Retroperitoneální fibróza

MUDr. Ján Švihra, MUDr. Vladimír Študent jr., doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Urologická klinika FN Olomouc

Retroperitoneální fibróza je vzácné chronické zápalové ochorenie. Kvôli typickým príznakom obštrukcie močovodov má urológia hlavnú úlohu v jej diagnóze a liečbe. Asi 1/3 prípadov sprevádza iné choroby, zvyšok prípadov sú idiopatickej etiológie a označujú sa ako morbus Ormond. Najväčší prínos v diagnostike má CT a histologické vyšetrenie tkaniva. Kvôli malému počtu pacientov nie sú dostatočné dáta o efekte terapie ani o zhodnotení úspešnosti liečby. Neustále sa skúma efekt nových liekov prípadne ich kombinácii, okrem tradičných operačných techník sa skúšajú nové chirurgické postupy ako napríklad robotická operatíva a autotransplantácia obličiek. Vhodnou sa zdá kombinácia operačnej liečby a farmakoterapie.

Kľúčová slova: retroperitoneálna fibróza, morbus Ormond, liečba.

Retroperitoneal fibrosis

Retroperitoneal fibrosis is a rare chronic inflammatory disease. Urologist have major role in it's diagnosis and treatment because of typical symptoms of obstruction of ureters. Around 1/3 of cases follows various diseases. The rest of cases has idiopathic etiology and is called Ormond's disease. The biggest contribution to diagnosis has CT scan and histological examination of bioptic material. Because of rarity of disease there are not enough data on effects or assessment of therapy. There is constant search of new drugs and their combination. New invasive procedures like robotic-assisted surgery and autotransplantation of kidney also appear. The combination of surgical therapy and pharmacological therapy seems suitable.

Key words: retroperitoneal fibrosis, Ormond's disease, treatment.

Etiológia a epidemiológia

Retroperitoneálna fibróza je vzácné chronické zápalové ochorenie vyskytujúce sa v oblasti retroperitonea. Asi 2/3 prípadov sú idiopatického pôvodu (1), pre ktoré je zvlášť vyhradený termín morbus Ormond, aj keď ho ako prvý v roku 1905 popísal Albarran. Až Ormond v roku 1948 popísal niekoľko prípadov a ochorenie sa stalo rozpoznávanou jednotkou. Choroba sa nazývala aj ako periureteritis fibrosa, chronická periureteritída, periureteritis plastica, sklerozujúci retroperitoneálny granulom či fibrózna retroperitonitída. V šesťdesiatych rokoch sa zaužíval termín retroperitoneálna fibróza. Incidencia tejto pomerne vzácnkej choroby je podľa fínskej štúdie odhadovaná na 0,1 na 100 000 osobo-rokov a prevalencia je 1,4 na 100 000 (2). Holandská štúdia prišla s údajmi

o ročnej incidencii vo výške 1,3 na 100 000 obyvateľov (3). Idiopatická choroba sa najčastejšie objavuje vo veku 40 až 60 rokov a zdá sa, že častejšie u mužov. Vznik retroperitoneálnej fibrózy ale môže byť spojený s užívaním špecifických liekov či s ďalšími chorobami. Jedna štúdia uviedla, že chronická periaortitída zahŕňajúca idiopatickú retroperitoneálnu fibrózu, má vzťah s alelou HLA-DRB1 03 (4). Zrejmo sa zdá byť súvislosť medzi fibrózou a expozíciou azbestu, chronickou zápalovou aneurysmou abdominálnej aorty a periaortitídou. Autoimunitný proces asociovaný s chorobou je označovaný ako IgG4-asociovaná multifokálna systémová fibroskleróza (5). Medzi lieky, ktorých užívanie môže súvisieť s rozvojom retroperitoneálnej fibrózy, patria beta-blokátory, metyldopa, hydralazín, bromokriptín, metysergid a ďalšie

námeľové alkaloidy (kyselina lysergová, LSD). Boli popísané aj prípady po užití monoklonálnych protilátok proti TNF- α (6, 7).

