

Fibrosi retroperitoneale idiopatica nell'anziano: revisione critica della letteratura e descrizione di un caso clinico

Idiopathic retroperitoneal fibrosis in the elderly: review of the literature and case report

Summary

Idiopathic retroperitoneal fibrosis (IRF) is an uncommon connective tissue disease, whose causes are not well defined and which is eventually lethal if not diagnosed early and treated. A non-invasive approach to diagnosis and treatment of IRF is particularly recommended in elderly patients. New sophisticated diagnostic techniques, based on imaging (CAT, NMR and ultrasonography) and functional-metabolic analysis (PET and scintigraphy), can avoid invasive approaches (biopsy or surgery) in the search for histopathological confirmation. Furthermore, the treatment may exclude conventional surgery and involve medical therapy alone (steroids in association with tamoxifen or cytostatics).

Our case report is an example of an advanced stage IRF (monolateral hydronephrosis) affecting an elderly patient with HCV chronic liver disease and empty sella syndrome with panhypopituitarism, diagnosed and treated using non-invasive methods (tamoxifen associated with high dose prednisone). The severe adverse drug reaction reported (bilateral aseptic necrosis of femoral head) is probably related to the initial high steroid dose (50 mg/day prednisone), although balanced by a good result (stable remission of obstructive uropathy at 20 month of follow-up).

Ubbiali A, Dell'Acqua S, Calasso F, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis in the elderly: review of the literature and case report. *Trends Med* 2008; 8(1):19-27.

© 2008 Pharma Project Group srl

Alessandro Ubbiali, Sergio Dell'Acqua*, Francesca Calasso, Dario Cova

UOC di Onco-Geriatria, Pio Albergo Trivulzio, Milano

*Servizio di Urologia, Pio Albergo Trivulzio, Milano

Key-words:

**idiopathic retroperitoneal fibrosis
elderly
empty sella syndrome
ostonecrosis**

 **Alessandro Ubbiali**

UOC di Onco-Geriatria
Pio Albergo Trivulzio
Via Trivulzio, 15
20146 Milano

La fibrosi retroperitoneale (FR) è una malattia di incerta eziologia¹, a tutt'oggi oggetto di approfondite revisioni critiche²; la prima descrizione storica risale al 1905 ad opera di Albarran³, ma fu la pubblicazione di Ormond nel 1948 a conferire questa patologia una collocazione clinico-nosologica autonoma⁴.

Attualmente si tende a considerare superata la classica distinzione eziopatogenetica tra forma *idiopatica* (malattia di Ormond) e forme *secondarie* (farmacologica: derivati dell'acido lisergico, beta-blocanti, idralazina, reserpina; da procedure chirurgiche o diagnostiche complicate da trauma o stravasamento di materiali

biologici o fluidi extra-corporei; traumatica; infettiva; te-saurismosica; neoplastica; immunomediata), sulla base delle più recenti acquisizioni che tendono a riclassificare la FR idiopatica tra le forme immunomEDIATE (periaortite autoallergica)^{5,6}. Si ipotizza che la causa della FR idiopatica, pur in assenza di un evidente fattore scatenante, sia un processo autoimmune, come suggerito dalla frequente associazione della malattia con alcune patologie autoimmuni (es: tiroidite, cirrosi biliare primitiva, glomerulonefriti, lupus eritematoso sistemico, sclerodermia) e con alcune forme di fibrosi polidistrettuali (es: fascite cervicale, fibrosi mediastinica e palmo-

plantare, colangite sclerosante, pancreatite cronica sclerosante)^{7,8}.

Il meccanismo eziopatogenetico autoimmune potrebbe essere spiegato da condizioni iperreattività genotipica del sistema immunitario ad antigeni ignoti; secondo la teoria della *periaortite autoallergica*, la cascata di eventi dismetabolici e flogistici verrebbe innescata a partire da modificazioni apteniche della parete arteriosa (perossidazione di LDL e ceroidi dell'intima e dell'avventizia), con successiva attivazione di monociti, macrofagi, miocellule, immunocomplessi, TNF-alfa, INF-gamma, IL-1, IL-6 e citokine (omettendo altri importanti mediatori), con il risultato finale di modificazioni morfofunzionali dell'endotelio e della matrice extracellulare e della neoformazione di tessuto fibrotico in sede retroperitoneale⁹.

Dal punto di vista epidemiologico la FR idiopatica risulta una malattia rara (prevalenza: 1:100.000 abitanti), con una netta prevalenza del sesso maschile (M:F = 2:1) e della fascia di età adulto-matura (picco: 40-60 anni)¹⁰.

Gli aspetti anatomopatologici della FR idiopatica sono caratterizzati, sul piano macroscopico, da placche fibrose, grigio-biancastre, di spessore variabile (2-6 cm), dense, di consistenza similneoplastica, a più frequente localizzazione retroperitoneale lombo-sacrale, con possibile compressione di grossi vasi (prevalentemente biforcazione aorto-iliaca), ureteri, vescica, fibre nervose simpatiche, esofago distale, duodeno, sigma, retto,coledoco, funicoli testicolari, mesenterici, e midollo spinale, il che spiega la varietà delle

manifestazioni cliniche della malattia¹¹⁻¹⁹. All'esame microscopico la FR idiopatica si manifesta nella *fase iniziale* (cellulare-vascolare reversibile) come una manifestazione flogistica cronica (infiltrato infiammatorio di linfociti B CD20+ e T CD4+, plasmacellule, macrofagi CD68+, in una rete di fibroblasti e collagene, talvolta istiociti e cellule giganti) in sede perivascolare (vasa vasorum dell'avventizia aortica) o intramurale, con edema e significativa vascolarizzazione; nella *fase tardiva* (fibrosi consolidata) la massa fibro-flogistica evolve irreversibilmente nel senso di una rarefazione della componente vascolare e cellulare, con deposizione di matrice extracellulare, acquisendo un aspetto finale compatto, ialino-calcifico^{20,21}.

