

Retroperitoneální fibróza: diagnostika a léčebné možnosti

Ladislav Šenolt

Revmatologický ústav

Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha



18. listopadu 2022
Cubex Centrum Praha

congressprague.cz/81. klinická konference



ČRS | Česká revmatologická
společnost ČLS JEP



Kasuistika

- Muž, 44 let
- arteriální hypertenze a hyperlipoproteinémie (statin přechodně vysazen), fokální pyomyositida levé hýždě in anamn.

V říjnu 2020

- bolesti v oblasti kříže (propagace do břicha)
- subfebrilní teploty a únava
- nebyl dušný, neměl kašel, bez močových potíží
- CRP 25, leu 15

Kasuistika, pokračování

- CT (26.11.2020) - hypodenzní ložisko nad bifurkací aorty
- PET/CT (12/2020)
 - **infiltrát vel. 38x32x54 mm, SUV_{max} 11,7**
 - podporuje dg. retroperitoneální fibrózy, kontakt s DDŽ
- zač. 12/2020 na tři dny Prednison 90 mg s úlevou

První vyšetření v RÚ – 15.12. 2020 - nasazen Prednison 60 mg

Kontrola po měsíci (1/2021) - bolest zad není, vespí se, bolest břicha je menší, trochu se vrací při redukci prednisonu, stále unavený a má pocit nevykonnosti.

- FW 1, CRP 1.3, IgG4 negativní



Kasuistika, pokračování

Kontrola po 3 měsících (3/2021)

- prednison snížen na 20 mg
- není bolest břicha ani zad, v noci bez potíží, trvá únava
- FW 12, CRP 1

Kontrola po 6 měsících (5/2021)

- prednison snížen na 10 mg
- klinický náález a symptomy stejné
- FW 14, CRP 4
- **PET/CT (6.5. 2021) - infiltrát vel. 27x5x9 mm, SUV_{max} 2,8 (minule 38x32x54 mm, SUV_{max} 11,7)**
 - infiltrát je ve významné, ale ne úplné regresi, velikosti i metabolické aktivity.

Kasuistika, pokračování

Kontrola po 12 měsících (12/2021)

- opět má mírné bolesti břicha a zad, je více unavený
- CRP 7.5
- prednison 10 → 60 mg, přidán MTX 12.5 → 15 mg týdně

Kontrola po 15 měsících (4/2022)

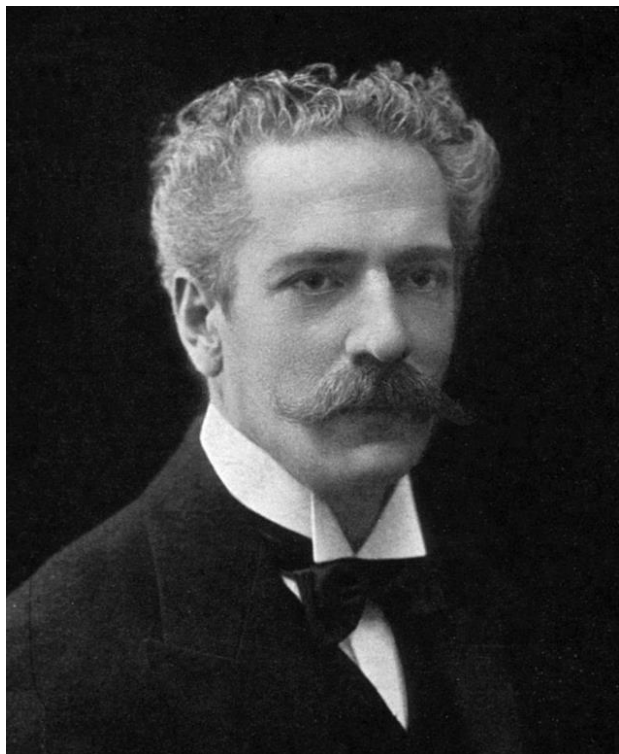
- prednison snížen na 7.5 a 10 mg obden; MTX 12.5 mg týdně (elevace JT)
- klinicky zlepšen, v popředí je únava
- CRP 4

Kasuistika, pokračování

Kontrola po 21 měsících (10/2022)

- bolesti břicha a zad, únava
- CRP 4
- **PET/CT (16.9.2022) - infiltrát vel. 43x5 mm, SUV_{max} 6,2** (minule 27x5 mm, SUV_{max} 2,8)
→ **metabolicky aktivní infiltrát, názn. vyklenutí do stěny aorty, progresse.**
- prednison 10 mg, MTX 12.5 mg týdně; přidán **sarilumab** 200 mg s.c. á 2 týdny

První popis a znovuobjevení případu retroperitoneální fibrózy



Joaquín Maria Albarrán y Dominguez
(1860 - 1912)