Na rozvoji sekundárnej fibrózy sa môžu podieľať infekcie, napr. TBC, histoplazmóza a aktinomykóza, paraaortálne infiltráty môžu vznikať pôsobením patogénov, napr. staphylococcus aureus, vírus hepatitídy či salmonella (8). Retroperitoneálnu fibrózu môžu sprevádzať aj malígne ochorenia – napríklad lymfómy, sarkómy či karcinoidové tumory. V neposlednom rade môžeme nájsť súvis s úrazmi a iatrogennými zákrokmi v oblasti retroperitonea, akými sú únik moču pri ureteroskopii, rekonštrukcia aneurysmy aorty alebo retroperitoneálna lymfadenektómia a tiež radiačná terapia pre testikulárny seminóm či rakovinu pankreasu alebo hrubého čreva (9).

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ján Švihra, jsvihra@gmail.com

Urologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Urol. praxi, 2016; 17(1): 14–16

Článok prijat redakci: 23. 11. 2015

Článok prijat k publikaci: 29. 11. 2015

Patogenéza

Patogenéza ochorenia nie je objasnená. U fibrózy spôsobenej námeľovými alkaloidmi sa uvažuje o ich kompetitívnej inhibícii serotonínových receptorov, ktorá vedie k zvýšeniu hladín serotonínu, čo môže viesť k fibróze (10). Námeľové alkaloidy môžu tiež fungovať ako haptény a podnecovať imunitnú odpoveď. Ateroskleróza môže viesť k retroperitoneálnej fibróze cestou ceroidu, čo je komplexný polymér zložený z lipidov a bielkovín, ktorý sa nachádza v aterosklerotických plátoch, prestupuje cez stenu aorty a správa sa ako antigén zahajujúci autoimunitný proces (11). Taktiež existuje hypotéza o systémovej autoimunitnej vaskulitíde, ktorá zahŕňa malé a stredné cievy v retroperitoneu (12). Retroperitoneálnu fibrózu všeobecne spôsobuje zápalový proces v oblasti retroperitonea vedúci k desmoplastickej fibrotickej reakcii. Typický makroskopický obraz retroperitoneálnej fibrózy zahŕňa biely tvrdý plak rôznej hrúbky, ktorý sa nachádza v oblasti štvrtého a piateho lumbálneho stavca. Ten postupne obaľuje a deformuje štruktúry v retroperitoneu, napr. močovody. Fibrotický proces ťahá močovody, čo spôsobuje extraluminálnu ureterálnu obštrukciu, ktorá je typickým príznakom ochorenia. Medzi ďalšie komplikácie patria obštrukcie tenkého a hrubého čreva, prípadne tiež žlčových ciest (13, 14). Histologické vyšetrenie ukáže okrsy kolagénu so zónami nešpecifického chronického zápalu, ktoré zahŕňajú makrofágy, lymfocyty, plazmatické bunky a eozinofily. Ako sa choroba vyvíja v čase, nález fibrózy čoraz väčšími domiňuje nad zápalovou zložkou.

Diagnostika

Obštrukcia močovodov s renálnou insuficienciou rôzneho stupňa je najskorším a najbežnejším príznakom ochorenia. Hypertenzia býva prítomná asi u polovice pacientov. Pri vyšetrovaní pacienti často opisujú tupú, zle lokalizovateľnú bolesť v oblasti chrbta, ktorá vyžaruje do bokov, podbruška a skrota. Pacient môže mať teploty, edémy dolných končatín, hydrokélu až ascites. Vyskytnúť sa môže ikterus, flebitída, hlboká žilná trombóza ako aj hematuria a zvýšená frekvencia močenia. Okrem toho bývajú prítomné nešpecifické príznaky ako strata hmotnosti, nauzea, zvracanie či malátnosť. Vyšetrenie krvi ukáže zvýšené hodnoty sedimentácie erytrocytov, rastie aj CRP a hodnoty urey a kreatinínu. Alkalická fosfatáza

