con successivo sviluppo di fibrosi (23). Il processo vasculitico, estendendosi in senso centrifugo, potrebbe portare alla comparsa di fibrosi retroperitoneale promuovendo la flogosi avventiziale e la reazione fibro-infiammatoria del retroperitoneo circostante. L'ipotesi che vede nella fibrosi retroperitoneale la manifestazione di una malattia sistemica è supportata dal frequente riscontro, all'esordio, di sintomi costituzionali, di incremento degli indici specifici di flogosi e dalla frequente associazione tra fibrosi retroperitoneale e malattie sistemiche del connettivo. D'altro canto, l'ipotesi "vasculitica" come momento patogenetico è sostenuta dal frequente riscontro di vasculite dei *vasa vasorum* e dei piccoli vasi retroperitoneali e dalla possibile associazione tra fibrosi retroperitoneale e vasculiti sistemiche (21, 24-26). Tra i farmaci utilizzati nel trattamento della FR, gli steroidi giocano un ruolo di primo piano perchè determinano riduzione dell'infiltrato infiammatorio, della massa fibrosa periaortica (con riduzione della sua consistenza ed aderenza alle strutture circostanti) e conseguente attenuazione o addirittura risoluzione dei sintomi sistemici legati alla malattia (11). Gli steroidi risultano certamente più efficaci nelle fasi precoci della fibrosi retroperitoneale (quando, predominando l'aspetto infiammatorio, possono risultare risolutivi da soli), mentre nella fase tardiva (acellulare) della malattia i benefici sono incerti (13). L'uso di questi farmaci è però

finora basato su criteri di tipo empirico in quanto non esistono studi prospettici e/o randomizzati volti a chiarire il dosaggio da utilizzare e la durata della terapia (27). Altro farmaco utilizzato è il tamoxifene. Nei pazienti che non traggono beneficio dalle altre terapie, il trattamento della FR si può avvalere di farmaci immunosoppressori quali l'azatioprina, il micofenolato, la ciclosporina ed il metotrexate (28-30). Infine, nei casi insensibili alla terapia medica ed associati a coinvolgimento ureterale, la terapia chirurgica diventa di elezione: l'ureterolisi chirurgica, infatti, migliora la prognosi in circa il 90% dei casi (31).

In conclusione, gli Autori suggeriscono che in questi casi è di fondamentale importanza giungere tempestivamente alla corretta diagnosi in quanto ciò ha permesso una risposta significativa alla terapia steroidea suggerendone indirettamente la patogenesi autoimmunitaria.

## Riassunto

Nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES), numerose condizioni possono dar luogo ad insufficienza renale acuta (IRA) ad es., vasculiti, glomerulonefriti o reazioni a farmaci ma raramente questa può far seguito a fibrosi retroperitoneale (FR). La FR è un processo fibrotico del retroperitoneo che può dare luogo ad ostruzione ureterale. La patogenesi della malattia è sconosciuta, sebbene siano state avanzate nel corso degli anni varie ipotesi. Una delle teorie più accreditate sostiene che la fibrosi retroperitoneale, più che una risposta autoimmune locale, sia la manifestazione locale di un disordine autoimmune sistemico e che un processo vasculitico dei piccoli e medi vasi della parete aortica e/o del retroperitoneo possa essere coinvolto nella patogenesi della malattia. La fibrosi retroperitoneale associata a LES è rara e pochi sono i casi sono stati riportati in letteratura. Noi riportiamo il caso di una donna che presentava come manifestazione iniziale della nefrite lupica, insufficienza renale acuta secondaria a fibrosi retroperitoneale e che questa condizione ha risposto significativamente alla terapia steroidea suggerendone indirettamente la patogenesi autoimmunitaria.