Clinicamente la FR idiopatica si presenta all'esordio (fase precoce) come un patologia subdola ad andamento torpido, con sintomi aspecifici e proteiformi (astenia, malessere, febbricola, nausea, vomito, calo ponderale, cefalea, lombalgie), ascrivibili agli effetti sistemici dei mediatori chimici della flogosi; successivamente (fase tardiva), di pari passo alla compressione di strutture retroperitoneali (es: vena cava, ureteri, fibre nervose), si manifestano quadri sindromici riconducibili a specifiche patologie d'organo o apparato (es: edemi, ipertensione portale, uropatia ostruttiva, disfagia, malassorbimento, ittero, etc.)².

La diagnosi della FR idiopatica è spesso affidata a procedure diagnostiche incruente, quali tecniche ultrasonografiche^{22,23}, urografia^{11,12}, TC^{24,25}, RMN^{26,27}, scintigrafia²⁸,

PET^{29,30}, fusion-imaging (implementazione e rielaborazione dei dati metabolici della PET con quelli morfologici della RMN)³¹, utili in prima battuta ad escludere forme tumorali e nel follow-up a sorvegliare l'evoluzione della malattia. Procedure invasive (quali biopsia percutanea o in corso di chirurgia esplorativa), sono risolutive sul piano diagnostico ma talvolta risultano impraticabili o controindicate³². La diagnostica di laboratorio, peraltro, riveste soltanto un ruolo "ancillare" nella diagnosi di FR, in assenza di markers bio-umorali specifici, risultando al più utile nel differenziare le forme immunocorrelate (autoanticorpi specifici) o tumorali (markers oncologici, serotonina e 5OH-indolacetico nei carcinoidi)^{9,33}; gli indici di flogosi (VES, PCR, leucocitosi, citochine proinfiammatorie) appaiono peraltro genericamente alterati solo nelle prime fasi di malattia.

La prognosi della FR idiopatica resta comunque severa in caso di diagnosi tardiva o di trattamento inadeguato³². Le più frequenti cause di morte sono legate alle complicanze dei quadri di uropatia ostruttiva³⁴; più raramente l'exitus è causato da embolia polmonare da TVP (trombosi venosa profonda), eventi cardiaci o cerebrali in corso di puntate ipertensive, crisi tireotossiche o coma mixedematoso, complicanze intestinali (epatopatia cronica da colangite sclerosante) o renali (glomerulonefrite)³⁵⁻⁴¹. Sono descritti, del resto, casi sporadici di risoluzione spontanea^{42,43}.

La terapia della FR idiopatica è tuttora oggetto di discussione (terapia medica, chirurgica,

combinata), benchè siano ormai evidenti alcuni orientamenti nell'approccio clinico alla malattia². Il *gold standard* di ogni tipo di trattamento rimane la completa regressione della massa fibrotica e i dati della letteratura, in questo senso, sono incoraggianti: a tutt'oggi l'incidenza di recidive, dopo chirurgia, è inferiore al 10%, se combinata alla terapia neoadiuvante o adiuvante^{44,45}. In generale, la chirurgia rimane il trattamento di scelta nelle condizioni di fibrosi consolidata, dove l'imbrigliamento o la compressione di visceri, vasi e vie escrettrici pone indicazione a interventi non differibili per la gravità dei quadri clinici⁴⁶. Il rischio di ripresa evolutiva, anche dopo chirurgia, risulta comunque elevato negli stadi iniziali di malattia, quando la spinta proliferativa cellulare non è ancora del tutto esaurita, come segnalato dagli indicatori biumorali (VES, PCR, leucocitosi) e dai dati metabolici dell'imaging (PET). In questi stadi risulta pertanto indicata anche la terapia medica, basata sull'uso di steroidi⁴⁷ e/o tamoxifene^{48,49}, e, in seconda linea, di immunosoppressori (azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, metotrexato, micofenolato)⁵⁰⁻⁵².

Il follow-up riveste quindi un ruolo decisivo nel controllo della malattia e può essere attuato con semplici programmi periodici (dapprima semestrali, quindi annuali) basati su controlli biumorali e di imaging.

Caso clinico

Un uomo di 80 anni fu ricoverato per astenia e ipoessia insorti progressivamente nel

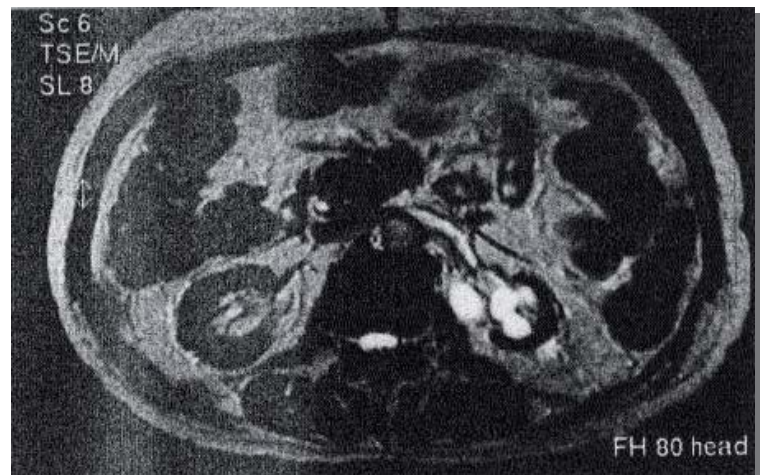
corso dell'ultimo mese. In *anamnesi* si segnalavano: epatopatia cronica HCV correlata (Child A) da circa due anni, ulcera gastrica HP+ mai trattata con terapia eradicante, diverticolosi del sigma, un quadro biumorale compatibile con pregressa infezione luetica non attiva e, da circa due anni, riscontro di valori costantemente elevati di CA125 e CA19.9 in assenza di reperti clinico-strumentali chiaramente indicativi di patologie tumorali in atto.

