

Ormondova choroba (idiopatická retroperitoneálna fibróza)

A. Michaligová¹, L. Plank², A. Ježíková¹, V. Maňka¹, P. Makovický¹, M. Mokáň¹

¹ I. Interná klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK a Univerzitnej nemocnice Martin, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin

² Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty UK a Univerzitnej nemocnice Martin, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc.

Súhrn: Idiopatická retroperitoneálna fibróza (IRF) je zriedkavé ochorenie charakterizované vývojom sklerotického tkaniva okolo aorty, ilických ciev a často obrastá štruktúry ako uretery a v. cava inferior. Najčastejšie sa prejavuje vo veku 40–60 rokov, dominuje mužské pohlavie. Vo väčšine prípadov sa klinický obraz prejavuje ako kompresívny syndróm ureterov, preto aj prvé známe prípady boli opísané urológmi. V tejto kazuistike prezentujeme prípad 37-ročného pacienta vyšetrovaného pre pretrvávajúce febrility do 38 °C a vysokú zápalovú aktivitu, napriek empiricky nasadenej antibiotickej liečbe. Pozitronová emisná tomografia (PET) ukázala miesto zvýšenej metabolizácie fluorodeoxyglukózy s maximom paraaortálne vľavo. Pri mikroskopickom vyšetrení odobratého ložiska boli nájdené zmeny, ktoré pri komplexnom zhodnotení klinického obrazu, zobrazovacích vyšetrovacích metód a histologického nálezu umožnili stanoviť diagnózu – idiopatická retroperitoneálna fibróza – Ormondova choroba.

Kľúčové slová: idiopatická retroperitoneálna fibróza – Ormondova choroba – febrility

Morbus Ormond (idiopathic retroperitoneal fibrosis)

Summary: Idiopathic retroperitoneal fibrosis (IRF) is a rare condition characterized by the development of fibrotic tissue around the abdominal aorta and iliac arteries and often involves structures as ureters and the inferior vena cava. The age at onset of signs and symptoms is between 40–60 years, males predominate over females. In most cases the clinical manifestation is presented as compressive syndrom of ureters, therefore the first known cases were described by urologists. In this report we present the case of 37-years old male examined for persistent fever about 38 °C and high inflammatory activity in spite of empiric antibiotic therapy. Positron emission tomography (PET) showed locality of high metabolic activity of fluorodeoxyglucose with maximum paraaortal left. Microscopic examination of extracted mass showed presence of fibrous and inflammatory components. With clinical presentation, imaging and histological findings we made out the diagnosis of idiopathic retroperitoneal fibrosis – morbus Ormond.

Key words: idiopathic retroperitoneal fibrosis – Ormond's disease – fever

Úvod

Idiopatická retroperitoneálna fibróza (IRF) je zriedkavé ochorenie charakterizované vývojom sklerotického tkaniva okolo aorty, ilických ciev a často obrastá štruktúry ako uretery a v. cava inferior [1].

Prvý prípad idiopatickej retroperitoneálnej fibrózy opísal v roku 1905 urológ Joaquín Albarran [2]. Ako klinickú jednotku ju v roku 1948 uviedol urológ John Ormond [3].

Pri 2/3 prípadov zostáva etiológia retroperitoneálnej fibrózy neobjasnená, v 1/3 je sekundárna ako sprievodný znak iného ochorenia (malignity, infekcie) alebo užívania niektorých liekov (metylsergid).

Podľa epidemiologickej štúdie uskutočnenej v roku 2004 vo Fínsku je incidencia

IRF 0,1 na 100 000 obyvateľov a prevalencia 1,4 na 100 000 obyvateľov. Incidencia stúpa u pacientov vo veku 40–60 rokov. Vyskytuje sa častejšie u mužov ako u žien v pomere 2–3 : 1 [4,5].

Ochorenie môžu sprevádzať nešpecifické príznaky ako tupá bolesť lokalizovaná v oblasti chrbta, brucha, únava, strata telesnej hmotnosti, mierne zvýšená telesná teplota, alebo sa prejavuje ako kompresívny syndróm okolitých štruktúr – ureterov, v. cava inferior, aorty a jej vetiev, alebo ciev zásobujúcich pohlavné orgány. Najčastejšie komprimované štruktúry sú močovody.

Kazuistika

V marci roku 2008 bol na I. internej klinike Univerzitnej nemocnice v Mar-

tine hospitalizovaný 37-ročný pacient, predtým opakovane vyšetrovaný na viacerých pracoviskách pre pretrvávajúce febrility do 38 °C a vysokú zápalovú aktivitu, napriek empiricky nasadenej antibiotickej liečbe.