Indirizzo degli Autori:  
Dr.ssa Santina Castellino  
Via Chisari, 14  
95123 Catania  
e-mail: sancas@tin.it

## Bibliografia

1. Vivas I, Nicolas AI, Elduayen B, et al. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestations. *Br J Radiol* 2000; 73: 214-22.
2. Gilkeson GS, Allen NB. Retroperitoneal fibrosis: a true connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 23-38.
3. Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol* 1948; 59: 1072.
4. Iwahashi C, Nakajima H, Handa Y, et al. Retroperitoneal fibrosis and immune-complex glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2001; 55: 400-3.
5. Kottra JJ, Dunnick NR. Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin North Am* 1996; 34: 1259-75.
6. Amis ES. Retroperitoneal fibrosis. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 321-9.
7. Rodriguez-Hernandez MJ, Viciano P, Cordero E, et al. Retroperitoneal fibrosis in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1998; 158: 301-2.
8. Sakai D, Murakami M, Kawazoe K, Tsutsumi Y. Ileal carcinoid tumor complicating carcinoid heart disease and secondary retroperitoneal fibrosis. *Pathol Int* 2000; 50: 404-11.
9. Moriya H, Ishida A, Nakabayashi I, Nishiyama J, Kobayashi S. Juxtaglomerular cell tumor with retroperitoneal fibrosis and secondary immuno-complex glomerulonephritis: a possible contribution of the renin angiotensin system to renal fibrosis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: e10.
10. Hofbauer LC, Magerstadt RA, Heufelder AE. Hepatitis C related cryoglobulinemia associated with retroperitoneal fibrosis. *J Rheumatol* 1996; 23: 554-7.
11. Moroni G, Farricciotti A, Cappelletti M, Ponticelli C. Retroperitoneal fibrosis and membranous nephropathy. Improvement of both diseases after treatment with steroids and immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 14: 1303-5.
12. Mercadal L, Martinez F, Barrou B, et al. Retroperitoneal fibrosis and membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2000; 53: 71-4.
13. 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.
14. Okada H, Takahira S, Sugahara S, Nakamoto H, Suzuki H. Retroperitoneal fibrosis and systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 1999 May; 14 (5): 1300-2.
15. Hockberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997 Sep; 40(9): 1725.
16. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-50.
17. Hautekeete ML, Babany G, Marcellin P, et al. Retroperitoneal fibrosis after surgery for aortic aneurysm in a patient with periarteritis nodosa: successful treatment with corticosteroids. *J Intern Med* 1990; 228: 533-6.
18. Bezza A, Maghraoui AE, Ghadouane M, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and ankylosing spondylitis. A new case report. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 502-5.
19. Laitt RD, Hubscher SG, Buckels JA, et al. Sclerosing cholangitis associated with multifocal fibrosis: a case report. *Gut* 1992; 33: 1430-2.
20. Tanuma Y, Yooko A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis with large vessel thrombosis. *Hinyokika Kyo* 2002; 48: 539-43.
21. Vaglio A, Corradi D, Manenti L, et al. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med* 2003; 114: 454-62.
22. Parums DV, Choudhury RP, Shields SA, Davies AH. Characterisation of inflammatory cells associated with "idiopathic retroperitoneal fibrosis". *Br J Urol* 1991; 67: 564-8.
23. Hughes D, Buckley PJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis is a macrophage-rich process. Implications for its pathogenesis and treatment. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 482-90.
24. Numano F. Vasa vasorum, vasculitis and atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2000; 75: S1-8.
25. Kaipainen-Seppanen O, Jantunen E, Kuusisto J, Marin S. Retroperitoneal fibrosis with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Rheumatol* 1996; 23: 779-81.
26. Vaglio A, Manenti L, Allegri L, et al. ANCA-positive periaortic vasculitis: does it fall within the spectrum of vasculitis? *J Intern Med* 2002; 251: 268-71.
27. Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, Hanash K. Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J Urol* 2002; 168: 550-5.
28. al-Musawi D, Mitchener P, al-Akraa M. Idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with tamoxifen. *Br J Urol* 1998; 82: 442-3.
29. Grotz W, von Zedtwitz I, Andre M, Schollmeyer P. Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. *Lancet* 1998; 352: 1195.
30. Marzano A, Trapani A, Leone N, et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 427-8.
31. Mikkelsen D, Lopor H. Innovative surgical management of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Urol* 1989; 141: 1192-6.