



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”
BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

**FIBROZA RETROPERITONEALĂ IDIOPATICĂ:
DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT MULTIMODAL**

-REZUMAT-

Conducător științific:

Acad. Ioanel Sinescu

Doctorand:

Dr. Guler Margaritis Silviu Stelian

BUCUREȘTI

2017

“MENȚIUNE: Această lucrare este parțial sprijinită de către Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU) finanțat din Fondul Social European și de către Guvernul României prin contractul nr. POSDRU 141531.”

CUPRINS

1. Introducere și scopul studiului	3
2. Material și metodă	4
3. Rezultate	7
3.1. Date demografice eșantion studiu	7
3.2. Tablou clinic, istoric medical, factori de risc	9
3.3. Parametri de laborator și imagistici	11
3.4. Diagnostic pozitiv	16
3.5. Tratament	20
3.5.1 Tratament chirurgical minim invaziv	20
3.5.2 Tratament chirurgical definitiv	22
3.5.3 Tratament medicamentos	30
3.6. Rezultate și protocol de urmărire	32
3.7. Analiza statistică a eșantionului studiat	37
3.7.1 Studiul unor legături statistice între caracteristicile demografice și patologia FRI	38
3.7.2 Studiul unor legături statistice între parametrii de laborator și patologia FRI	40
3.7.3 Studiul unor asocieri statistice în cadrul patologiei FRI	42
3.7.4 Evoluția valorilor creatininei în perioada postoperatorie	44
4. Concluzii	47

1. Introducere și scopul studiului

Fibroza retroperitoneală idiopatică este o boală rară, de etiologie în esență benignă, dar cu un potențial morbid important pentru indivizii afectați, astfel încât în lipsa unui diagnostic rapid și precis, urmat desigur de instituirea tratamentului, **FRI** poate duce la alterarea marcată a funcției excretorii, uneori ireversibilă, evoluția naturală a bolii fiind direcționată către exitus prin insuficiență renală.

Etiologia **FRI** este până în prezent necunoscută, cu multiple similitudini cu alte patologii de natură autoimună, de aceea și tratamentul este unul adresat mai mult efectelor maladiei, cu scopul primordial de a înlătura obstacolul în calea eliminării urinei și de a restabili funcția renală, dar și de a opri evoluția locală a plăcii de țesut fibro-inflamator și nu în ultimul rând de a încerca măcar prevenirea recurenței bolii.

Modul de a aborda tratamentul este departe de a fi standardizat la ora actuală la nivel mondial, existând un grad mare de subiectivism în multe aspecte ale tratamentului, așa cum am arătat mai devreme, în partea generală a tezei.

Aceste aspecte sunt în mod firesc valabile și pentru țara noastră, lucrarea de față fiind una dintre puținele lucrări științifice care să abordeze acest subiect raportat la România până în prezent.

La momentul actual nu există la nivel național o bază de date care să includă această patologie, date epidemiologice concrete, precum și nici un consens în ceea ce privește managementul terapeutic al **FRI**, în termeni de diagnostic, tratament și urmărire și nici o strategie clar definită de colaborare între specialitățile medicale implicate.

Astfel, în cele ce urmează mi-am propus să răspund într-o oarecare măsură la aceste întrebări, și voi expune în detaliu strategia terapeutică adoptată în cadrul Clinicii de Urologie și Transplant Renal din cadrul Institutului Clinic Fundeni din București, precum și rezultatele obținute printr-un studiu observațional retrospectiv pe un eșantion de 16 pacienți diagnosticați și tratați în Centrul nostru în perioada ianuarie 2005 - decembrie 2015.

Institutul Clinic Fundeni este un centru medical universitar de anvergură europeană, cu o tradiție de peste 50 de ani, oferind servicii medicale de excelență în principalele specialități medicale, cu precădere în chirurgia urologică, având probabil cea mai mare adresabilitate din România, mai ales pentru cazurile de mare complexitate, printre care se numără și cazurile de **FRI**.

2. Material și metodă

După cum am menționat mai sus, am condus un studiu observațional retrospectiv, unicentric, pe un eșantion de 16 pacienți diagnosticați și tratați în cadrul Centrului de Urologie și Transplant Renal, din cadrul I.C. Fundeni, București.

Pacienții și toate datele colectate, au fost selecționați din baza de date a I.C. Fundeni, București, în perioada 1 ianuarie 2005 – 31 decembrie 2015.

Pacienții înrolați în studiu au avut vârsta peste 18 ani la momentul intrării în studiu și au avut un diagnostic stabilit inițial pe criterii clinice, bio-umorale și imagistice, ulterior cu confirmare histopatologică.

Toți pacienții au oferit un consimțământ informat cu privire la folosirea informațiilor în activitatea de cercetare științifică, metodologia cercetării fiind aprobată de Consiliul de Etică al I.C. Fundeni, aflându-se în conformitate cu legislația în vigoare.

Astfel, am selectat strict cazurile de fibroză retroperitoneală idiopatică, excluzându-le pe cele secundare altor patologii sau pe cele de etiologie malignă, în baza analizei rezultatelor histopatologice ale biopsiilor prelevate, analize efectuate în cadrul Departamentului de Anatomie Patologică al I.C. Fundeni.

Am cules datele de anamneză cu privire la istoricul medical al fiecărui pacient, antecedente patologice medicale sau chirurgicale, în special boli autoimune sau factori de risc deja cunoscuți pentru **FRI**. Fumatul a fost notat separat pentru fiecare caz în parte.

Protocolul de analize de laborator la momentul inițial a constatat în toate cazurile din hemogramă, ionogramă, transaminaze, bilirubină totală, uree, creatinină, VSH, PCR; în anumite situații au fost lucrați autoanticorpi specifici sau markeri tumorali, pe care i-am înregistrat și luat în considerare.

Investigațiile imagistice folosite pentru diagnostic și ulterior pentru urmărire au fost de tipul investigațiilor imagistice de înaltă performanță – CT sau RMN, efectuate în cadrul Institutului nostru la Departamentul de Imagistică Medicală sau în alte centre teritoriale, însă în condiții tehnice standardizate.

Parametrii imagistici culeși și utilizați în analiză au fost prezența hidronefrozei, uni sau bilateralitatea acesteia, gradul de hidronefroză, lungimea zonei de ureter stenoizat extrinsec (estimată la injectarea retrogradă de substanță de contrast cu ocazia montării de stent endoureteral double J), precum și dimensiunile masei retroperitoneale (diametrul maxim cranio-caudal, diametrul maxim lateral) măsurate pe reconstrucții multiplanare ale achizițiilor imagistice CT sau RMN.

Tratamentul chirurgical pe care îl voi descrie amănunțit în cele ce urmează a fost efectuat în Centrul nostru, de către 3 chirurghi urologi, printr-o tehnică operatorie similară, în vreme ce tratamentul medicamentos complementar, atunci când a fost folosit, a fost condus prin colaborare cu Clinica de Medicină Internă și Nefrologie din cadrul I.C. Fundeni, București.

În ceea ce privește tratamentul chirurgical minim invaziv, a fost notat tipul de drenaj urinar folosit, intern sau extern, complicațiile survenite, precum și intervalul de timp până la suprimarea cateterelor urinare. Tratamentul chirurgical definitiv este prezentat în detaliile tehnicii chirurgicale și pentru acesta au fost înregistrați parametrii operatorii (timp operator, cantitate de sânge pierdut intraoperator, necesarul de transfuzie de sânge, timpul de spitalizare), dar și complicațiile survenite, precum și managementul acestora.

Protocolul de urmărire a constat din evaluare clinică, bio-umorală și imagistică (CT/RMN sau ecografie, după caz) și a constat din înregistrarea parametrilor la interval de 1,3,6,12,18 și 24 de luni.

A fost înregistrată valoarea creatininei serice, ca marker fidel de exprimare a afectării funcției renale, aceasta nefiind în esență un marker de evoluție a maladiei retroperitoneale în sine. A fost urmărită și evoluția obstrucției unităților renale, tradusă prin diverse grade de hidronefroză.

Am urmărit evoluția dimensională a plăcii de fibroză retroperitoneală, prin măsurarea acesteia pe reconstrucții multiplanare de imagistică (CT sau RMN) la interval de 12 și respectiv 24 de luni.

Ulterior intervalului de 24 de luni, anumite cazuri au ieșit din protocolul de urmărire, altele au fost urmărite periodic, dar nesistematizat, până la sfârșitul perioadei de studiu. Variabilele de lucru și parametrii înregistrați sunt ilustrate în **tabelul 1**.

Succesul terapeutic a fost definit prin prisma înlăturării factorului obstructiv asupra unităților renale, cu ameliorarea sau dispariția hidronefrozei și normalizarea probelor de retenție azotată.

Procesarea imaginilor și a protocoalelor imagistice, cu diversele determinări folosite pentru analiză au fost efectuate personal sau în colaborare cu colectivul din cadrul Departamentului de Imagistică Medicală din cadrul I.C. Fundeni, București.

Analiza statistică a datelor a fost efectuată folosind IBM® SPSS® Statistics versiunea 20.0.0., IBM Corporation, SUA.

Variabile la diagnostic	Parametri tratament chirurgical minim invaziv	Parametri tratament chirurgical definitiv	Variabile la 1 lună	Variabile la 3 luni	Variabile la 6 luni	Variabile la 9 luni	Variabile la 12 luni	Variabile la 18 luni	Variabile la 24 luni	Variabile calculate
Date demografice: Vârstă, Sex; Date de laborator: creatinină; Date imagistice: apreciere grad UHN; Date de laborator: Hb, VSH, PCR, Creatinină Date imagistice: prezența UHN, gradul UHN, diam. cranio-caudal, diam. lateral, lungimea zonei de ureter stenoizat	Tip drenaj urinar: Drenaj intern cu sonde double J Drenaj extern prin nefrostomie minimă percutană; Complicații: Incidență complicații Interval de suprimare a cateterelor double J	Ureteroliză chirurgicală Parametri operatori: timp operator, cantitate de sânge pierdut, necesarul de transfuzie, timp de spitalizare; Complicații	Date de laborator: creatinină; Date imagistice: apreciere grad UHN	Date de laborator: creatinină; Date imagistice: apreciere grad UHN	Date de laborator: creatinină; Date imagistice: apreciere grad UHN	Date de laborator: creatinină; Date imagistice: apreciere grad UHN, diam. cranio-caudal, diam. lateral	Date de laborator: creatinină; Date imagistice: apreciere grad UHN	Date de laborator: creatinină; Date imagistice: apreciere grad UHN, diam. cranio-caudal, diam. lateral	PHN – gradul de hidronefroză la nivel pacient LZS – lungimea zonei stenotice	
Tabel 1. Lista variabilelor măsurate în eșantion										

3. Rezultate

3.1 Date demografice eşantion studiat

Eşantionul selectat pentru studiu a fost compus din 16 pacienți, cu vârste cuprinse între 30 și 72 de ani, cu o vârstă medie de 54,8 ani și o valoare mediană de 52,5 ani ($\pm 10,75$ SD), date care sunt reprezentate grafic mai jos, în **figura 1**.

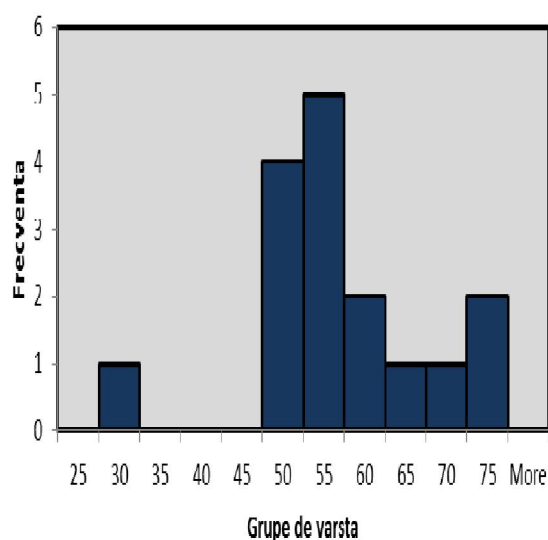


Fig. 1 – Distribuția eşantionului de pacienți în funcție de vârstă.

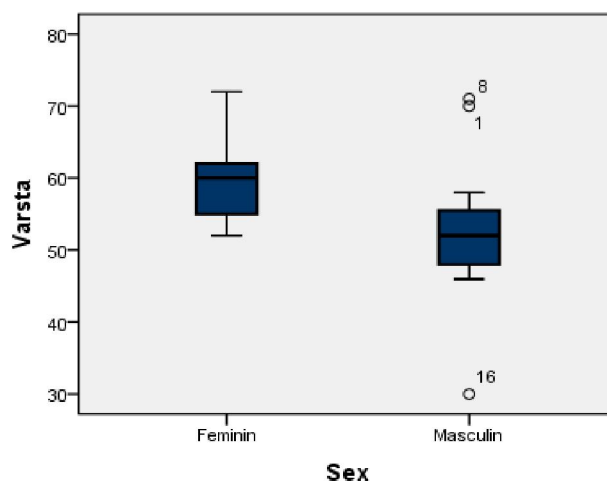


Fig. 2 – Diagramă box plot a parametrilor vârstă și sex.

Raportul pe sexe în cadrul grupului studiat a fost de **2,2:1 B/F** (11 bărbați și 5 femei), așa cum este reprezentat grafic în **figura 3**.

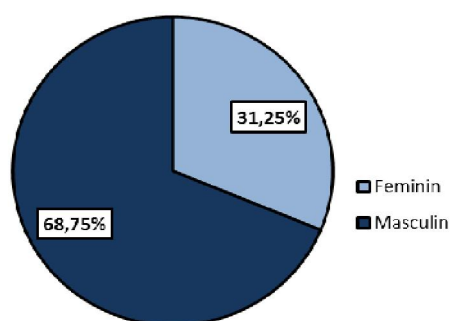


Fig. 3 – Distribuția pe sexe a eşantionului de pacienți.

Din analiza diagramei box plot (**figura 2**) se observă la nivelul eşantionului studiat, o tendință de apariție a fibrozei retroperitoneale idiopatice la vârste mai înaintate la sexul feminin în comparație cu sexul masculin, raportat la valorile mediane ale vârstei la diagnostic.

De asemenea, se observă că pacienții de sex masculin din eșantionul studiat au tendința de a dezvolta această maladie și la vârste mai precoce, și totodată, mai înaintate, în vreme ce în cazul femeilor, vârsta de apariție a maladiei este mult mai restrâns definită.

3.2 Tablou clinic, istoric medical, factori de risc

Simptomele acuzate la prezentare au fost în ordinea frecvenței: durerea lombară, astenia și fatigabilitatea, durerea abdominală, greața și/sau vărsăturile sau lipsa poftei de mâncare, febra moderată fără o cauză obiectivabilă, constipația, scăderea ponderală, hipertensiunea arterială cu debut recent sau agravată fără o cauză decelabilă și hidrocelul simptomatic. Ca manifestări urinare, am înregistrat trei cazuri de anurie la momentul prezentării (18,7%). Pentru o mai bună înțelegere și expunere, datele sunt detaliate în continuare în **tabelul 2**.

Simptom	Nr. pacienți	Frecvență(%)
Durere lombară	12/16	75%
Astenie și fatigabilitate	10/16	62,5%
Durere abdominală	9/16	56,2%
Greață, vărsătură sau inapetență	6/16	37,5%
Febră	5/16	31,2%
Constipație	5/16	31,2%
Scădere ponderală	3/16	18,7%
Manifestări urinare – anurie la prezentare	3/16	18,7%
Hipertensiune arterială	2/16	12,5%
Hidrocel	1/16	6,2%

Tabel 2. Simptomatologia la prezentare în funcție de frecvență

O observație importantă este că toți pacienții (100%) din eșantionul studiat au fost simptomatici într-o formă sau alta la momentul primei prezentări.

Durata simptomatologiei, de la debutul acesteia până la prezentarea la medic a fost cuprinsă între 1 lună și 12 luni, cu o mediană de 6 luni ($\pm 3,07$ SD) – **figura 4**.

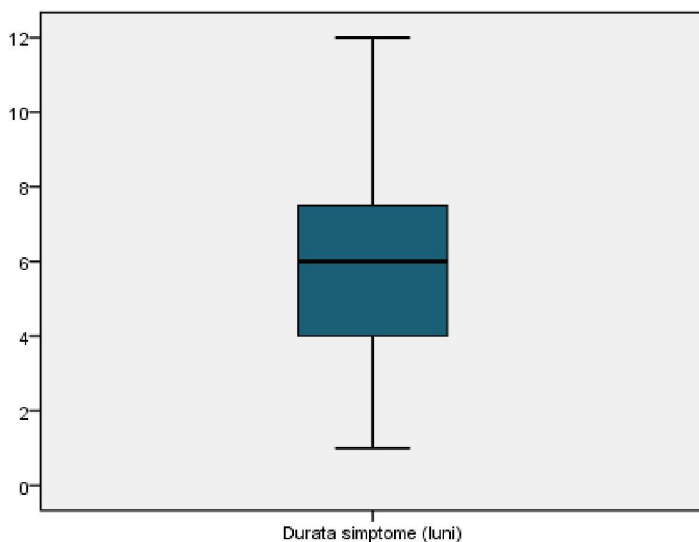


Fig. 4 – Durata simptomelor până la momentul diagnosticului.

Din analiza diagramei Box and Whisker din **figura 4**, rezultă că 75% dintre pacienții studiați au avut un interval de până la aproximativ 7 luni de prezență a simptomatologiei legate de **FRI** până la momentul diagnosticului. Astfel, aproximativ jumătate dintre pacienții din eșantionul studiat au avut o durată de la debutul simptomelor până la

momentul prezentării la medic cuprinsă între 4 și 7 luni.

Din datele de anamneză adunate am găsit ca tare asociate, în ordinea frecvenței, pe primul loc hipertensiunea arterială – 8/16 (50%), definită ca valori persistente ale presiunii arteriale peste 140/90 mmHg, dintre care două cazuri (12,5%), între care unul de hipertensiune arterială recent instalată la un pacient tânăr, fără factori de risc specifici semnificativi, și un altul de agravare a hipertensiunii arteriale preexistente într-un interval relativ scurt de timp, fără un substrat evident. Pe locul al doilea s-a situat diabetul zaharat de tipul 2 – 6/16 (37,5%), cu sau fără necesar de insulină exogenă, apoi obezitatea – 5/16 (31,2%), definită printr-un IMC calculat ≥ 30 .

Fumatul în prezent sau în istoric a fost înregistrat în 10/16 cazuri (62,5%). Aceste date sunt sumarizate în **tabelul 3**.