bola označená ako marker ochorenia (15). V krvi môže byť normocytárna normochrómna anémia a antinukleárne protilátky. Elektroforéza plazmy môže ukázať polyklonálnu hypergamaglobulinémiu. Nápomocným zobrazovacím vyšetrením je ultrasonografia obličiek, ktorá ukáže dilatáciu kalichopanvičkového systému spôsobenú obštrukciou močovodov. Najviac sa uplatní CT brucha, ktoré je vhodné pre diagnostiku a zhodnotenie liečby. Nález väčšinou hovorí o paraspínálnej nepravidelnej retroperitoneálnej mase izodenznej k okolitému svalstvu (16). Tá býva centrovaná na úrovni štvrtého a piateho lumbálneho stavca a šíri sa do panvy, výnimočne do mezenteria. Zahŕňa močovody a v niektorých prípadoch aj bránicu, čo spôsobuje fibrózu mediastinitídy. Ďalšími možnými vyšetreniami sú intravenózne urografia, retrográdna pyelografia, magnetická rezonancia či PET. Definitívne ochorenie potvrdí až histologické vyšetrenie biopsovaného materiálu. Prírodzene, otvorená biopsia je asociovaná s väčšou mierou rizika, preto sa volí laparoskopická cesta. Ďalším spôsobom získania materiálu na vyšetrenie je odobratie vzorku počas chirurgickej liečby ochorenia. V prípade, že biopsiou sa nedokáže ochorenie, stále ho nemôžeme vylúčiť. Na mieste je potom rozsiahlejšia operatíva ako aj hľadanie skrytých malignít (17, 18).

Liečba

Pri rozhodovaní o terapii volíme medzi farmakoterapiou a chirurgickou liečbou. Cieľom liečby je zastaviť progresiu ochorenia, zmierniť pacientovi symptómy a zaistiť prevenciu ďalšieho rozvoja choroby. Ak retroperitoneálna fibróza vznikla sekundárne ako následok iného ochorenia, liečba je v prvom rade zameraná na toto ochorenie. Veľkú opatrnosť vyžaduje odlíšenie infekčnej príčiny od iných príčin retroperitoneálnej fibrózy, keďže vo farmakoterapii fibrózy používame imunosupresívnu liečbu. Použitie liekov má zmysel predovšetkým v tlmení zápalovej aktivity. Operačná terapia rieši vzniknutú fibrózu spoločne s jej následkami. Farmakoterapia má okrem toho zmysel aj po predchádzajúcej chirurgickej liečbe, a to v prevencii ďalšieho rozvoja ochorenia.

Farmakoterapia

Cieľom farmakoterapie je zachovať renálne funkcie, zmierniť pacientovi symptómy a zabrániť ďalšej progresii ochorenia. Kortikosteroidová liečba stále ostáva najčastejšou voľbou – samot-

ná alebo v kombinácii s ďalšími liekmi potlačujúci imunitné reakcie. Takými sú azatioprin, mykofenolát mofetil, tamoxifén, cyklofosfamid či cyklosporín. Najviac sa používa prednisonol v dávke 40–60 mg/deň 2–3 mesiace postupne znižovaný na 10 mg/deň s postupným vysadením po 1–2 rokoch liečby.

V štúdiu 147 pacientov došlo k zlepšeniu stavu 83 % prípadov, pričom k recidíve po ukončení liečby došlo v 16 % prípadov (19). Podobné výsledky ukázala staršia štúdia, v ktorej sa podával metylprednisonol 1 g/deň intravenózne počas 3 dní v kombinácii s azatioprinom (20). Liečba tamoxifénom samotným má relaps až v 50 % prípadov (21), vhodnejšou sa zdá byť kombinovaná liečba s kortikosteroidmi.

Veľmi zaujímavú štúdiu uskutočnili Moroni a kol. v roku 2006. Dlhodobu sledovali vzorku 17 pacientov s idiopatickou retroperitoneálnou fibrózou a rozdelili ju do 3 skupín. Prvá skupina dostávala kortikosteroidy a podstúpila chirurgickú liečbu, druhá skupina užívala kombinovane kortikosteroidy s azatioprinom a tretia skupina podstúpila chirurgickú liečbu s užívaním tamoxifénu. Prvá aj druhá skupina reagovala pozitívne na liečbu v 100 % prípadov, tretia skupina v 83 % prípadov. Recidíva v prvej skupine dosiahla 40 %, v druhej skupine 16 % a v tretej skupine 0 % (22).

Mykofenolát mofetil bol preskúmaný v štúdiu v roku 2008. Pacienti dostávali 2 g/deň v kombinácii s prednisonom 1 mg/kg. Všetci pacienti reagovali pozitívne na liečbu behom 6 mesiacov od jej začiatku. Kortikosteroidy prestali užívať priemerne po 7 mesiacoch a mykofenolát mofetil po 27 mesiacoch. Počas priemernej doby štúdie, ktorá trvala 55 mesiacov, nebola zaznamenaná žiadna recidíva (23).