L'*esame fisico* all'ingresso non era significativo e i sintomi riferiti si limitavano esclusivamente ad una generica affaticabilità con dispnea per sforzi moderati.

Tra gli accertamenti eseguiti, la *TAC total body* evidenziava una massa ipodensa nei tessuti molli periaortici e interaorto-cavali, estesa dal duodeno alle arterie iliache, delle dimensioni di 6 x 3,5 x 10 cm, con interessamento dell'uretere sinistro, l'arteria mesenterica superiore e alcune anse del tenue e del colon sinistro, reperto compatibile con un quadro di fibrosi retroperitoneale. L'*ecografia* dell'apparato

urinario confermava la presenza di tale massa solida retroperitoneale, di consistenza sclero-atrofica, avvolgente il rene sinistro e condizionante un quadro di idro-ureteronefrosi sinistra. Una *RMN* addominale aveva sostanzialmente confermato i precedenti dati (figura 1). La *scintigrafia renale* dimostrava una ridotta funzione del rene sinistro con una filtrazione glomerulare (calcolata attraverso il metodo di Gates) di 4 ml/min, compatibile con una esclusione funzionale del rene sinistro. Una *RMN* mirata della sella turcica mostrava una sella allargata, in gran parte occupata da liquor con la parte ghiandolare ridotta ad una massa appiattita contenente una microarea ipointensa, evidente dopo somministrazione del contrasto, suggestiva per empty sella. Tra i dati di *laboratorio* si segnalavano: modesta anemia normocromica normocitica (Hb 10,2 g/dl, eritrociti: 3.420.000/ml), piastrinopenia (104.000/ml), iposodiemia (122 mEq/L), ipoglicemia (<75 mg/dl), GOT 88 U/L, ALT 46 U/L, CPK 588 U/L, creatinina 1,80 mg/dl, ferriti-

Figura 1. RMN addome all'inizio del trattamento.



na 1355 ng/ml, FT3 1,6 pmol/L, FT4 0,4 pmol/L, CA19,9 125 U/ml, Insulina <0,2 µU/ml, Peptide C 0,6 µg/L, cortisolemia µg/dl, ACTH 14,2 pg/ml, testosterone 0,02 ng/ml, LH <0,3 mU/ml, FSH 0,2 mU/ml, prolattina 0,2 ng/ml, anticorpi anticardiolipina 17,2 MPL/ml. Normali erano invece risultati altri parametri di laboratorio, tra cui: VES, PCR, fattore reumatoide, TSH, elettroforesi sieroproteica, alfafetoproteina, ANA, cANCA, pANCA, AMA, ENA Sm, ENA rPNP, ENA SSA-Ro, ENA SSB-La, ENA JOI, ENA Scl-70, anticorpi antiperossidasi tiroidea, anticorpi anti-tireoglobulina, crioglobuline.

La terapia impostata fu finalizzata alla correzione dei disturbi metabolici (in particolare panipopituitarismo, iponatremia, ipotiroidismo, ipocorticossurrenalismo, ipoglicemia) e al trattamento della fibrosi retroperitoneale attraverso la somministrazione di prednisone (dose iniziale di 50 mg/die per os), e tamoxifene (20 mg/die). Nel corso del periodo di trattamento e di follow-up considerati (20 mesi) la terapia fu modificata nel senso di una riduzione scalare (2mg ogni 2 giorni) della dose di prednisone (da 50 mg/die durante le prime due settimane a 25 mg/die per un mese, quindi a 12,5/die per un mese, infine - dal 5° al 12° mese - a 5 mg/die) fino alla completa sospensione del prednisone, sostituito da cortone acetato (12,5 mg x 2/die dal 12° al 20°mese). Invariata rimase la posologia di tamoxifene per l'intero il periodo di osservazione.

I risultati ottenuti furono, a tre mesi di trattamento, la parzia-

le regressione dell'ostruzione urinaria (ecografia, TAC) e l'assenza, alla scintigrafia total body con radiogallio (figura 2) di segni di patologia infiammatoria cronica.

Al controllo del 12° mese non risultavano modificazioni si-

gnificative sul piano morfologico (ecografia, TAC), mentre collateralmente uno Rx del bacino, eseguito per la comparsa di coxalgie bilaterali, evidenziava un quadro di necrosi bilaterale delle teste dei femori (appiattite, ovalizzate

Figura 2. Scintigrafia con radiogallio (a 3 mesi).

