

Idiopathiás retroperitonealis fibrosis

Buktatók és kihívások – két kórlefolyás tapasztalatai

Székely Hajnal dr.^{1*} ■ Hagymási Krisztina dr.^{1*}

Sápi Zoltán dr.² ■ Hartmann Erika dr.³

Mihály Emese dr.¹ ■ Múzes Györgyi dr.¹ ■ Tulassay Zsolt dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

¹II. Belgyógyászati Klinika, ²I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,

³Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

A retroperitonealis fibrosis a retroperitoneum idült, nem specifikus gyulladása; az esetek 75%-ában idiopathiás. Fibrosis jellemzi, amely valószínűleg autoimmun gyulladást követően alakul ki. A kiváltó tényező nem ismert, de az atherosclerosis szerepét feltételezik. A jellegtelen klinikai tünetek, laboratóriumi eltérések miatt gyakran hosszú idő telik el a kórisméig, ezért sok esetben már szövődmények megjelenésével találkozunk. A gyógyszeres kezelés – a szövődmények sebészi vagy urológiai megoldását követően – az immunszuppresszív terápia. A kortikoszteroid a leggyakrabban alkalmazott készítmény, az optimális dózis és a kezelés időtartama nem teljesen egyértelmű. Kiújulás miatt az esetek többségében ismételt vagy a szteroiddózis csökkentését lehetővé tevő kezelés szükséges. A kezelésre adott válasz megjóolására, a kortikoszteroidigény megítélésére vagy a betegség visszatérésének előrejelzésére alkalmas tényezők nem ismertek. A szerzők két beteg kórtörténetét ismertetik – bemutatva a kórisme megállapításának nehézségeit. Orv. Hetil., 2011, 152, 1818–1826.

Kulcsszavak: retroperitonealis fibrosis, atherosclerosis, immunszuppresszió

Idiopathic retroperitoneal fibrosis

Pitfalls and challenges – experience with two cases

Retroperitoneal fibrosis is the chronic, nonspecific inflammation of the retroperitoneum. About 75% of the cases are idiopathic. The pathomechanism of the disorder is not clearly defined. Autoimmune inflammation and secondary fibrosis are the main suspected mechanisms against an unknown factor possibly related to atherosclerosis. Symptoms and laboratory parameters are nonspecific which make the diagnosis difficult. At the time of the diagnosis complications are often present. After the urological and surgical management of the complications, the aim of the medical treatment is immunosuppression. Corticosteroids are usually used for treatment, although the optimal dosage and the duration of the treatment are not known. After therapy cessation relapse may occur, needing repeated steroid therapy or addition of steroid sparing drugs. Predicting factors for treatment response, corticosteroid demand or relapse are not known. Authors review the medical history of two patients with retroperitoneal fibrosis and discuss diagnostic difficulties of this disorder. Orv. Hetil., 2011, 152, 1818–1826.

Keywords: retroperitoneal fibrosis, atherosclerosis, immunosuppression

(Beérkezett: 2011. szeptember 13.; elfogadva: 2011. szeptember 27.)

*A két szerző egyenlő mértékben vett részt a közlemény elkészítésében.

Rövidítések

ANCA = antineutrophil citoplazma antitest; anti-dsDNS = kettős szálú DNS elleni antitest; CRP = C-reaktív protein; CT = komputertomográfia; DJ-stent = dupla J-stent; FDG-PET = 18-fluorodeoxiglükóz-pozitronemissziós tomográfia; GFR = glomeruláris filtrációs ráta; Hct = hematokrit; Hgb = hemoglobin; HLA = humán leukocita-antigén; IgG4 = immunoglobulin-G4; IL-10 = interleukin-10; IPRF = idiopathiás retroperitonealis fibrosis; LDL = alacsony denzitású lipoprotein; MCV = átlagos vörösvértest-térfogat; MR = mágneses magrezgésvizsgálat; PET-CT = pozitronemissziós tomográfia; RF = retroperitonealis fibrosis; TGF- β = transzformáló növekedési faktor- β ; UH = ultrahangvizsgálat; Vvt = vörösvértest; We = vörösvérsejt-süllyedés

A retroperitonealis fibrosis (RF) az aorta hasi szakaszát és az iliacalis ereket körülvevő kötőszövetes-gyulladásos szövetszaporulat, amely a retroperitoneumba terjedve befoghatja a szomszédos szerveket, elsősorban a húgyvezetéseket. Az esetek több mint kétharmada ismeretlen eredetű (idiopathiás, IPRF); kialakulásának pontos folyamata nem ismert. A klinikai tünetek nem fajlagosak, részben helyi, illetve általános tünetek jelentkezhetnek. A kórismében a képalkotó módszerek, elsősorban a komputertomográfia (CT) és a mágneses magrezgésvizsgálat (MRI) szerepe alapvető. A kórismezés arany standardja a szövettani feldolgozás, bár az IPRF szövettani jellemzői nem jól meghatározhatóak. Nem megszokott elhelyezkedés esetén a kórisméhez gyakran többszörös mintavétel szükséges lehet. A betegség kimenetele rendszerint jó, bár ha a betegséget késve ismerjük fel és kezeljük, súlyos szövődmények jelentkezésével – leggyakrabban végstádiumú veseelégtelenség – számolhatunk [1, 2, 3, 4].

Két beteg kórtörténetét ismertetjük – kiemelve a kórisme felállításának nehézségeit: betegeinknél a tünetek kezdete és a kórisme felállítása között több hónap telt el többszörös szövettani mintavétellel.

Első eset

Az 53 éves hypertóniás, epilepszia miatt kezelt (phenobarbital és valproinsav) férfi beteget 2009. februártól több alkalommal vizsgálták lázas állapot, bal alhasi fájdalom miatt. Laboratóriumi leletei közül a gyorsult süllyedést és a nagy CRP-szintet emelték ki. Hasi UH- és mellkas-röntgenvizsgálattal a panaszok, illetve láz okát nem találták. Hasi CT-vizsgálat patológiás nyirokcsomókat mutatott a kismedencében és retroperitonealisán a nagyerek mentén. A gyomor-bél rendszeri endoszkópos vizsgálatok nem voltak kórjelzőek.