Alte stări patologice asociate	Nr. pacienți	Frecvență(%)
Hipertensiunea arterială†	8/16	50%
Diabet zaharat tip 2	6/16	37,5%
Obezitate (IMC $\geq$ 30)	9/16	56,2%
Tiroidită autoimună	1/16	6,2%
Fumatul	10/16	62,5%
Tabel 3. Alte stări patologice asociate		

† dintre cele 8 cazuri de hipertensiune arterială asociate **FRI**, două cazuri au fost sub forma hipertensiunii arteriale recent instalată la un pacient tânăr, fără factori de risc specifici asociați, iar celălalt sub forma agravării semnificative într-un interval scurt de timp a hipertensiunii preexistente, fără o cauză obiectivabilă; de aceea, aceste două cazuri au fost încadrate la simptomatologie de debut al **FRI**.

Dintre medicamentele cunoscute a fi implicate în etio-patogenia **FRI**, am identificat 3 cazuri (18,7%) care au primit beta-blocante.

Am înregistrat un singur caz de tiroidită autoimună în antecedentele unei paciente de sex feminin (6,25%), considerată în remisie, fără tratament specific la momentul evaluărilor noastre.

Dintre antecedentele chirurgicale, am înregistrat 3 cazuri de femei cu histerectomie totală cu anexectomie bilaterală pentru patologie benignă ginecologică și 3 cazuri în care s-a practicat nefrectomie totală, dintre care două cazuri legate de **FRI**, un rinichi cu hidronefroză decompensată și fenomene septice asociate și un altul în care rinichiul a fost îndepărtat în bloc cu ceea ce părea inițial o tumoare retroperitoneală.

3.3 Parametri de laborator și imagistici

În ceea ce privește datele de laborator la momentul diagnosticului, am înregistrat valori ale hemoglobinei cuprinse între 9,2 – 15,5 g/dL, cu o medie de 11,88 g/dL și o valoare mediană de 11,95 g/dL ($\pm 1,86$ SD). În aceste condiții, 7/16 pacienți (43,7%) au prezentat la diagnostic valori scăzute ale hemoglobinei, sub pragul de 11,5 g/dL.

Valorile leucocitelor nu au înregistrat variații semnificative față de valorile de referință.

În ceea ce privește markerii inflamatori, VSH a înregistrat valori cuprinse între 3 – 116 mm/h, cu o medie de 36,3 mm/h și o valoare mediană de 20 mm/h (5,5 – 72,5 mm/h IQR). Datele au fost accesibile pentru 13/16 pacienți (81,25%). Dintre cei 13 pacienți, un număr de 7 (53,8%) au prezentat valori crescute ale VSH (> 10 mm/h).

PCR a avut valori cuprinse între 1,5 – 64 mg/l, cu o medie de 14,11 mg/l și o valoare mediană de 5,2 mg/l (2 – 22,2 mg/l IQR). Datele au fost accesibile pentru 12/16 pacienți (75%). Dintre aceștia, un număr de 6 (50%) au prezentat valori crescute ale PCR (> 3 mg/l).

Principalul bio-marker folosit pentru aprecierea afectării renale, atât la momentul diagnosticului cât și ulterior în protocolul de urmărire al pacienților cu **FRI** a fost valoarea creatininei serice, considerată cel mai fidel marker al aprecierii funcției excretorii. Astfel, la momentul inițial, valorile creatininei pentru grupul de studiu au fost situate între 1,1 – 25 mg/dL, cu o medie de 5,04 mg/dL valoare mediană de 3 mg/dL (1,75 – 6,15 mg/dL IQR). Dintre cei 16 pacienți, numai 2 cazuri au avut valori ale creatininei serice în limite normale (0,6 – 1,3 mg/dL), restul de 14 (87,5%) având insuficiență renală de diverse grade la momentul diagnosticului.

De menționat aici că 3 pacienți (18,7%) au necesitat hemodializă, fiind diagnosticați în situații de uremie extremă, cu hiperpotasemie și acidoză metabolică amenințătoare de viață. De altfel, acești 3 pacienți au fost referiți Centrului nostru din 3 servicii medicale de urgență după ce au fost dializați, stabiliți și diagnosticați cu insuficiență renală printr-o cauză obstructivă (determinată prin obiectivarea hidronefrozei bilaterale prin ecografie în 2 cazuri și examen CT în al treilea).

Au fost determinați și anticorpii antinucleari (ANA) la 3 din 16 pacienți, care au fost negativi. Factorul reumatoid a fost determinat la 5/16 pacienți, prezentând valori pozitive (> 14 U.I./mL³) la 2 cazuri. Datele de laborator la diagnostic sunt sistematizate în **tabelul 4**.

Au fost determinați și alți markeri tumorali, CEA, CA 19-9 sau PSA însă în mod nesistematizat, valorile obținute fiind în limite normale și apreciate ca ne semnificative.

Probe de laborator	Nr. pac.	Interval	Medie	Mediană	Deviație standard	IQR	Frecvență valori patologice	Valori de referință
Hemoglobină (g/dL)	16/16	9,2-15,5	11,88	11,95	± 1,86	-	43,7% (<11,5 g/dL)	11,5 – 17
Creatinină (mg/dL)	16/16	1,1 – 25	5,04	3	-	1,75 – 6,15	87,5% (>1,3 mg/dL)	0,6 – 1,3
VSH (mm/h)	13/16	3 – 116	36,3	20	-	5,5 – 72,5	53,8% (7/13) (> 10 mm/h)	< 10
PCR (mg/l)	12/16	1,5 – 64	14,11	5,2 mg/l	-	2 – 22,2	50% (6/12) (> 3 mg/l)	< 3
Autoanticorpi								
ANA	3/16	-		-	-	-	0	negativ
FR	5/16	-		-	-	-	2/5	<14 U.I./mL ³
Tabel 4. Date de laborator la diagnostic								

Protocolul imagistic la momentul diagnosticului a constatat din investigații imagistice de înaltă performanță, CT nativ sau cu administrare de substanță de contrast iodată în 14/16 cazuri (87,5%), restul de 2 cazuri fiind obiectivate prin RMN de abdomen. Ecografia a fost utilizată pentru evaluarea primară a unităților renale, fiind prima investigație imagistică la îndemână în majoritatea serviciilor unde pacienții au fost evaluați inițial.

Toate cazurile au prezentat la momentul inițial aspecte imagistice orientative pentru **FRI**, cu prezența unei mase pseudo-tumorale ce manșona aorta la nivel lombar inferior, cu sau fără implicarea venei cave inferioare, sau a marilor vase iliace, cu înglobarea ureterelor ce apăreau ”atrased” medial de procesul lezional, cu grade variate de obstrucție și hidronefroză secundară, cu excepția unui singur caz, la care aspectul inițial a fost al unei formațiuni tumorale retroperitoneale, situată strict lateral de aortă, numai pe partea stângă, cu interesarea ureterului stâng și hidronefroză distructivă renală stângă. Fiind un caz cu totul aparte, am ales să îl prezint pe larg în cele ce urmează.

Dintre cei 16 pacienți incluși în studiu, 3 cazuri (18,7%) au prezentat rinichi unic chirurgical, 1 caz prin nefrectomie pentru altă condiție patologică în antecedente, unul pentru hidronefroză decompensată complicată septic în cadrul **FRI** și unul prin nefrectomie legată de **FRI**, interpretată inițial ca o tumoare retroperitoneală cu distrugerea secundară a unității renale, așa cum vom vedea mai departe.

Restul de 13 cazuri (81,3%) au prezentat afectare ureterală bilaterală, cu grade variate de hidronefroză la momentul diagnosticului. În **figura 5** am prezentat sub forma unei

dendrograme, gruparea pacienților în funcție de tipul afectării renale, unilaterală respectiv bilaterală.

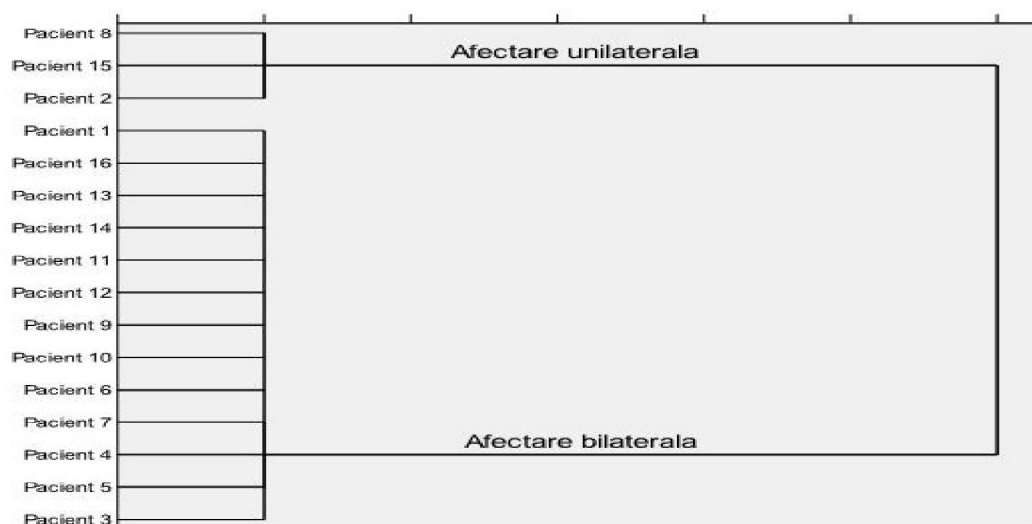


Fig. 5 – Dendrograma afectării unităților renale (unilateral/bilateral).

O observație importantă trebuie făcută aici, și anume că afectarea unităților renale a fost prezentă în toate situațiile, indiferent dacă a fost cazul unui rinichi unic chirurgical sau nu.

Am înregistrat un singur caz de hidronefroză unilaterală, care a și fost interpretat și tratat inițial ca o tumoare retroperitoneală, care s-a dovedit ulterior a fi **FRI** cu afectare unilaterală.

Astfel, a rezultat un număr total de 29 de unități renale afectate și tratate, care au prezentat grade variate de hidronefroză.

În ceea ce privește afectarea unităților renale pe partea dreaptă sau stângă, situația globală este prezentată în **figura 6**.

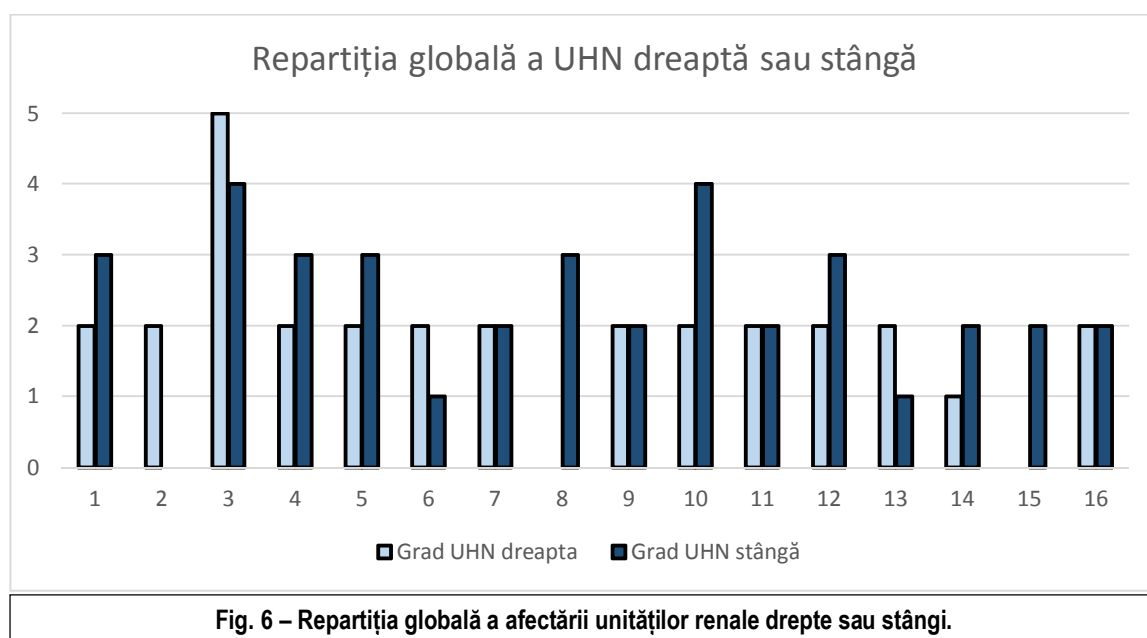


Fig. 6 – Repartiția globală a afectării unităților renale drepte sau stângi.

Gradul de hidronefroză apreciat global, pe toate cele 29 de unități renale este ilustrat în figura 7.

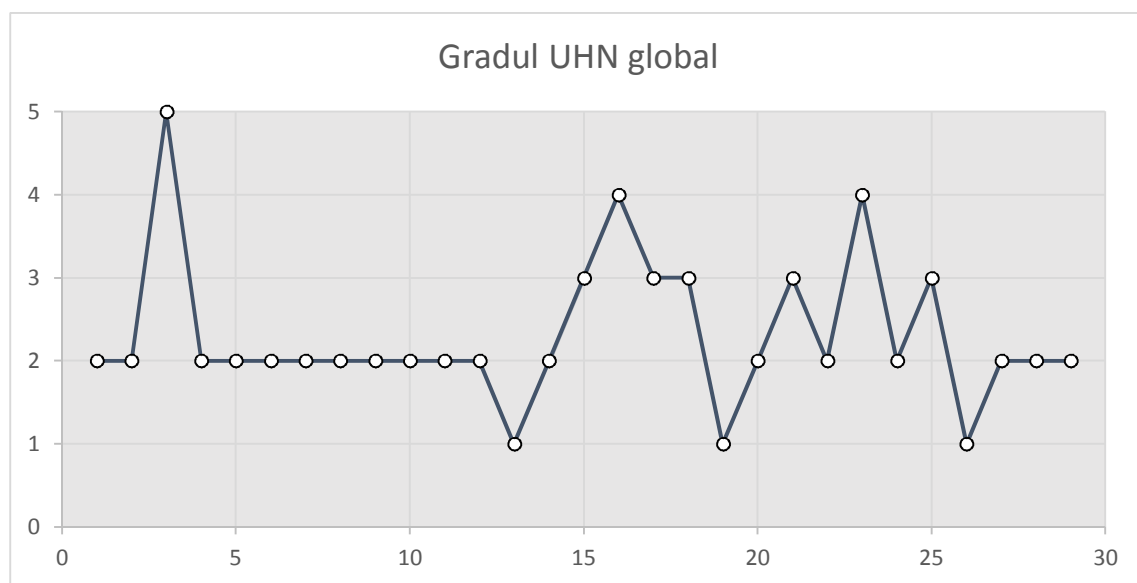


Fig. 7 – Repartizarea globală a gradului de hidronefroză pe cele 29 de unități renale tratate.

Se observă astfel o tendință de dilatare moderată a unităților renale afectate, cu UHN gradul I-II predominantă, la 21/29 (72,4%) din unitățile renale.

Alți parametri importanți măsurați la momentul inițial prin prelucrarea multiplanară a seriilor de imagini obținute prin evaluare imagistică CT sau RMN au fost diametrul maxim cranio-caudal al plăcii fibroase retroperitoneale și diametrul maxim lateral al plăcii fibroase. (figura 8).



Fig. 8 – Diametrele cranio-caudal și lateral ale plăcii de FRI măsurate pe reconstrucții multiplanare CT și RMN.

Sursa: arhiva foto a Centrului pentru Uronefrologie și Transplant Renal, I.C. Fundeni, București
Imaginile au fost prelucrate folosind RadiAnt™ DICOM viewer 3.2.3 64-bit, versiune de evaluare; <http://www.radiantviewer.com/>

Astfel, diametrul cranio-caudal maxim al plăcii fibroase a avut valori cuprinse între 5,4 și 16,2 cm, cu o medie de 10,38 cm și o valoare mediană de 10,55 cm ($\pm 2,82$ SD). Diametrul maxim lateral a avut valori între 4,4 și 8,3 cm, cu o medie de 6,38 cm și o valoare mediană de 6,3 cm ($\pm 1,07$ SD).

Un alt parametru important, estimat la momentul injectării retrograde de substanță de contrast cu ocazia montării de stenturi endoureterale JJ pentru deblocarea unităților renale afectate, a fost lungimea segmentului de ureter stenozat prin mecanismul de compresie extrinsecă exercitată de masa de **FRI**. Astfel, lungimea zonei de ureter stenozat extrinsec pe partea dreaptă a fost cuprinsă între 3,4 și 5,5 cm, cu o medie de 3,66 cm și o valoare mediană de 4,04 cm ($\pm 0,56$ SD), în vreme ce pe partea stângă a fost între 3,5 și 7,7 cm, cu o medie de 5,4 cm și o valoare mediană de 5,9 cm ($\pm 0,99$ SD).

Se observă astfel o tendință mai pronunțată de obstrucție pe partea stângă, explicabilă cel mai probabil prin vecinătatea aortei, în jurul căreia procesul fibro-inflamator este probabil mai intens.

Lungimea zonei de ureter stenozat extrinsec global, pentru cele 29 de unități renale analizate a fost cuprinsă între 3,4 și 7,7 cm, cu o medie de 5 cm și cu o mediană de 5 cm ($\pm 1,15$ SD). Pentru o mai bună înțelegere a datelor analizate, acestea sunt sumarizate în **tabelul 5**.

Parametru analizat	Interval	Medie	Mediană	Deviație standard
Diametrul cranio-caudal maxim al plăcii fibroase (cm)	5,4 – 16,2	10,38	10,55	$\pm 2,82$
Diametrul lateral maxim al plăcii fibroase (cm)	4,4 – 8,3	6,38	6,3	$\pm 1,07$
Lungime ureter stenozat extrinsec drept (cm)	3,4 – 5,5	3,66	4,04	$\pm 0,56$
Lungime ureter stenozat extrinsec stâng (cm)	3,5 – 7,7	5,4	5,9	$\pm 0,99$
Lungime ureter stenozat extrinsec global (cm)	3,4 – 7,7	5	5	$\pm 1,15$
Tabel 5. Parametri imagistici la diagnostic				

Un alt parametru observat a fost prezența ateromatozei semnificative imagistic la nivelul aortei și vaselor iliace, care a fost înregistrată în 12/16 cazuri (75%).

3.4 Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de **FRI** reprezintă o provocare pentru clinician, acesta bazându-se în principal pe un grad înalt de suspiciune clinică, având în vedere tabloul clinic nespecific, dominat însă de afectarea funcției excretorii și deci de grade variate de insuficiență renală obstructivă, tradusă prin valori crescute ale probelor de retenție azotată. Toate acestea, coroborate cu datele furnizate de imagistica modernă (CT sau RMN) și cu cunoașterea trăsăturilor imagistice, de asemenea nespecifice, dar orientative, trebuie să aducă în prim plan posibilitatea de a ne afla în fața unui caz de **FRI**.