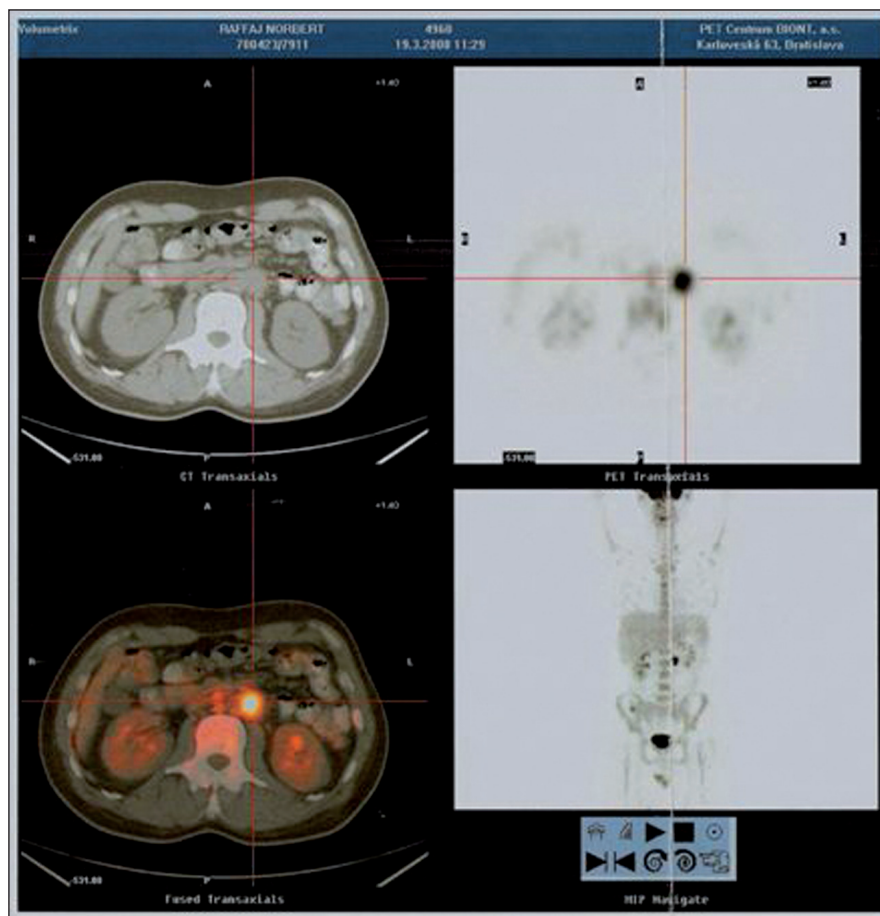
Anamnesticky pacient nemal žiadne zdravotné ťažkosti, trvale neužíval žiadne lieky, v čase výstupu telesnej teploty nad 38 °C pociťoval celkovú slabosť a bolesti kĺbov. Po poklese telesnej teploty sa cítil dobre.

Fyzikálnym vyšetrením sme zistili normostenický habitus (BMI = 25 kg/m²). Dostupné lymfatické uzliny neboli zväčšené, ostatné vyšetrené systémy bez patologickej odchýlky.

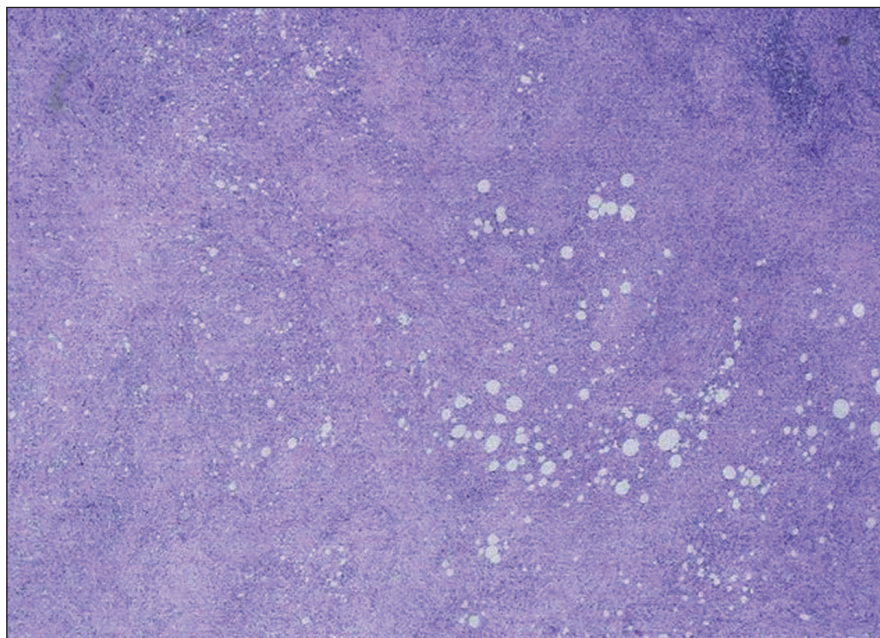
V laboratórnom obraze bola prítomná zrýchlená sedimentácia (FW 100/110), aktivita zápalových pa-

