

Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση Συντηρητική Θεραπεία

Α. ΓΟΥΛΕΣ
Ι. ΓΟΝΕΟΣ
Δ. ΓΟΥΛΕΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση είναι μια ασυνήθιστη και άγνωστης αιτιολογίας πάθηση που στις μέρες μας αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Η θεραπεία αποσκοπεί στην αναστολή της εξέλιξης της ινωτικής εξεργασίας, στην ανακούφιση της απόφραξης, κυρίως των ουρητήρων, αγγείων και των άλλων οργάνων του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, καθώς και στον έλεγχο της ενδεχόμενης υποτροπής. Η φαρμακευτική αγωγή έχει ως βάση τα γλυκοκορτικοειδή, την ταμοξιφαίνη, τα ανοσοκατασταλτικά και την κολχικίνη, μόνα ή σε συνδυασμούς. Η θεραπεία της εγκατεστημένης απόφραξης σε οποιοδήποτε όργανο είναι κατά κανόνα χειρουργική, κλασική ή ενδοσκοπική. Η νόσος είναι δυνητικά θεραπεύσιμη με ικανοποιητική ανταπόκριση στη συντηρητική θεραπεία, ενώ, σε ορισμένες περιπτώσεις, η εξέλιξη είναι απρόβλεπτη και τα συνεχιζόμενα αποφρακτικά φαινόμενα, τόσο των ουρητήρων όσο και των άλλων οργάνων του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, μπορούν να προκαλέσουν ανεπανόρθωτες βλάβες.

Ελληνική Ρευματολογία 2009-2010, 20-21(4-1):31-38

Λέξεις ευρετηρίου: οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, θεραπεία, κορτιζόνη, ανοσοκατασταλτικά, ταμοξιφαίνη

ΟΡΙΣΜΟΣ – ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση (ΟΠΙΝ) είναι μια σπάνια νόσος, που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή, πολλαπλασιασμό ινοβλαστών και υπέρμετρη εναπόθεση ινώδους στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο (Εικόνα 1). Η αιτιοπαθογένειά της βασίζεται σε αυτοάνοσο μηχανισμό. Αρχικά, οι ινώδεις μάζες - πλάκες εντοπίζονται στην περιοχή της αορτής και των κλάδων της¹ με τις πιο έντονες αθηρο-



Εικόνα 1. Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση. Αξονική τομογραφία κοιλίας με τυπική ανάπτυξη μάζας φλεγμονώδους-ινώδους ιστού γύρω από την αορτή (βέλη), στο επίπεδο των νεφρών.

σκληρωτικές βλάβες. Συχνά, η ινωτική εξεργασία απειλεί με απόφραξη το ουροποιητικό, την κάτω κοίλη φλέβα, τα οπισθοπεριτοναϊκά λεμφαγγεία, τα χοληφόρα και τους κλάδους της αορτής.

Η πλειονότητα των περιπτώσεων (70%) της οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης θεωρείται ιδιοπαθής². Μερικές περιπτώσεις σχετίζονται με φάρμακα (μεθυσεργίδη, εργοταμίνη, μεθυλντόπα, βρομοκρίπτινη, υδραλαζίνη, αναλγητικά, b-blockers, pergolide κ.ά.)³, κακοήθεια (λέμφωμα, σάρκωμα, καρκίνο στομάχου, εντέρου, προστάτη κ.ά.) ή ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής. Δευτεροπαθής ίνωση στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο μπορεί επίσης να προκληθεί από ποικίλες καταστάσεις, όπως οι χειρουργικές επεμβάσεις, η ακτινοθεραπεία, οι ειδικές και μη φλεγμονώδεις καταστάσεις του γαστρεντερικού συστήματος (νόσος Crohn, σκληροειδίτιδα, εκκολπωματίτιδα), καθώς και άλλα νοσήματα, όπως η φυματίωση, η ιστοπλάσμωση, η σύφιλη και η ακτινομύκωση. Οι καταστάσεις αυτές προκαλούν ίνωση με χαρακτηριστική κατανομή και εμφάνιση, η οποία συνήθως διαχωρίζεται από την περιαορτική ίνωση που εμφανίζεται στην «αληθή» ιδιοπαθή οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση.

Η διαφορική διάγνωση της ΟΠΙΝ απαιτεί να αποκλειστούν οπωσδήποτε με βιοψία οι μετα-

στατικοί όγκοι, το λέμφωμα, το σάρκωμα κ.ά., ιδίως αν τα ακτινομορφολογικά ευρήματα δεν επαρκούν.