John Kelso Ormond
(1886 - 1979)

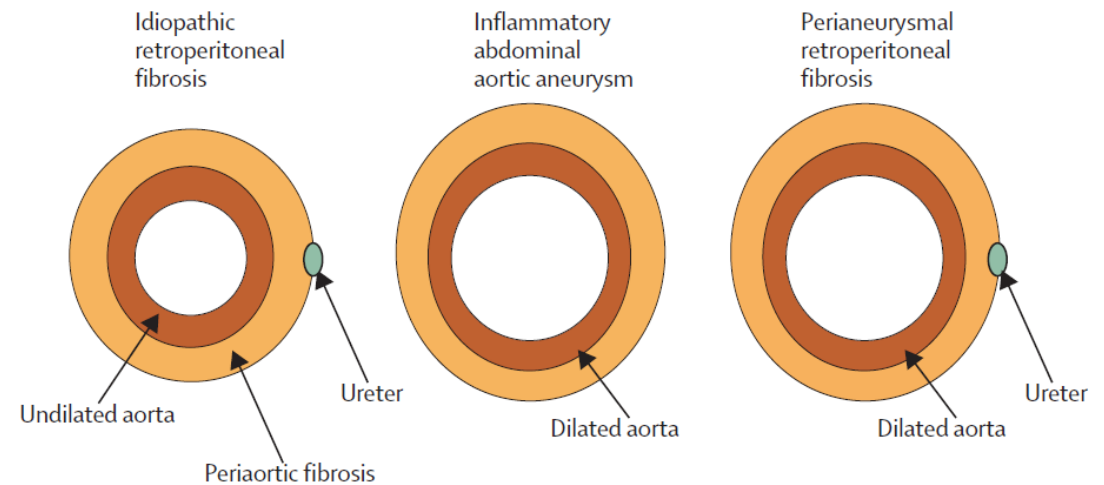
Albarran J. *Retention rénale par periurétérité. Libération externe de l'uretère.* Association française d'urologie, 1905, 9: 511.

Ormond J. *Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process.* Journal of Urology, Baltimore, 1948, 59: 1072-1079.

Chronická periaortitida

1. idiopatická retroperitoneální fibróza (IRF, bez aneuryzmatické formy)
2. zánětlivé aneuryzma břišní aorty (IAAA, bez postižení močovodu)
3. perianeurymální retroperitoneální fibróza (PRF, s postižením močovodu)

- idiopatická forma
 - IgG4 asociovaná onemocnění
 - systémová nebo orgánová AI onemocnění
 - infekce, nádory, léky, drogy,...
- } 75%



Epidemiologie retroperitoneální fibrózy

- Incidence: 1-13 na 1 mil. obyvatel za rok
- Prevalence: 14 na 1 mil. obyvatel (u abdominálních aneuryzmat: 4-10%)
- Hlavní vrchol výskytu 40-60 let
- Výskyt častěji u mužů: 2-3x častěji než u žen

Rizikové faktory retroperitoneální fibrózy

- HLA-DRB1*03
- Kouření a azbest (OR 12)
- *Mycobacterium tuberculosis*

Diagnostika

- Nespecifické symptomy tupých bolestí zad a břicha, někdy i chybí.
- Hypertenze, periferní otoky DK.
- Zvýšená sedimentace.
- Fyzikální vyšetření nepřínosné.
- Radiografická triáda:
 - 1) hydronefróza
 - 2) mediální deviace ureteru
 - 3) vnější komprese ureteru
- Definitivní diagnózu potvrdí bioptický nález fibrotického infiltrátu při laparoskopii.