Trebuie avute în vedere toate aspectele de diagnostic diferențial deja expuse în partea generală a tezei, după care trebuie stabilit diagnosticul pozitiv și instituit tratamentul.

Având în vedere paleta destul de largă de diagnostice diferențiale, cu precădere cele cu substrat neoplazic, care au, așa cum am arătat, un prognostic rapid fatal, pare rezonabilă decizia stabilirii unui diagnostic pozitiv pe baza analizei histo-patologice a specimenelor de biopsie prelevate din masa de țesut retroperitoneal, subliniind încă o dată importanța excluderii patologiei neoplazice retroperitoneale.

Astfel, în toate cazurile incluse în eșantionul studiat, diagnosticul pozitiv de **FRI** a fost pus pe baza datelor de anatomie patologică rezultate din analiza specimenelor de biopsie retroperitoneală.

Un avantaj important al tratamentului chirurgical al **FRI** este acela că biopsiile în scop de diagnostic definitiv pot fi prelevate în același timp cu efectuarea tratamentului, evitând astfel gesturi chirurgicale suplimentare și morbiditatea potențială adăugată a acestora.

În cadrul eșantionului studiat, biopsia masei tumorale a fost efectuată în 14/16 cazuri în același moment cu instituirea tratamentului chirurgical reprezentat de ureteroliza bilaterală prin abord chirurgical deschis, cu manșonarea ureterelor cu flapuri de mare epiploon, și intraperitonealizarea acestora, acolo unde aceste artificii au fost posibile tehnic sau anatomic.

În ceea ce privește biopsiile din țesutul fibrotic, acestea au fost în număr de 2 până la 6, cu o medie de 4 fragmente pentru fiecare caz, recoltate din regiunea laterală a aortei, din masa fibroasă situată anterior de aortă și de la nivelul bifurcației aortice sau a vaselor iliace. Toate biopsiile au fost profunde, în general cu adâncime satisfăcătoare, până la nivelul peretelui vascular, în toată grosimea plăcii, acolo unde acest lucru a fost posibil.

Acestea au fost prelevate în condiții tehnice bune, abordul chirurgical deschis fiind optimal, oferind o expunere și un control bun al marilor vase, atât cranial cât și caudal de zona de interes, în eventualitatea nefericită a unor leziuni vasculare importante. În aceste condiții, nu au existat

incidente intraoperatorii semnificative care să necesite un timp chirurgical vascular, toate biopsiile fiind prelevate în condiții de siguranță.

Într-unul dintre cazuri, anume al unei paciente de sex feminin, în vârstă de 60 de ani, care a fost diagnosticată în condiții de uremie extremă, și la care după deblocarea chirurgicală minim invazivă a ambelor unități renale, inițial cu sonde interne double J, ulterior cu montarea de nefrostomii percutane bilateral, valorile de retenție azotată au rămas ridicate, pacienta rămânând în regim cronic de hemodializă, tratamentul chirurgical al **FRI** a fost abandonat, pacienta fiind supusă unei biopsii retroperitoneale prin abord chirurgical deschis minimal, care a confirmat etiologia benignă a patologiei retroperitoneale.

Celălalt caz este unul cu totul și cu totul deosebit, al unui pacient de sex masculin în vârstă de 52 de ani, care s-a prezentat în clinica noastră cu o simptomatologie abdominală difuză moderată și a fost diagnosticat imagistic cu o formațiune tumorală retroperitoneală unică situată strict lateral de aortă, cu caracteristici imagistice de tumoare invazivă locoregional, cu hidronefroză distructivă a rinichiului stâng. În consecință, s-a efectuat ablația incompletă (ablația completă a fost imposibilă) a formațiunii retroperitoneale în bloc cu rinichiul stâng. Rezultatul histo-patologic a fost înalt sugestiv pentru un limfom malign non-Hodgkin low-grade, însă imunohistochimia efectuată ulterior a stabilit diagnosticul final de fibroză retroperitoneală idiopatică. Complementar s-a instituit un tratament imunosupresiv cu Prednison, într-o doză inițială de 1mg/kg corp/zi, doză care a fost ajustată progresiv până la 10 mg/zi în primele două luni, tratamentul fiind continuat până la 2 ani postoperator. Perioada de urmărire a fost de 5 ani, cu clinică și imagistică cu aspecte normale, după care a fost întreruptă.

Trei ani mai târziu, la 8 ani distanță de evenimentul inițial, pacientul s-a prezentat din nou în Clinică, acuzând și de această dată un disconfort abdominal difuz, precum și durere lombară dreaptă moderată. Analizele de laborator au arătat valori moderat crescute ale VSH și PCR, precum și un grad de insuficiență renală. Ecografia a arătat hidronefroza moderată a unității renale unice drepte. Examenul CT a pus în evidență prezența unei mase retroperitoneale ce îngloba aorta lombară inferioară și vena cava inferioară, cu extensie caudală la nivelul vaselor iliace comune și afectarea ureterului drept, cu UHN dreaptă gradul I-II.

După montarea prealabilă a unui cateter endoureteral drept de tip double J și normalizarea funcției renale, s-a practicat ureteroliză dreaptă prin abord chirurgical deschis, cu intraperitonealizarea ureterului drept și manșonarea acestuia cu un segment de mare epiploon, cu reintroducerea tratamentului imunosupresor postoperator în manieră similară, cu evoluție favorabilă până în prezent. Datorită caracterului cu totul excepțional, am publicat acest caz, articolul complet fiind anexat tezei, la capitolul ANEXE.

Aspectul macroscopic al plăcii de **FRI** este al unui țesut dens, de culoare alb-cenușie, de consistență crescută, lemnoasă, cu contur neregulat, fără elasticitate, ce poate face imperceptibil chiar și pulsul arterial la nivelul aortei sau arterelor iliace comune, pe care le înglobează complet, împreună cu vena cava inferioară și ureterele aflate în vecinătate – **figura 9**.

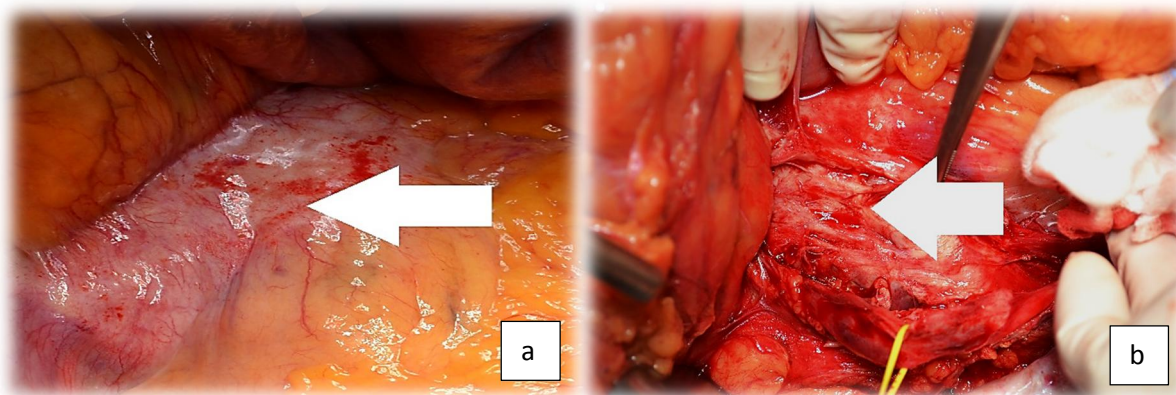


Fig. 9 a – aspect macroscopic al plăcii de FRI (săgeata albă); b – aspect macroscopic al plăcii de FRI (săgeata albă) după disecția ureterului drept din masa fibrotică, izolat pe lasoul galben.

Sursa: arhiva foto a Centrului pentru Urologie și Transplant Renal, I.C. Fundeni, București

Indiferent de numărul, dimensiunea sau localizarea lor, fragmentele bioptice prelevate au prezentat un aspect microscopic unitar de fibroză difuză cu benzi anastomozate de collagen hialinizat și infiltrate inflamatorii limfo-plasmocitare de densitate variabilă, difuze și nodulare, pe alocuri și cu polimorfonucleare, ce interesează și / sau înglobează insule de țesut adipos, filete nervoase și vase de sânge cu pereți proprii - **figura 10**; asociat ocazional - aspecte de perinevrită și, inconstant, "panvasculită" cu mononucleare.

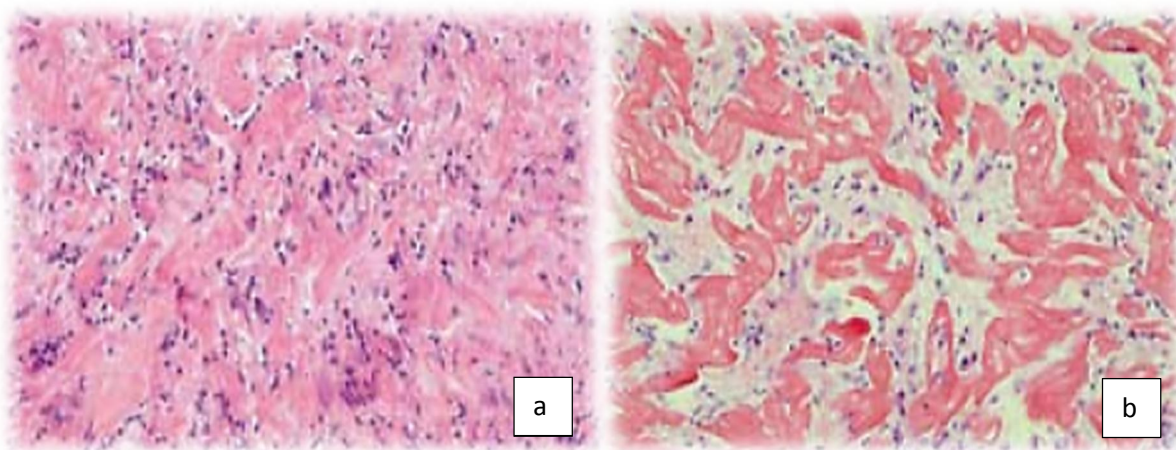


Fig. 10 a,b Aspect microscopic al țesutului fibros, cu matrice bogată de collagen dispus în benzi și un infiltrat inflamator difuz limfo-plasmocitar cu densitate și volum variabile, în funcție de stadiul precoce sau tardiv al procesului inflamator ; HE x10

Sursa: arhiva foto a Centrului pentru Urologie și Transplant Renal, I.C. Fundeni, București

De notat este totuși dificultatea relativ ridicată de prelevare a biopsiilor, chiar și prin abordul chirurgical clasic, mai ales în numite cazuri cu fibroză extensivă, cu un țesut fibros dens, fixat ferm pe vasele de sânge, fără a exista un plan de clivaj clar definit, de unde și un risc crescut de leziuni vasculare severe cu potențial morbid ridicat.

Acestea fiind expuse, putem afirma că pe eșantionul studiat, numărul sau localizarea biopsiilor nu s-a dovedit un criteriu definitoriu pentru acuratețea diagnostică, cu precizarea că și în cazurile în care s-au prelevat doar două fragmente biopsice, acestea au fost de dimensiuni și profunzime suficiente pentru o analiză microscopică de bună calitate.

De altfel, nu au existat rapoarte de anatomie patologică neconcludente pentru diagnosticul ferm de fibroză retroperitoneală idiopatică, cu excepția paradoxală a cazului la care s-a tentat îndepărtarea chirurgicală a masei retroperitoneale în bloc cu rinichiul stâng, obținând astfel o cantitate mare de țesut pentru analiză.

Astfel, în pofida cantității mai mult decât suficiente de țesut excizat, raportul anatomo-patologic a ridicat o suspiciune mare de limfom malign non-Hodgkin, analiza imunohistochimică fiind necesară în acest caz pentru stabilirea diagnosticului final de **FRI**.

Putem astfel concluziona că după obținerea unor biopsii corespunzătoare, analiza histopatologică la microscop, folosind magnificație și colorații uzuale este suficientă și obligatorie pentru stabilirea diagnosticului pozitiv de **FRI**, imunohistochimia fiind rezervată în principal cazurilor echivoce, chiar și dacă se suspicionează câtuși de puțin o posibilă etiologie malignă.

3.5 Tratament

3.5.1 Tratament chirurgical minim invaziv

Aflați fiind în fața unui caz înalt sugestiv de **FRI**, pe criterii clinice, de laborator, și imagistice, primul gest terapeutic logic este cel de deblocare a obstrucției renale, cu scopul restabilirii cât mai rapide a funcției excretorii normale.

Cu excepția situațiilor de uremie extremă cu potențial fatal imediat, când pacientul trebuie stabilizat, atât uremia cât și consecințele ei, în ceea ce privește echilibrul ionic și acido-bazic, trebuie rapid corectate prin hemodializă, deblocarea unităților renale se realizează în manieră standard prin drenaj urinar intern cu sonde endoureterale double J, sau prin drenaj urinar extern minim invaziv, cu montarea de nefrostomie minimă percutană.

În cadrul eșantionului studiat, am înregistrat folosirea cateterelor endoureterale double J în 13/16 cazuri (81,25%), în vreme ce nefrostomia percutană minimă a fost aleasă ca metodă de drenaj în restul de 3 cazuri (18,75%).

Alegerea formei de drenaj a fost net în favoarea drenajului urinar intern, acesta fiind o metodă minim invazivă, relativ simplă din punct de vedere tehnic, cu morbiditate potențială redusă și, nu în ultimul rând, bine tolerată și preferată și de către pacient.

Nu am înregistrat dificultăți semnificative la momentul montării stenturilor ureterale, avansarea ghidului flexibil și montare stentului double J fiind realizate cu destulă ușurință, în manieră standard. Cu aceeași ocazie, s-a injectat substanță de contrast la nivelul orificiilor ureterale și s-a realizat ureteropielografia retrogradă, unde s-a notat lungimea zonei de ureter îngustat prin procesul fibro-inflamator extrinsec.

Motivul pentru care a fost necesar drenajul urinar extern prin nefrostomie minimă percutană în cele 2 cazuri a fost ineficiența drenajului urinar intern în două cazuri, și imposibilitatea montării de stent endoureteral într-un caz, din cauza cea mai probabilă a procesului fibrotic extensiv retroperitoneal și riscului mare de perforație a ureterului.

În cele două cazuri de drenaj ineficient, cateterele double J montate inițial au devenit ineficiente după reluarea imediată a diurezei, motiv pentru care s-a decis montarea suplimentară de nefrostomie minimă percutană, care a dus la ameliorarea rapidă a funcției renale. Cu toate acestea, drenajul intern, deși ineficient, a fost menținut în vederea următoarei etape de tratament, ureteroliza chirurgicală, pentru a facilita disecția chirurgicală a ureterelor.

Nu am înregistrat complicații imediate după drenajul unităților renale, fie ca a fost vorba de catetere endoureterale double J sau nefrostomie minimă percutană.

Ulterior, în cursul perioadei de prezență a cateterelor urinare interne, înainte și după instituirea tratamentului chirurgical definitiv, am înregistrat 6 cazuri de pielonefrită de reflux (6/15 – 40%), care s-au rezolvat prin montarea de sondă uretro-vezicală și administrarea de antibiotice și antiinflamatorii. Un singur caz a prezentat pielonefrită cu manifestări septice severe recurente, și a necesitat terapie intensivă și o perioadă mai mare de cateterizare uretro-vezicală.

La pacienții cu nefrostomie percutană minimă nu am înregistrat complicații septice, singura mențiune fiind disconfortul pacientului dat de necesitatea purtării unui cateter urinar extern și a pungii colectoare. Am înregistrat un caz ce a devenit purtător cronic de nefrostomie percutană, la care s-au notat câteva episoade sporadice de hematurie pe cateterul de nefrostomie, însă de mică amploare, fără impact hemodinamic semnificativ, și care s-au remis spontan. Datele expuse sunt sumarizate mai jos, în **tabelul 6**.

Drenaj urinar	Nr. pacienți	Frecvență(%)	Complicații imediate	Complicații tardive
Intern, cu sonde double J	13/16	81,25%	0	Pielonefrită de reflux (6/15) 40%; Un singur caz cu fenomene septice severe recurente ce a necesitat terapie intensivă
Extern, prin nefrostomie percutană minimă	3/16	11,75%	0	1 caz de hematurie sporadică la o pacientă cu nefrostomie percutană permanentă
Tabel 6. Tipuri de drenaj urinar minim invaziv				

3.5.2 Tratament chirurgical definitiv

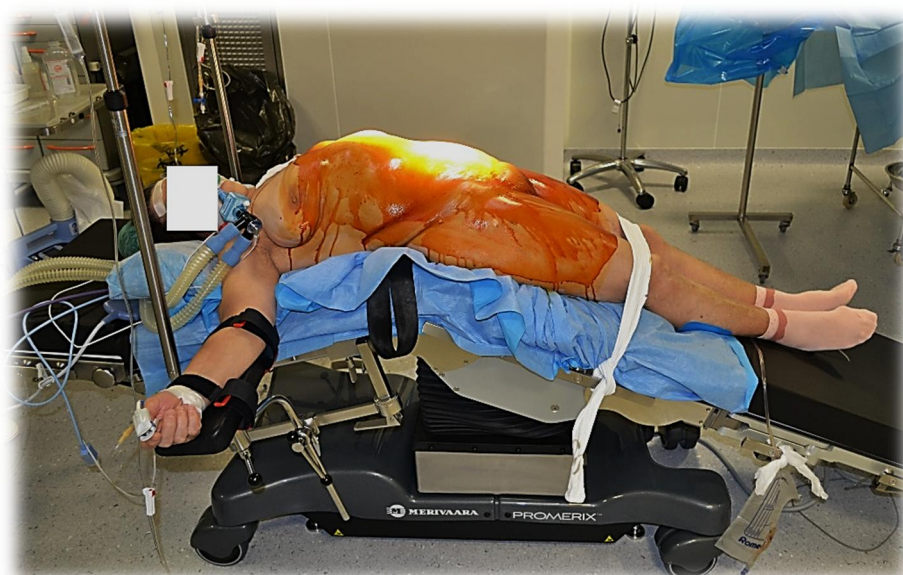
După etapa inițială de deblocare a unităților renale, atitudinea pe care am adoptat-o a fost instituirea tratamentului chirurgical definitiv, reprezentat de ureteroliza chirurgicală – disecția și eliberarea ureterelor din masa de țesut fibros retroperitoneal, urmată de intraperitonealizarea acestora și manșonarea lor cu segmente de mare epiploon, acolo unde, desigur, aceste artificii au fost posibile din punct de vedere anatomic și tehnic.