Τα πρώιμα κλινικά συμπτώματα είναι ασαφή, άτυπα και μη ειδικά (κακουχία, ανορεξία, απώλεια βάρους, χαμηλή πυρετική κίνηση, ναυτία, έμετος)^{4,5}, διάρκειας τουλάχιστον 12 μηνών μέχρι να τεθεί η διάγνωση. Το συνηθέστερο σύμπτωμα είναι η άτυπη οσφυαλγία στο 90% των περιπτώσεων. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν οιδήματα κάτω άκρων, εξαιτίας φλεβικής ή αρτηριακής απόφραξης ή απόφραξης λεμφαγγείων, κοιλιακή δυσφορία λόγω ανάπτυξης ανευρύσματος κοιλιακής αορτής, αν εγκατασταθεί χρόνια περιαιορίτιδα, ή συμπτώματα απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος.

Μπορεί να συνυπάρχουν με τα γενικά συμπτώματα (καταβολή ή απώλεια βάρους) και παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα, όπως αυξημένη ΤΚΕ, CRP, αναιμία, αντιπυρηνικά αντισώματα κλπ.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η καλύτερη μονοθεραπεία ή το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα για αυτή τη σπάνια νόσο είναι δύσκολο να προταθεί, λόγω της έλλειψης συγκριτικών μελετών. Οι στόχοι της θεραπείας είναι να σταματήσει την εξέλιξη της ινωτικής εξεργασίας, να ανακουφίσει την απόφραξη των οργάνων του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου (κυρίως ουρητήρων) που προκαλείται από την ινώδη πλάκα και να αντιμετωπίσει την ενδεχόμενη υποτροπή. Η θεραπεία της εγκατεστημένης απόφραξης σε οποιοδήποτε όργανο είναι κατά κανόνα χειρουργική, κλασική ή ενδοσκοπική.

Μια ποικιλία από φαρμακευτικούς παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένων των γλυκοκορτικοειδών, κολχικίνης, ταμοξιφαίνης και διαφόρων ανοσοκατασταλτικών ουσιών^{1,6,7}. Οι παράγοντες αυτοί χρησιμοποιούνται, όπως αναφέρθηκε, ως κύρια θεραπεία, για την αναστολή ή υποστροφή της εξέλιξης της νόσου. Προτιμώνται ως μονοθεραπεία σε λιγότερο σοβαρές καταστάσεις ή σαν επικουρική θεραπεία στις χειρουργικές επεμβάσεις, όπως σε ήπια ή μη συμμετοχή των

ουρητήρων⁶⁻⁸.

Σε αρκετές περιπτώσεις, λόγω καθυστερημένης διάγνωσης, προτιμάται μια αρχική προσέγγιση που συνδυάζει φαρμακευτική αγωγή και χειρουργική αποσυμπίεση (π.χ. του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος).

ΓΕΝΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ (ΠΑΡΑΘΥΡΟ)

Η ΟΠΙΝ είναι δυνητικά θεραπεύσιμη. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν στη συντηρητική θεραπεία μέσα σε λίγες εβδομάδες. Η ανταπόκριση και η εξέλιξη της νόσου είναι απρόβλεπτη, η συνεχιζόμενη απόφραξη, κυρίως των ουρητήρων, μπορεί να προκαλέσει ανεπαρκώς βλάβες.

Οι ασθενείς που θα υποβληθούν σε κορτιζονοθεραπεία πρέπει να λαμβάνουν προληπτικά αντιοστεοπορωτικά μέτρα με επαρκή λήψη ασβεστίου, βιταμίνης D (αλφακαλσιδόλης) και διφωσφονικών.

Στην οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση που οφείλεται σε φάρμακα, η διακοπή του φαρμακευτικού σκευάσματος είναι υποχρεωτική και συχνά οδηγεί σε βελτίωση ή ίαση μέσα σε λίγους μήνες.

Δεδομένου ότι οι επεμβάσεις μπορεί να συνδέονται με σημαντικούς κινδύνους και επιπλοκές⁷, αν η χειρουργική επέμβαση δεν είναι απολύτως αναγκαία, προχωρούμε στη συντηρητική θεραπεία. Π.χ. σε ασθενείς που έχουν υδρονέφρωση, αλλά δεν έχουν σημαντική επίδραση στη νεφρική λειτουργία, μπορεί να γίνει στενή παρακολούθηση (π.χ. με μέτρηση κρεατινίνης στο πλάσμα, υπερηχογράφημα νεφρών) και σε περίπτωση απόφραξης ή επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, χειρουργική παρέμβαση.