rametrov bola vyššia (C-reaktívny proteín 154 mg/l – norma ≤ 5 , mukoproteíny 849 $\mu\text{mol/l}$ – norma < 386), v krvnom obraze bola normocytárna normochrómna anémia (hemoglobín 108 g/l), leukocyty, trombocyty, imunoglobulíny boli v medziach normy, spektrum orgánových protilátok vrátane ANA, ANCA protilátok bolo negatívne.

V rámci diferenciálnej diagnostiky sme vylúčili fokálnu infekciu (negatívne nálezy výterov z tonzíl, nosa, negatívne výsledky hemokultúr, pri zubnom, krčnom vyšetrení, transezofageálnom vyšetrení oddielov srdca) a pátrali sme po malignite s negatívnym výsledkom. Pre anémiu a sonograficky verifikovanú, hranične zväčšenú slezinu a pečeň sme doplnili trepanobiopsiu kostnej drene. V nej, popri náleze prevládajúcej fyziologicky vyzrievajúcej normocelulárnej krvotvorby, bolo prítomné rozsahovo malé ložisko (pod 5%) atypickej lymfohistiocytovej a plazmocytovej proliferácie s prevahou účasti CD^3+ T buniek. Pre pretrvávajúci febrilný stav s negatívnymi závermi zobrazovacích vyšetrení sme doplnili pozitronovú emisnú tomografiu (PET) v štandardnom snímaní do polovice stehien, kde sa v zobrazených sekvenciách zobrazilo miesto s vysokou metabolizáciou ^{18}F fluorodeoxyglukózy (FDG) s maximom paraaortálne vľavo (obr. 1). Laparotomicky bola extirpovaná masa adherujúca k brušnej aorte a venóznym štruktúram, infiltrujúca retroperitoneum, ako aj malé ložisko pečene. V histologicky vyšetrených vzorkách retroperitoneálnej masy (obr. 2 a 3) dominovali známky fibrotizujúceho chronického zápalového, ale histocytologicky nápadne pleomorfného procesu s ložiskovo rozdielne pokročilou sklerotizáciou, bez známkovaskulitídy. Rovnaká zápalová populácia bola prítomná aj v excízii z pečene, chirurgom označenej ako „fibrózny uzlík pečene“. Na základe komplexného zhodnotenia histologických náleзов v korelácii s klinickým obrazom



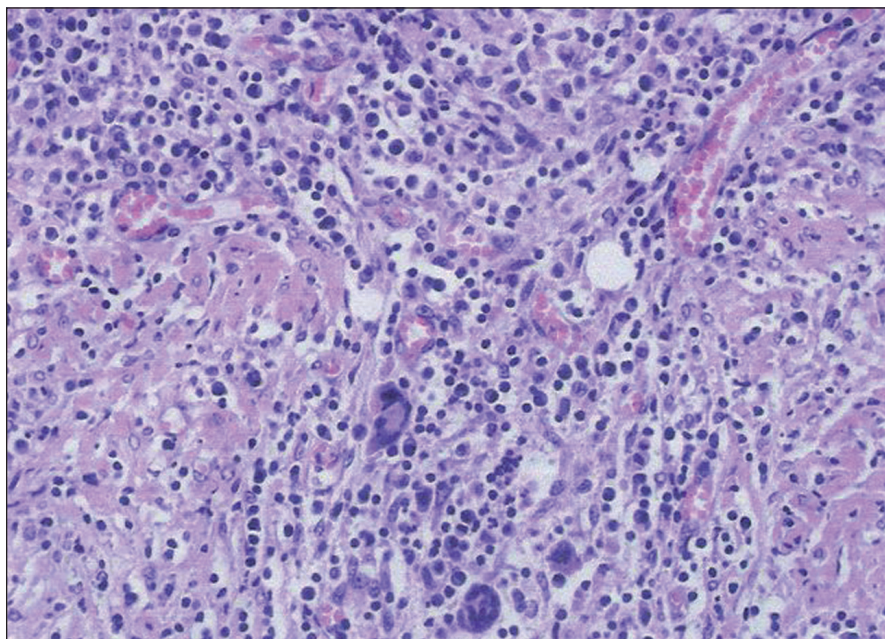
Obr. 1. PET vyšetrenie – miesto s vysokou metabolizáciou ^{18}F FDG s maximom paraaortálne vľavo.