2009. áprilisban jelentős testsúlycsökkenés, gyengeség, időszakosan jelentkező bal alhasi fájdalom, herefájdalom és az utóbbi időben tartóssá váló hőemelkedés/láz kivizsgálása céljából került klinikánkra. Laboratóriumi leleteiből a gyorsult süllyedés (140 mm/óra), nagy CRP-szint (222,5 mg/l, normális érték: 0,0–5,0), jel-

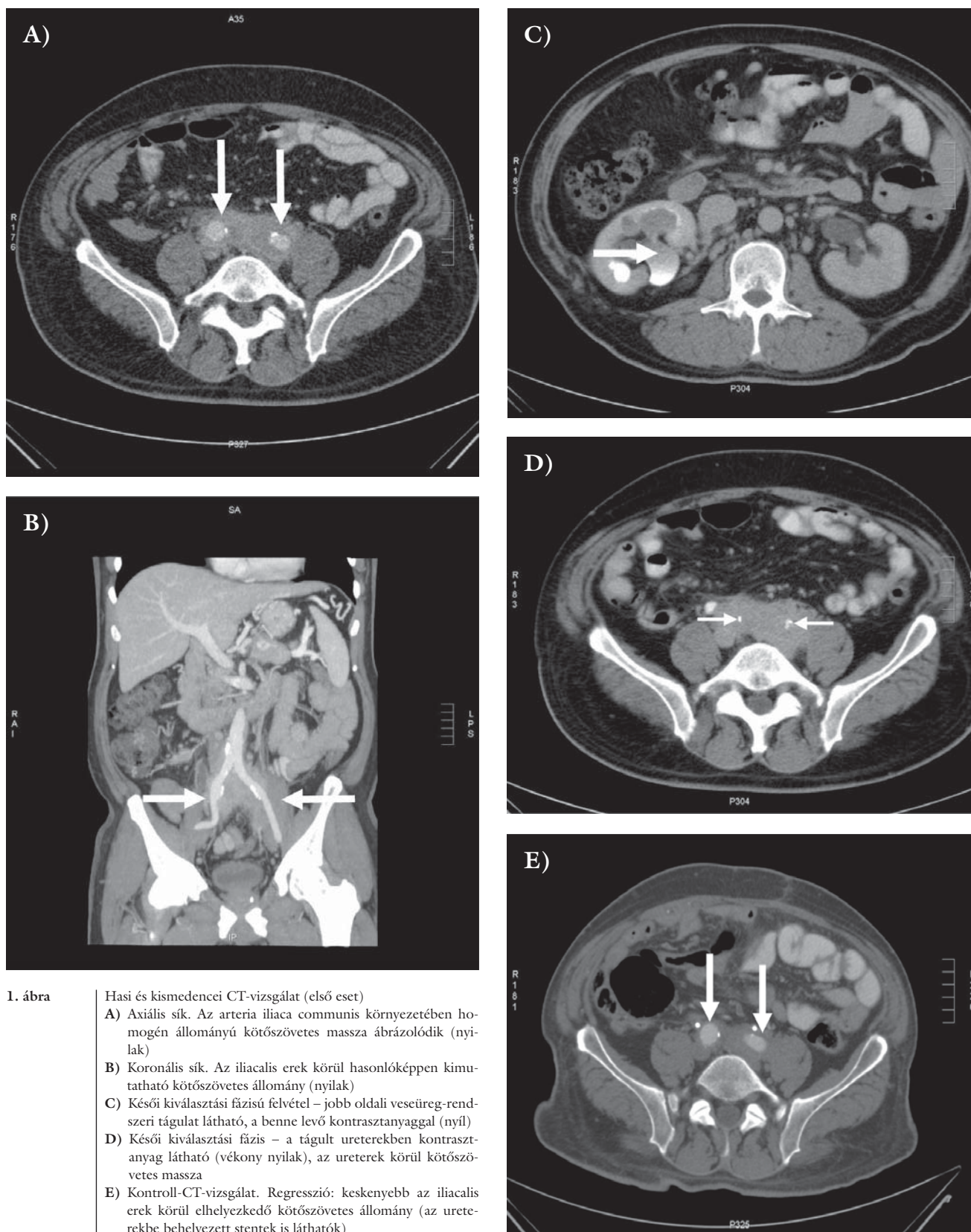
zett anaemia (vvt.-szám: 3,38 Tera/L, normális érték: 4,00–5,20; Hgb: 99 g/l, normális érték: 115–155; Htc: 0,29 l/l, normális érték: 0,35–0,45); MCV: 85,2 fl (normális érték: 80,0–101); kóros veseműködés (szérum karbamid-nitrogén: 8,2 mmol/l, normális érték: 2,5–8,00; szérumkreatinin: 146 μ mol/l, normális érték: 44–80; GFR: 44,5 ml/min/1,73 m², normális érték: >60) emelhetők ki. Hemokultúrából kórokozó nem tenyésztett ki. Részletes góckutatást végeztünk, ennek ismeretében célzott vizeletfertőtlenítés, idült epididymitis miatt nem szteroid gyulladásgátló és antibiotikus kezelés történt, és a fogászati góc eltávolításra került. Csontvelő-mintavétel idült betegséghez társuló vérszegénységet véleményezett, elsődleges vérképzőszervi betegség nem igazolódott. Képalkotó (hasi UH-) vizsgálat a bal vesében mérsékelt elfolyási akadályt, későbbi kontrollvizsgálat egyidejűleg jobb oldali pyelon-tágulatot is leírt, és felvetette retroperitonealis folyamat lehetőségét az a. mesenterica superior feletti 26×12 mm-es echószegény képlet formájában. Az elfolyási akadály miatt jobb oldali nephrostoma történt. A CT-vizsgálat a hasi aorta alsó szakaszán, illetve az attól distalisabb artériák körülbelül 4–5 cm hosszú szakaszán elmosódott szélű, inhomogén, körkörös denzitás formájában periaortitis jeleit találta (1. ábra). Mivel a vizsgálat a hasnyálmirigy testében térfoglalás gyanúját is felvetette, a szekunder kórforma lehetősége miatt a mesenterialis elváltozás, illetve a pancreaseltérés biopsziája történt, illetve diagnosztikus sebészi feltárás során nyirokcsomópakettet távolítottak el. A szövettani elemzés azonban nem pontosította a folyamat természetét és jellegét. A PET-CT retroperitonealis fibrosist véleményezett, a hasnyálmiriggyel összefüggésben látott térfoglalásról pontosabb véleményt nem adott. A hasnyálmirigyből történt ismételt mintavétel rosszindulatú folyamatot nem igazolt.