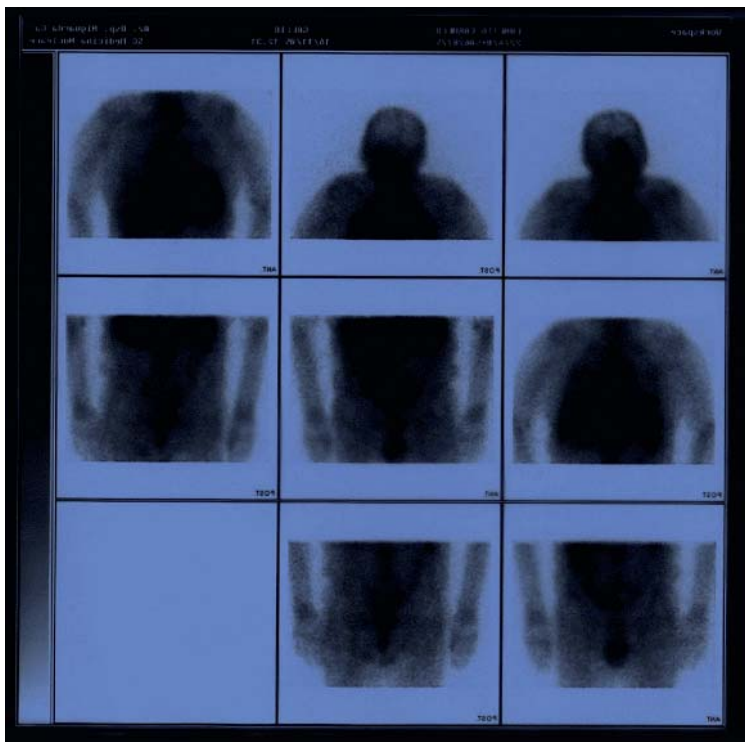


Figura 3. Rx bacino (a 12 mesi).



e irregolari, con areole cistiche sottocorticali) (figura 3). Ciò indusse a procedere allo switch nella terapia steroidea, utilizzando cortone acetato anziché prednisone. Pertanto, fu posta indicazione dall'ortopedico all'intervento di artroprotesi bilaterale, poi differita per controindicazioni anestesologiche.

Al controllo finale (20° mese) ecografia e TAC dell'apparato urinario non dimostravano una ulteriore regressione dell'uropatia ostruttiva, con una modesta dilatazione caliciale residua a sinistra, mentre i dati di laboratorio riconfermavano il quadro di panipopituitarismo (prolattina 0,1 ng/ml (vn > 2,1), testosterone < 0,1 ng/ml (vn > 2,8), cortisolo: 23 ng/ml (vn > 50), Ab anti-TG 18 (nei range) e gli elevati i valori di Ca19.9 (85,72 U/l).

Discussione

Il caso descritto, pur non presentando novità sostanziali rispetto a quanto noto dalla letteratura, si presta ad alcune considerazioni.

La diagnosi di fibrosi retroperitoneale nel caso descritto fu formulata unicamente sulla base di tecniche di imaging, in assenza conferme istopatologiche (biopsia escissionale o da chirurgia a cielo aperto) la cui necessità ai fini della certezza diagnostica risulta ancora controversa². I dati morfologici strumentali (RMN, TAC, ecografia), indicativi per una indefinita massa retroperitoneale, non risultavano chiaramente orientativi verso forme primitivamente tumorali e granulomatose. Va comunque sottolineato che il rischio di indagini potenzialmente cruento, unitamente all'età

avanzata e ai fattori di comorbidità, avevano orientato in senso conservativo le strategie diagnostiche e terapeutiche, alla luce dei noti criteri di "fragilità" del paziente anziano⁵³. L'approccio incruento sia nella fase diagnostica che terapeutica riscuote a tutt'oggi consensi persino nella gestione della patologia nei soggetti più giovani (malattia in rapida e persistente remissione, chirurgia controindicata o non necessaria)⁵⁴. Il caso discusso vuole proporsi per la relativa semplicità e sicurezza degli strumenti diagnostici utilizzati. Tuttavia l'affinarsi della tecnologia consente di suggerire esami non invasivi più sofisticati e sensibili, quali l'ultrasonografia ecocontrastografica (con possibilità di accertamento di istotipo)⁵⁵, la RMN (migliore risoluzione assoluta di contrasto con i tessuti molli, minore nefrotossicità del mezzo di contrasto, multiplanarità)^{26,27}, la TAC multislice o turbocharged spiral scanner (rapidità di esecuzione, possibilità di discriminare la fase evolutiva di malattia)^{24,25}, tecniche radioisotopiche quali la scintigrafia nucleare e la PET con F-desossiglucosio (possibilità di stadiare la malattia per la capacità di riconoscere i processi infiammatori e l'attività metabolica tipici delle prime fasi)²⁸⁻³⁰, tecniche ibride (PET-TAC) di fusion-imaging³¹ e la citometria su sangue periferico (ricerca di cellule endoteliali circolanti nella diagnosi e follow-up della periaortite autoallergica)⁵⁶.

I valori persistentemente elevati di alcuni marker oncologici (CA125 e CA19.9) potrebbero essere letti come probabile falso positivo associato alle condizioni di epatopatia

cronica e non già come sicuro indizio di patologia neoplastica in atto; gli indici di flogosi (VES, PCR e conta leucocitaria), risultati nella norma, suggerirebbero un quadro tardivo di FR (fase di fibrosi irreversibile).

Una volta formulata la diagnosi di FR, incerta rimaneva l'attribuzione eziologica. L'anamnesi escludeva le più comuni cause (farmaci, traumi, procedure diagnostiche invasive), mentre alcuni elementi inducevano a sospettare una eziologia immunitaria, in particolare la positività di anticorpi anticardiolipina e le coesistenti condizioni di epatite cronica HCV correlata e di fibrosi extra-retroperitoneale. Come già accennato, secondo le più accreditate teorie della periaortite autoallergica⁹, la forma idiopatica della FR tende ad essere considerata una forma immunomediata, come suggerito dalla frequente associazione con patologie di autoimmunità e fibrosi multisistemica. Nel nostro caso, comunque, questi indizi risultavano, seppur confermati, parziali e controversi (tabella 1).