Obr. 2. Prehľad rozsiahleho chronického fibrotizujúceho zápalu retroperitoneálneho fibrolipomatózneho spojiva (HE, 2krát).

bola stanovená diagnóza Ormondovej choroby. Aj napriek extirpácii masy zvýšená teplota pretrváva, preto sme

chirurgickú liečbu kombinovali s farmakologickou (Prednison v dávke 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti).



Obr. 3. Detail predošlého obrazu: nápadne pleomorfna lymfohistiocytová populácia na pozadí chronického fibrotizujúceho zápalu (HE, 40krát).

Po liečbe došlo k zlepšeniu stavu, pacient je ďalej sledovaný ambulantne. Pri kontrolnom vyšetrení po 6 mesiacoch bol bez zvýšenej teploty, v laboratórnom obraze sme zaznamenali pokles zápalových parametrov, kontrolné vyšetrenie PET bolo bez známkov zvýšenej metabolizácie fluorodeoxyglukózy.

Diskusia

Idiopatická retroperitoneálna fibróza (Ormondova choroba) sa zaraďuje medzi „orphan disease“. Charakterizuje ju rast sklerotického tkaniva okolo aorty, ilických ciev a často aj okolo ureterov a v. cava inferior. Častejšie postihuje mužov vo veku 40–60 rokov. Klinický obraz sa prejavuje ako kompresívny syndróm okolitých štruktúr – najčastejšie ureterov, preto aj prvé známe prípady boli opísané urológmi.

Menej ako 15 % pacientov má podobný fibrotický proces mimo peritonea. Najčastejšie sú to mediastinálna fibróza, Riedlova fibrotizujúca tyreoiditída, sklerotizujúca cholangitída a fibrotický orbitálny pseudotumor [6]. V abdominálnej dutine môže retroperitoneálna fibróza prechádzať kontinuálne a zaviazať štruktúry v retroperitoneu a peritoneálnej dutine. Fibrotické lézie vo všetkých loka-

lizáciách majú rovnaký histologický základ, a teda patria k rovnakému zdroju.

Etiológia ochorenia nie je známa. Existuje niekoľko teórií vzniku fibrózy. Niektoré práce hovoria o súvislosti s vaskulitídou, pretože vo včasnom štádiu ochorenia sa objavuje perivaskulárny zápal [7], iné považujú idiopatickú retroperitoneálnu fibrózu za manifestáciu systémového ochorenia [8].

Idiopatická retroperitoneálna fibróza sa často objavuje v mieste, kde obsahuje stena artérie (najčastejšie aorty) aterosklerotické pláty a oslabenú mediu. Vznik fibrózy súvisí s prechodom nerozpustného lipidu (ceroidu) z aterómu do periaortálneho tkaniva. Ceroid sa často nachádza v makrofágoch adventície aorty a môže indukovať imunitnú reakciu. Predpokladá sa, že všetky formy fibrózy v tele sú výsledkom hypersenzitivity k takýmto antigénom v aterómových plakoch, a preto by mali byť pomenované ako chronická periaortitída respektíve periarteritída [9,10]. Toto však nevysvetľuje prítomnosť fibrózy u detí.

Asi 5–10 % aortoilických aneuryziem formuje perivaskulárny obal, ktorý obaľuje iba aneuryzmu, alebo rastie laterálne, kde obaľuje a obturuje uretery [11]. Niektorí autori predpo-

kladajú, že IRF a perianeurizmatická fibróza sú dve rozdielne jednotky, ale ich klinická manifestácia môže byť rovnaká [12].

IRF bola opísaná aj pri užívaní niektorých liekov. V 12 % prípadov pri užívaní metylsergidu – ergotamínového derivátu používaného v liečbe migrény [13].

Aj niektoré iné liečivá môžu indukovať IRF, ako napr. beta-blokátory, metyldopa, hydralazin, rôzne analgetiká, antibiotiká.

Špecifické infekcie ako tuberkulóza, syfilis, aktinomykóza a rôzne mykotické infekcie boli zvažované ako jedna z možných príčin IRF podobne ako nespecifické zápalové procesy (divertikulitída, apendicitída).

O ďalšom patogenetickom faktore môže svedčiť asociácia fibrosklerotizujúcich ochorení s eleváciou sérovej hladiny IgG4, ktorá bola najprv popísaná u autoimunitnej pankreatitídy a neskôr aj u ďalších idiopatických fibrosklerotizujúcich ochorení (napr. fibroskleróza žľazových ciest, slinných vývodov). IgG4 pozitívne plazmocyty boli nájdené taktiež v histologických vzorkách pacientov s IRF.