Urológiai ellenőrzés során a kiskökű veseüreg-rendszeri tágulat miatt kétoldali dupla J- (DJ) katéter felhelyezése történt, és a korábban képzett nephrostomát megszüntették.

2009. októberben az ismételt vizsgálatok alapján idiopathiás retroperitonealis fibrosist (Ormond-kór) kórisméztünk és indukciós kortikoszteroidkezelést kezdtünk (64 mg methylprednisolon). A kezelés a gyulladásos jelzők szintjét csökkentette, a beteg panaszai mérséklődtek. 2009. decemberben a kezelést immun-suppresszív készítménnyel egészítettük ki (75 mg azathioprin). 2010. decemberben történt UH-kontroll, amely a retroperitonealis fibrosis jeleként a köldök magasságában, az aorta ventralis részénél mutatott egy 3×18 mm-es echószegény területet. A klinikum és képalkotók alapján is re- misszió volt véleményezhető.

Második eset

Az 55 éves nőbetegnél 2010. januárban H1N1-oltással kapcsolatban elhúzódó felső légúti tünetek zajlottak és



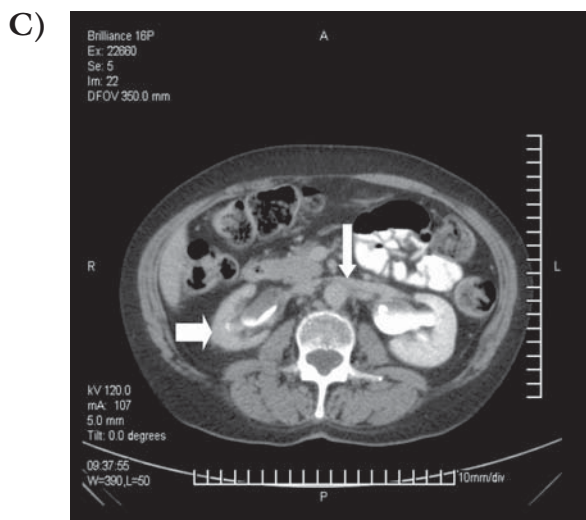
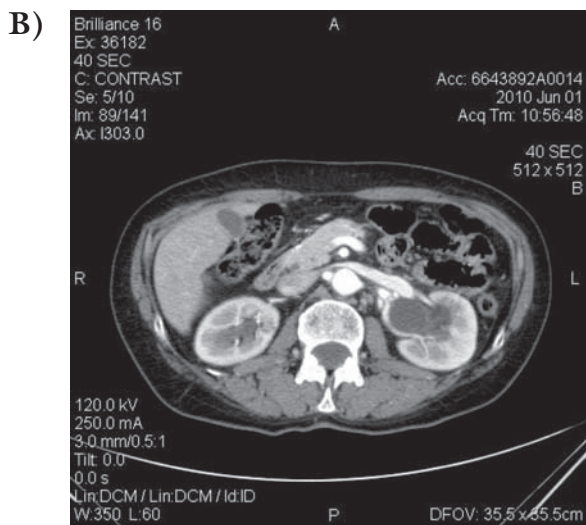
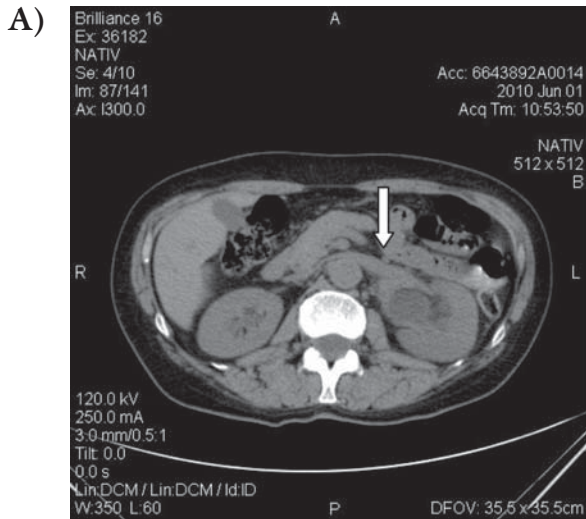
1. ábra

Hasi és kismedencei CT-vizsgálat (első eset)

- A) Axialis sík. Az arteria iliaca communis környezetében homogén állományú kötőszövetes massa ábrázolódik (nyílak)
- B) Koronális sík. Az iliacalis erek körül hasonlóképpen kimutatható kötőszövetes állomány (nyílak)
- C) Késői kiválasztási fázisú felvétel – jobb oldali veseüreg-rendszeri tágulat látható, a benne levő kontrasztanyaggal (nyíl)
- D) Késői kiválasztási fázis – a tágult ureterekben kontrasztanyag látható (vékony nyílak), az ureterek körül kötőszövetes massa
- E) Kontroll-CT-vizsgálat. Regresszió: keskenyebb az iliacalis erek körül elhelyezkedő kötőszövetes állomány (az ureterekbe behelyezett stentek is láthatók)

váltott antibiotikus kezelésben részesült. 2010. februárban jelentkezett jobb oldali lumbocostalis nyomó jellegű fájdalma. 2010. májusban igazolták mindkét oldali húgyvezeték-elzáródását, mindkét oldalra DJ-katétert

helyeztek fel. Hasi CT-vizsgálat a hasi aorta körül, főleg bal oldalon, a bifurcációtól mintegy 6 cm-re kezdődően, félhold alakú, szabálytalan kontúrú, az iliacalis erekre is ráterjedő képletet mutatott ki, amely a bal ve-