Klinický obraz

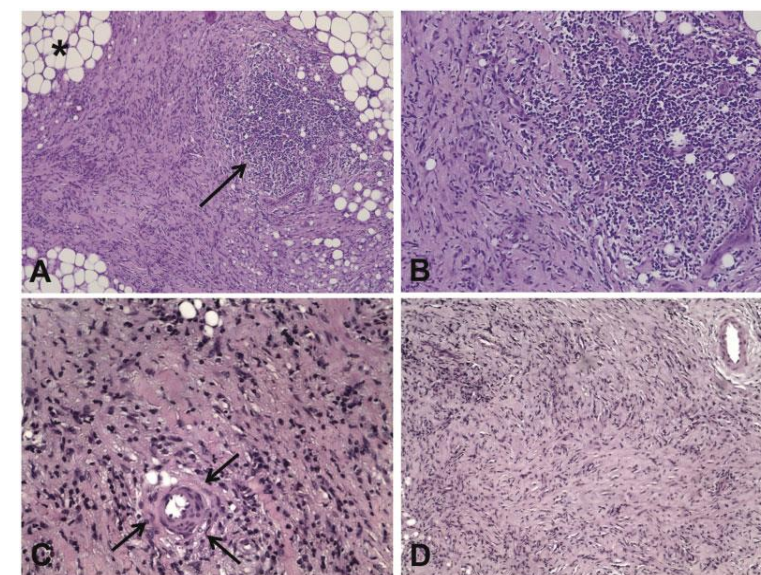
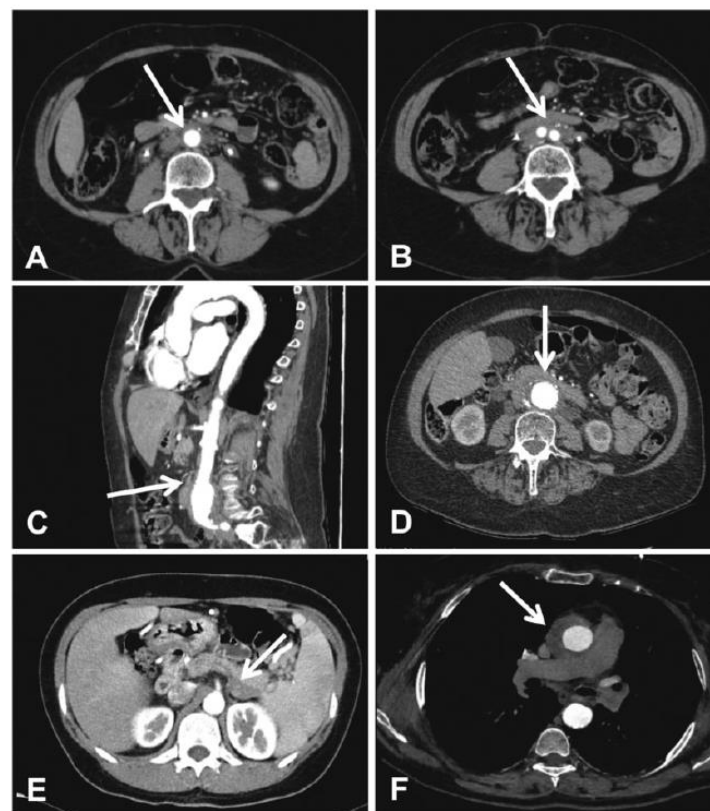
- tupé bolesti zad, boků a břicha (>90%)
- nespecifické systémové příznaky
- bolest testes, varikokéla, hydrokéla
- obstrukce ureterů → nefropatie → hydronefróza
- klaudikace DK, tromboflebitida, hluboká žilní trombóza (vzácně)

Clinical symptoms and laboratory findings at diagnosis, %	Present study, Athens Medical School, Greece (n=67)	Mayo Clinic, MN, USA, [4] (n=185)	Peking University First Hospital, Beijing, China [26] (n=155)	PLA General Hospital, Beijing, PR China [33] (n=142)	Albert Schweitzer Hospital, The Netherlands. [5] (n=53)	Fondazione Ca'Grande Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy. [27] (n=50)	Beijing Chao-Yang Hospital [32] (n=30)	Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain [31] (n=24)	Marshfield Clinic, Marshfield, WI, USA [20] (n=26)
Fever	7	9	14	11	17	20	3	–	–
Weight loss	4	27	28	27	40	–	30	–	–
Low-back pain	63	38	57	13	60	78	13	–	29
Flank pain	9	21	–	67	53	–	27	–	42
Testicular pain	6	13	–	10	46	–	3	–	–
Abdominal pain	31	40	39	54	57	–	13	–	58
Elevated CRP	78	47	63	59	62	66	–	100	56
Elevated ESR	69	53	86	63	74	93	–	94	77
Anaemia	43	–	41	–	–	–	53	–	–
Renal function compromise ^a	41	42	62	51	66	56 [*]	40	64	46
Elevated serum IgG4 (> 135 mg/dL)	36 ^b	–	38	49	–	17	41	–	17

– data as such not available. ^aDefined as serum creatinine level at diagnosis >1.2mg/dL, ^{*} Defined as eGFR < 60 mL/min/ 1.73 m². ^b Evaluated in 36/67 patients of the cohort.