Il riscontro di anticorpi anticardiolipina è comunemente associato ad un'ampia gamma di malattie autoimmuni e da eventi trombotici⁵⁷, manifestazioni peraltro assenti nel caso da noi considerato. Il nostro caso sembra in linea con le conclusioni di uno studio⁵⁸ che ha ridimensionato il ruolo degli anticorpi anticardiolipina in alcune epatopatie non autoimmuni. Anche la relazione tra anticorpi antifosfolipidi e aterogenesi è a tutt'oggi controversa⁵⁹: nel caso qui considerato la positività del dato sierologico non ha trova-

Tabella 1. Argomenti a favore/sfavore dell'ipotesi autoimmune nel caso descritto.

Pro	Contro
Positività degli anticorpi anticardiolipina	Assenza di manifestazioni cliniche autoimmuni e fenomeni trombotici
Coesistente epatopatia cronica HCV correlata	Assenza di crioglobuline circolanti
Coesistente possibile forma di fibrosi multisistemica (empty sella syndrome)	Mancata conferma istologica

to conferma nell'anamnesi e nella clinica (dislipidemia e manifestazioni aterosclerotiche assenti). Del resto la segnalazione in letteratura di un caso di FR da causa farmacologica (metisergide) con anticorpi anticardiolipina positivi⁶⁰ potrebbe invece riportare in primo piano il ruolo svolto da questi anticorpi nella teoria autoimmune unitaria che supererebbe le distinzioni tra forme idiopatiche e secondarie.

La coesistenza di FR ed epatopatia cronica HCV correlata è già stata segnalata in letteratura, ma in associazione a crioglobuline circolanti⁶¹. Nel nostro caso il mancato riscontro di crioglobuline rende incerto il significato di tale associazione.

La coesistenza di FR e panipituitarismo è una condizione già descritta in letteratura⁶² e potrebbe rientrare nell'ambito della fibrosclerosi multifocale idiopatica (MIF) con il coinvolgimento di condizioni extra-retroperitoneali quali, ad esempio, la colangite sclerosante⁶³, la pancreatite⁶⁴, lo pseudotumor pancreatico⁶⁵, la fibrosi orbitale⁶⁶, le fibrosi polmonari⁶⁷, la scialoadenite⁶⁸, la tiroidite di Riedel^{69,70} e la fibrosi testicolare⁷¹. Nel nostro caso per la diagnosi di sindrome della sella vuota non fu possibile avere una conferma istologica, utile ad escludere cause non-fibroti-

che, e la diagnosi, benchè probabile, rimane pertanto presuntiva.

La scelta del trattamento si è basata su un ridotto armamentario terapeutico, ovvero sulla nota associazione di steroidi e tamoxifene⁴⁷⁻⁴⁹, previa esclusione di classi di farmaci alternativi ma più impegnativi (ciclofosfamide, azatioprina) e di opzioni chirurgiche, per definizione cruente. Circa l'uso di steroidi, in assenza di protocolli stabiliti riguardo a dosi e durata di trattamento, si decise di iniziare con dosi di attacco simili a quelle suggerite nelle rassegne più recenti⁴⁷, ovvero con prednisone 50 mg/die, fino al raggiungimento progressivo (intorno al quinto mese di trattamento) di una dose di 5 mg/die, mantenuta fino a un anno. L'età geriatrica del nostro paziente, poi, restringe ulteriormente la ricerca delle già limitate casistiche disponibili in letteratura, tanto da decretarne un significato di segnalazione episodica (vedi l'unico caso con più di 60 anni sui 12 descritti nella serie di Kardar⁴⁷). È noto infatti che periodi di trattamento inferiori a 6 mesi sono gravati da un elevato tasso di recidive⁷², a fronte di una dimostrata efficacia di trattamenti prolungati per almeno 20 mesi⁴⁷. La sostituzione del prednisone con cortone acetato fu giustificata dal riscontro

radiologico di coxopatia bilaterale, possibile effetto collaterale della corticoterapia ad alte dosi, e dalla necessità di non interrompere la terapia sostitutiva dell'ipopituitarismo centrale.

L'uso di tamoxifene nel trattamento della FR è ampiamente documentato^{48,49} e pare legato ad un meccanismo di azione non ormonale (mediato dai recettori per gli estrogeni), attraverso l'inattivazione di agenti pro-fibrotici tra cui il tissue growth factor beta. La dose somministrata (20 mg/die) è stata mantenuta per l'intera durata del periodo di osservazione senza riscontro di effetti collaterali (peggioramento della nota piastrinopenia HCV correlata, comparsa di fenomeni tromboembolici, turbe dell'umore). La scelta di una terapia di associazione (tamoxifene più steroide) ha consentito di evitare dosi massimali di tamoxifene (40 mg/die)⁷³. La relativa rapidità (90 giorni) dei primi benefici verificati strumentalmente non si discosta dai dati noti dalla letteratura, in taluni casi anche più precoci⁷⁴.