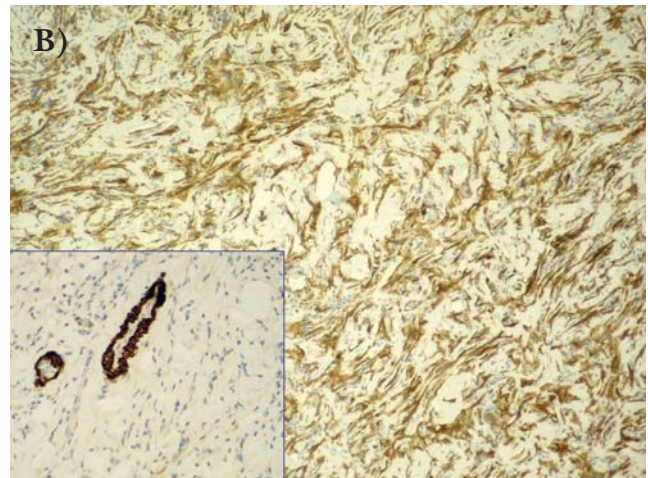
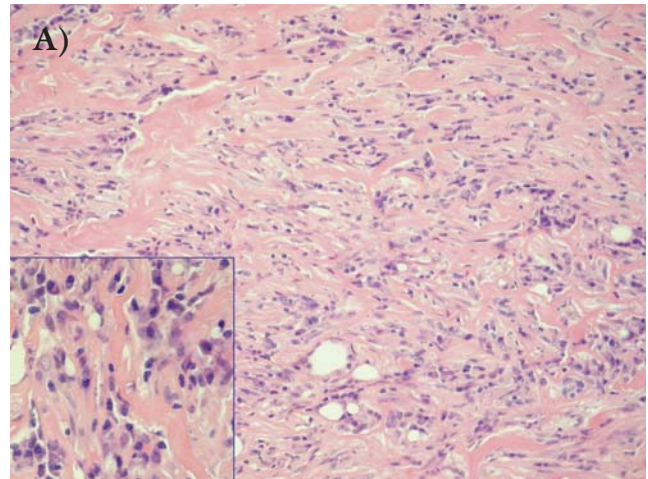


2. ábra Hasi CT-felvétel a kórisme felállításakor: bal oldalon hydro-nephrosis és lágyrész-szaporulat (nyíl) (második eset)

A) Nativ

B) Kontrasztanyag adása után

C) Kontroll-CT-vizsgálat: A kötőszövetes lágyrész-massza vastagságában csökkent (vékony nyíl). A jobb vese üregrendszere mérsékelten, a bal vese üregrendszere közepes fokban tágabb. A jobb vese mérete csökkent, parenchymája elkeskenyedett (vastag nyíl)



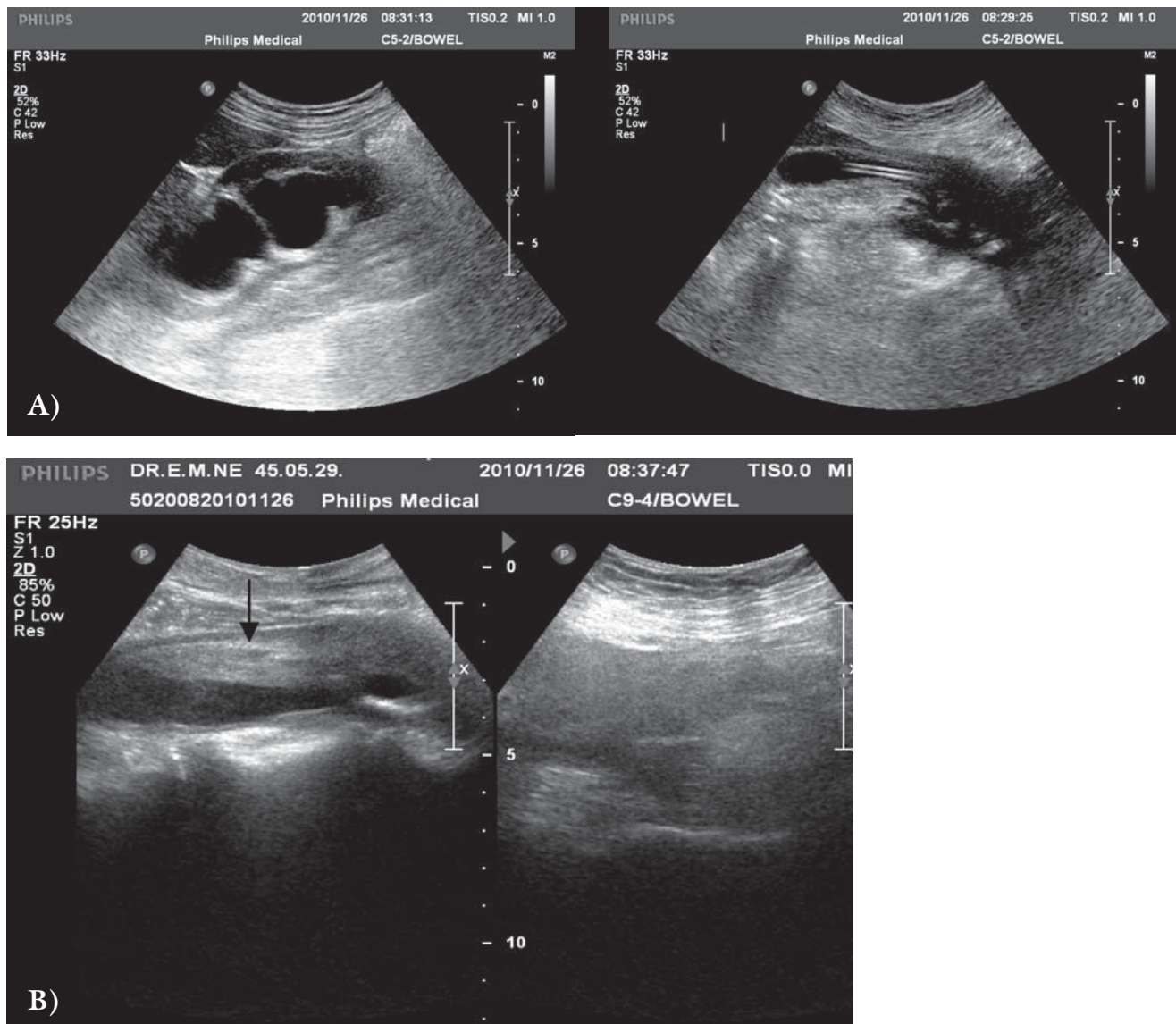
3. ábra

Szövettani vizsgálat eredménye (második eset)

A) Retroperitonealis fibrosis igen kifejezett, jellegzetes keloid szerű kollagénszaporulattal. Az inzertben jól látható a jelentős plazmasejtes-lymphocytás beszűrődés (HE $\times 200$; inzert $\times 400$)