Tratamentul chirurgical definitiv a fost instituit în 15/16 cazuri din eșantionul studiat, un caz rămânând netratat, deoarece după deblocarea ambelor unități renale, insuficiența renală cu indicație de suplinire a funcției renale prin hemodializă a persistat, prin urmare eliberarea chirurgicală a ureterelor din masa fibroasă nu a mai avut justificare.

Biopsia chirurgicală multiplă a fost efectuată în toate cazurile pentru a stabili diagnosticul de certitudine, așa cum am arătat mai devreme, aceasta fiind efectuată chiar și în cazul care nu a mai urmat o intervenție chirurgicală definitivă, printr-o intervenție chirurgicală minimală în scop exclusiv biopsic.

Intervențiile chirurgicale propriu-zise au fost efectuate exclusiv în Centrul nostru, de către trei chirurghi urologi, în condițiile unei tehnici operatorii similare, pe care o voi expune în detaliu în cele ce urmează.

Pregătirea preoperatorie a fost similară cu cea generală pentru intervențiile chirurgicale în sfera abdominală. După inducția anestezică și intubația orotraheală, pacientul este așezat pe masa de operație într-o poziție Trendelenburg inversată, cu extensia accentuată a mesei în regiunea lombară joasă, pentru o mai bună expunere a regiunii abdominale de interes (**figura 11**). Se montează un cateter uretro-vezical.



**Fig. 11 – Poziția
pacientului pe masa
de operație.**

Sursa: arhiva foto a Centrului
pentru Uronefrologie și
Transplant Renal, I.C. Fundeni,
București

Abordul chirurgical practicat a fost prin incizie abdominală mediană, pubo-supraombilicală, adaptată ca lungime în funcție de habitusul fiecărui pacient, dar și prin coroborare cu datele furnizate de imagistica preoperatorie (**figura 12**).



Fig. 12 – Incizia mediană pubo-supraombilicală.

Sursa: arhiva foto a Centrului pentru Urologie și Transplant Renal, I.C. Fundeni, București



Fig. 13 – Aspectul macroscopic al plăcii fibroase la nivelul bifurcației marilor vase abdominale.

Sursa: arhiva foto a Centrului pentru Urologie și Transplant Renal, I.C. Fundeni, București

După incizia peretelui abdominal la nivelul liniei albe și deschiderea mării cavități peritoneale se explorează regiunea presacrată superioară, la nivelul bifurcației marilor vase abdominale, unde, de regulă am întâlnit aspecte sugestive pentru procesul fibro-inflamator retroperitoneal (**figura 13**). Macroscopic, se observă prezența plăcii de fibroză retroperitoneală, cu aspectul ei albicios-cenușiu, de consistență dură, lemnoasă, fixă la structurile înconjurătoare, care, în zonele de densitate maximă, maschează pulsul arterelor iliace sau chiar al aortei, care devine imperceptibil sau abia perceptibil tactil.

În anumite situații, placa de fibroză include și peritoneul parietal, ce nu poate fi disecat și delimitat de placa subiacentă. Cu toate acestea, nu am observat în cazurile studiate invazia macroscopică a peritoneului, procesul inflamator aderând intim strict la fața posterioară a foiței peritoneale.

În acest moment s-au prelevat multiple fragmente de biopsie de la nivelul plăcii de fibroză retroperitoneală așa cum am descris la capitolul de diagnostic pozitiv. Astfel, au fost prelevate

fragmente de biopsie la 14/16 cazuri cu ocazia ureterolizei și într-un caz printr-o intervenție chirurgicală deschisă minimă. Biopsiile prelevate au fost în număr de 2 până la 6, cu o medie de 4, prelevate din regiunea laterală a aortei, din masa fibroasă situată anterior de aortă, și de la nivelul bifurcației aortei sau a vaselor iliace. Fragmentele biopsice au fost recoltate în condiții tehnice bune, au fost profunde și suficient de mari pentru o analiză histopatologică corespunzătoare.

Nu s-au înregistrat complicații vasculare sau leziuni ale altor structuri de vecinătate provocate de biopsierea masei fibroase.

Au fost trimise probe pentru examen histopatologic extemporaneu, pe baza cărora s-a decis continuarea intervenției chirurgicale, dar și specimene de biopsie pentru examen microscopic după fixarea la parafină.

După aprecierea macroscopică și tactilă a plăcii fibroase și prelevarea de multiple biopsii, se începe operația propriu-zisă – ureteroliza chirurgicală, primul pas necesar și obligatoriu fiind identificarea ureterelor.

Pentru aceasta s-a practicat decolarea colo-parietală bilaterală, extinsă cranial atât cât a fost considerat necesar, pentru expunerea chirurgicală a retroperitoneului și identificarea ureterelor.

În funcție de extensia procesului fibros în sens cranio-caudal, disecția a fost extinsă până în regiunea unde ureterul a putut fi identificat, după care acesta a fost izolat pe lasou (**figura 14**).

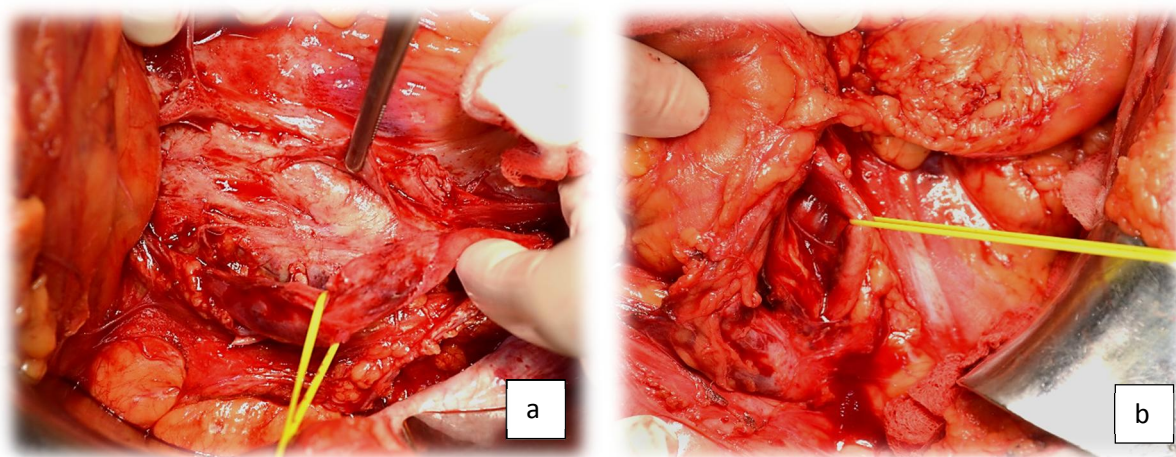


Fig. 14 – a – Aspectul ureterului drept disecat din procesul fibrotic și izolat pe lasou, la nivelul traversării vaselor iliace. b – Aspectul ureterului stâng disecat și izolat pe lasou.

Sursa: arhiva foto a Centrului pentru Uronefrologie și Transplant Renal, I.C. Fundeni, București

Ambele uretere au fost apoi disecate bont în sens cranial și caudal în așa fel încât să fie eliberate complet din masa fibroasă ce le îngloba (**figura 15**). Disecția a fost foarte dificilă în

cazurile cu fibroză extensivă, și, mai ales în situațiile în care placa de fibroză a fost foarte densă. În general, nu am constatat existența unui plan de clivaj chirurgical la interfața cu ureterul sau cu vasele mari de vecinătate. Disecția a fost extrem de minuțioasă, de mare ajutor fiind sondele double J montate preoperator.

Cu toate acestea, nu am înregistrat leziuni de ureter intra-operator și nici fistule urinare survenite în perioada post-operatorie, la nici unul dintre cazurile tratate.

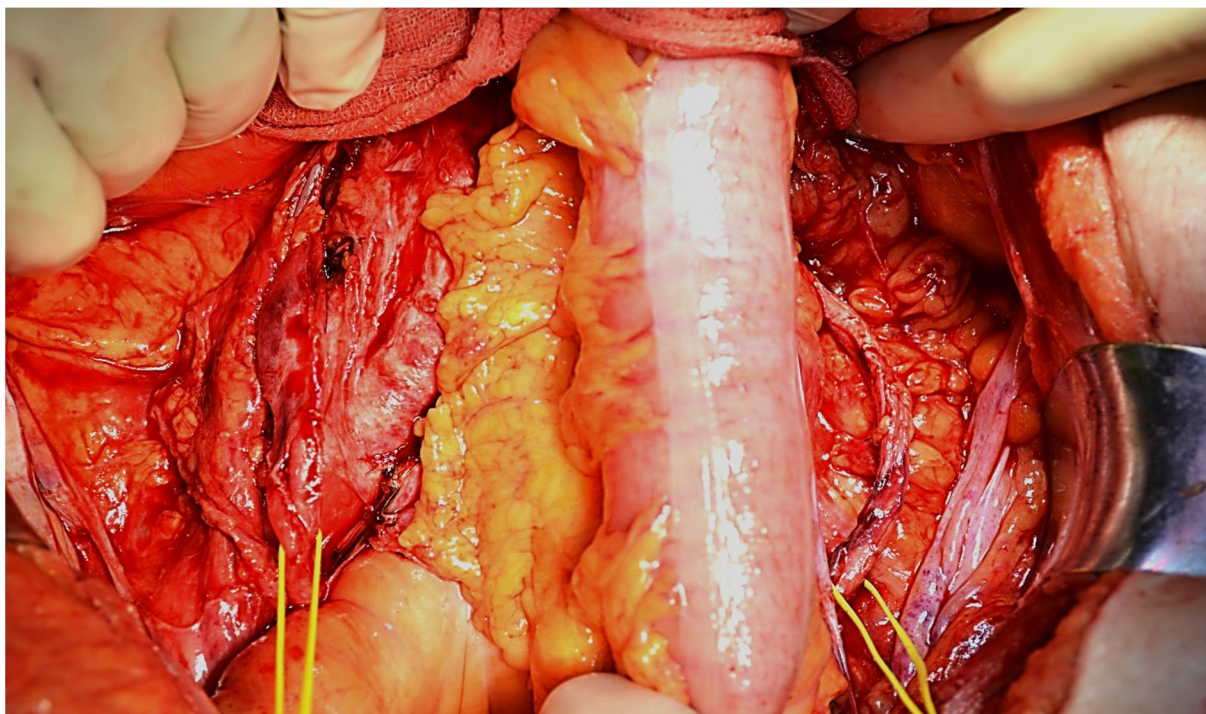


Fig. 15 – Ambele uretere disecate și eliberate complet din masa fibroasă și izolate pe lasou.

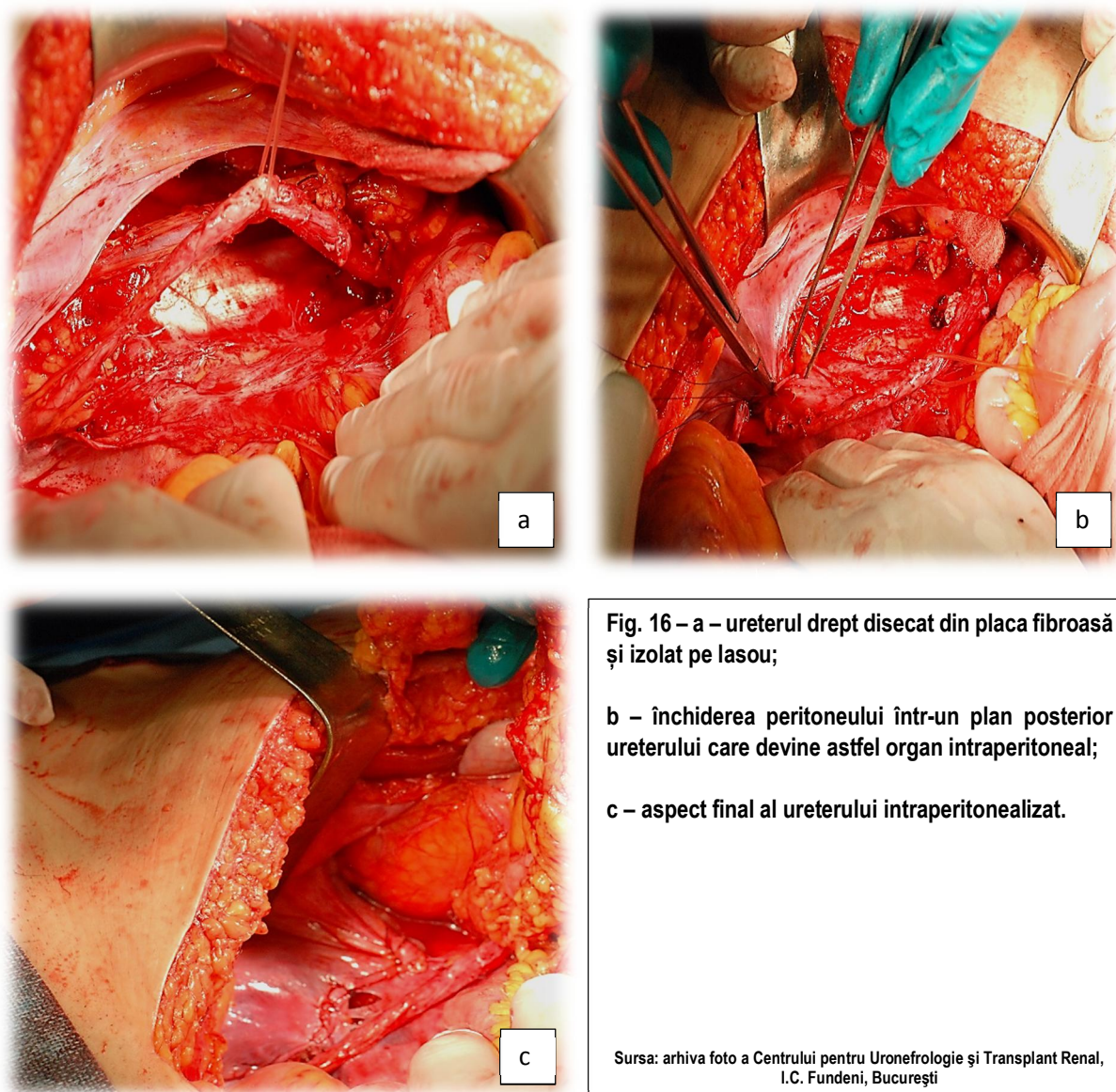
Sursa: arhiva foto a Centrului pentru Uronefrologie și Transplant Renal, I.C. Fundeni, București

Acolo unde a fost posibil din punct de vedere tehnic, peritoneul parietal a fost și el disecat și eliberat din masa fibroasă, după care a fost suturat într-un plan posterior față de ureter, ducând la așa numita intra-peritonealizare a ureterului (**figura 16**), pe principiul de a transforma ureterul într-un organ intraperitoneal și, astfel, de a preveni recurența obstrucției.

De notat că intraperitonealizarea ureterelor a fost posibilă în 3/15 (20%) cazuri tratate chirurgical din eșantionul studiat, cazuri în care procesul fibrotic a fost moderat ca intensitate, extensie și duritate, astfel că a fost posibilă disecția peritoneului parietal și sutura acestuia posterior de ureterul disecat.

În restul cazurilor (80%), procesul fibrotic a fost extrem, înglobând complet peritoneul parietal din planul lui posterior, retroperitoneal, fără însă a invada macroscopic peritoneul. Acest lucru a fost confirmat și microscopic, pe anumite piese de biopsie care conțineau la

suprafață porțiuni de peritoneu parietal, unde procesul fibro-inflamator descris respecta structura normală a peritoneului, fără însă a se departaja de acesta în plan posterior.



Următorul pas a fost manșonarea ureterului cu un flap autolog confecționat din marele epiploon (**figura 17**), acolo unde au existat condiții anatomice favorabile. Principiul acestui artificiu tehnic a fost de asemenea de a izola ureterul disecat de zona patului de disecție, cu scopul de a preveni refacerea fibrozei periureterale.

Cu excepția unui singur caz, care în urma istoricului chirurgical nu a mai prezentat o anatomie satisfăcătoare a marelui epiploon, manșonarea ureterelor cu flapuri epiploice a fost realizată în 14/15 (93,3%) dintre cazurile tratate chirurgical în cadrul eșantionului studiat.

Pentru a putea realiza o manșonare adecvată, marele epiploon a fost preparat, realizându-se niște flapuri de lungime și lățime convenabile, respectând desigur anatomia vasculară epiploonică (**figura 17**).

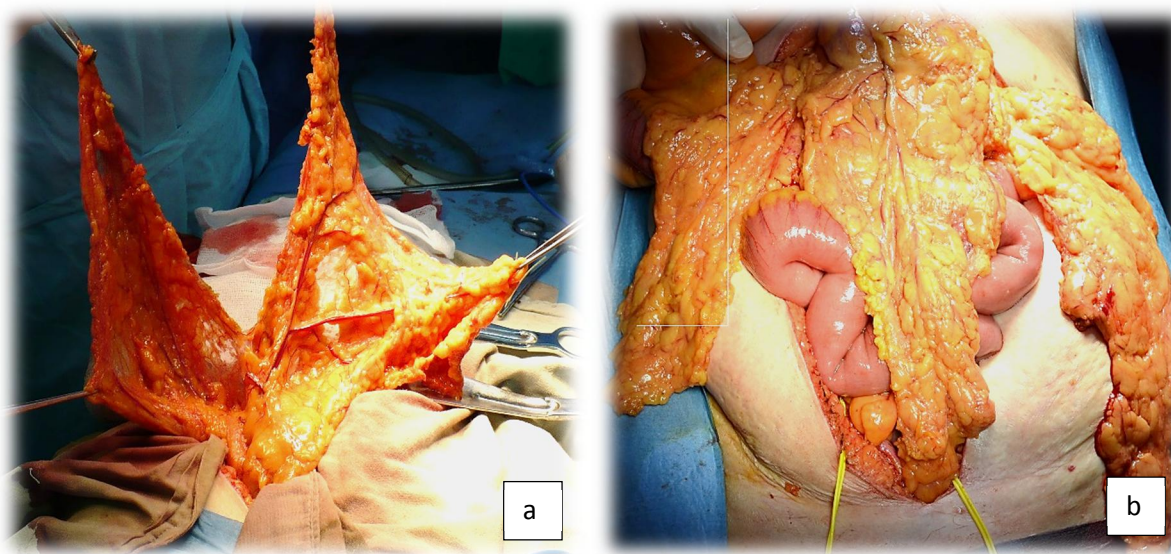


Fig. 17 – a,b – prepararea convenabilă a unor flapuri din marele epiploon pentru manșonarea ureterală.