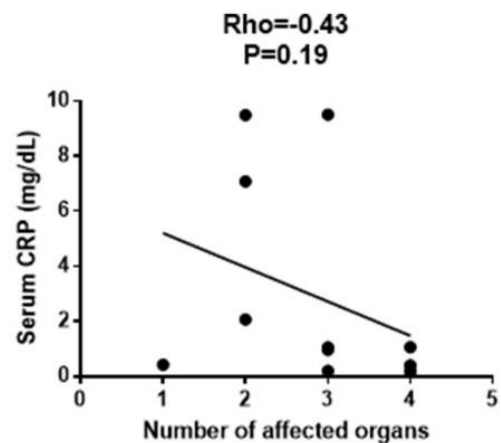
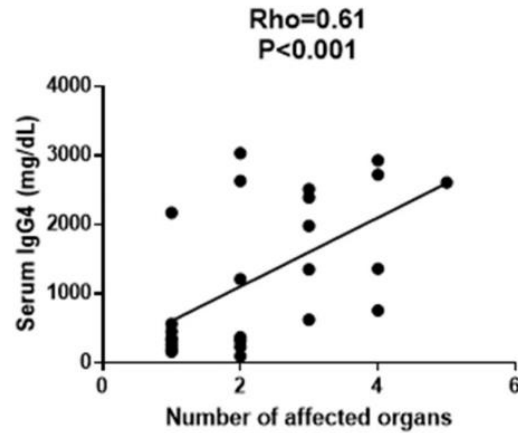
Pomocná a zobrazovací vyšetření

- reaktanty akutní fáze (↑↑↑)
- leukocytóza, anémie, renální insuficience, iontová dysbalance
- ANA (25-60%), ANCA (10%)
- IgG4 (20-40%)
- CT, MR (sono u hydronefrózy)
- PET/CT
- biopsie

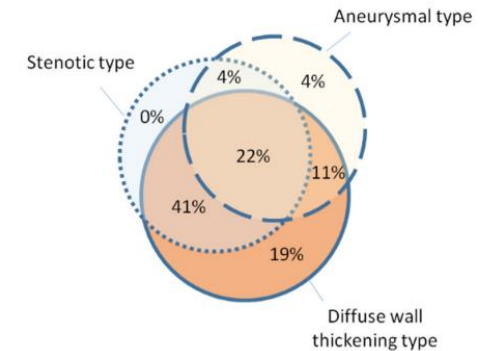
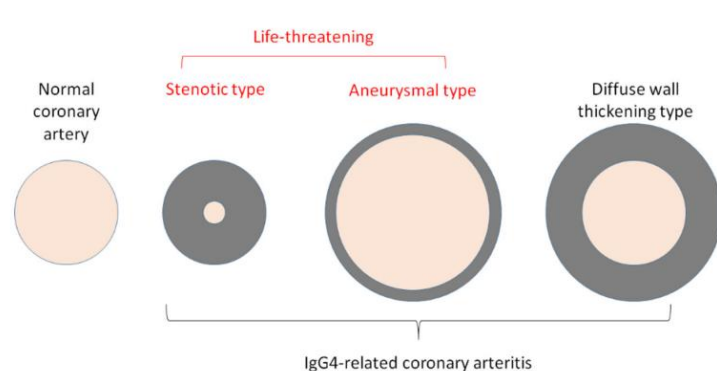


IgG4 asociovaná periaortitida/periarteriitida

systematický přehled literatury

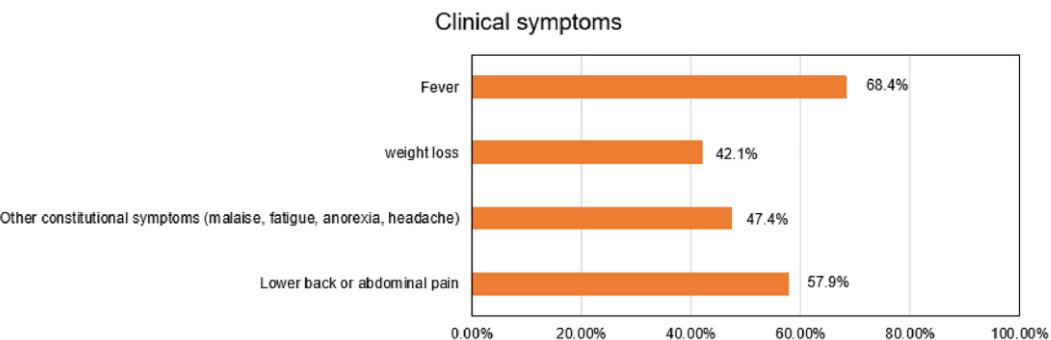
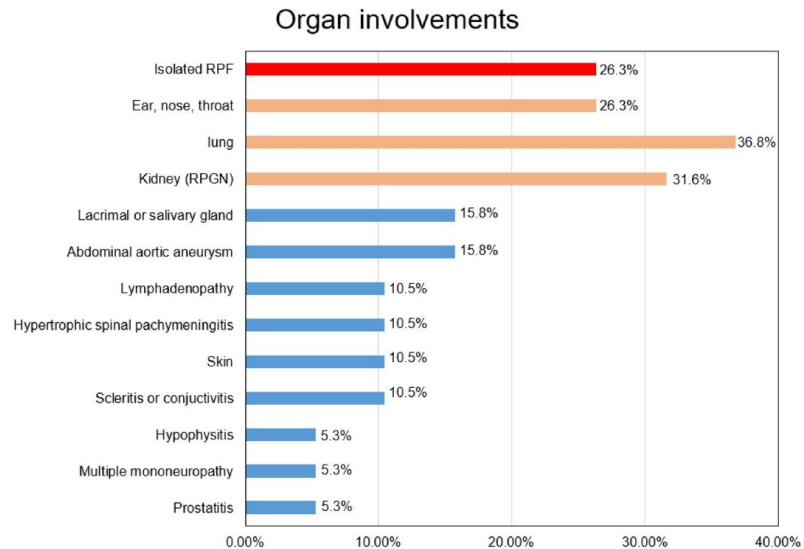