B) A proliferáló megnyúlt sejtek (myofibroblastok) diffúz alfa-simaizom-aktin-pozitivitást mutatnak, míg a H-caldesmon (inzert) negatív (Immunoperoxidáz reakció, $\times 200$; inzert: $\times 300$)

sében pangást is okozott (2. ábra). 2010 júliusában UH-vezérelt vékonytű-biopszia történt, amely alacsony malignitású lymphoproliferatív betegséget valószínűsített. Csontvelő-aspirációs citológiai vizsgálat során mindhárom sejtvonalképviselője, aránya, kiérése normális volt, atípusos sejtek nem voltak észlelhetők. Áramlási citometria nem utalt lymphoproliferatív folyamatra. Core-biopszia a térfoglalás ér közeli helyzete miatt nem volt elvégezhető. A 2010 augusztusában végzett laparoszópos mintavétel szövettana idült lob-sejtekkel átjárt fibrotizáló kötőszövetrészt írt le, amely reaktív elváltozásnak volt tartható. A mintavétel céljából történt laparotomia olyan szövetrészeket mutatott a vett szövetből készült metszetekben, ahol fibroticus, kollagéndús területek mellett megnyúlt orsó alakú, myofibroblast jellegű sejtek szaporodása volt látható, közöttük gyulladásos beszűrődéssel, amely



4. ábra
 Hasi UH-vizsgálat (második eset)
 A) Hydronephrosis, illetve DJ-stent a tágult ureterben
 B) Az aorta körül echoszegény képlet

részben plazmasejtekből állt, bár néhol eozinofil sejtek, illetve kisebb-nagyobb lymphoid aggregátumok is láthatók voltak. A látott képet retroperitonealis fibrosisnak (Ormond-kór) valószínűsítették, bár néhány szokatlan jelenség magyarázatra szorult. A myofibroblast-szaporulat miatt gyulladásos myofibroblasztumor lehetősége sem volt kizárható. Szokatlan volt a 12-es polysomia is (3. ábra).

Másodlagos folyamatot feltételezve, szisztémás autoimmun betegség nem volt igazolható.

2010 novemberében laboratóriumi adataiban gyorsult süllyedést (We: 88 mm/h), emelkedett CRP-értéket (43,5 mg/l), anaemiát (Hgb: 107 g/l, Hct: 0,34 l/l, MCV: 78 fl), kóros veseműködést (karbamid-nitrogén: 12,2 mmol/l, szérumkreatinin: 106 μ mol/l), gyulladásra utaló vasanyagcsere-eltéréseket (szérumvas: 4,2 μ mol/l, szérum szolúbilis transferrin: 3,6 mg/l,

ferritin: 150 ng/ml) észleltünk. Hasi UH-vizsgálat mindkét vesében üregrendszeri tágulatot (jobb oldalon kifejezettebben: 50 mm, bal oldalon jelzetten: 13 mm) írt le, a pyelonok vetületében DJ-stenttel. A pancreas alatt, az aorta előtt, majdnem az oszlásig terjedve 70×25 mm-es echoszegény képlet volt látható, amely a jobb a. iliaca communis is körülvette, s az uretert is befogta (4. ábra). Vastagbéltükrözés során intraluminális eltérés nem igazolódott. Nőgyógyászati ok kizárható volt. Idült periaortitis, idiopathiás retroperitonealis fibrosis és panniculitis klinikai kórisméje merült fel, másodlagos obstruktív uropathiával. Remisszió kiváltásra 1 mg/ttkg dózisban methylprednisolonkezelés történt, később azathioprinkezeléssel (50 mg) kiegészítve. Az összetett immunszuppresszív kezelésre általános állapota javult, gyulladásos jelzői csökkentek, illetve normálissá váltak, anaemiája megszűnt, ellenőrző

képalkotó eljárások (hasi UH-vizsgálat, CT-vizsgálat) során a korábban mindkét vesében leírt üregrendszeri tárgulat csökkent, majd megszűnt, a paraaorticus szövet-szaporulat fokozatosan mérséklődött.

Megbeszélés

A retroperitonealis fibrosis (RF) ritka betegség, a retroperitoneum idült, nem specifikus gyulladása jellemzi.

Az RF-esetek 25%-ában igazolható elsődleges betegség. Az RF megjelenhet autoimmun betegségekhez (polyarteritis nodosa, Wegener-granulomatosis, Sjögren-szindróma, rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus, primer biliaris cirrhosis), fertőző betegségekhez (tuberculosis, actinomycosis, histoplasmosis), radioterápiához, aortaaneurysmához, Crohn-betegséghez, a felső húgyutak fertőzéséhez, elzáródásához, rosszindulatú megbetegedéshez (Hodgkin-, non-Hodgkin-lymphoma, prostata, emlő, gyomor, vastagbél áttéti folyamata), elsődleges retroperitonealis daganathoz (lymphoma, sarcoma), vazoaktív hatóanyagok (metisergid, pergolid, bromocriptin, metildopa, analgetikumok, béta-blokkolók) alkalmazásához, azbeszterheléshez, traumához, sebészeti beavatkozásokhoz kapcsolódóan is. Az esetek fennmaradó 75%-a ismeretlen eredetű, idiopathiás (IRPF, Ormond-kór), nem aortaaneurysmához kapcsolódó periaortitis [1, 2, 3, 4].

Korábban az IRPF-et ritka, súlyos szövődményekkel járó megbetegedésnek vélték. Bár pontos *epidemiológiai adatok* nem ismertek, jelenleg az incidenciája 0,1/100 000 beteg/év, a prevalenciája 1,38/100 000 lakos. Leggyakoribb a 40–60 évesek között, a férfi:nő arány 3:1. Az egyes etnikai csoportok között nincs különbség. Eseti közlések ismertek a betegség testvérekben és ikrekben való egyidejű előfordulásáról, de a családon belüli halmozódásról nincsenek egyértelmű adatok. Kórjóslata jó, 90%-os kezelési sikeraránnal. Halálozása 10%-nál kisebb, a korábbi 10–20% közöttihez képest. Progresszív veseelégtelenség a kezelt esetek kevesebb mint 5%-ában alakul ki [1, 2, 4].