Sursa: arhiva foto a Centrului pentru Uronefrologie și Transplant Renal, I.C. Fundeni, București

După confecționarea marelui epiploon, cu respectarea vascularizației acestuia, pentru a obține niște segmente viabile, acestea sunt poziționate convenabil în jurul ureterelor, cu manșonarea lor completă (**figura 18 – a-e**). Interpoziția de mare epiploon se poate realiza fie direct, pătrunzând în retroperitoneu pe la marginea superioară a colonului drept sau stâng, atunci când lungimea este suficientă, sau trans-parieto-colic, creând o breșă convenabilă pentru introducerea segmentului de epiploon. După completarea manșonării, au fost montate tuburi de dren de vecinătate, masa intestinală a fost reasezată în poziție anatomică, iar plaga chirurgicală a fost suturată în planuri anatomice (**figura 18 – f**).

Tehnica chirurgicală expusă a fost efectuată în 14 dintre cele 15 cazuri tratate chirurgical, în condiții optime, fără a se înregistra complicații semnificative intraoperator. Cu toate acestea, un caz a prezentat un proces fibrotic extrem la nivelul bifurcației aortice și caudal la nivelul bifurcației vaselor iliace, disecția ureterelor din placa fibroasă fiind tehnic imposibilă la acest nivel.

În această situație, s-a apelat la un artificiu tehnic, folosind un segment de intestin subțire scos din tranzitul intestinal, închis la capătul cranial, unde au fost implantate ambele uretere în manieră directă, ulterior capătul caudal a fost anastomozat la vezica urinară (**figura 19**).

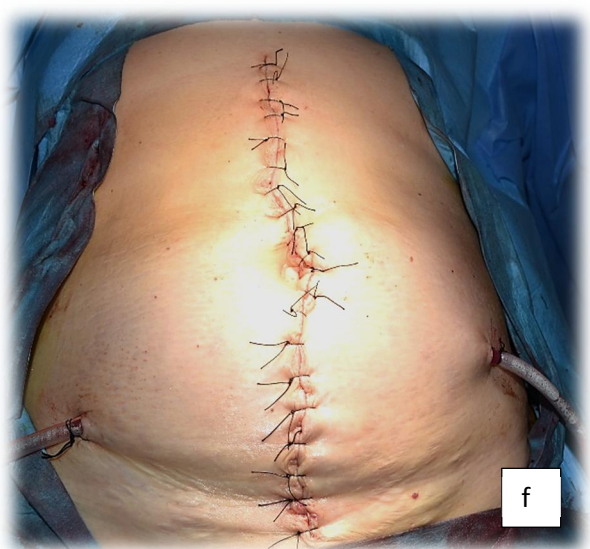
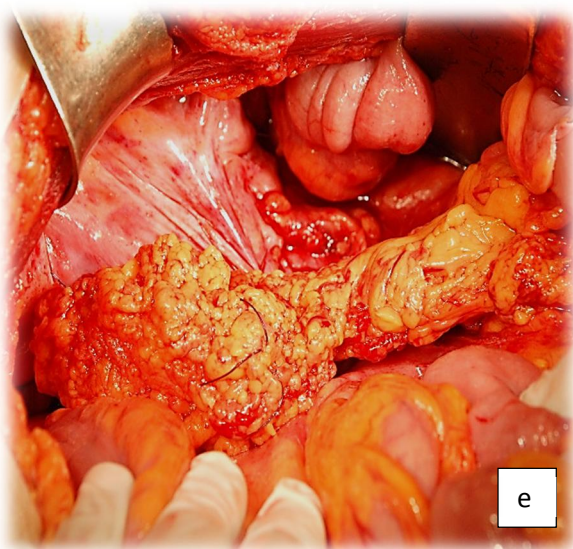
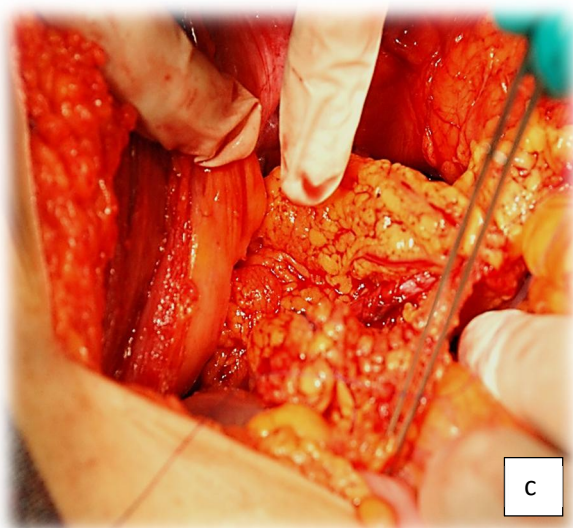
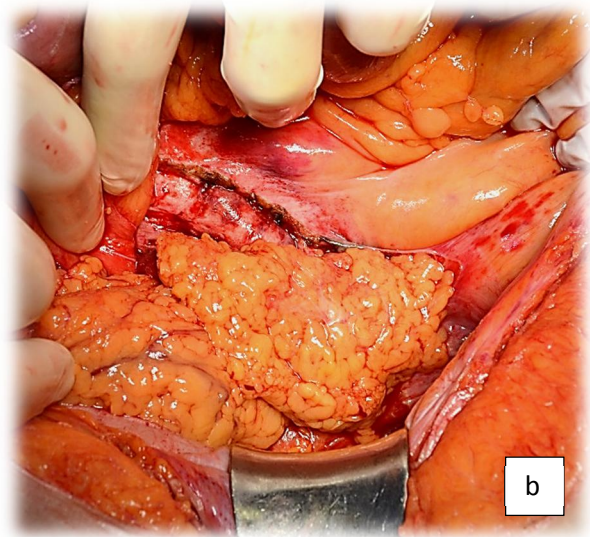
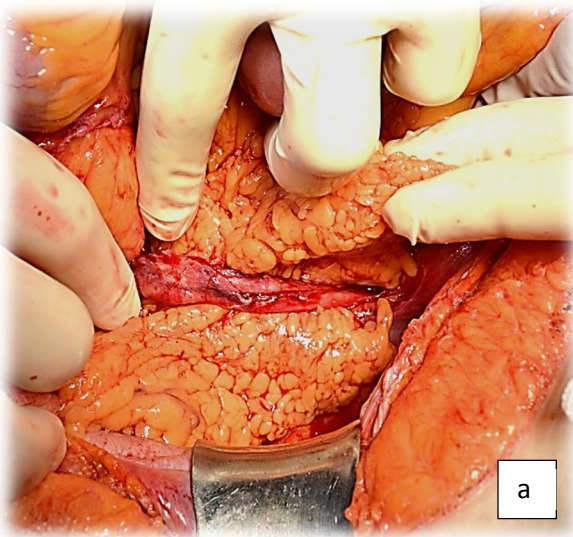


Fig. 18 – a,b,c,d – manșonarea ureterală cu epiploon; e – aspect final ureter drept intraperitonealizat și manșonat cu mare epiploon; f – aspect final operator.

Sursa: arhiva foto a Centrului pentru Urologie și Transplant Renal, I.C. Fundeni, București

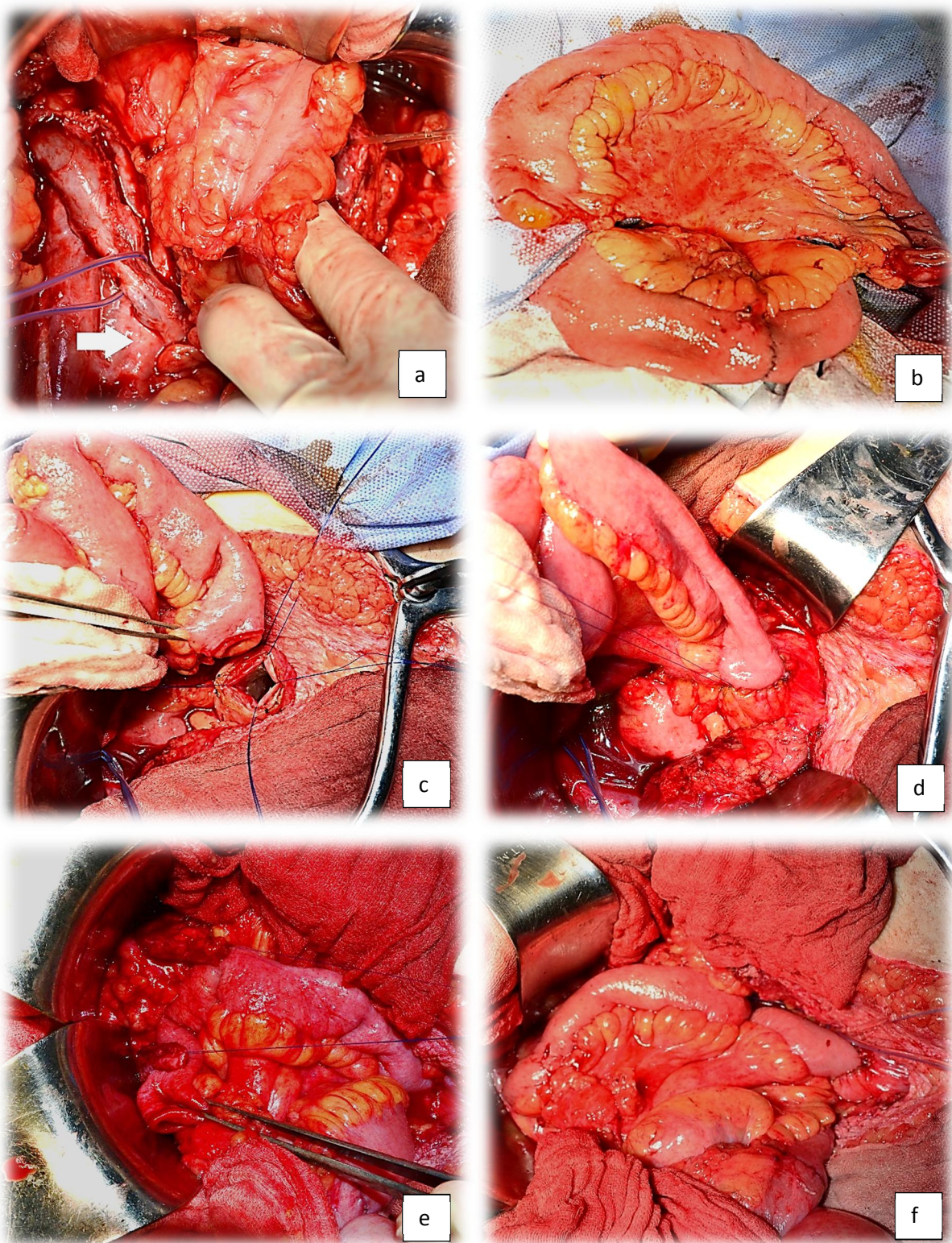


Fig. 19 – a – disecția ureterelor până în zona de fibroză extremă (săgeata albă); b – pregătirea unei anse de ileon, exclusă din tranzitul digestiv; c – cistotomia și pregătirea anastomozei ileo-vezicale; d – aspectul segmentului intestinal anastomozat la vezica urinară; e – cele două uretere secționate și ancorate în fir; f – aspect final.

Sursa: arhiva foto a Centrului pentru Urologie și Transplant Renal, I.C. Fundeni, București

3.5.3 Tratament medicamentos

Atitudinea terapeutică pe care am adoptat-o în cadrul eșantionului studiat a inclus și tratamentul medicamentos, administrat însă în sens complementar celui chirurgical, în scop adjuvant în cazul eșecului tratamentului chirurgical.

Tratamentul medicamentos adjuvant a constat din administrarea de Prednison, într-o doză inițială de 1mg/kg corp/zi, doză care a fost ajustată progresiv până la 10 mg/zi pe parcursul primelor două luni de tratament, ulterior acesta a fost condus pe o perioadă de până la 2 ani (**tabelul 7**).

Astfel, din totalul de 16 pacienți incluși în studiu, 3 pacienți au primit tratament imunosupresor, după cum am descris în cele ce urmează.

Pentru un caz, cu rinichi unic chirurgical, s-a practicat uretroliză chirurgicală și manșonare cu mare epiploon prin tehnica descrisă, ulterior, după suprimarea cateterului de drenaj urinar intern double J la 4 săptămâni postoperator, a survenit, peste alte două săptămâni, un episod de anurie, pentru care s-a montat de urgență cateter endoureteral double J, cu reluarea diurezei. A fost introdus tratamentul medicamentos, care a fost condus conform protocolului descris timp de 1 an. Între timp, sonda internă double J a fost schimbată la intervale de aproximativ 3 luni și a fost definitiv suprimată după un an. Din nou, după un interval de aproximativ o lună, pacientul a revenit cu oligurie, rinichiul unic dilatat gradul III pe criterii ecografice și creșterea valorilor de retenție azotată, motiv pentru care drenajul urinar intern a fost reînstituit și menținut cu caracter permanent, cazul fiind considerat un eșec terapeutic.

Un alt caz la care am apelat la tratamentul medicamentos a fost cel al unei paciente care nu a mai beneficiat de tratament chirurgical, deoarece după instituirea drenajului urinar, inițial intern, cu sonde double J și ulterior prin montarea de nefrostomii percutane, valorile de retenție azotată nu au coborât suficient, pacienta rămânând în regim de hemodializă cronică. La acest caz, în etapa inițială de drenaj urinar intern a fost administrat Prednison pentru 6 luni, după care, în contextul drenajului intern care a fost considerat inefficient, cu multiple episoade de pielonefrită de reflux, s-a decis drenajul urinar extern prin nefrostomie percutană bilaterală. Acest drenaj a rămas definitiv.

Al treilea caz al fost a unui pacient de sex masculin, în vârstă de 52 de ani, care a fost diagnosticat inițial cu o tumoră retroperitoneală lateroaortică, cu hidronefroză distructivă renală stângă, pentru care s-a practicat ablația parțială a tumorii, în bloc cu rinichiul stâng. Ulterior, examenul histopatologic a sugerat diagnosticul de limfom malign non-Hodgkin low-

grade, doar analiza imunohistochimică stabilind diagnosticul final de fibroză retroperitoneală idiopatică. Acest pacient a primit tratament medicamentos complementar timp de 2 ani postoperator, după care acesta a fost întrerupt și pacientul a fost considerat vindecat. Opt ani mai târziu pacientul a revenit cu o simptomatologie similară fiind diagnosticat din nou cu fibroză retroperitoneală idiopatică, cu afectarea unității renale drepte unice. După ureteroliză dreaptă și manșonare cu mare epiploon, la un interval de aproximativ 6 săptămâni de la extragerea sondei interne JJ, a revenit în Clinică cu anurie, pentru care drenajul urinar a fost reînstituit în regim de urgență.

Ulterior a fost introdus din nou tratamentul cu Prednison, sonda JJ a fost suprimată după 3 luni, cu evoluție favorabilă, pacientul aflându-se și în prezent în tratament medicamentos, în doza de întreținere.

Tratament medicamentos complementar	Doză de atac	Doză de întreținere	Durată tratament
Prednison	1 mg/kg corp/zi, scăzută progresiv la 10 mg/zi pe parcursul primelor două luni de tratament	10 mg/zi	Până la 2 ani
Tabel 7. Schema de tratament medicamentos complementar			

3.6 Rezultate și protocol de urmărire

În urma tratamentului chirurgical aplicat, am înregistrat o rată excelentă de succes terapeutic, de 93,3% (14/15 cazuri tratate).

Succesul terapeutic a fost definit prin normalizarea valorilor creatininei, cu remiterea completă a ureterohidronefrozei, după suprimarea completă și definitivă a drenajului urinar intern sau extern, cu o perioadă de urmărire de cel puțin 24 de luni postoperator.

Am înregistrat un caz de eșec terapeutic (1/15), la un pacient la care, după ureteroliză cu manșonarea ureterului cu mare epiploon și suprimarea stentului urinar intern double J, fenomenele obstructive au reapărut, cu necesitatea reînstituirii drenajului urinar. La acest moment a fost introdus și tratamentul medicamentos complementar, timp de un an.

După parcursul anului de tratament, drenajul urinar intern a fost suprimat, la scurtă vreme pacientul revenind cu fenomene obstructive renale și retenție azotată, motiv pentru care tratamentul medical a fost oprit și s-a decis drenajul urinar intern permanent.

Un caz a fost declarat succes terapeutic prin îmbinarea tratamentului chirurgical cu cel medicamentos, după protocolul descris mai sus.

În afara datelor prezentate la fiecare subcapitol de tratament, am urmărit câțiva parametri legați strict de tratamentul chirurgical definitiv, pe care îi voi expune în continuare.

Astfel, în ceea ce privește ureteroliza chirurgicală deschisă, cu manșonare a ureterelor cu mare epiploon și intraperitonealizarea acestora, acolo unde a fost posibil, am documentat un timp operator cuprins într-un interval de 85 – 250 de minute, cu o medie de 137,3 minute și o valoare mediană de 140 minute (± 40 SD).

Cantitatea de sânge pierdut intraoperator a fost cuprinsă între 100 și 600 ml, cu o valoare medie de 193,3 ml și o valoare mediană de 170 ml ($\pm 126,4$ SD).

Prin urmare, necesarul de transfuzie a fost redus, la doar 2 cazuri din cele 15 tratate (13,3%) fiind necesară transfuzia de sânge izo-grup, izo-Rh. Dintre acestea, într-un singur caz pierderea de sânge intraoperator a fost mai mare de 500 ml, în celălalt caz, decizia de transfuzie a fost dictată în contextul anemiei preoperatorii.

Cu toate că nu am înregistrat complicații majore ale tratamentului chirurgical, în perioada postoperatorie am înregistrat 4 cazuri de ileus prelungit (26,6%), definit prin persistența ileusului dinamic mai mult de 3 zile, cu o durată medie de 6,5 zile și o valoare mediană de 6 zile ($\pm 1,9$ SD).

De asemenea, deși legate de prezența cateterelor urinare interne double J, am notat 6/15 cazuri (40%) de pielonefrită acută de reflux, care s-au rezolvat prin montarea de sondă uretro-

vezicală și administrarea de antibiotice și antiinflamatorii. Așa cum am arătat la capitolul de tratament minim invaziv, un singur caz a prezentat pielonefrită cu manifestări septice severe recurente, și a necesitat terapie intensivă și o perioadă mai mare de cateterizare uretro-vezicală.

Timpul de spitalizare cu ocazia tratamentului chirurgical definitiv a fost cuprins între 8 și 21 de zile , cu o medie de 12,5 zile și o valoare mediană de 11 zile ($\pm 4,5$ SD).

Sondele double J au fost suprimate la un interval postoperatoriu cuprins între 4 și 12 săptămâni, cu o medie de 6,6 săptămâni și o valoare mediană de 6 săptămâni ($\pm 2,47$ SD). Datele sunt sumarizate mai jos, în **tabelul 8**.