Αθεράπευτοι ασθενείς με οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση μπορεί να αναπτύξουν σοβαρές επιπλοκές, η συχνότητα των οποίων είναι άγνωστη. Μερικοί ασθενείς προοδευτικά μπορεί να οδηγηθούν σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια⁹.

Δεν υπάρχουν καλά σχεδιασμένες μελέτες για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων, είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυασμένη θεραπεία.

Τα δημοσιευμένα στοιχεία συνίστανται σε αναφορές περιστατικών ή αναφορές μικρού αριθμού σειρών ασθενών.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Γλυκοκορτικοειδή

Στην ιδιοπαθή νόσο, η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής αρχίζει συνήθως με μονοθεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Θεωρούνται η πρώτη επιλογή και η βάση της θεραπείας, με αναμενόμενο θεραπευτικό όφελος περίπου στο 90% των περιπτώσεων^{10,11,12}. Δεν υπάρχει ομοφωνία αναφορικά με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, δεδομένης της απουσίας επαρκών μελετών. Συνήθως, προτείνονται δόσεις 40-80mg ημερησίως ή, ίσως καλύτερα, 1mg/kg ημερησίως.

Μερικοί ασθενείς με οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση φαίνεται να αντλούν μεγαλύτερα οφέλη από τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε σχέση με άλλες θεραπείες. Αυτό συμβαίνει συνήθως σε ασθενείς στους οποίους η βιοψία αποκαλύπτει ιστολογικά υπεροχή της φλεγμονής έναντι της ίνωσης. Το ίδιο συμβαίνει και στα ηλικιωμένα άτομα, στα οποία τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να εξαλείψουν την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση^{8,13}.

Η πεποίθηση της ωφέλιμης δράσης των στεροειδών στηρίζεται στο ανοσολογικό υπόστρωμα της νόσου και στις παρακάτω μελέτες:

1) Μια σειρά από 24 ασθενείς των Van Bommel, et al υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πρεδνιζόνη για ένα χρόνο¹². Η δόση ήταν 60mg μία φορά την ημέρα για έξι εβδομάδες, η οποία συνήθως ελαττωνόταν προοδευτικά εντός των επόμενων δύο έως τριών μηνών σε μια δόση συντήρησης 10mg ημερησίως, η οποία συνεχίστηκε για ένα χρόνο. Αν υπήρχε σοβαρή απόφραξη στους ουρητήρες, γινόταν αποσυμπίεση με νεφροστομία χρησιμοποιώντας σωλήνες, ή τοποθέτηση ουρητηριακών stents. Εικοσιδύο (22) ασθενείς ανέφεραν σημαντική υποχώρηση των συμπτωμάτων και 19 είχαν μια σταδιακή μείωση του μεγέθους της οπισθοπεριτοναϊκής μάζας, όπως εκτιμήθηκε από τη

CT. Επιπλέον, 13 ασθενείς με αρχική επιτυχία της θεραπείας της νόσου εμφάνισαν υποτροπή μετά τη διακοπή των στεροειδών¹².

- 2) Μια άλλη σειρά 11 ασθενών, με αρχική δόση (έναρξη θεραπείας) 60mg κάθε δεύτερη μέρα για δύο μήνες και για τους επόμενους μήνες με προοδευτική ελάττωση έως 5mg ημερησίως, με συνολική διάρκεια της θεραπείας δύο έτη, είχε τα εξής αποτελέσματα¹⁹. Εννέα από τους 11 ασθενείς που ολοκλήρωσαν αυτό το σχήμα απάντησαν με ανακούφιση των συμπτωμάτων και ελάττωση της οπισθοπεριτοναϊκής μάζας.