Az IRPF *kialakulásának folyamata* minden részletében nem tisztázott, vélhetően többtényezős; genetikai, környezeti és immunmediált kórokok együttes szerepét feltételezik. Néhány szerző a krónikus periaortitisszel azonosítja, amit előrehaladott aortaatherosclerossissal, mediaelvékonyodással, kifejezett adventitiagyulladással és periaorticus fibrosissal jellemezhető betegségcsoportnak határozták meg. Az immunfolyamatot az atheroscleroticus plakkokban jelen levő oxidált LDL és a plakkmakrofágokban keletkező oxidált LDL-polimer, a ceroid váltja ki. Fibroblastellenes antitestek is elindíthatják a kórfolyamatot [2]. Más folyamat is feltételezhető, mivel a betegség érelmeszesedés nélkül is kialakulhat. A szisztémás tünetek, az akutfázis-fehérje szintjének emelkedése, a pozitív autoantitest-profil (antinukleáris, antithyreoid mikroszóma

elleni antitestek, antitireoglobulin, antineutrophil citoplazmatikus antitest, simaizom-ellenes antitest, fibroblastellenes antitestek, reumafaktor) és más szerv érintettségével járó autoimmun betegségek társulása (autoimmun thyreoiditis, gyors progressziójú glomerulonephritis, szisztémás vasculitis, spondylosis ankylosa, szklerotizáló pancreatitis) azt sugallják, hogy a kór-kép sokkal inkább szisztémás autoimmun betegség része, mintsem az atherosclerosisra adott helyi reakció eredménye lehet [3].

Az utóbbi években az IgG4-pozitív plazmasejtekre terelődött a figyelem, elsősorban az egyéb szervek szklerotizáló eltéréseivel társuló esetekben. Th-2-domináns immunreakció jellemzi olyan szabályozó citokinek túlermelésével, mint az interleukin-10 (IL-10) és a transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) [4, 5]. A HLA-DRB1*15, a HLA-DRB1*0404, a HLA-DRB1*03 és a HLA-B*08 allélek hajlamosító szerepét valószínűsítik [2]. Környezeti (azbeszt, dohányzás) és fertőző ágensek (herpeszvírus, cytomegalovírus, Chlamydia pneumoniae) szerepe is felmerült [2].

Az IRPF típusos *makroszkópos megjelenése*: fehér, kemény, különböző vastagságú retroperitonealis plakk, amely körülveszi a hasi aortát, az iliacalis ereket, az esetek többségében a vena cava inferiort és a húgyvezetéseket is. A plakk rendszerint a veseartériák eredése és a kismedence pereme között alakul ki. Ritkábban a folyamat nem szokványos elhelyezkedésű; periduodenalis, peripancreaticus, kismedencei, periureteralis vagy a vesehilushoz közeli lehet, és nem jár az aorta érintettségével. Ilyen esetekben a plakk mint kevésbé körülírt massa mutatkozik [6].

A szövettani feldolgozás a jó-, illetve rosszindulatú formákat különítheti el, különösen akkor, ha a képalkotó eljárások nem segítenek. Az IRPF jellemző szövettani képe nem meghatározott. Idült, diffúz perivascularis gyulladással beszűrődés (lymphocyták, macrophagok, plazmasejtek, eosinophilok) és kötőszövet felszaporodása (I-es típusú kollagének, myofibroblastok) jellemzi. A betegség korai stádiumában az ödéma, a gyulladás kifejezett, később a szklerózis és az elszórt meszesedés a jellemző [6, 7, 8].

Az idiopathiás és másodlagos kórformák *klinikai megnyilvánulásai* sok esetben átfedést mutatnak. A betegek a retroperitonealis massa jelenléte és annak mechanikus/összenyomó hatása következtében kialakult panaszokat, illetve a betegség gyulladással járó tüneteinek miatt tüneteket említhetnek. A helyi tünetek közül az oldal-, a hát- vagy hasi fájdalom a leggyakoribb panasz, a betegek 80%-ában jelen lehet. Tompa, állandó, a mozgás vagy a tapintás hatására nem fokozódó jellegű. Ha a húgyvezeték is érintett (50–80%), a fájdalom görcsös [2, 4, 6]. A magas vérnyomás, a heveny és az idült veseelégtelenség másodlagosak. A vizelésvezetési rendszer érintettségére utaló tünetek – haematuria, polyuria, húgyúti fertőzések, hidrocele, varicocele, hereduzelet – gyakoriak. Ritkább megjele-

nés az emésztőrendszeri (obstipáció), epeúti (szklerotizáló cholangitis, cholecystitis), hasnyálmirigy-érintettség (autoimmun pancreatitis), az erek összenyomására utaló elváltozások (alsó végtagi ödéma, mélyvénás thrombosis, claudicatio, mesenterialis ischaemia). A mediastinum (medistinalis fibrosis), a pericardium, a tüdő (interstitialis pneumonia) vagy a pleura érintettsége kevésbé gyakori. Megjelenése a pajzsmirigyben, az orrmelléküregekben vagy a szemüregben még ritkább [1], csakúgy, mint az idegrendszeri tünetek jelentkezése a folyamat gerincvelőbe való terjedése következtében. A leggyakoribb általános tünetek: fáradékonyság, láz, hányinger, étvágytalanság, testsúlycsökkenés, izomfájdalom, fejfájás [1, 2, 8, 9].

A kórismét biztosító fajlagos *laboratóriumi lelet* nincs. A gyulladásos jelzők (markerek) az esetek 80–100%-ában kórosak, későbbiekben a betegség lefolyásának, a terápiás válasz követésében is hasznosak, bár nem feltétlenül tükrözik pontosan a betegség aktivitását [1]. Az azotaemia jelenléte és mértéke az ureterelzáródás mértékétől függ. Proteinuria, mikroszkópos vagy makroszkópos haematuria jelen lehet.

Enyhe/mérsékelt normocytæ, normochrom anaemia gyakori az idült gyulladás, illetve a veseelégtelenség következtében. A leukocytosis, az eosinophilia kevésbé gyakori eltérések [2]. Esetenként poliklonális hypergammaglobulinaemia is jelen van, gyakran a szérum IgG4-szint emelkedésével [1, 4].

Az autoimmun vonatkozású leletek közül az antinukleáris antitest-pozitivitás a leggyakoribb (50–60%-ban kimutatható). A reumafaktor, a simaizom-ellenes antitestek, a kettős szálú DNS elleni antitestek (anti-dsDNA), az antineutrophil citoplazma (ANCA) ellenes antitestek kis titerben jelen lehetnek, s bár pozitivitásuk nem fajlagos, a kórkép autoimmun eredetének lehetőségére, a társuló autoimmun betegség jelenlétére utalnak [4, 6].