- Nejčastěji je postižena infrarenální aorta a a. iliaca com.
- Starší jedinci, převaha mužů.
- Charakteristická elevace CRP.
- Korelace mezi hladinou IgG4 a počtem postižených orgánů.
- Progrese po kortikoterapii u stenotického a aneurysmálního typu.

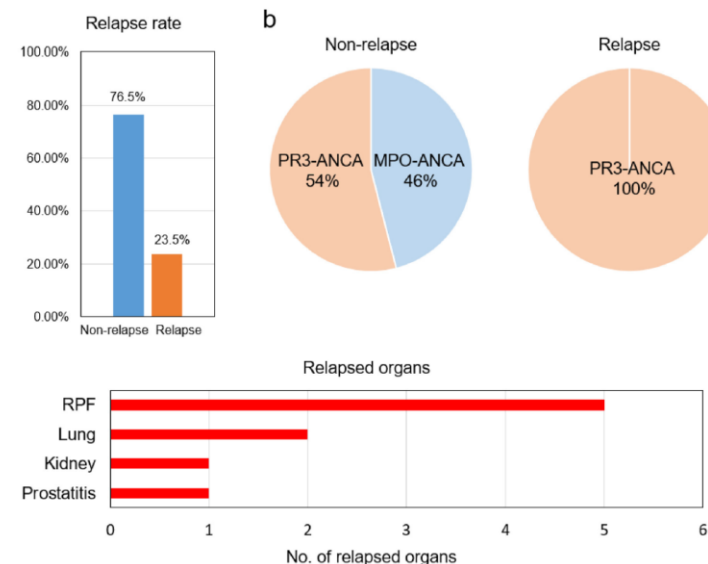


ANCA asociovaná retroperitoneální fibróza

systematický přehled literatury



- Průměrný věk 62 let, muži 68%.
- PR3-ANCA > MPO-ANCA (63 vs. 37 %).
- Více než ¼ pacientů izolovaná RPF.
- Relaps asociován s PR3-ANCA.



Terapie retroperitoneální fibrózy

	Present study, Athens Medical School, Greece (n=67)	Mayo Clinic, MN, USA, [4] (n=185)	Peking University First Hospital, Beijing, China [26] (n=155)	PLA General Hospital, Beijing, PR China [33] (n=142)	Albert Schweitzer Hospital, The Netherlands [5] (n=53)	Fondazione Ca'Grande Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy, [27] (n=50)	Beijing Chao-Yang Hospital [32] (n=30)	Vall d'Hebron Hospital Barcelona, Spain [31] (n=24)	Marshfield Clinic, Marshfield, WI, USA [20] (n=26)
Therapeutic interventions, %									
Medical intervention alone	67	31	–	34	–	–	–	–	27
Surgical intervention alone	0	8	–	15	–	–	–	–	27
Medical and surgical intervention combined	33	57	–	44	–	–	–	–	42
Glucocorticoids alone	15	12	10	5	–	31	50	79	38
Glucocorticoids + other immunosuppressant	83	47	–	–	–	–	3	–	12
Tamoxifen	3	65	75	1.4	–	38	30	–	12
D-penicillamine	12	–	–	–	–	–	–	–	–
Azathioprine	70	5	30	2	–	22	–	–	–
Cyclophosphamide	20	3	10	34	–	–	–	–	–
Methotrexate	7	27	3	1.5	–	0	–	–	–
Mycophenolate mofetil	18	2	2	3	–	16	–	–	–
Surgical interventions, %									
Ureteral stents	28	57	71	49	–	–	87	42	54
Nephrostomy tubes	1	6	12	3	–	–	7	–	8
Bilateral nephrostomy tubes	–	73	–	–	–	–	7	–	–
Ureterolysis	3	28	12	6	–	–	17	31	27
Vascular stenting or surgery	15	6	–	–	–	–	–	–	4
Relapse rate during follow-up, %	24 ^a	12 ^b	18 ^c	–	–	38 ^d	–	–	0

Selhání léčby až ve 25%.