Το προτεινόμενο από τους περισσότερους θεραπευτικό σχήμα κορτιζονοθεραπείας συνήθως είναι η πρεδνιζόνη 1mg/kg ημερησίως (μέγιστη δόση 80mg/ημέρα) για περίπου έξι εβδομάδες^{10,9}. Εάν παρατηρηθεί βελτίωση, η δόση, τότε, ελαττώνεται σε διάστημα περίπου δύο-τριών μηνών σε 10mg ημερησίως και διατηρείται για διάστημα 6-18 μηνών, ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Εάν δε διαπιστωθεί κλινική ή ακτινολογική βελτίωση εντός τεσσάρων έως έξι εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με στεροειδή, θα πρέπει να εκτελείται επανάληψη της CT scan κι αν δεν έχει επιτευχθεί βελτίωση, εκτελείται βιοψία, προκειμένου να εξακριβωθεί αν η διάγνωση είναι σωστή (π.χ. μη διαγνωσθείσα λοίμωξη, λέμφωμα ή συμπαγής όγκος).

Η συνολική διάρκεια της θεραπείας ποικίλλει από άρρωστο σε άρρωστο. Εξατομικεύεται κι εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου, ιδίως την έκταση και το μέγεθος της οπισθοπεριτοναϊκής μάζας, την αποφρακτική τάση και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Για παράδειγμα, η μικρότερη διάρκεια της θεραπείας με πρεδνιζόνη μπορεί να είναι εύλογη σε ασθενείς που δεν έχουν σοβαρή νόσο και επιδεικνύουν ταχεία κλινικοεργαστηριακή ανταπόκριση. Σε ασθενείς που απαιτούν παρατεταμένη θεραπεία (π.χ. έχουν βραδύτερη λύση ή μεγάλη μάζα), η περαιτέρω επιβράδυνση της ελάττωσης της πρεδνιζόνης στα 5 mg την ημέρα μπορεί να επιχειρηθεί, εάν η μάζα εξακολουθεί

να ελαττώνεται, ή να παραμένει σταθερή για δύο με τρεις μήνες.

Ορισμένες περιπτώσεις με ΟΠΙΝ μπορεί να είναι εγγενώς ανθεκτικές στα στεροειδή, πιθανώς επειδή υπερτερεί η ίνωση από τη φλεγμονή.

Τα κορτικοειδή μπορεί να είναι επίσης επωφελή στη φαρμακογενή ΟΠΙΝ, αν δεν υπάρχει σημαντική βελτίωση στη CT Scan μετά από τρεις έως τέσσερις μήνες από τη διακοπή του ενόχου φαρμάκου και παραμένουν σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου.

Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν επαρκώς στα στεροειδή μετά από περίπου δύο έως τέσσερις μήνες θεραπείας, προτιμούμε να προστεθεί μεθοτρεξάτη, δεδομένης της θετικής ανταπόκρισης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, πολυμυοσίτιδα κλπ.

Ταμοξιφαίνη

Η ταμοξιφαίνη έχει δοκιμαστεί στη θεραπεία των ινομυωμάτων. Τα ινομύματα και η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση χαρακτηρίζονται από τοπικό χωροκατακτητικό ινοβλαστικό πολλαπλασιασμό, αν και η παθοβιολογία, τα κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά διαφέρουν.

Σήμερα, βιβλιογραφικά υπάρχει ένας αυξανόμενος αριθμός αναφορών, σύμφωνα με τις οποίες χορηγείται ταμοξιφαίνη, κυρίως ως αρχική θεραπεία στην ΟΠΙΝ.

Θετική ανταπόκριση στην ταμοξιφαίνη, που έχει χρησιμοποιηθεί μόνη ή σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή, έχει αναφερθεί σε ασθενείς με οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση¹⁴⁻¹⁵. Σε 19 περιπτώσεις ΟΠΙΝ, οι 15 εμφάνισαν κλινική βελτίωση μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας^{16,17,18,19}. Η CT Scan σε τέσσερις μήνες έδειξε μέτρια ή σημαντική υποχώρηση της ινωτικής μάζας σε 12 ασθενείς, ενώ σε 10 ασθενείς με μέση παρακολούθηση 15 μηνών, υπήρξε συνεχής υποχώρηση της μάζας. Ωστόσο, σχετικά λίγοι ασθενείς σε αυτή τη σειρά είχαν σημαντική νεφρική συμμετοχή και τα αποτελέσματα της θεραπείας, όπως και τα ποσοστά υποτροπής, είναι άγνωστα, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονταν ακόμη σε θεραπεία. Χρειάζονται ελεγχόμενες κλινικές με-

λέτες της ταμοξιφαίνης με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, καθώς και συγκριτικές μελέτες με τα γλυκοκορτικοειδή.