Timp operator (minute)		Cantitate de sânge pierdută intraoperator (ml)		Necesar de transfuzie de sânge (nr, %)	Complicații (nr, %)		Timp de spitalizare (zile)		Interval de suprimare sonde double J postoperatoriu (săptămâni)	
Mediu	Median ($\pm$ SD)	Mediu	Median ($\pm$ SD)	2/15 13,3%	Ileus prelungit	Pielonefrită de reflux	Mediu	Median ($\pm$ SD)	Mediu	Median ($\pm$ SD)
137,3	140 (± 40 SD)	193,3	170 ($\pm 126,4$ SD)		4/15 26,6%	6/15 40%	12,5	11 ($\pm 4,5$ SD).	6,6	6 ($\pm 2,47$ SD)

Tabel 8. Parametri tratament chirurgical definitiv

Protocolul de urmărire a constat din reevaluare clinică, bio-umorală și imagistică de înaltă performanță, CT, RMN sau ecografic, după caz, la interval de 1, 3, 6, 12, 18 și 24 de luni.

Parametrul de bază în evaluarea recuperării funcției renale, admisă ca și criteriu de evoluție favorabilă a maladiei, a fost valoarea creatininei serice, aceasta fiind considerată cel mai fidel parametru de traducere a funcției renale, nefiind însă un parametru util în evaluarea maladiei retroperitoneale. Evoluția valorilor creatininei pe durata studiului , exprimată ca valori medii, mediane și grupat, este reprezentată în **figurile 20, 21 și 22**.

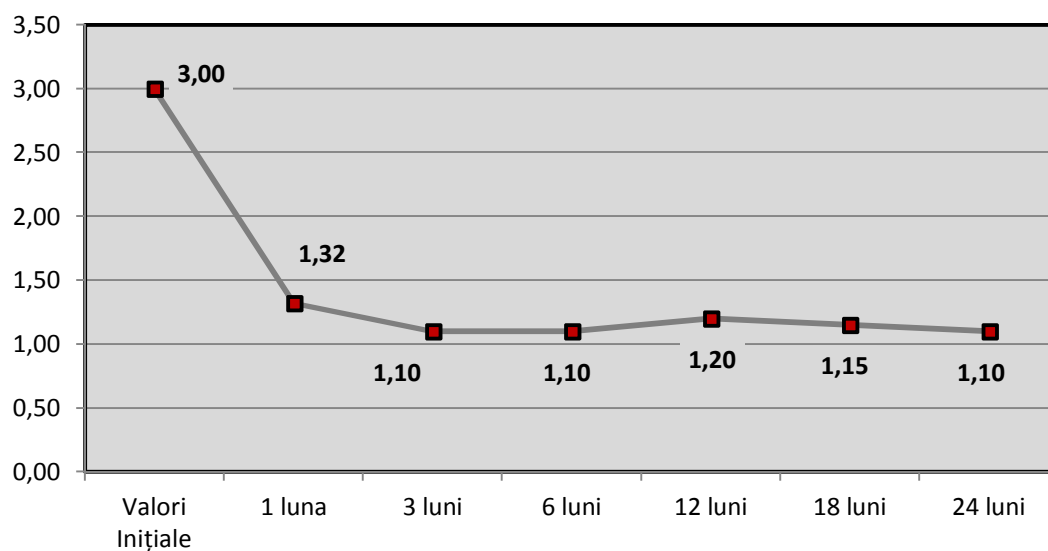


Fig. 20 – Evoluția creatininei exprimată ca valori mediane pe durata studiului.

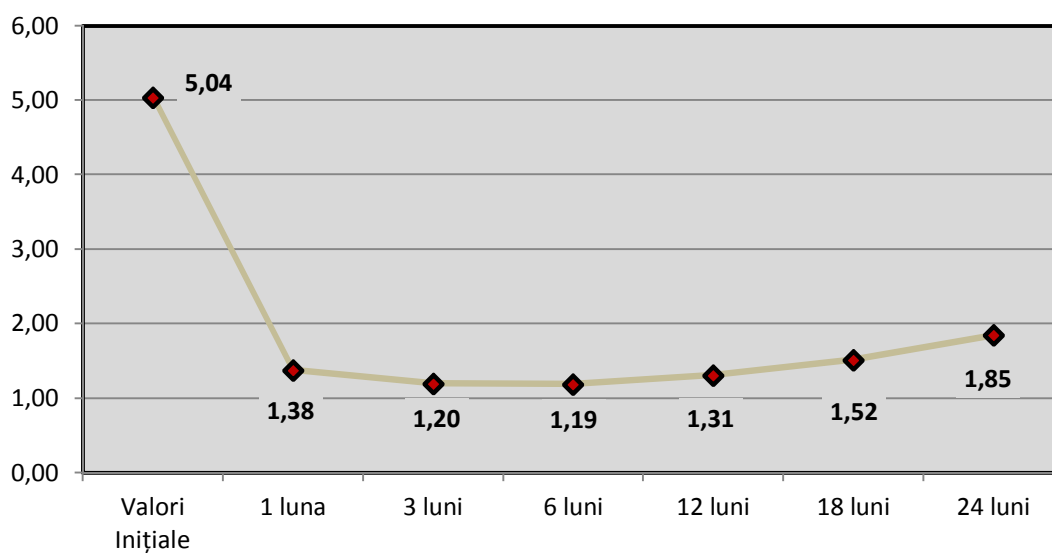


Fig. 21 – Evoluția creatininei exprimată ca valori medii pe durata studiului.

Markerii inflamatori (VSH, PCR) au fost elevați la momentul diagnostic la aproximativ jumătate din pacienții din studiu, așa cum am arătat deja, de unde rezultă valoarea lor redusă în economia diagnosticului. Mai mult, tratamentul aplicat fiind eminamente chirurgical, nu i-am luat în considerare în cadrul protocolului de urmărire.

Cu fiecare ocazie a fost apreciată evoluția obstrucției unităților renale tradusă prin abolirea progresivă a hidronefrozei. Acest parametru a fost foarte facil determinat cu ajutorul examinării ecografice, metodă mult mai accesibilă decât imagistica de înaltă performanță.

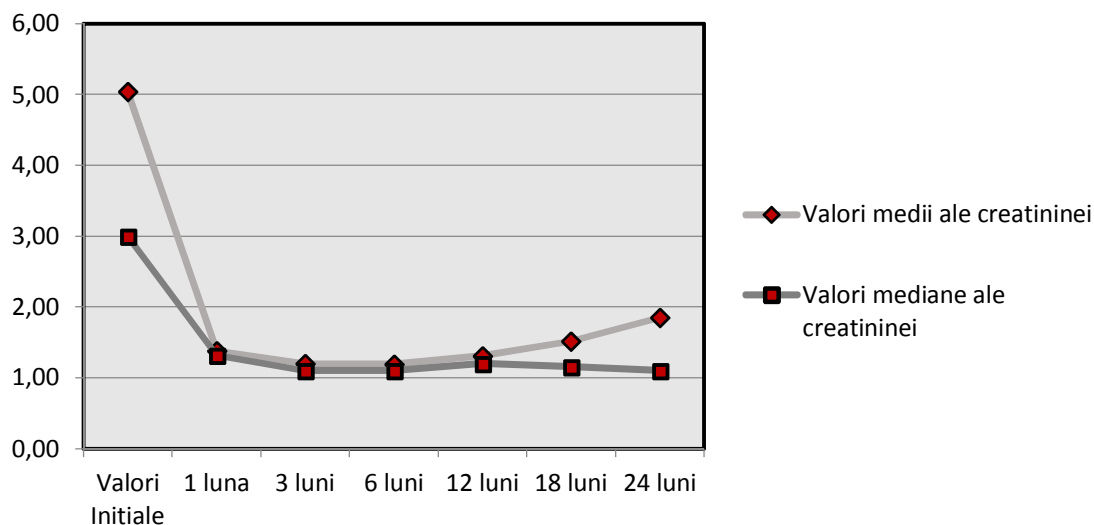


Fig. 22 – Reprezentare combinată a evoluției creatininei ca valori medii și mediane, pe durata studiului.

Astfel, cu excepția cazului apreciat ca eșec terapeutic, hidronefroza s-a remis complet la 6 luni postoperatoriu la toți ceilalți pacienți tratați (14/15 pacienți, 93,3%).

În ceea ce privește placa de fibroză retroperitoneală idiopatică, am urmărit evoluția acesteia prin măsurarea diametrelor cranio-caudal și lateral pe reconstrucții multiplanare de imagistică CT sau RMN, la interval de 12 și respectiv 24 de luni.

Am remarcat o tendință liniară de scădere a diametrului cranio-caudal pe parcursul perioadei de urmărire de 24 de luni, ușor mai pronunțată în primele 12 luni (**figura 23**).

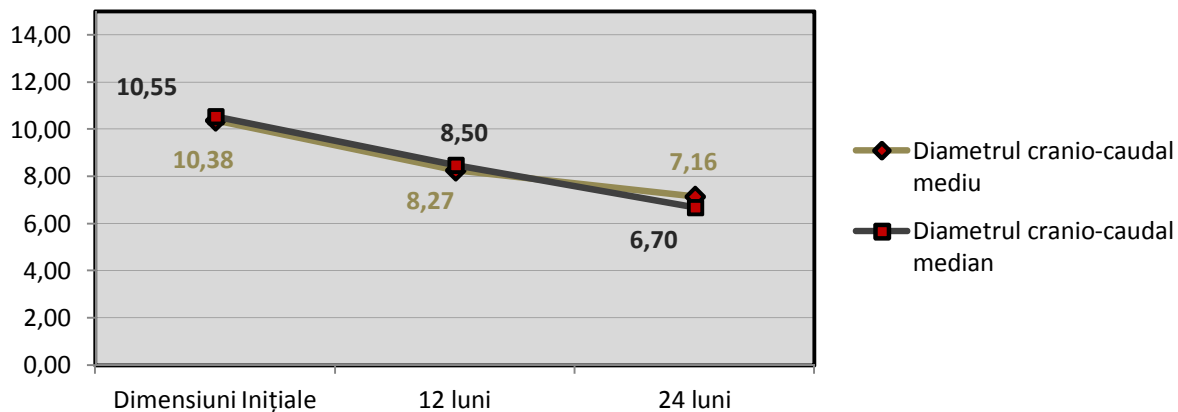


Fig. 23 – Evoluția diametrului cranio-caudal al plăcii de FRI exprimată prin valori medii și mediane (cm).

Aceeași observație este valabilă și pentru evoluția dimensională a diametrului lateral al plăcii de **FRI** (figura 24).

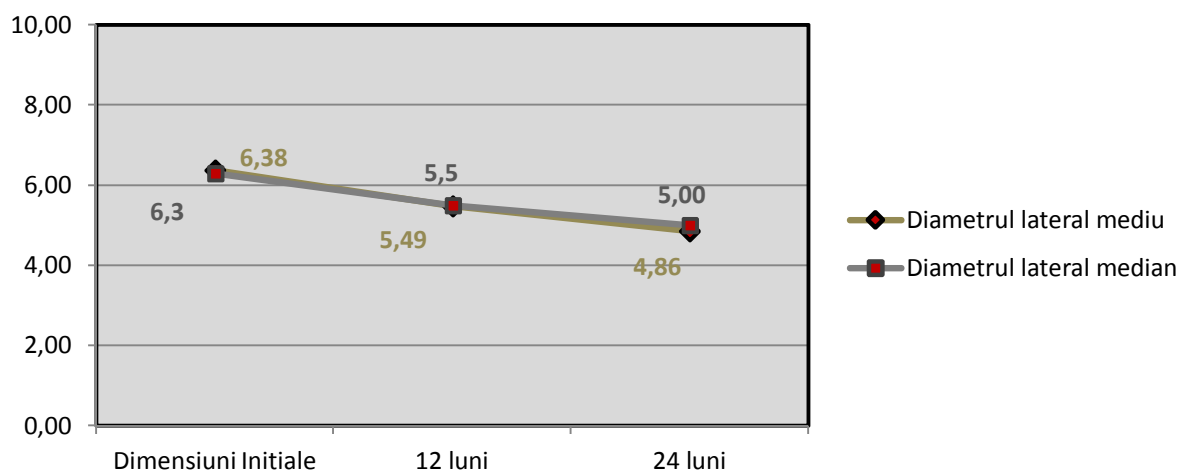


Fig. 24 – Evoluția diametrului lateral al plăcii de FRI exprimată prin valori medii și mediane (cm).

Cu toate acestea, deși dimensiunile s-au redus progresiv, placa de **FRI** nu s-a resorbit complet. Deși fără semnificație statistică datorită numărului mic de cazuri, nu am observat reducerea semnificativ mai mare a dimensiunilor plăcii la pacienții care au primit și tratament medicamentos complementar.

Ulterior intervalului de 24 de luni, anumite cazuri au ieșit din protocolul de urmărire, altele au fost urmărite periodic, dar nesistematizat, până la sfârșitul perioadei de studiu.

Per ansamblu, protocolul de urmărire a avut o durată cuprinsă între 24 și 120 de luni, cu o medie de 41,6 luni și o valoare mediană de 31,5 luni (24,5 – 37,75 IQR).

3.7 Analiza statistică a eșantionului studiat

În cele ce urmează am analizat datele provenite din eșantionul studiat, folosind diverse tehnici de explorare statistică, sub rezerva faptului că principala limitare a studiului a fost dată de numărul mic de pacienți incluși, ceea ce este însă explicabil prin incidența foarte redusă a bolii și a designului unicentric al studiului. Cu toate acestea, am dorit să extragem din eșantion un maximum de informație cu substrat inteligent pe care o poate genera aparatul conceptual al statisticii, în special pe partea de inferență statistică. Utilizarea volumelor mici de eșantionare este asociată cu creșterea erorilor de tip 2 și diminuarea puterii testelor utilizate. De aceea, viitoarele cercetări vor putea confirma, pe eșantioane de volum sporit și cu o precizie mai mare, rezultatele prezentate în această teză.

Având în vedere variabilele care descriu eșantionul, acceptate ca variabile de lucru, am rulat o serie de teste statistice, pentru a cerceta anumite legături posibile între acestea, care ar putea avea semnificație clinică.

Am căutat posibilele corelații/legături statistice între parametrii de laborator înregistrați inițial și gradul de dilatație renală la diagnostic. Pentru a putea rula testele statistice, a fost necesară crearea unor noi variabile de testare: PHN (gradul de hidronefroză la nivel pacient), calculată ca maximumul valorilor de UHN dreaptă și stângă; LZS (lungimea zonei stenotice), care măsoară lungimea zonei stenotice la nivel de pacient, exprimată ca maxim al celor două măsurători inițiale.

În analiza statistică s-au folosit diverse tipuri de teste inferențiale specifice analizei de corelație și regresie: teste de corelație Pearson, analiza varianței prin procedura ANOVA, testul U al lui Mann-Whitney, și generalizarea acestuia, testul Jonckheere-Terpstra. Pragul de semnificație statistică a fost stabilit la valoarea $\alpha=0.05$. Testarea corelației statistice dintre două variabile cantitative s-a făcut utilizând calculul coeficientului de corelație Pearson. În cazurile în care s-a dorit evaluarea unei legături statistice între o variabilă continuă și o variabilă discretă, s-a folosit procedura ANOVA. În cadrul procedurii ANOVA, s-a avut în vedere că statistica F calculată, de tip Fisher-Snedecor, prezintă o mai mare robustețe decât testul t-student în ceea ce privește încălcarea condiției parametrice de normalitate. Dat fiind volumul mic al eșantionului, s-a optat pentru folosirea unor teste neparametrice, care nu impun condiții asupra distribuției variabilelor considerate. În cazul testării legăturii dintre o variabilă ordinală sau continuă, și o variabilă binară de grupare, s-a folosit testul U al lui Mann-Whitney. Fiind un test neparametric, acesta nu impune condiții asupra distribuției variabilelor, și, deci, se preferă testului t-student în situațiile în care criteriul de normalitate nu poate fi asigurat. Pentru testul

Mann-Whitney, distribuția sub ipoteza nulă este normală standard (Z), convergența asigurându-se rapid, chiar pentru eșantioane de volum foarte mic (peste 10 unități statistice). În cazul în care variabila de grupare are mai mult de două stări, s-a folosit testul Jonckheere-Terpstra, o generalizare a testului Mann-Whitney. Ambele teste se bazează pe testarea egalității de mediane în subpopulațiile definite de stările variabilei de grupare și sunt adecvate în special în situațiile în care normalitatea nu poate fi asigurată.

3.7.1 Studiul unor legături statistice între caracteristicile demografice și patologia FRI

Primele preocupări pe care le-am avut au fost acelea de a stabili dacă între caracteristicile demografice și patologia **FRI** există o legătură cauzală decelabilă statistic. Prin urmare, am evaluat legăturile statistice care apar între variabilele demografice (sex și vârstă) și variabilele care cuantifică patologia **FRI** (gradul de hidronefroză, lungimea zonei stenozate a ureterului, dimensiunile masei fibroase).

Legătura între sexe și gradul de hidronefroză la nivel pacient (PHN)

Pentru a testa legătura statistică între sexul pacienților și gradul de hidronefroză la nivel pacient, am folosit testul Mann-Whitney U. Acesta confirmă ipoteza nulă, și anume că între sexul pacienților și gradul de hidronefroză la nivel pacient (PHN), nu există legătură statistică – **Mann-Whitney (U=21.00, P=0.40)**. Astfel, nu se poate concluziona că o anumită grupă de sex tinde să dezvolte grade mai înalte de hidronefroză în cadrul patologiei **FRI**.

Legătura între sexe și lungimea zonei stenotice (LZS)

S-a testat existența unei legături între variabila sex și lungimea zonei stenotice (LZS). Testarea Mann-Whitney U conduce la acceptarea ipotezei de independență – **Mann-Whitney (U=27.00, P=0.95)**, arătând absența unei legături statistice semnificativă între cele două variabile analizate. Prin urmare, nu se poate afirma că dintre pacienții cu FRI, o anumită grupă de sexe dezvoltă stenoze de ureter mai extinse.

Legătura între sexe și dimensiunile masei fibroase (diametrul cranio-caudal și diametrul lateral)

Pentru testarea unei legături între aceste variabile s-a folosit de asemenea testarea Mann-Whitney U. rezultatele obținute conduc la acceptarea independenței în ambele cazuri: **Mann-Whitney (U=26.00, P=0.86)** pentru variabilele sex și diametru cranio-caudal și **Mann-Whitney (U=15.50, P=0.17)** pentru variabilele sex și diametru lateral. În concluzie, nu s-au observat diferențe semnificative între femei și bărbați în raport cu dimensiunile calculate ale plăcii de **FRI** la diagnostic.