La necrosi asettica delle teste dei femori registrata nel corso di follow-up è verosimilmente attribuibile ad un effetto della corticoterapia ad alte dosi⁷⁵⁻⁸², effetto peraltro raro e imprevedibile nei sog-

getti più giovani. Tuttavia, non disponendo di una radiografia precedente non possiamo stabilire se l'ipotetico agente iatrogeno abbia indotto ex-novo la coxopatia o semplicemente ne abbia accelerato l'evoluzione. L'età avanzata e la coesistente epatopatia^{83,84} potrebbero aver giocato un ruolo collaterale. Meno probabile il coinvolgimento del tamoxifene, peraltro meno gravato da rischi fratturativi rispetto ai più recenti inibitori delle aromatasi^{85,86}. Controverso e marginale rimane invece il ruolo dell'infezione luetica nell'insorgenza del danno osseo, solitamente tipica degli stadi tardivi dell'infezione (lue terziaria) e delle sedi extra-femorali^{87,88}.

Conclusioni

Il caso proposto, più che ag-

giungere elementi innovativi sulla gestione della FR idiopatica, intende sollecitare una riflessione sull'opportunità di approcci non invasivi nella diagnosi e nel trattamento di questa malattia, in particolare nell'anziano "fragile". Il ricorso a tecniche cruente può essere infatti evitato sia in fase di diagnosi (esami di laboratorio, ultrasonografia, imaging, medicina nucleare) che (ma in casi selezionati) in terapia (associazione di steroidi e tamoxifene). È comunque raccomandabile un adeguato periodo di follow-up, con controlli strumentali periodici (ogni 6-12 mesi), per modularne gli eventuali interventi correttivi. Il grave evento avverso da noi segnalato (necrosi asettica delle teste femorali) può rientrare tra gli effetti collaterali, peraltro rari e imprevedibili nel

giovane, della corticoterapia ad alte dosi. Questa esperienza suggerisce quindi particolare cautela nel trattamento delle FR con steroidi, specie nei soggetti anziani, sia con l'adozione di dosaggi non elevati che attraverso un'attenta sorveglianza diagnostica (es. studio preliminare e in follow-up con Rx integrato da MOC femore e colonna) e una adeguata prevenzione farmacologica (calcio, vitamina D, bifosfonati o analoghi). In conclusione, rimane fondamentale riconoscere e trattare questa malattia con decisione e tempismo anche in ambito geriatrico alla luce dei confortanti risultati suggeriti dalla letteratura, superando insidiosi schematismi (accanimento o astensionismo terapeutico) legati al delicato approccio al paziente anziano. **TM**

Bibliografia

1. Shabbir M. Ormond disease: what's in a name? *BJU Int* 2004; 94:192-193.
2. Alberti C, Mediago M, Chiappello G, *et al.* Fibrosi retroperitoneale, oggi: rassegna sintetica delle attuali conoscenze sull'argomento. *Urologia* 2006; 73: 205-216.
3. Albarran J. Retention renale par periureterite. Liberation externe de l'uretère. *Assoc Fr Urol* 1905; 9:511.
4. Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol* 1948; 59:1072.
5. Parums DV. The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology* 1990; 16:423-431.
6. Alberti C. Le fibrosi retroperitoneali: nota di aggiornamento. *Urol Prat* 2002; 2:40-52.
7. Numano F. Vasa vasorum, vasculitis and atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2000; 75: S1-S8.
8. Ramshaw AL, Roskell DE, Parums DV. Cytokine gene expression in aortic adventitial inflammation associated with advanced atherosclerosis (chronic periaortitis). *J Clin Pathol* 1994; 47:721-727.
9. Vaglio A, Corradi D, Manenti L, *et al.* Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med* 2003; 114:454-462.
10. Thoene JG, Cocker NP. Physician's guide to rare diseases. 2nd ed. Montvale, NJ: Dowden Publishing Co, 1997.
11. Amis ES. Retroperitoneal fibrosis. *Am J Roentgenol* 1991; 157:321-329.
12. Kottra JJ, Dunnick NR. Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin North Am* 1996; 34:1259-1275.
13. Shakhapur S, Zammit-Maempel I, Elliott ST. Pelvic fibrosis. *Clin Radiol* 2002; 57:150.
14. Cantu MG, Martinetti E, Perego P, *et al.* Retroperitoneal fibrosis localised to the pelvis, imitating a gynaecologic tumor. *BJOG* 2003; 110: 224-226
15. Buyil L, Oosterlinck W, Verstraete K, *et al.* An unusual case of unilateral periureteral retroperitoneal fibrosis. *Clin Radiol* 2003; 58:492-494
16. Fujisawa M, Higashi Y, Tanaka H, *et al.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A case of unilateral lesions. *Hinyokika Kyo* 1993; 39:451-454.
17. Yamada H, Komatsu R, Nagae H, *et al.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis with duodenal obstruction successfully treated with corticosteroids. *Intern Med* 1998; 37: 592-598
18. Marinoni M, Boccasanta P, Venturi M, *et al.* Retroperitoneal fibrosis: unusual localization. *Hepatogastroenterology*