Relaps: 17 - 72% po ukončení léčby.

Zampeli E, et al. Clin Exp Rheumatol. 2022 Sep;40(9):1642-1649.

Palmisano A, et al. Chronic Periaortitis: an Update. Curr Rheumatol Rep. 2018 Nov 5;20(12):80.

Adler S, et al. Successful mycophenolate mofetil therapy in nine patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis. Rheumatology (Oxford). 2008 Oct;47(10):1535-8.

Vaglio A, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. Lancet. 2011 Jul 23;378(9788):338-46.

Alberici F, et al. Methotrexate plus prednisone in patients with relapsing idiopathic retroperitoneal fibrosis. Ann Rheum Dis. 2013 Sep 1;72(9):1584-6.

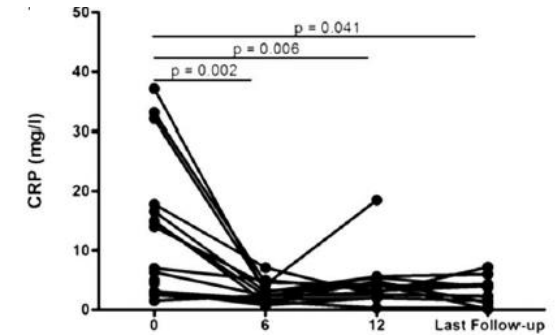
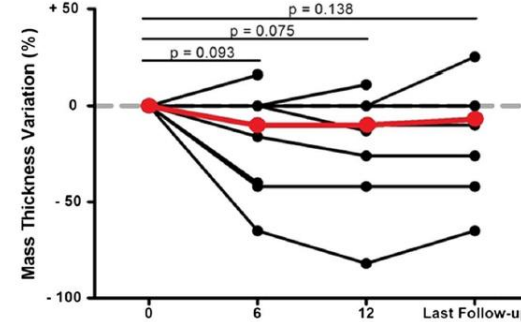
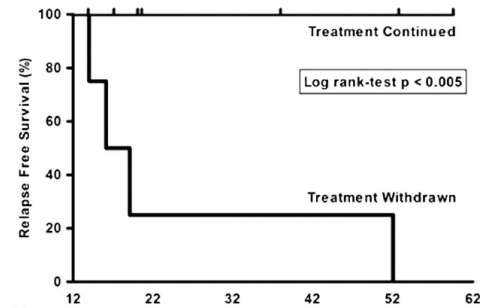
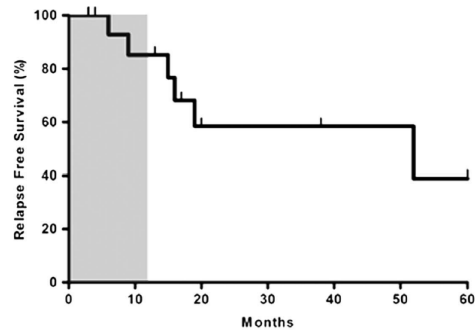
Farmakologická léčba