Ο μηχανισμός δράσης της ταμοξιφαίνης παραμένει ασαφής. Το γεγονός της σχετικά χαμηλής συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ενθαρρυντικό για αυτό το φάρμακο. Η ημερήσια δόση της ταμοξιφαίνης είναι 0,5mg/kg/ημέρα.

Θεραπεία ΟΠΙΝ ανθεκτικής στα στεροειδή

Αν δε διαπιστωθεί κλινική ή ακτινολογική βελτίωση εντός τεσσάρων έως έξι εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με στεροειδή, θα πρέπει να γίνει επανάληψη και αξιολόγηση της CT scan, καθώς και βιοψία, προκειμένου να εξακριβωθεί ότι η διάγνωση είναι σωστή (π.χ. να υπάρχει λέμφωμα μη διαγνωσθέν). Εάν η διάγνωση της ΟΠΙΝ επιβεβαιωθεί, τα στεροειδή συνήθως συνεχίζονται για μερικούς μήνες. Άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες μπορεί να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με χαμηλές δόσεις στεροειδών, προκειμένου να αυξήσουμε το θεραπευτικό όφελος και να μειωθεί η δόση, η διάρκεια της κορτιζονοθεραπείας και να αποφευχθούν οι παρενέργειες.

Ανοσοκατασταλτικά

Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται λόγω κατασταλτικής δράσης τους στο κυτταρικό και μοριακό, ανοσολογικό περιβάλλον που διεγείρει τους ανοβλάστες στην υπερπαραγωγή κολλαγόνου. Έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία σε μικρές ομάδες ασθενών με ΟΠΙΝ και σε αυτά περιλαμβάνονται η μεθοτρεξάτη, η αζαθειοπρίνη, το mycophenolate mofetil, η κυκλοσπορίνη, η κυκλοφωσφαμίδη κ.ά.^{20,7,21,22}.

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένες συγκριτικές μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα ή την τοξικότητα των διαφόρων ανοσοκατασταλτικών έναντι των στεροειδών στη θεραπεία της ΟΠΙΝ.

Η αποτελεσματικότητα των διαφορετικών σχημάτων με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες αναφέρθηκε σε μια αναδρομική μελέτη από 26 ασθενείς με ιδιοπαθή οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν πρεδνιζόνη σε δόση 1,0

έως 1,5mg/kg/ημέρα για τρεις εβδομάδες, η οποία ελαττώθηκε στο μηδέν μέσα σε έξι μήνες, καθώς επίσης έγινε τοποθέτηση stent στους ουρητήρες ή διαδερμική νεφροστομία. Στους 15 ασθενείς, η πρεδνιζόνη ήταν σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη (σε δόση των 2,5mg/kg/ημέρα για έξι μήνες και στη συνέχεια 1,5mg/kg/ημέρα για έξι ακόμη μήνες). Στους υπόλοιπους 11, η πρεδνιζόνη συνδυάστηκε είτε με κυκλοφωσφαμίδη (2mg/kg/ημέρα) για τρεις μήνες από το στόμα, η οποία στη συνέχεια ελαττώθηκε στο μηδέν μετά από έξι μήνες), ή με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη (1000mg/m² ανά μήνα για έξι μήνες). Με μέση διάρκεια παρακολούθησης 49 μήνες, η ύφεση παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς και χαρακτηριζόταν από σταθερή βελτίωση της κλινικής και ακτινολογικής εικόνας, με εξαίρεση έναν ασθενή που κατέληξε από πνευμονία. Επτά ασθενείς χρειάστηκαν επανάληψη της θεραπείας.

Η επιτυχής θεραπεία με συνδυασμό γλυκοκορτικοειδών και mycophenolate mofetil, ή γλυκοκορτικοειδών και κυκλοσπορίνης έχει επίσης αναφερθεί σε διάφορες μελέτες^{23,15,24,25}.

Σε μια σειρά με εννέα ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμό πρεδνιζόνης και mycophenolate mofetil, το τελευταίο ήταν ασφαλές και συνεχίστηκε για διάστημα 27 μηνών, ενώ η πρεδνιζόνη διακόπηκε μετά από μια μέση διάρκεια επτά μηνών. Σε όλους τους ασθενείς υποχώρησε η ινώδης μάζα, και πέντε από τους επτά ασθενείς με συμμετοχή του ουρητήρα παρέμειναν χωρίς ουρητηρικό stent²⁴.