Nincs olyan laboratóriumi lelet, amely alkalmas a másodlagos formák azonosítására. A malignus kórformákhoz társuló esetekben kóros tumorjelző szintek, hypercalcaemia, széklet okkult teszt pozitivitása fordulhatnak elő [6].

A *képalkotó vizsgálatok* alapvetőek a betegség kórismézésében, a lefolyás követésében, és az esetek egy részében segítik az idiopathiás és a másodlagos formák elkülönítését is.

Az UH-vizsgálat az első vonalbeli képalkotó eljárás. Az IRPF sima határu, isoechogen vagy hypoechogen szövetként ábrázolódik. Ureterérintettségénél az esetek egyharmadában egyoldali, az esetek kétharmadában kétoldali hydronephrosis ábrázolódik. A vizsgálat felveti a betegség gyanúját, de nem kórjelző értékű. Az intravénás urográfia az ureterek medialis elhajlását, külső összenyomódását és a hydronephrosist jelezheti. A CT és az MRI a kórisme legmegbízhatóbb módszerei. Natív CT-vel a fibrosis mint homogén, isodens plakkk jelenik meg. A malignus betegséghez társuló másodlagos

formában a fibrosis az aortát előre, az uretereket oldalra mozdíthatja. A kontrasztanyag adása a kezdeti, gyulladásos szakban javítja a láthatóságot, a betegség késői szakaszában nem. A kontrasztthalmazás nem használható a betegség metabolikus aktivitásának megítélésére [1, 6].

MRI-vel mellőzhető a vesekárosító kontrasztanyag adagolása és jobb kontraszt biztosítható. A betegség a T1-súlyozott felvételeken kis jeladású (hipointenzív), a T2-súlyozottakon a korai szakban nagy (a szöveti vízenyő és a sejtdűsség következtében), a betegség késői szakaszában kis intenzitású. A T2-súlyozott felvételeken látható inhomogén jel rosszindulatú alapbetegségre utal [1, 6].

A 18-fluorodeoxiglükóz-pozitronemissziós tomográfia (FDG-PET) kis fajlagossága miatt a betegség kórismézésére nem alkalmas, az anyagcsere-aktivitást méri fel. A nem szokványos elhelyezkedés felismerésére, az ereket érintő gyulladásos folyamat kiterjedésének pontosítására, az okkult daganatos vagy fertőzőes folyamatok felderítésére alkalmas. A kombinált FDG-PET/CT egyidejűleg morfológiai és metabolikus képalkotást biztosít – a közeljövőben igen hasznos módszer lehet [1, 6, 10].

A gyulladás jellemzésére alkalmas a 67-gallium-szcintigráfia is – a retroperitoneumban ír le halmozást [1].

Az *elkülönítő kórismében* a másodlagos kórformákat kell mérlegelnünk; emellett a *retroperitonealis fibromatosis* (kifejezett fibroblastproliferáció, gyulladásos összetevő társulásával vagy a nélkül, infiltratív növekedéssel – sebészi kimetszést követő kiújulással, az esetek többségében Gardner-szindrómával társulva), *retroperitonealis myofibroblastos tumor vagy gyulladásos pseudotumor* (döntően gyerekeket érint; retroperitonealisán jelentős nagyságú, infiltratív szélű massa, szövettanilag myofibroblast-proliferáció, amely gyakran myxoid vagy gyulladásos területekkel társul; helyileg kiújulhat, de távoli áttét ritka), *gyulladásos malignus fibrosus histiocytoma és a gyulladásos fibroszarkóma* (sejtdűs, valamint érdús, sejttípiát mutat és mitózisok jellemzik) jönnek szóba [6].

A *kezelés* elsődleges célja az elzáródásos szövődmény, az elsődleges obstruktív uropathia megoldása. További cél a retroperitonealis massa csökkentése, a gyulladásos válasz befolyásolása, az általános tünetek mérséklése és a betegség visszatérésének megelőzése. Erre sebészi, urológiai beavatkozások, valamint gyógyszeres kezelés áll rendelkezésre. A kezelésben ellenőrzött, véletlen besorolású vizsgálatok eredményei nem ismertek és nincs meghatározott kezelési algoritmus sem; a kezelés tapasztalati alapú és minden esetben egyénre szabott [1, 2, 4].

Az ureterelzáródás stentbeültetést, ritkábban ureterolysist, még ritkábban nephrectomiát tehet szükségessé. A húgyúti fertőzés antibiotikus kezelést igényel. A vénás elzáródás következtében kialakult mélyvénás thrombosis véralvadástgátló kezelést indokolhat. Bél-

érintettség esetén szoros megfigyelés indokolt, ritkán válik szükségessé a diversio [1].

A sebészi megoldás többnyire a másodlagos kórformákban, a gyógyszeres kezelésre nem válaszoló idiopathiás esetekben és kiújulásakor szükséges. Ureterolysis során a környező fibroticus szövetből felszabadítják az uretereket. A későbbi elzáródás megelőzésére a hátsó peritonealis membrán az ureterek mögé helyezhető (intraperitonealizáció) és/vagy az uretereket az omentummal vehetik körül (omentalis pólya). A korábbi nyitott ureterolysist az utóbbi időben laparoszkópos beavatkozással helyettesítik; jelenleg ez az elsőként választandó sebészi megoldás [11].

Mivel a betegség természetes lefolyására a progresszívitás jellemző (spontán regresszió kivételesen ritka), a szövődmények sebészi vagy urológiai megoldását követően konzervatív terápia, immunszuppresszió indokolt. A gyulladásos jelzők a betegség aktivitását mutatják, de nincs olyan paraméter, amely előre jelezhetné a kezelésre adott választ. A kortikoszteroidok a leggyakrabban alkalmazott készítmények. A gyulladás és a vizenyő csökkentésével, valamint a fibroblastprolifерáció gátlásával a tüneteket gyorsan mérséklük az elzáródásos szövődmények befolyásolásával. Az optimális dózis és a kezelés időtartama nem pontosítottak (a rendelkezésre álló kevés adat miatt, amelyek kisszámú, vizszatekintő és nem ellenőrzött tanulmányból származnak). Kezdeti 40–60 mg vagy 1 mg/ttkg prednisolon rendszerint adható, és a betegség relapsusának megelőzése céljából hosszas, 6–12 hónapos, de akár két évig tartó kezelés is indokolt lehet [6]. A fájdalom vagy a helyi szervi érintettség kiújulása miatt az esetek többségében ismételt kezelés vagy kortikoszteroidmegtakarító készítmény (azathioprin, cyclophosphamid, cyclosporin, methotrexat, mycophenolat mofetil, tamoxifen, colchicin) szükséges [1, 4]. Rituximabbal, imatinibbal nincsenek tapasztalatok. Az immunológiai eltérések (IgG4, CD20-pozitív lymphocyták) alapján más kezelésre nem válaszoló, vagy azt nem toleráló esetekben megfontolandó a rituximab alkalmazása. A tirozinkináz-gátló imatinib antifibroplastikus aktivitása előnyös lehet [1].