Legătura între variabila vârstă la diagnostic și gradul de hidronefroză (PHN)

S-a pus problema existenței unei asocieri între vârstele înaintate și tendința de a dezvolta grade mai înalte de hidronefroză în cadrul **FRI**. Pentru a testa legătura între aceste două variabile a fost rulat testarea neparametrică Jonckheere-Terpstra, care conduce la acceptarea ipotezei de independență: **Jonckheere-Terpstra test(J-T = 47000, P=0.30)**, confirmând absența legăturii statistice între vârsta la diagnostic și PHN. Rezultatele sugerează faptul că vârsta mai înaintată nu este asociată gradelor înalte de hidronefroză.

Legătura între vârstă și lungimea zonei stenotice (LZS)

Am căutat posibila legătură între vârsta la diagnostic și lungimea zonei de ureter stenoizat (LZS). Pentru a determina existența vreunei legături statistice între cele două variabile, s-a rulat testul de corelație Pearson, ambele variabile fiind cantitative (scalare). Rezultatele testării au condus la acceptarea ipotezei nule de independență statistică între variabilele considerate: **Pearson(r = -0.11, P=0.68)**. Nu se poate astfel afirma că pacienții care dezvoltă zone stenotice extinse sunt asociați unui segment periferic de vârstă.

Legătura între vârstă și diametrele cranio-caudal și lateral ale plăcii de FRI

În continuare a fost cercetată legătura dintre variabila vârstă și diametrele plăcii fibroase calculate cranio-caudal și lateral. Testarea Pearson rulată în acest sens a condus la acceptarea ipotezei nule de independență statistică între vârstă și diametrul maxim cranio-caudal: **Pearson(r = -0.13, P=0.61)**. În ceea ce privește legătura dintre vârsta la diagnostic și diametrul

lateral al plăcii fibroase, s-a constatat o posibilă corelație liniară inversă, de intensitate mică: **Pearson($r = -0.49$, $P=0.052$)**, care se situează la limita semnificației statistice ($P=0.052$). Rezultatul nu permite afirmarea cu certitudine a unei legături între variabilele testate, dar ridică posibilitatea unei corelații, ce ar trebui reinvestigată pe un număr mai mare de pacienți.

3.7.2 Studiul unor legături statistice între parametrii de laborator și patologia FRI

Legătura între VSH și gradul de hidronefroză

S-a testat existența unei asocieri între valorile VSH și gradul de hidronefroză maximă calculată la nivel de pacient (PHN). Am inclus în test cele 13 cazuri la care valoarea inițială a VSH a fost disponibilă și documentată. Pentru fiecare caz în parte s-a inclus în analiză valoarea VSH la fiecare pacient și gradul maxim al hidronefrozei corespunzătoare.

S-a rulat apoi o analiză de variație prin ANOVA, procedura bazându-se pe calculul unei statistici de tip Fisher-Snedecor, cu doi parametri grade de libertate.

Analiza ANOVA a arătat că valorile medii ale VSH nu diferă semnificativ în raport cu gradul de hidronefroză: **ANOVA($F(3,9) = 1.02$, $P=0.42$)**. Ipoteza nulă a testului este aceea că valorile medii ale VSH nu prezintă variații semnificative în raport cu gradul de hidronefroză, ceea ce se confirmă ($P=0.42$).

Pentru a evita condițiile parametrice de normalitate a distribuției VSH-ului, s-a efectuat, în plus, evaluarea neparametrică prin testul Jonckheere-Terpstra, test statistic bazat pe aprecierea egalității de mediane, și care nu impune restricții parametrice asupra distribuțiilor analizate. Rezultatele obținute indică de asemenea absența unei legături statistice între valorile medii ale VSH și gradul de hidronefroză la nivel pacient – **Jonckheere-Terpstra Test ($J-T=28500$, $P=0.68$)**.

Legătura între PCR și gradul de hidronefroză la nivel pacient

Același tip de testare a fost aplicat și pentru valorile PCR la diagnostic, în raport cu gradul maxim de hidronefroză la nivel de pacient. Valorile PCR la diagnostic au fost disponibile pentru 12/16 pacienți. Pentru variabila PCR, testarea ANOVA a arătat că valorile PCR nu diferă semnificativ în raport cu gradul de hidronefroză: **ANOVA($F(3,8) = 0.71$, $P=0.57$)**.

Testarea neparametrică Jonckheere-Terpstra a concluzionat de asemenea absența legăturii statistice între valorile PCR și gradul de hidronefroză la nivel pacient – **Jonckheere-Terpstra test**($J-T = 19500$, $P=0.81$).

Legătura între valorile creatininei și gradul de hidronefroză

În continuare s-a testat legătura dintre valorile inițiale ale creatininei și gradul de hidronefroză calculat la nivel pacient (PHN). Testarea **ANOVA**($F(3,12) = 0.15$, $P=0.92$) a indicat absența unei legături statistice liniare între cele două variabile. Testul **Jonckheere-Terpstra** –($J-T = 42000$, $P=0.61$) confirmă independența celor două variabile.

În cazul creatininei, s-a testat variația creatininei inițiale în raport cu gradul de hidronefroză diferențiat (rinichi drept, respectiv stâng), fără a se putea decela o legătură statistică lineară între aceste variabile. În ambele cazuri, testarea ANOVA conduce la acceptarea ipotezei că valorile medii ale creatininei inițiale nu prezintă variații semnificative în raport cu gradul de hidronefroză ($P \gg 0,05$).

Legătura între parametrii de laborator și dimensiunile plăcii fibroase

În ceea ce privește dimensiunile plăcii de **FRI**, cu cele două dimensiuni măsurate, diametrul cranio-caudal și respectiv diametrul lateral, au fost cercetate dependențele liniare între aceste dimensiuni și valorile parametrilor de laborator, înregistrate la diagnostic (VSH, PCR, creatinină).

Utilizând procesorul statistic, s-au rulat analize de corelație Pearson între diametrele plăcii și valorile parametrilor de laborator, exprimate cantitativ. Pentru toate testele considerate, rezultatele testării au condus la acceptarea ipotezei nule de independență statistică între variabilele considerate.

De menționat totuși că între diametrul lateral al plăcii fibroase și valorile inițiale ale creatininei s-a constatat o posibilă legătură statistică, în sensul unei corelații liniare directe, de intensitate medie : **Pearson**($r=0.48$, $P=0.055$). Valorile probabilității se situează în zona limită a regiunii critice, prin urmare rezultatul obținut nu justifică acceptarea unei dependențe între cele două variabile, dar ridică posibilitatea prezenței sale în populația de pacienți. Este astfel recomandabilă retestarea acestei dependențe statistice pe un eșantion de volum mai mare.

În continuare, nu s-au decelat legături semnificative statistic între dimensiunile plăcii de **FRI** și valorile creatininei pentru testările la 6 luni și respectiv 24 de luni ($P \gg 0,05$). Pentru

testarea la 12 luni însă, s-a pus în evidență o corelație Pearson inversă, de intensitate puternică **Pearson($r = -0.74$, $P=0.00$)**, fără a fi evidentă o justificare clinică asociată acestei corelații.

Legătura între lungimea zonei de ureter stenoizat și parametrii de laborator

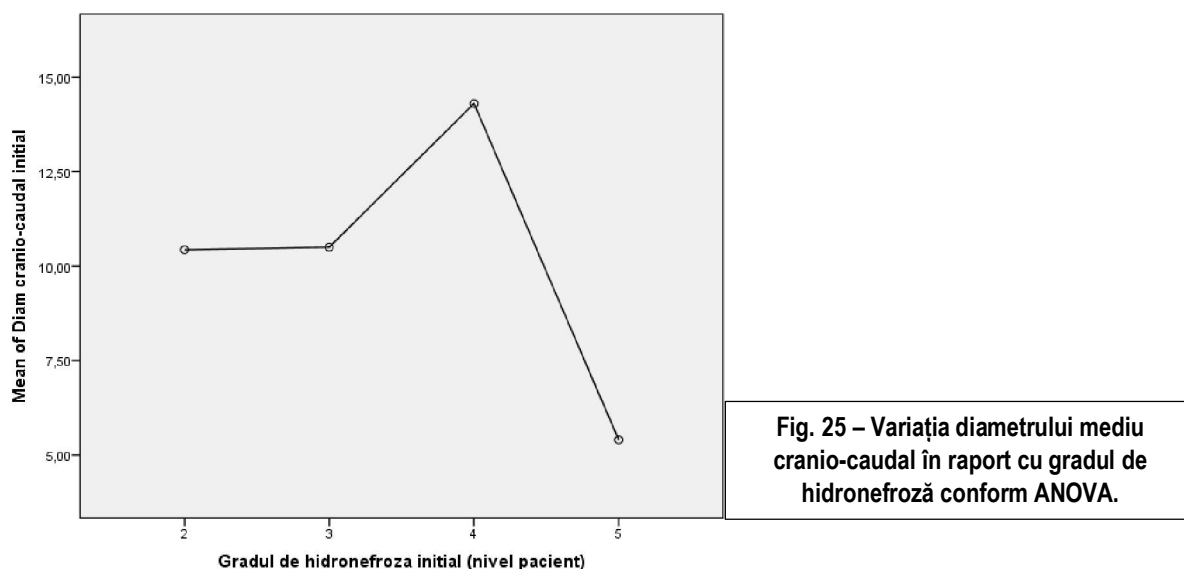
A fost cercetată legătura dintre lungimea zonei de ureter stenoizat extrinsec și parametrii de laborator (VSH, PCR, creatinină). Pentru această prelucrare s-au utilizat cele două variabile care descriu lungimea zonei obstruite la nivelul ureterului (stâng și drept) și s-a creat o nouă variabilă calculată, LZS (lungimea zonei stenotice), care măsoară lungimea zonei stenotice la nivel de pacient, exprimată ca maxim al celor două măsurători inițiale. Pe această nouă variabilă s-au rulat analize de corelație statistică (Pearson). Rezultatele returnate au fost: în ceea ce privește legătura dintre LZS și VSH – **Pearson($r=0.08$, $P=0.78$)**. Pentru legătura dintre LZS și PCR, rezultatul a fost: **Pearson($r= -0.33$, $P= 0.29$)**. Finalmente, rezultatul pentru testarea legăturii statistice dintre LZS și creatinină a fost: **Pearson($r= -0.18$, $P=0.49$)**. Astfel, nu s-au pus în evidență legături statistice semnificative la un prag de 5% între lungimea zonei stenotice de ureter și parametrii de laborator cercetați.

În toate cele 3 analize efectuate e observă că valoarea probabilității de acceptare a ipotezei nule este $P \gg 0,05$, ceea ce pledează pentru lipsa unor dependențe lineare între variabilele analizate.

3.7.3 Studiul unor asocieri statistice în cadrul patologiei FRI

Legătura între dimensiunile plăcii fibroase și gradul de hidronefroză

Nu s-a pus în evidență o variație semnificativă între dimensiunile medii ale plăcii de **FRI** și gradul de hidronefroză. Testarea **ANOVA($F(3,12) = 1,84$, $P=0.19$)** a arătat absența unei legături statistice liniare între cele două variabile. Menționăm că rezultatele obținute sunt puternic influențate de pacientul cu hidronefroză de gradul V, care prezintă dimensiuni reduse ale plăcii (**figura 25**). Testul necesită, așadar, reevaluare pe un număr mai mare de pacienți, care să includă mai multe cazuri cu grade înalte de hidronefroză.



Legătura între dimensiunile plăcii fibroase și lungimea zonei de ureter stenozat

S-au rulat teste statistice pentru evidențierea legăturii statistice între dimensiunile plăcii (diametrul cranio-caudal și diametrul lateral) și lungimea zonei de ureter stenozate extrinsec.

Analiza statistică folosind testul Pearson efectuată pentru a determina posibilele corelații între diametrele cranio-caudal și lateral ale plăcii fibroase și lungimea zonei de ureter stenozat nu a pus în evidență legături statistice semnificative la un prag de 5% între variabilele analizate: **Pearson($r = 0.16$, $P=0.53$)**, respectiv **Pearson($r = -0.87$, $P=0.74$)**.

Legătura între lungimea zonei de ureter stenozat și gradul de hidronefroză

Pentru testarea legăturii dintre lungimea zonei stenotice a ureterului și gradul de hidronefroză, s-au considerat cele 29 de unități renale, iar pentru acestea s-au inclus în analiză lungimile zonelor stenotice ale ureterului (drept, respectiv stâng) și gradul hidronefrozei la nivelul unității renale (drepte, respectiv stângi). S-a rulat o testare ANOVA pentru a detecta dacă există variație între lungimea medie a zonei stenotice și gradul de hidronefroză, care indică existența unei variații importante între lungimea medie a zonei stenozate și gradul de hidronefroză: **ANOVA($F(4,24)=3.438$, $P=0.023$) (figura 26)**.

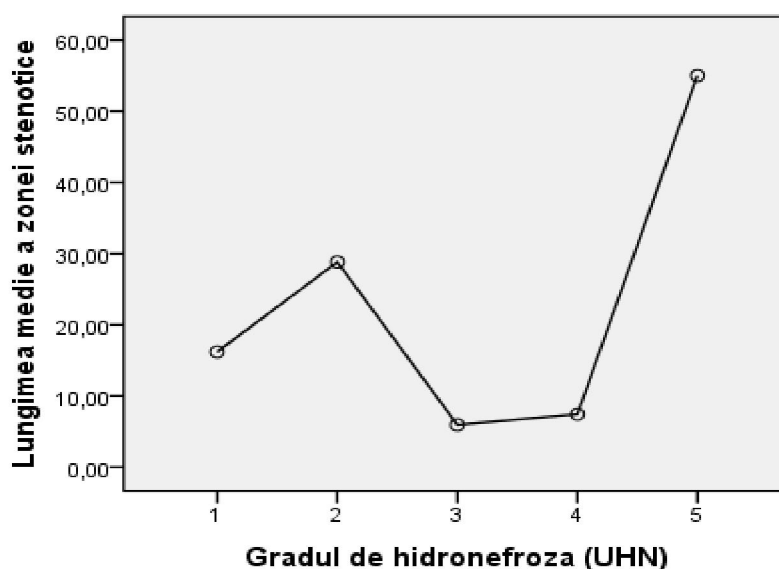


Fig. 26 – Evoluția diametrului lateral al plăcii de FRI exprimată prin valori medii și mediane (cm).

Interpretarea statistică a testului pledează pentru o asociere între gradele crescute de hidronefroză și lungimile mai mari ale zonei stenozate ($P=0.02$), astfel că pacienții cu zone extinse stenozate, prezintă grade înalte de hidronefroză.

Se observă că testarea ANOVA detectează heterogenitatea lungimilor medii de ureter stenozat în raport cu gradul de hidronefroză, însă după cum se poate observa din reprezentarea grafică (**figura 26**), acest rezultat se datorează pacientului cu grad V de hidronefroză, care are și o stenoză importantă de ureter.

3.7.4 Evoluția valorilor creatininei în perioada postoperatorie

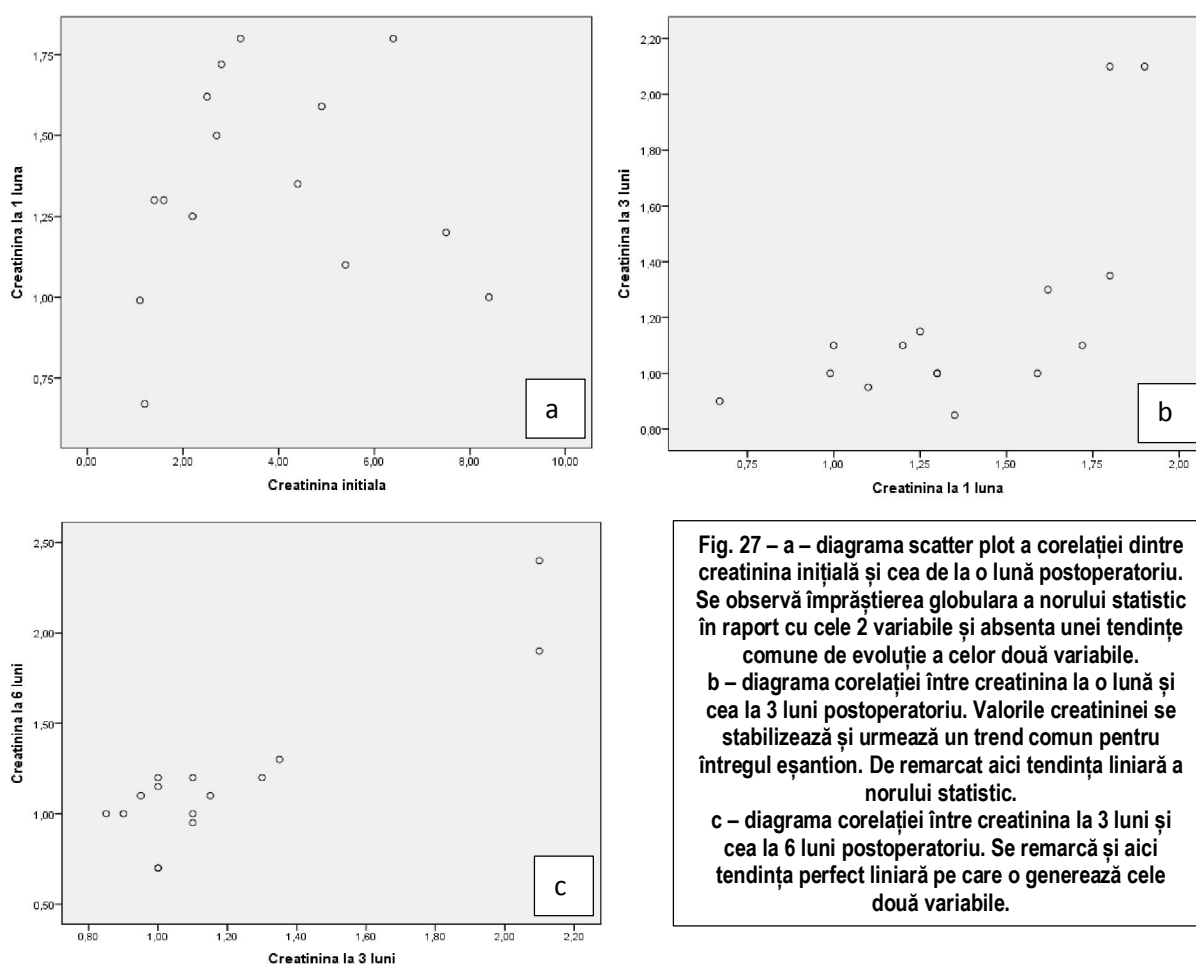
În ceea ce privește ameliorarea funcției renale după instituirea tratamentului chirurgical, tradusa prin evoluția valorilor creatininei față de momentul diagnostic, s-a testat corelația valorilor creatininei preoperator și a valorilor acesteia imediat postoperator, la primul control (după o lună).