Ως δεύτερης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται μετά από δύο έως τέσσερις μήνες θεραπείας με πρεδνιζόνη, προτιμάται να προστεθεί μεθοτρεξάτη, λόγω της ευνοϊκής ανταπόκρισης σε άλλα χρόνια αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπου χρησιμοποιείται για μείωση των στεροειδών²⁶.

Η Μεθοτρεξάτη χορηγείται σε δόση έναρξης 7,5-15mg/εβδομάδα (μέγιστη δόση 25mg/εβδομάδα), με τη δόση να αυξάνεται κατά 2,5mg ανά μήνα, μέχρι να υπάρξει αποτέλεσμα.

Η μεθοτρεξάτη συγχρησιμοποιείται με προοπτική

αύξησης του θεραπευτικού οφέλους και μείωση της δόσης της πρεδνιζόνης στα 5mg/ημέρα. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας βασίζεται στην κλινική και την απεικονιστική ανταπόκριση. Συνήθως, διαρκεί τουλάχιστον 8 με 10 μήνες.

Αρκετοί ασθενείς με ΟΠΙΝ εμφανίζουν αποφρακτική νεφρική δυσλειτουργία. Δεδομένου ότι η MTX αποβάλλεται από τα νεφρά, ο κίνδυνος της τοξικότητας είναι αυξημένος, άρα χρειάζεται προσοχή. Συνιστάται η μη χορήγηση της, όταν η συγκέντρωση κρεατινίνης στο πλάσμα είναι άνω των 2,0mg/dL (177μmol/L). Στις περιπτώσεις αυτές, χορηγούμε εναλλακτικά είτε το mycophenolate mofetil ή την κυκλοφωσφαμίδη ή άλλα φάρμακα δεύτερης γραμμής, όπως αναφέρεται παρακάτω.

Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιούμε είτε κυκλοφωσφαμίδη (2mg/kg/ημέρα) ή mycophenolate mofetil (1gm δύο φορές την ημέρα) ή αζαθειοπρίνη (2-3 mg/kg/ημέρα). Τα φάρμακα αυτά επιλέγονται και σε άλλες περιπτώσεις ΟΠΙΝ, χορηγούνται σε δόσεις που προσαρμόζονται ανάλογα με τις ανάγκες, την κλινική εικόνα και τις αιματολογικές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αρκετοί ερευνητές συνιστούν εμπειρικά ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη (1000mg/m² ανά μήνα για έξι μήνες) σαν την πιο πρακτική και αποτελεσματική θεραπεία.

Κολχικίνη

Η κολχικίνη είναι ένα παλαιό αντιρευματικό φάρμακο. Έχει αντιφλεγμονώδεις, αντιινωτικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Χρησιμοποιείται στην ΟΠΙΝ με σκοπό την ελάττωση των κορτικοειδών και ανοσοκατασταλτικών, καθώς και στην ενίσχυση της πρόληψης των υποτροπών της νόσου με συνδυασμό χαμηλών δόσεων των φαρμάκων αυτών και κολχικίνης. Θετικά αποτελέσματα φαίνονται σε πρόσφατη εργασία των Vega J, Goecke H, Taria H, et al σε επτά περιπτώσεις ασθενών²⁷.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θε-

ραπεία έχει ως εξής:

Ο ασθενής θα αξιολογηθεί κλινικά και απεικονιστικά με CT/MRI περίπου εντός 1-2 μηνών από την έναρξη της θεραπείας για την υποχώρηση του πόνου και της απόφραξης (κυρίως των ουρητήρων). Στη συνέχεια, θα αξιολογηθεί κλινικά κάθε δύο με τρεις μήνες ή πιο συχνά, με βάση τη συμπτωματολογία του.

Συνήθως, ελέγχεται η ΤΚΕ, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η κρεατινίνη ορού μηνιαίως για τους πρώτους τρεις μήνες και στη συνέχεια, κάθε δύο με τρεις μήνες.

Θα γίνεται απεικονιστικός έλεγχος κάθε τρεις μήνες περίπου, με σκοπό την παρακολούθηση του μεγέθους της ινωτικής μάζας.

Το U/S νεφρών μπορεί να πραγματοποιείται στο ενδιάμεσο χρονικό διάστημα, για να αξιολογηθεί η απόφραξη των ουρητήρων, ή μετά την αφαίρεση των σωλήνων της νεφροστομίας ή των stents (των ουρητήρων).