- 1998; 45:973-977.
19. Hashmi R, Uetani M, Hayashi K, et al. Case report. Pelvic fibrosis - a rare variant of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Radiol* 2000; 55:722-724.
 20. Hughes D, Buckley PJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis is a macrophage-rich process. Implications for its pathogenesis and treatment. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:482-490.
 21. Parums DV, Choudhury RP, Shields SA, et al. Characterisation of inflammatory cells associated with "Idiopathic retroperitoneal fibrosis". *Br J Urol* 1991; 67:564-568.
 22. Webb JA. Ultrasonography and Doppler study in diagnosis of renal obstruction. *BJU Int* 2000; 65 (suppl. 1):S25-S32.
 23. Berletti R, D'Andrea P, Cava-gna E, et al. Alterazioni periaortiche di tipo flogistico-fibrotico. *Radiol Med* 2002; 103:427-432.
 24. Lang EK, Thomas R, Davis R, et al. Multiphasic helical CT criteria for differentiation of recurrent neoplasm and desmoplastic reaction after laparoscopic resection of renal mass. *Endourol* 2004; 18:167-171.
 25. Ghani KR, Patel U, et al. Three-dimensional imaging in urology. *BJU Int* 2004; 94:769-777.
 26. Burn PR, Singh S, Barbar S, et al. Role of Gd-enhanced Mr in retroperitoneal fibrosis. *Can Assoc Radiol* 2002; 53:168-170.
 27. Mitnick A, Jacobowitz G, Krinski G, et al. Periaortitis: Gd-enhanced RMI and response to therapy. *Ann Vasc Surg* 2004; 18:100-107.
 28. Scheel AK, Meller J, Vossenrich R, et al. Diagnosis ad follow-up of aortitis in the elderly. *N Reum Dis* 2004; 63:1507-1510.
 29. Blockmans D, Van Moer E, Dehem J, et al. Positron emission tomography can reveal abdominal periaortitis. *Clin Nucl Med* 2002; 27:211-212.
 30. Taaleb K, Kaiser KP, Wieler H. Elevated uptake of F-18 FDG in PET scans in nonmalignant disease. *Clin Nucl Med* 2000; 25:939-940.
 31. Meller J, Grabbe E, Becker W, et al. Value of 18F-FDG-hybrid camera PET and MRI in aortitis. *Eur Radiol* 2003; 13:400-405.
 32. Money S. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prompt diagnosis preserves organ function. *Cleve Clin J Med* 2002; 69:160-166.
 33. Vaglio A, Manenti L, Allegri L, et al. ANCA-positive periaortic vasculitis: does it fall within the spectrum of vasculitis? *J Intern Med* 2002; 251:268-271.
 34. Baker LR, Mallinson WJ, Gregory MC, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A retrospective analysis of 60 cases. *Br J Urol* 1987; 60:497-503.
 35. Das D, Brigg J, Brown CM. Hypertensive encephalopathy in a patient with retroperitoneal fibrosis. *Postgrad Med J* 1999; 75:730-731.
 36. Hosaka N, Ito M, Taki Y, et al. Amyloid A gastrointestinal amyloidosis associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis. Report of a rare autopsy case and review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:735-738.
 37. Katz SM, Bates O, Yudis M, et al. Immune complex glomerulonephritis in a case of retroperitoneal fibrosis. *Am J Clin Pathol* 1977; 67:436-439.
 38. Iwahashi C, Nakajima H, Handa Y, et al. Retroperitoneal fibrosis and immune-complex glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2001; 55:400-403.
 39. Tanuma Y, Yooko A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis with large vessel thrombosis. *Hinyokika Kiyo* 2002; 48:539-543.
 40. Hughes PM, Desai S, Mosley JG. Case report: large bowel strictures in retroperitoneal fibrosis. *Clin Radiol* 1993; 47:282-284.
 41. Jun BM, Lee EY, Yoon YJ, et al. Retroperitoneal fibrosis with duodenal stenosis. *J Korean Med Sci* 2001; 16:371-374.
 42. Robbe IJ, Dixon AK. Spontaneous resolution of ureteric obstruction in perianeurysmal retroperitoneal fibrosis. *Br J Radiol* 1984; 57:92-95.
 43. Pierre S, Cordy PE, Razvi H. Retroperitoneal fibrosis: a case report spontaneous resolution. *Clin Nephrol* 2002; 57:314-319.
 44. Tallarigo C, Puce R, Porcaro AB, et al. La fibrosi retroperitoneale idiopatica: terapia medica. *Urologia* 1998; 65:287-293.
 45. Soussi N, Devery JM, Conort PC, et al. Le point sur les traitements de la fibrose rétroperitoneale idiopatique. *Sémin Uro-Néphrol Pitié Salpêtrière* 2000; 26:309-313.
 46. Penalver cc, Sanchez AT, Charneco ASD, et al. Surgery for idiopathic RPF by ureterolysis and uretric protection with a posterior preperitoneal flap. *BJU Int* 2002; 89:783-786.
 47. Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, et al. Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J Urol* 2002; 168:550-555.
 48. Tonietto G, Agresta F, Della Libera D, et al. Treatment of idiopathic fibrosis by tamoxifen. *Eur J Surg* 1997; 163:231-235.
 49. al-Musawi D, Mitchener P, al-Akraa M. Idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with tamoxifen. *Br J Urol* 1998; 82:442-443.
 50. Grotz W, von Zedtwitz I, Andre M, et al. Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. *Lancet* 1998; 352:1195.
 51. Marzano A, Trapani A, Leone N, et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:427-428.
 52. Scavalli AS, Spadaro A, Ricci-ri V, et al. Long-term follow-up of low-dose methotrexate therapy in one case of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Rheumatol* 1995; 4:481-484.
 53. Balducci L, Yates J. General guideline for the management of older patients with cancer: *Proc NCCN Oncology* 2000; 14:221-227.
 54. Artom A, Gandolfo N. Fibrosi retroperitoneale idiopatica: descrizione di un caso clinico senza segni umorali di flogosi, diagnosticato e trattato in modo incruento. *Ann Ital Med Int* 2004; 19:50-53.