A kórkép lefolyása idült-visszatérő. Relapsusról 10–72%-ban számolnak be az irodalomban. (Különböző kezelési protokollok, kezelési tartam, valamint követési idő magyarázzák az eltérő eredményeket.) A visszaesést előre jelző marker nem ismert. A visszaesés ismételt kortikoszteroidkezelést tesz szükségessé, annak hosszú távon gyakori mellékhatásaival [4].

A másodlagos kórformákban – ha lehetséges – oki kezelés javasolt szükség szerint palliatív sebészi megoldásokkal (ureteralis stent behelyezése, nephrostomia képzése) [1].

A betegek rendszeres ellenőrzése indokolt; a tünetek, a süllyedés és a CRP-szint értékelése szükséges. A húgyvezeték-elzáródás követésében az UH hasznos nem invazív képalkotó módszer. A CT és MRI a retroperitonealis szövetmassza változását követik [12].

A betegség kimenetele rendszerint kedvező, bár súlyos szövődmények, így idült veseelégtelenség jelentkezhetnek.

Következtetések

Az idiopathiás retroperitonealis fibrosis:

- gyakoribb, mint gondoljuk;
- ismeretlen eredetű, vélhetően autoimmun gyulladásos és kötőszövetes válasz egy ez idáig nem ismert kiváltó tényezőre;
- az esetek egy részében szisztémás immunbetegség részeként jelentkezik, vagy egyéb szerv autoimmun betegségével társul;
- a tünetek nem jellegzetesek, sok esetben a szövődmények vagy szisztémás tünetek jelentkeznek elsőként;
- másodlagos (pancreas, lymphoma) kórforma gyanúja is felmerülhet, az idiopathiás kórforma pontosítása, a másodlagos kórformák kizárása hosszas diagnosztikus folyamat eredménye;
- a szükséges szövettani vizsgálatához többszöri mintavétel vagy akár laparotomia is szükségessé válhat;
- a betegség kezdeti ellátásában sok esetben urológiai (ritkábban sebészi) beavatkozás szükséges;
- a konzervatív kezelés többnyire tapasztalati alapú, kortikoszteroid és immunszuppresszív szer;
- a kortikoszteroidkezelésre előre látható, rövid idejű pozitív válasz várható, de a hosszas kezelés is gyakori;
- a kortikoszteroidmegtakarító készítményekkel folytatható a hosszan tartó kezelés (például a kedvezőbb mellékhatás-profilú mycophenolat vagy tamoxifen) vagy egyéb készítmények (mint azathioprin, cyclophosphamid, methotrexat) is szükségesek lehetnek;
- a lefolyás idült-visszatérő, a betegek hosszas ellenőrzése szükséges;
- a túlélés és hosszú lefolyás tekintetében a kórjóslat rendszerint jó; a leggyakoribb hosszú távú szövődmény a krónikus veseelégtelenség.

Irodalom

- [1] Swartz, R.: Idiopathic retroperitoneal fibrosis: A review of the pathogenesis and approaches to treatment. *Am. J. Kidney Dis.*, 2009, 54, 546–553.
- [2] Heckmann, M., Kaufner, M. A., Heinrich, M. C.: Ormond's disease or secondary retroperitoneal fibrosis? An overview of retroperitoneal fibrosis. *Fortschr. Röntgenstr.*, 2009, 181, 317–323.
- [3] Cronin, C. G., Lhan, D. G., Blake, M. A. és mtsai: Retroperitoneal fibrosis: A review of clinical features and imaging findings. *Am. J. Radiol.*, 2008, 191, 423–431.
- [4] Palmisano, A., Vaglio, A.: Chronic periaortitis: a fibro-inflammatory disorder. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2009, 23, 339–353.
- [5] Stone, J. R.: Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2011, 23, 88–94.

- [6] *Vaglio, A., Salvarani, C., Buzio, C.*: Retroperitoneal fibrosis. *Lancet*, 2006, 367, 241–251.
- [7] *Vaglio, A., Greco, P., Corradi, D. és mtsai*: Autoimmune aspects of chronic periaortitis. *Autoimmun. Rev.*, 2006, 5, 458–464.
- [8] *Li, K. P., Zhu, J., Zhang, J. L. és mtsai*: Idiopathic retroperitoneal fibrosis (RPF): clinical features of 61 cases and literature review. *Clin. Rheumatol.*, 2011, 30, 601–605.
- [9] *Geoghegan, T., Byrne, A. T., Benfayed, W. és mtsai*: Imaging and intervention of retroperitoneal fibrosis. *Australas. Radiol.*, 2007, 51, 26–34.
- [10] *Jansen, I., Hendriksz, T. R., Han, S. H. és mtsai*: 18F-fluorodeoxyglucose position emission tomography (FDG-PET) for monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur. J. Intern. Med.*, 2010, 21, 216–221.
- [11] *Styn, N. R., Frauman, S., Faerber, G. J. és mtsai*: Experience with ureterolysis for retroperitoneal fibrosis: A comparison of laparoscopic and open surgical approaches. *Urology*, 2011, 77, 339–343.
- [12] *Van Bommel, E. F., Siemes, C., Hak, L. E. és mtsai*: Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. *Am. J. Kidney Dis.*, 2007, 49, 615–625.

(Hagymási Krisztina dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: hagymasikriszti@freemail.hu)

A Fővárosi Önkormányzat **Egyesített Szent István és Szent László Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet

**2 fő részére traumatológus vagy ortopéd-traumatológus szakorvosi és
2 fő részére ortopéd-traumatológus szakorvos-jelölti vagy általános orvosi állás betöltésére.**

Egyéb információk: www.nki.gov.hu; www.istvankorhaz.hu