Ελάττωση της ινωτικής μάζας ή μη περαιτέρω μείωση του μεγέθους της σε επαναλαμβανόμενες CTs μας καθοδηγεί σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά.

Επιπλέον, η αύξηση του μεγέθους της ινωτικής μάζας, ή μια νέα επιπλοκή που σχετίζεται με αυτήν, μπορεί να οδηγήσει σε χειρουργική επέμβαση. Η πλήρης λύση της ινώδους πλάκας μπορεί να μη συμβεί. Αυτό δεν είναι ενδεικτικό της αποτυχίας της θεραπείας. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η PET scan με 18F-fluorodeoxyglucose μπορεί να είναι χρήσιμη, για να εκτιμηθεί η μεταβολική δραστηριότητα του υπολειπόμενου οπισθοπεριτοναϊκού ιστού²⁸.

Στη συνέχεια, προτείνεται ο έλεγχος κάθε 6-12 μήνες, με CT scan και κατόπιν κάθε ένα έως δύο χρόνια. Η επαγρύπνηση θα πρέπει να συνεχιστεί επ' αόριστον, δεδομένου ότι υποτροπή της νόσου έχει περιγραφεί μέχρι και δέκα έτη από τη διακοπή της θεραπείας.

Μετά την πλήρη διακοπή των στεροειδών ή των ανοσοκατασταλτικών, προτείνεται η παρακολούθηση για υποτροπή της νόσου με υπερηχογραφικό έλεγχο, ΤΚΕ, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, κρεατινίνη ορού κάθε τρεις έως έξι μήνες και μια

CT scan κάθε έξι μήνες για το πρώτο έτος.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Ο πόνος και τα συνοδά συμπτώματα, καθώς και οι δείκτες φλεγμονής, συνήθως βελτιώνονται σύντομα μέσα σε λίγες ημέρες. Η λύση της απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να παρατηρηθεί μέσα σε λίγες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με στεροειδή. Η ελάττωση της μάζας στη CT ή στον υπέρηχο (U/S) μπορεί επίσης να αρχίσει μέσα σε λίγες εβδομάδες¹⁰.

Εκ νέου εμφάνιση της οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης μετά από επιτυχή θεραπεία συνήθως εμφανίζεται κατά το πρώτο έτος, αλλά σπάνια έχει αναφερθεί ότι μπορεί να επανεμφανιστεί και μετά από πολλά χρόνια αργότερα.

Στους ασθενείς οι οποίοι ανταποκρίνονται σε στεροειδή, η θνησιμότητα είναι μικρότερη του 10% μετά από πολλά χρόνια παρακολούθησης¹⁰.

Η υποτροπή έχει αναφερθεί μετά τη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά και κυμαίνεται από 10-30%, αν και σε μία σειρά έχει αναφερθεί υποτροπή σε ποσοστό άνω του 70%^{20,12,29,25,30}.

Η πιο συνηθισμένη επιπλοκή είναι απόφραξη του ουροποιητικού. Η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση μπορεί επίσης να προκαλέσει φλεβική ή αρτηριακή απόφραξη, λόγω εξωτερικής συμπίεσης των αγγείων, ή μπορεί να σχετίζεται με κοιλιακό αορτικό ανεύρυσμα.

Μετά τη θεραπεία, ο περιοδικός έλεγχος του ασθενή συνεχίζεται δια βίου.

ABSTRACT

Conservative therapy of idiopathic retroperitoneal fibrosis

Goules A, Goneos J, Goules D

Spine and Arthritis Private Clinic, Athens

Retroperitoneal fibrosis is a rare disease of unknown etiology, which has been diagnosed with increased frequency during the last years. Therapeutic intervention aims at inhibiting the fibrotic process, reversing the obstruction of ureters or other organs of the retroperitoneum and

controlling the relapse of the disease. Treatment is based on steroids either as monotherapy or in combination with other, tamoxifen and colchicine or immunosuppressants. Treatment of fixed obstruction of any organ is mainly surgical, either with the classical approach, or endoscopically. The disease is potentially treatable with good clinical response in conservative treatment, although in some cases the evolution is unpredictable, leading to irreversible damages due to long-standing obstruction of ureters and other organs of the retroperitoneum.