V prípade zlyhania kortikosteroidovej liečby bol skúšaný v inej štúdiu aj samostatne podaný cyklosporín v dávke 5 mg/kg (24). V súčasnosti sa skúmajú ďalšie alternatívy ku kortikosteroidovej terapii, akými sú napríklad inhibítory TNF-alfa a anti-CD20 (25, 26). Použitie progesterónu a medoxyprogesterónu acetátu (inhibuje proliferáciu fibroblastov) tiež prináša dobré výsledky (27, 28). Zdá sa, že farmakoterapia sama o sebe nedokáže vyliečiť retroperitoneálnu fibrózu a kombinácia s chirurgickou liečbou sa javí ako prospešná.

Chirurgická liečba

Podľa súčasných vedeckých poznatkov (29, 30) sa chirurgická terapia odporúča v prípadoch

nereagujících na farmakoterapii, případně u těžké obstrukce močovodů. Počas předoperačního období může být obstrukce zvládnutá intubací močovodu pomocí ureterálního stentu. U starších pacientů a těch, kteří nemohou podstoupit operaci, je vhodné ponechat stent dlouhodobě. Princip operace pozostává z ureterolýzy. Je to výkon, při kterém se odstraněním fibrotického tkaniva uvolní močovod. Ten se následně transponuje intraperitoneálně a případně se může obalit omentem. S rozvojem miniinvasivních operačních technik se aj při tomto zákroku začal uplatňovat laparoskopický přístup. Konečný úspěch léčby sice nie je v porovnaní s otvorenou operatívou lepší – ostáva okolo 90% – no lapa-

roskopická technika skracuje dobu hospitalizácie a rekonvalescencie (31, 32, 33, 34). V súčasnosti nastáva rozvoj ďalších, nových techník. Medzi ne patrí napr. roboticky asistovaná ureterolýza, bandáž močovodů Gore-Texom, autotransplantácia obličky alebo endoskopické techniky, napr. perkutánná balónková dilatácia (35).

Záver

Retroperitoneálna fibróza je vzácné chronické zápalové ochorenie a prejavuje sa obštrukciou močovodů s hroziacimi obličkovými komplikáciami. Asi 1/3 prípadů vzniká sekundárne na podklade inej choroby, zvyšok prípadů je idiopatickej etiologie a označuje sa ako

morbus Ormond. V diagnostike sa najviac uplatňuje kombinácia zhodnotenia stavu pacienta s ultrazvukovým a CT vyšetrením, definitívne slovo má biopsia s histologickým vyšetrením. Liečba je stále predmetom výskumu – kvôli malému počtu pacientů nie sú dostatočné údaje o efekte terapie a zhodnotení úspešnosti liečby. Neustále sa skúma efekt nových liekov prípadne ich kombinácii, okrem tradičných operačných techník sa skúšajú nové chirurgické postupy ako robotická operácia a autotransplantácia obličiek. Vhodnou sa zdá kombinácia operačnej liečby a farmakoterapie.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATÚRA

1. Cronin CG, Lohan DG, Blake MA, Roche C, McCarthy P, Murphy JM. Retroperitoneal fibrosis: a review of clinical features and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 191(2): 423.
2. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, Honkanen E, Metsärinne K, Saha H, Uitti J, Roto P. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet.* 2004; 363(9419): 1422.
3. van Bommel EF, Jansen I, Hendriks TR, Aarnoudse AL. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore).* 2009; 88(4): 193.
4. Martorana D, Vaglio A, Greco P, Zanetti A, Moroni G, Salvarani C, Savi M, Buzio C, Neri TM. Chronic periaortitis and HLA-DRB1*03: another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Rheum.* 2006; 55(1): 126.
5. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 1203–1210.
6. Couderc M, Mathieu S, Dubost JJ, Soubrier M. Retroperitoneal fibrosis during etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2012; 40: 1931–1933.
7. Průcha M, Kolombo I, Štádl P. Ormond's Disease – IgG4-related Disease. *Prague Medical Report.* 2015; 116(3): 181–192.
8. Cartery C, Astudillo L, Deelchand A, Moskovitch G, Sailer L, Bossavy JP, Arlet P. Abdominal infectious aortitis caused by *Streptococcus pneumoniae*: a case report and literature review. *Ann. Vasc. Surg.* 2011; 25; 266.e9–266.e16.
9. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006; 367: 241–251.
10. Scott J, Foster R, Moore A. Retroperitoneal fibrosis and nonmalignant ileal carcinoid. *J Urol* 1987; 138: 1435.
11. Parums DV, Brown DL, Mitchinson MJ. Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 383–387.
12. Vaglio A, Corradi D, Manenti L, et al. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med* 2003; 114: 44–62.