- glukokortikoidy (první linie)
- MTX, MMF, AZA nebo CFA
- biologická léčba

Chirurgická léčba

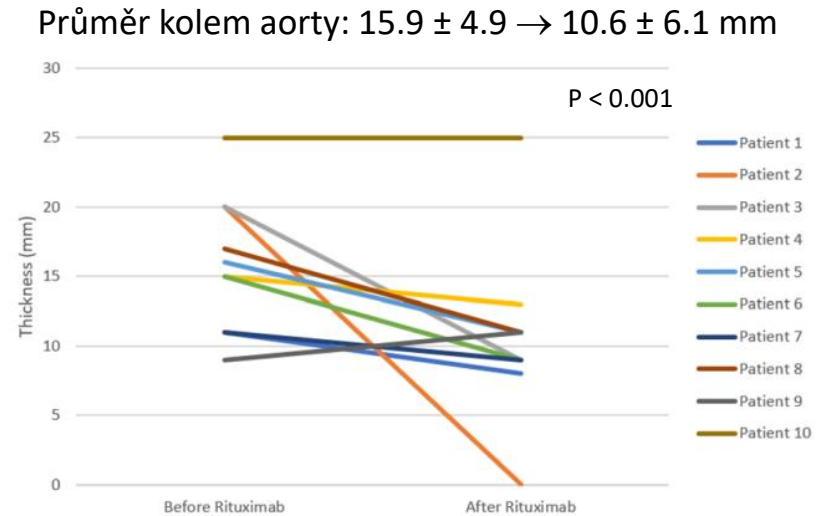
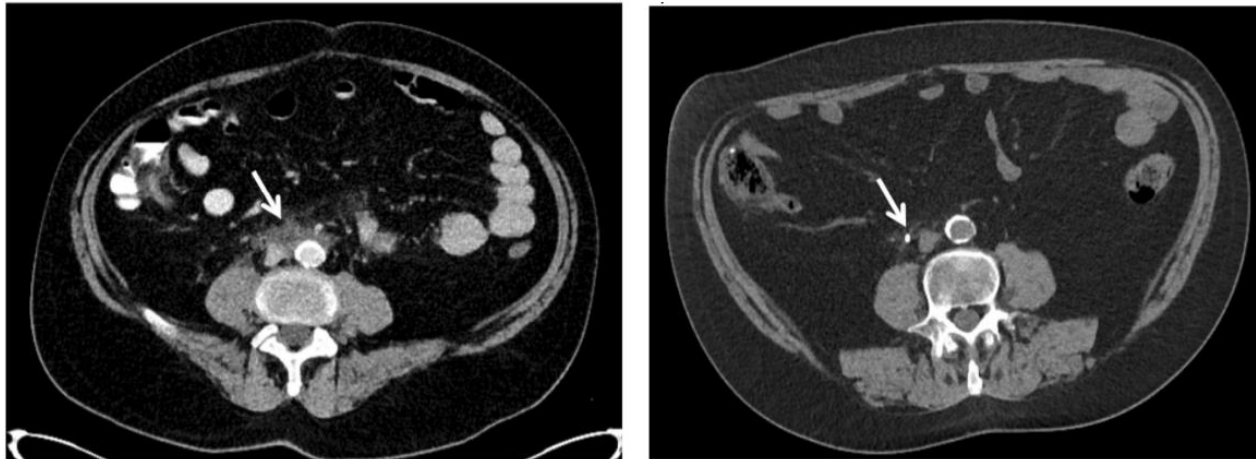
- ureterální stent
- perkutánní nefrostomie
- ureterolýza
- endovaskulární náhrada

Riziko relapsu retroperitoneální fibrózy



- prospektivní studie 2004 – 2011, prednison 0.5-1 mg/kg, MTX 15-20 mg
- definice relapsu: zvětšení infiltrátu, hydronefróza, symptomy systémového zánětu
- 16 zařazených pacientů, 10 (63%) mužů, 60 let, průměr sledování 24 měsíce
- z 11 pacientů v remisi po roce léčby pokračovalo 7 v léčbě a u 4 pacientů, kteří léčbu ukončili, došlo k relapsu.

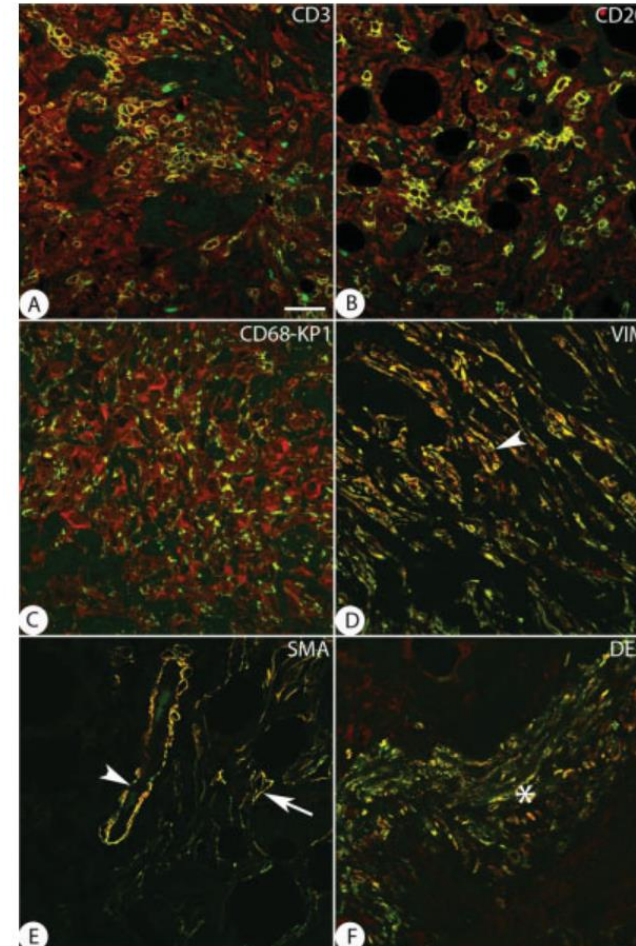
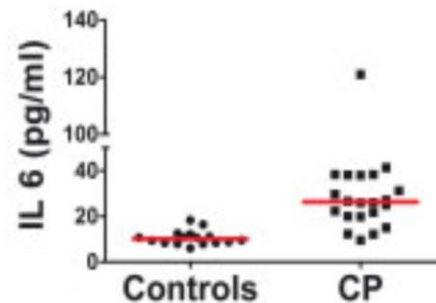
Rituximab u retroperitoneální fibrózy



- Redukce retroperitoneálního infiltrátu po rituximabu, ale ne pokles hladin CRP nebo zlepšení renálních parametrů.
- Nejlepší účinek u 2/3 pacientů, kteří byli na současné kortikoterapii.