Hellenic Rheumatology 2009-2010, 20-21(4-1):31-38

Key Words: retroperitoneal fibrosis, treatment, steroids, immunosuppressants, tamoxifen

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, Hanash K. Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J Urol* 2002; 168:550-56.
2. Cronin CG, Lohan DG, Blake MA, et al. Retroperitoneal fibrosis: a review of clinical features and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191:423-28.
3. Utz DC, Rooke ED, Spitell JA Jr, Bartholomew LG. Retroperitoneal fibrosis in patients taking methysergide. *JAMA* 1965; 191:983-89.
4. Witten DM. Retroperitoneal fibrosis. In: *Clinical Urography*, Pollack, HM (Ed), WB Saunders, Philadelphia, 1990:2469-75.
5. 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; 8:684-9.
6. Cogan E, Rastrez R. Azathioprine: An alternative treatment for recurrent idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Arch Intern Med* 1985; 145:753-58.
7. Harreby M, Bilde T, Helin P, et al. Retroperitoneal fibrosis treated with methylprednisolone pulse and disease-modifying antirheumatic drugs. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 28:237-41.
8. Ross JC, Goldsmith HJ. The combined surgical and medical treatment of retroperitoneal fibrosis. *Br J Surg* 1971; 58:422-27.
9. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis.

- Lancet 2006; 367:241-5.
10. Van Bommel EF. Retroperitoneal fibrosis. *Neth J Med* 2002; 60:231-38.
 11. Van Bommel EF, Van Spengler J, Van der Hoven B, Kramer P. Retroperitoneal fibrosis: report of 12 cases and a review of the literature. *Neth J Med* 1991; 39:338-43.
 12. Van Bommel EF, Siemes C, Hak LE, et al. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:615-9.
 13. Resnick MI, Kursh ED. Extrinsic obstruction of the ureter. In: *Campbell's Urology*, 6th ed, WB Saunders, Philadelphia, 1992:514-23.
 14. Bourouma R, Chevet D, Michel F, et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with tamoxifen. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2407-12.
 15. Costanzi S, Zoli A, Ferraro PM, et al. A paraneoplastic retroperitoneal fibrosis resistant to corticosteroids treated with tamoxifen. *Clin Nephrol* 2008; 70:172-78.
 16. Lodde M, Pycha A, Palermo S, et al. Uretero-ureterocutaneostomy (wrapped by omentum). *BJU Int* 2005; 95:371-77.
 17. Ozener C, Kiris S, Lawrence R, et al. Potential beneficial effect of tamoxifen in retroperitoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2166-69.
 18. Tziomalos K, Krikis N, Karagiannis A, et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with combined administration of corticosteroids and tamoxifen. *Clin Nephrol* 2004; 62:74-79.
 19. Van Bommel EF, Hendriksz TR, Huiskes AW, Zeegers AG. Brief communication: tamoxifen therapy for nonmalignant retroperitoneal fibrosis. *Ann Intern Med* 2006; 144:101-5.
 20. Marcolongo R, Tavolini IM, Laveder F, Busa M. Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases. *Am J Med* 2004; 116:194-99.
 21. Grotz W, Von Zedtwitz I, Andre M, Schollmeyer P. Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. *Lancet* 1998; 352:1195-9.
 22. Scheel PJ Jr, Piccini J, Rahman MH, et al. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis. *J Urol* 2007; 178:140-45.
 23. Al-Harthy F, Esdaile J, Berean KW, Chalmers A. Multifocal idiopathic fibrosclerosis: treatment of 2 cases with cyclosporine. *J Rheumatol* 2006; 33:358-62.
 24. Adler S, Lodermeier S, Gaa J, Heemann U. Successful mycophenolate mofetil therapy in nine patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1535-9.
 25. Heidenreich A, Derakhshani P, Neubauer S, Krug B. Treatment outcomes in primary and secondary retroperitoneal fibrosis. *Urologe A* 2000; 39:141-45.
 26. Scavalli AS, Spadaro A, Ricciari V, et al. Long-term follow-up of low-dose methotrexate therapy in one case of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Rheumatol* 1995; 14:481-6.
 27. Vega J, Goecke H, Tapia H, et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with colchicines and steroids: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2009 Apr; 53(4):628-37.
 28. Vaglio A, Greco P, Versari A, et al. Post-treatment residual tissue in idiopathic retroperitoneal fibrosis: active residual disease or silent "scar"? A study using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:231-35.
 29. Moroni G, Gallelli B, Banfi G, et al. Long-term outcome of idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with surgical and/or medical approaches. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2485-89.
 30. Alexopoulos E, Memmos D, Bakatselos S, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a long-term follow-up study. *Eur Urol* 1987; 13:313-18.