55. Lencioni R, Cigni D, Bartolozzi C. Tissue harmonic and contrast specific imaging. *Eur Radiol* 2002; 12:151-165.
56. Moroni G, Del Papa N, Moronetti LM, *et al.* Increased levels of circulating endothelial cells in chronic periaortitis as a marker of active disease. *Kidney Int* 2005; 68:562-568.
57. Koike T, Bohgaki M, Amengual O, *et al.* Antiphospholipid antibodies: lessons from the bench. *J Autoimmun* 2007; Mar 22.
58. Mangia A, Margaglione M, Cascavilla I, *et al.* Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2983-2987.
59. Sherer Y, Shoenfeld Y. Antiphospholipid antibodies: are they pro-atherogenic or an epiphenomenon of atherosclerosis? *Immunobiology* 2003; 207:13-16.
60. Bucci JA, Manoharan A. Methysergide-induced retroperitoneal fibrosis: successful outcome and two new laboratory features. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:1148-1150.
61. Hofbauer LC, Megerstadt RA, Heupelder AE. Hepatitis C related cryoglobulinemia associated with retroperitoneal fibrosis. *J Rheumatol* 1996; 23:554-557.
62. Braun J, Schuldest H, Berrkefeld J, *et al.* Panhypopituitarism associated with severe retroperitoneal fibrosis. *Clinical Endocrinology* 2001; 54:273-276.
63. Laitt RD, Hubscher SG, Buckels JA, *et al.* Sclerosing cholangitis associated with multifocal fibrosis: a case report. *Gut* 1992; 33:1430-1432.
64. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, *et al.* Hydronephrosis associated with fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359:1403-1404.
65. Chutaputti A, Burrell MI, Boyer JL. Pseudotumor of the pancreas associated with retroperitoneal fibrosis: a dramatic response to corticosteroid therapy. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1155-1158.
66. Van Hoe L, Oyen R, Gryspeerd S. Case report: pseudotumoral pelvic retroperitoneal fibrosis associated with orbital fibrosis. *Br J Radiol* 1995; 68:421-423.
67. Nakamura Y, Kohzaki S, Suyama N, *et al.* Systemic idiopathic fibrosis with inflammatory pulmonary lesions. *Br J Radiol* 1997; 70: 956-958.
68. Sekine S, Nagata M, Watanabe T. Chronic sclerosing sialoadenitis of the submandibular gland associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Pathol Int* 1999; 49: 663-667.
69. Tutuncu NB, Erbas T, Bayraktar M, *et al.* Multifocal idiopathic fibrosclerosis manifesting with Riedel's thyroiditis. *Endocr Pract* 2000; 6:447-449.
70. Drieskens O, Blockmans D, Van Den Bruel A, *et al.* Riedel's thyroiditis and retroperitoneal fibrosis in multifocal fibrosclerosis. *Positron emission tomographic findings.* *Clin Nucl Med* 2002; 27:413-415.
71. Grossman A, Gibson J, Stanfeld AG, *et al.* Pituitary and testicular fibrosis in association with retroperitoneal fibrosis. *Clinical Endocrinology* 1980; 12:371-374.
72. Gilkeson GS, Allen NB. Retroperitoneal fibrosis. A true connective tissue disease. *Rheum Dis North Am* 1996; 22:23.
73. Loffeld RJ, van Weed TF. Tamoxifen for retroperitoneal fibrosis. *Postgrad Med J* 1997; 73:653-654.
74. Tziomas K, Krikis N, Karagiannis A, *et al.* Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with combined administration of corticosteroids and tamoxifen. *Clin Nephrol* 2004; 62:74-76.
75. Sawicka-Zukowska M, Krawczuk-Rybak M, Muszyska-Rosan K. Osteonecrosis-underestimated problem of children oncology. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 21:291-294.
76. Falus K, Antal L. Aseptic necrosis of the femoral head during combined administration of steroids and cytostatics. *Orv Hetil* 1984; 125:35-38.
77. Okamoto R, Kawahara M. Case of aseptic necrosis of the femoral condyle in scleroderma. *Seikei Geka* 1972; 23:390-395.
78. Doney K, Storb R, Buckner CD, *et al.* Treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin, high-dose corticosteroids, and androgens. *Exp Hematol* 1987; 15:239-242.
79. De la Casa Monje R, Barbado Hernández FJ, Peña Sánchez de Rivera JM, *et al.* Giant-cell arteritis: the clinico-biological manifestations and the complications secondary to steroid treatment. *An Med Interna* 1991; 8:161-165.
80. Hollister JR. The untoward effects of steroid treatment on the musculoskeletal system and what to do about them. *J Asthma* 1992; 29:363-368.
81. Sharon P, Kaplinsky N, Leiba S, *et al.* Aseptic necrosis of head of femur: presenting manifestation in Cushing's disease. *J Rheumatol* 1977;4:73-75.
82. Hulbert J, Brockis JG, Gilmore WN, Golinger D, *et al.* Orthopaedic problems of renal transplantation. *Aust N Z J Surg* 1979;49:76-80.
83. Cunliffe WJ, Burton JL, Holti G, *et al.* Hazards of steroid therapy in hepatic failure. *Br J Dermatol* 1975 ;93:183-5.
84. Carmassi F, Morale M, Puccetti R, *et al.* Efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in a case of autoimmune-mediated chronic active hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10:13-17.
85. Perez EA, Weilbaecher K. Aromatase inhibitors and bone loss. *Oncology* 2006; 20:1029-1039.
86. Chowdury S, Pickering LM, Ellis PA. Adjuvant aromatase inhibitors and bone health. *J Br Menopause Soc* 2006; 12:97-103.
87. Schumacher HR. Laboratory diagnosis of degenerative joint disease. *Ann Clin Lab Sci* 1975; 5:242-247.
88. Brucor M. Tarsometatarsal syphilitic osteoarthropathy. *Rev Chir Oncol Radiol ORL Ophthalmol Stomatol Chir* 1977; 26:91-114.