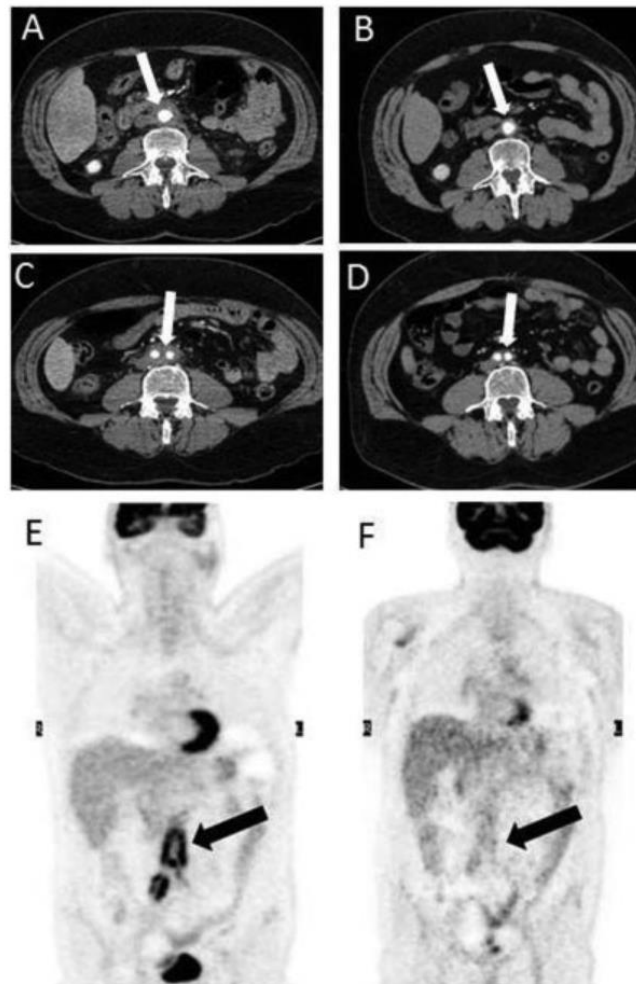
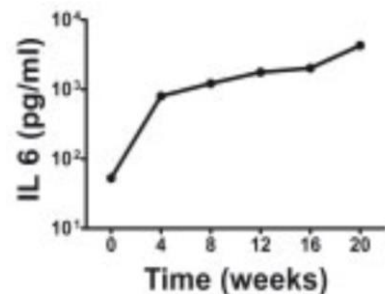
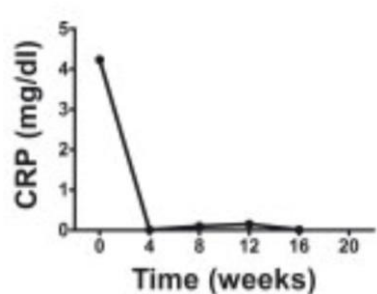
Role IL-6 v patogenezi retroperitoneální fibrózy

- Expres IL-6 imunitními buňkami, fibroblasty, myofibroblasty a cévami z bioptického vzorku retroperitoneální tkáně.
- Zvýšené sérové hladiny IL-6 u pacientů s retroperitoneální fibrózou proti zdravým jedincům.



Tocilizumab u retroperitoneální fibrózy

- Jeden pacient refrakterní k MTX a kortikoterapii, druhý intolerance kortikoterapie.
- Regrese fibrotického infiltrátu.
- Vymizení akumulace radiofarmaka paraaortálně i parailicky.
- Normalizace CRP.



Letters to the Editors

Chronic periaortitis with retroperitoneal fibrosis successfully treated with first line tocilizumab monotherapy: a case report

Loricera J, et al. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(3 Suppl 82):S79-89.

Perrotta FM, et al. Clin Exp Rheumatol. 2017;35 Suppl 103(1):226-227.

Závěr

- Retroperitoneální fibróza je vzácné chronické fibroticko-zánětlivé onemocnění.
- Bolest v bedrech a systémové projevy jsou nejčastějšími příznaky.
- Autoimunitní charakter a častá asociace s IgG4.
- Diferenciální diagnostika je široká, vyloučit infekci, lymfom,
- Léčba imunosupresivní, vyžadující multidisciplinární přístup.
- Při selhání kortikoterapie a konvenční léčby, zvážit anti-IL-6R nebo rituximab.