Pentru această corelație, evaluarea coeficientului de corelație Pearson conduce la acceptarea ipotezei nule de independență între cele două variabile **Pearson($r=0.396$, $P=0.12$)**. Această necorelație se explică prin faptul că evoluția creatininei pre și respectiv postoperator, la o lună, este foarte heterogenă la nivelul întregului eșantion, deci nu există un trend linear de evoluție al întregului grup de pacienți (**figura 27 – a**).

Valorile creatininei la o lună se corelează însă cu cele de la 3 luni postoperator ($P=0.00$). Corelația este directă ($r>0$), de intensitate medie spre puternică ($r=0.69$). Acest efect statistic este justificat prin faptul că, postoperator, valorile creatininei se stabilizează și urmează un trend comun pentru întregul eșantion, așa cum se poate observa din împrăștierea scatter-plot din **figura 27 – b**.

Creatinina la 3 luni se corelează aproape perfect cu cea de la 6 luni ($P=0.00$). Corelația este directă ($r>0$), de intensitate extrem de puternică ($r=0.9$), ceea ce duce la concluzia că după 3 luni de la momentul tratamentului, valorile creatininei rămân perfect stabile la nivelul întregului eșantion (nu mai există variație importantă a creatininei) – **figura 27 – c**.

Această corelație perfectă se menține mai apoi și în restul perioadei de follow-up. Pentru creatinina la 6 și respectiv 12 luni a rezultat un **Pearson($r=0.9$, $P=0.00$)**, respectiv pentru intervalul 12-18 luni, un **Pearson($r=0.87$, $P=0.00$)**.



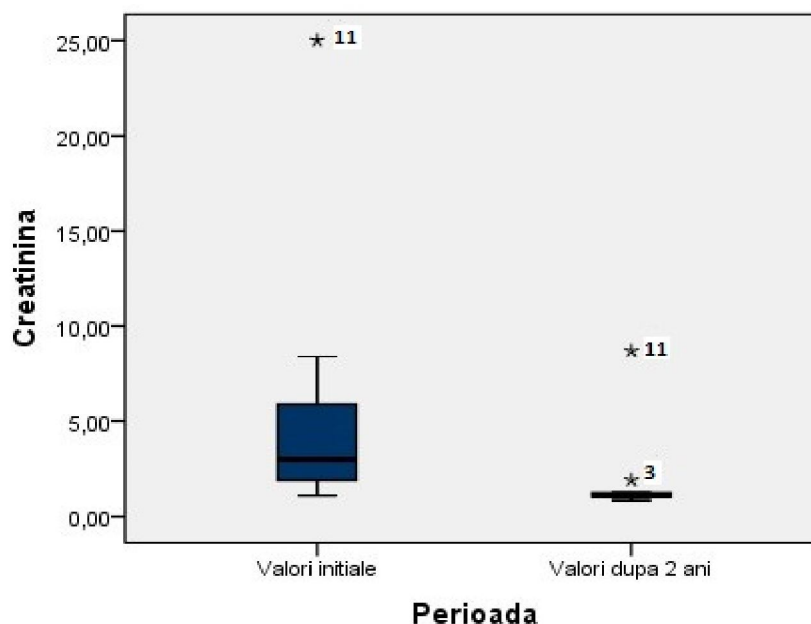


Fig. 28 – Evoluția valorilor creatininei la nivelul întregului eșantion pe durata celor 24 de luni de studiu.

În analiza box-plot de mai sus (**figura 28**) se observă că la 2 ani postoperator valorile creatininei au o variabilitate redusă în eșantion, valorile quartilelor Q1, Q2 și Q3 fiind aproape identice. De asemenea, cei doi pacienți care aveau valori inițiale extreme ale creatininei, se prezintă la 2 ani distanță cu valori semnificativ mai mici ale acestui parametru de laborator, ceea ce justifică succesul abordării chirurgicale.

5. Concluzii

Fibroza retroperitoneală idiopatică este o boală rară, cu o etiologie incomplet elucidată până la ora actuală la nivel mondial, cu o componentă în mod cert autoimună, care, deși de natură benignă, prin efectele locale compresive poate să inducă afectarea severă a funcției excretorii, uneori până în stadii de uremie decompensată.

În prezent, managementul terapeutic al **FRI** nu este foarte clar stabilit, maladia având mai multe linii de tratament, cu viză asupra componentei etiologice de natură inflamatorie și în același timp cu o latură adresabilă chirurgical: componenta de obstrucție a aparatului urinar.

În mod cert, cheia de succes a tratamentului este abordul terapeutic multimodal, ce implică o colaborare strânsă între disciplinele medicale și chirurgicale, unde pe lângă specialiștii de medicină internă, nefrologie, reumatologie, imagistică medicală și anatomie patologică, chirurgul urolog are un rol central.

Teza de doctorat sintetizează experiența Centrului pentru Uronefrologie și Transplant Renal din cadrul Institutului Clinic Fundeni, din București, în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul acestei maladii complexe, precum și rezultatele obținute, pe o perioadă de 10 ani.

Având în vedere datele sărace publicate până în prezent în literatură cu privire la experiența autohtonă pe acest subiect, prezentăm rezultatele obținute în urma cercetării noastre cu dorința de a crește nivelul cunoașterii pe această temă și de a crea premisele de cercetări viitoare care să adauge informație valoroasă, pentru a putea crea un tablou cât mai de ansamblu cu privire la **FRI** în România.

Nu am putut estima date epidemiologice concrete cu privire la incidența și prevalența fibrozei retroperitoneale idiopatice în țara noastră, în principal datorită designului uni-centric al studiului, însă oferim datele obținute cu speranța că cercetările viitoare din alte centre vor putea conduce la niște estimări realiste cu privire la populația noastră.

Vârsta medie la diagnostic în eșantionul de studiu a fost de 54,8 ani, cu un raport de 2,2:1 B/F. Am remarcat, în studiul nostru, o tendință de apariție a **FRI** la vârste mai înaintate la sexul feminin în comparație cu sexul masculin, raportat la valorile mediane ale vârstei la diagnostic, cu extreme de vârstă mai largi în cazul bărbaților.

Tabloul clinic la prezentare este nespecific, principalele acuze fiind durerea lombară sau abdominală, simptome constituționale, febra, constipația, simptomele urinare sau hipertensiunea arterială. De remarcat este observația că 3 pacienți din cei 16 au avut anuria ca primă manifestare la momentul diagnostic. Durata relativă a simptomelor de la debut până la momentul diagnosticului a fost, în medie, de 6,5 luni.

Principală afecțiune coexistentă a fost hipertensiunea arterială, urmată de obezitate și diabet zaharat. Fumatul, în prezent sau în istoric, a fost înregistrat la 62,5% din pacienți.

Dintre factorii de risc cunoscuți pentru **FRI**, am identificat folosirea de medicație din clasa beta-blocantelor la 3 pacienți, 3 paciente au avut histerectomie totală cu anexectomie bilaterală în antecedentele chirurgicale, în vreme ce o pacientă a avut o formă de tiroidită autoimună în istoric, apreciată ca fiind în remisie la înrolare și ulterior pe durata studiului.

Probele de laborator nu au specificitate pentru diagnostic, markerii inflamatori PCR și VSH fiind elevați în aproximativ 50% din cazurile studiate. Ținând cont de tratamentul eminamente chirurgical aplicat în cazul pacienților noștri și de slaba specificitate a acestora la momentul diagnostic, nu i-am luat în considerare în urmărirea postoperatorie a cazurilor. Cu toate acestea, îi considerăm utili la diagnostic, unde valorile lor ridicate pot orienta diagnosticul către o boală cu substrat inflamator, mai degrabă decât neoplazic, având în vedere toate aspectele de diagnostic diferențial deja prezentate.

În ceea ce privește alți biomarkeri cum ar fi ANA sau factorul reumatoid, precum și alți markeri tumorali, ținând cont de numărul mic de pacienți incluși și de datele limitate, nu putem face afirmații relevante în ceea ce privește posibila asociere a **FRI** cu alte patologii autoimune în eșantionul nostru.

Uremia în diverse grade a fost aproape regulă la diagnostic, aproximativ 90% dintre pacienți prezentând insuficiență renală, cu o valoare medie a creatininei de 5,04 mg/dL, marker fidel de cuantificare a funcției renale, pe care l-am folosit ca parametru de estimare a rezultatelor tratamentului, acesta nefiind însă un marker de monitorizare a evoluției maladiei în sine. Comparând rezultatele noastre cu datele publicate de alți autori am observat, în cazul eșantionului nostru, o tendință de diagnostic în faze mai avansate de uremie.

Având în vedere datele nespecifice ale tabloului clinic și de laborator, apreciem că orientarea diagnostică în cazul **FRI** este bazată pe un grad ridicat de probabilitate clinică, de aceea cunoașterea tuturor acestor aspecte este de mare importanță pentru clinician. Un rol cardinal în economia diagnosticului este jucat de imagistica de înaltă performanță, în speța evaluarea CT sau RMN.

Afectarea renală tradusă prin ureterohidronefroză a fost prezentă la toate cele 29 de unități renale la nivel global, și bilaterală în toate cazurile (81,3%), cu mențiunea că două cazuri au avut rinichi unic chirurgical la diagnostic și a unui pacient care a prezentat un debut cu afectare unilaterală atipică. Am remarcat o tendință globală de dilatație moderată a unităților renale afectate, cu UHN de gradul II predominantă, la 21/29 (72,4%) din cazuri.

Toți pacienții incluși au prezentat la diagnostic aspecte imagistice sugestive pentru **FRI**, respectiv prezența unei mase retroperitoneale pseudotumorale care manșona aorta la nivel lombar inferior, cu sau fără implicarea venei cave inferioare, sau a marilor vase iliace, cu înglobarea ureterelor ce apăreau ”atrase” medial în procesul fibros, cu grade variabile de obstrucție și hidronefroză secundară, cu excepția unui singur caz cu totul și cu totul aparte, la care afectarea inițială a fost unilaterală, caz care a fost prezentat în detaliu și publicat într-unul dintre articolele prezente în capitolul ANEXE.

Având în vedere toate aspectele discutate, cu precădere cele de diagnostic diferențial imagistic, la ora actuală evaluarea imagistică de primă linie pe care o recomandăm în diagnosticul și urmărirea **FRI** este tomografia computerizată cu sau fără substanță de contrast, urmată sau însoțită în cazurile echivoce de evaluarea prin RMN, adaptându-ne desigur la practica medicală din țara noastră.

Ecografia este de asemenea o investigație de mare folos, mai ales din punct de vedere al accesibilității metodei, însă strict în ceea ce privește aprecierea hidronefrozei, luând în calcul toate limitările metodei.

În ceea ce privește diagnosticul pozitiv, din rezultatele obținute dar și după analiza exhaustivă a publicațiilor pe această temă, apreciem că diagnosticul **FRI** trebuie stabilit numai pe baza analizei histopatologice a biopsiilor prelevate din țesutul fibros retroperitoneal. În ceea ce privește numărul și sediul biopsiilor, în cazul eșantionului nostru, am prelevat un număr mediu de 4 fragmente de biopsie, din masa fibroasă situată anterior de aortă și de la nivelul bifurcației aortice sau a vaselor iliace, prin biopsie chirurgicală deschisă, sau o dată cu ureteroliza chirurgicală. În 15/16 cazuri, rezultatul histopatologic a fost inechivoc, un singur caz fiind interpretat inițial ca limfom malign, etiologia benignă fiind demonstrată prin imunohistochimie. Biopsiile prelevate au fost de dimensiuni și profunzime suficientă pentru un examen histopatologic de bună calitate, avantaj important care decurge firesc din abordul deschis chirurgical.

De aceea, în opinia noastră, cu condiția obținerii unor specimene de biopsie corespunzătoare, analiza histopatologică la microscopul clasic, folosind magnificație și colorații uzuale, este suficientă și obligatorie pentru stabilirea diagnosticului pozitiv de **FRI**, imunohistochimia fiind rezervată în principal cazurilor echivoce, mai ales când se ridică suspiciunea unui neoplasm.

Unul dintre parametrii folosiți în studiu a fost aprecierea dimensiunilor masei fibroase retroperitoneale, prin măsurarea diametrului cranio-caudal și a celui lateral pe reconstrucții multiplanare ale achizițiilor imagistice CT sau RMN. Am observat astfel o tendință de

diminuare semnificativă a diametrelor plăcii de **FRI** în eşantionul studiat pe perioada celor 24 de luni de urmărire imagistică, având în vedere că tratamentul principal a fost chirurgical, indiferent dacă pacienţii au primit şi tratament medicamentos complementar, ceea ce aduce date cu privire la evoluţia naturală a plăcii fibrotice. Decurge de aici necesitatea urmăririi cazurilor pe durate mai mari de timp pentru a putea defini nişte concluzii mai clare în această privinţă.

Din analiza statistică, sub rezerva limitărilor impuse de volumul mic al eşantionului, am stabilit o posibilă corelaţie inversă între vârsta la diagnostic şi diametrul lateral al plăcii fibroase. Acesta se traduce prin tendinţa unei plăci fibroase cu diametru lateral mai mare la pacienţi mai tineri. De asemenea, diametrul lateral al plăcii pare să se coreleze cu valorile iniţiale ale creatininei, însă în mod direct, de unde putem deduce că la valori mari ale creatininei iniţiale corespunde un diametru lateral mai mare al plăcii de **FRI**. Totuşi, valoarea de semnificaţie statistică de corelaţie a acestor variabile se află la limita regiunii critice, de aceea recomandăm testarea acestor corelaţii în studii viitoare de volum mai mare.

De asemenea, din analiza datelor a rezultat o asociere între lungimile mai mari de ureter stenoizat prin compresie extrinsecă şi gradele mai înalte de hidronefroză cu semnificaţie statistică, în condiţiile în care nu s-a constatat nici o asociere statistic semnificativă între lungimea zonei de ureter stenoizat şi dimensiunile plăcii fibroase. Acest lucru se explică cel mai probabil prin mecanismul teoretizat şi de alţi autori al obstrucţiei ureterale, care este mai degrabă unul funcţional, de inhibare a peristalticii fiziologice a ureterului, decât unul de natură pur mecanică.

Dintre modalităţile de drenaj urinar minim invaziv am optat majoritar în favoarea drenajului urinar intern cu sonde double J, însă şi nefrostomia percutană a fost folosită cu succes în anumite cazuri, cele două metode fiind folosite şi complementar. Principala complicaţie a drenajului urinar intern a fost pielonefrita de reflux, care a survenit în 40% din cazuri.

Tratamentul definitiv al pacienţilor din studiul nostru a fost chirurgical, în cele 15/16 cazuri tratate practicându-se ureteroliză chirurgicală deschisă, cu intraperitonealizarea ureterală şi manşonarea ureterelor cu segmente de mare epiploon, acolo unde aceste artificii au fost posibile din punct de vedere tehnic sau anatomic. Astfel, intraperitonealizarea ureterală a fost efectuată în 3/15 cazuri, în vreme ce manşonarea cu epiploon s-a realizat cu succes în 14/15 cazuri.

Rata de succes a tratamentului chirurgical a fost de 93,3%, un caz fiind declarat eşec chirurgical, şi ulterior, după corticoterapie şi recurenţă, soldată cu drenaj urinar intern permanent, un eşec terapeutic.

În urma tratamentului chirurgical nu am înregistrat complicaţii semnificative.

Durata medie până la suprimarea drenajului urinar intern postoperator a fost de 6,6 săptămâni.

Trebuie totuși subliniat faptul că deși nu s-au înregistrat incidente majore, ureteroliza chirurgicală este o procedură cu grad mare de dificultate, în unele cazuri procesul fibrotic fiind extrem de intens, cu riscul potențial de leziuni severe ale structurilor de vecinătate, cu precădere a marilor vase. De aceea, apreciem că tratamentul chirurgical al **FRI** trebuie efectuat de către echipe chirurgicale cu experiență, în centre medicale mari, unde există posibilitatea formării unor echipe chirurgicale ce pot uneori să includă chirurghi vasculari sau de chirurgie generală, pentru a putea rezolva rapid și eficient și posibilele incidente intraoperatorii.

Din experiența studiului prezentat, dar și din experiența în chirurgia urologică laparoscopică pe care am acumulat-o în Centrul nostru în ultimele două decade, putem aprecia că ureteroliza laparoscopică poate fi o opțiune fezabilă de tratament, în mâini experimentate și numai în cazuri supra selecționate, pe criterii clare, și mai ales cu un proces fibrotic retroperitoneal mai puțin extensiv, stabilit prin evaluările paraclinice preoperatorii.

Referitor la recuperarea funcției renale postoperator, din analiza statistică a eșantionului studiat a rezultat că în urma tratamentului chirurgical, după 3 luni de la tratament, valorile creatininei s-au normalizat și au rămas perfect stabile la nivelul întregului eșantion pe toată perioada de urmărire.

În ceea ce privește tratamentul medicamentos complementar, atitudinea noastră a fost de a administra corticoterapie în mod adjuvant în cazul eșecului tratamentului chirurgical.

Astfel, am administrat corticoterapie în 3 cazuri dintre cele 16 tratate, dintre care unul singur a fost considerat un succes terapeutic, tratamentul fiind introdus după recurența obstrucției survenită postoperator, pacientul respectiv fiind și în prezent sub tratament corticoterapic în doză de întreținere.

Protocolul de urmărire din studiul nostru a avut o durată minimă de 24 de luni, ulterior anumite cazuri au ieșit din protocolul de urmărire, altele au fost urmărite periodic, dar nesistematizat, până la sfârșitul perioadei de studiu.

Trebuie menționat aici cazul atipic pe care l-am tratat în cadrul studiului, cu afectare inițială unilaterală, care a prezentat recurența bolii pe partea opusă după un interval ”liber” de boală de 8 ani, ceea ce ne determină să afirmăm că urmărirea pacienților cu **FRI** trebuie făcută pe perioade mari de timp, poate chiar pe întreaga durată de viață a acestora în anumite situații.

Astfel, având în vedere rezultatele obținute, conchidem că managementul optim al fibrozei retroperitoneale idiopatice trebuie să fie unul multimodal, care să implice o bună colaborare între specialitățile medicale implicate. Această patologie nu poate fi tratată

optimal decât în centre medicale terțiare, cu nivel academic ridicat și posibilități de abordare multidisciplinară.