13. Aziz F, Conjeevaram S, Phan T. Retroperitoneal fibrosis: a rare cause of both ureteral and small bowel obstruction. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7061–7063.
14. Dejacó C, Ferenci P, Schober E, Kaserer K, Fugger R, Novacek G, et al. Stenosis of the common bile duct due to Ormond's disease: case report and review of the literature. *J Hepatol* 1999; 31: 156–159.
15. Barrison IG, Walker JG, Jones C, Snell ME. Idiopathic retroperitoneal fibrosis—is serum alkaline phosphatase a marker of disease activity? *Postgrad Med J.* 1988; 64(749): 239–241.
16. George V, Tammisetti V, Surabhi V, Shanbhogue A. Chronic fibrosing conditions in abdominal imaging. *Radiographics.* 2013; 33(4): 1053–1080.
17. Dash R, Liu K, Sheafor D, Dodd L. Fine-needle aspiration findings in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Diagn Cytopathol.* 1999; 21(1): 22–26.
18. Zuidema GD. The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. *Surgery.* 1977; 81(3): 250–257.
19. Van Bommel E. Retroperitoneal fibrosis. *Neth J Med.* 2002; 60(6): 231–242.
20. Harreby M, Bilde T, Helin P, Meyhoff H, Vinterberg H, Nielsen V. Retroperitoneal fibrosis treated with methylprednisolone pulse and disease-modifying antirheumatic drugs. *Scand J Urol Nephrol.* 1994; 28(3): 237–242.
21. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, Maggiore U, Ferretti S, Cobelli R, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378(9788): 338–346.
22. Moroni G, Gallelli B, Banfi G, Sandri S, Messa P, Ponticelli C. Long-term outcome of idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with surgical and/or medical approaches. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(9): 2485–2490. Epub 2006 May 15.
23. Adler S, Lodermeier S, Gaa J, Heemann U. Successful mycophenolate mofetil therapy in nine patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(10): 1535–1538.

24. Marzano A, Trapani A, Leone N, Actis G, Rizzetto M. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60(4): 427–428.
25. Kaipainen-Seppanen O, Jantunen E, Kuusisto J, Marin S. Retroperitoneal fibrosis with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Rheumatol.* 1996; 23(4): 779–781.
26. McDougal WS, MacDonell RC. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis by immunosuppression. *J Urol.* 1991; 145(1): 112–114.
27. Barnhill D, Hoskins W, Burke T, et al. The treatment of retroperitoneal fibromatosis with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol.* 1987; 70(3 Pt 2): 502–504.
28. Comini Andrada E, Hoschoian JC, Anton E, Lanari A. Growth inhibition of fibroblasts by progesterone and medroxyprogesterone in vitro. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1985; 76(2): 97–100.
29. Monev S. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prompt diagnosis preserves organ function. *Cleve Clin J Med.* 2002; 69(2): 160–166.
30. Srinivasan A, Richstone L, Permpongkosol S, Kavoussi L. Comparison of laparoscopic with open approach for ureterolysis in patients with retroperitoneal fibrosis. *J Urol.* 2008; 179(5): 1875–1878.
31. Kavoussi LR, Clayman RV, Brunt LM, Soper NJ. Laparoscopic ureterolysis. *J Urol.* 1992 Feb; 147(2): 426–429.
32. Matsuda T, Arai Y, Muguruma K, et al. Laparoscopic ureterolysis for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur Urol.* 1994; 26(4): 286–290.
33. Fugita OE, Jarrett TW, Kavoussi P, Kavoussi LR. Laparoscopic treatment of retroperitoneal fibrosis. *J Endourol.* 2002; 16(8): 571–574.
34. Styn NR, Frauman S, Faerber GJ, Wolf JS Jr. University of Michigan surgical experience with ureterolysis for retroperitoneal fibrosis: a comparison of laparoscopic and open surgical approaches. *Urology.* 2011; 77(2): 339–343.
35. Slavis SA, Wilson RW, Jones RJ, Swift C. Long-term results of permanent indwelling wallstents for benign mid-ureteral strictures. *J Endourol.* 2000; 14(7): 577–581.