Hemorágia, spontánna alebo traumatická, môže taktiež indukovať vznik IRF, pričom sa našli hemosiderinové depozitá v niektorých vzorkách fibrózy. Malé metastatické ohniská v retroperitoneu pri malignitách vyvolávajú desmoplastickú reakciu vyúsťujúcu do tvorby fibrotického plaku, ktorý je ťažko klinicky diferencovateľný od IRF, hlavne u pacientov, u ktorých sa o primárnej malignite nevie [14]. Diferenciálna diagnostika IRF vyžaduje aj odlišenie celého radu zápalových fibrotizujúcich procesov, vrátane tzv. Erdheimovej-Chesterovej choroby [15] (tab. 1).

Klinicky sa fibróza najčastejšie prejavuje ako kompresívny syndróm. Najčastejšie komprimované štruktúry sú uretery. Obštrukcia oboch ureterov sa vyskytuje vo vysokom percente prípadov (až 50 %) [16]. Je charakterizovaná bolesťou a citlivosťou v boku alebo kostovertebrálnom uhle, urete-

Tab. 1. Príčiny retroperitoneálnej fibrózy.

Nádory metastazujúce do retroperitonea

karcinóm pľúc, prsníka
nádory gastrointestinálneho
a urogenitálneho traktu
lymfóm
sarkóm
karcinoid

Lieky

metylsergid
bromokriptin
beta-blokátory
metyldopa
hydralazin

Úrazy retroperitonea**Operačný zákrok v retroperitoneu****Aneurizma brušnej aorty****Infekcie**

histoplazmóza
tuberkulóza
aktinomykóza

Aktinoterapia

rálnou kolikou, oligoúriou až anúriou alebo renálnou insuficienciou. Kompresia dolnej dutej žily môže vyústiť do edému dolných končatín, skróta alebo trombózy vén dolných končatín. Postihnutie ciev gonád môže vyústiť do hydrokély. Kompresia renálnych ciev môže viesť k vývoju renovaskulárnej hypertenzie a oklúzia mezenterických ciev môže viesť k intestinálnej ischémii.

Pri vzniku mediastinálnej fibrózy sa môžu objaviť príznaky kompresie hornej dutej žily, konstriktívnej perikarditídy.

Pacient môže trpieť taktiež nešpecifickými príznakmi ako sú tupá bolesť lokalizovaná v oblasti chrbta, bruha, únava, úbytok telesnej hmotnosti a zvýšená telesná teplota. Laboratórny nález je nešpecifický – moč je sterilný, častým príznakom je anémia ľahkého stupňa. Zrýchlená sedimentácia pri vstupnom vyšetrení je prítomná vo viac ako 90% prípadov [17].

Makroskopicky má fibrotický plak „drevitú“ konzistenciu a je šedobiely. Predný okraj vo všeobecnosti kopíruje zadnú peritoneálnu hranicu a je dobre ohraničený, zadný okraj je významne horšie a ťažko sa oddeľuje od okolitých štruktúr. Je obvyčajne centrovanej na predný povrch 4.–5. lumbálneho stavca obklopený aortou, dutou žilou, ilickými cievami a zvyčajne neprerastá laterálne viac ako 1 cm za

uretery. V skorom štádiu ochorenia má tkanivo vysoký podiel tekutiny, pretože novovytvorené cievy majú stenu priepustnú pre proteíny a leukocyty do extravaskulárneho priestoru. Ako plak vyzrieva, kolagén hyalinizuje a bunková aktivita klesá. Vyzretý plak pozostáva z hyalinizovaného kolagénu, ktorý obsahuje malé množstvo buniek.

V minulosti sa diagnostika ochorenia opierala o príznaky kompresie ureterov. Vylučovacia urografia bola vyšetrením prvej voľby. Bilaterálne poškodenie obidvoch ureterov býva v 2/3 prípadov, v detskom veku v 1/2 prípadov [18].

Podobné rádiologické obrazy vidíme aj pri ureterálnych tumoroch, periureterálnej adenopatii, postoperačných a pozápalových striktúrach ureterov.

Vo všeobecnosti nemôžeme jednoznačne využiť sonografiu alebo počítačovú tomografiu v prípadoch diferenciálnej diagnostiky IRF, hybridná metóda PET/CT vyšetrenie umožňuje zobrazenie metabolických zmien v tkanive spolu s ich presnou anatomickou lokalizáciou a morfológickou špecifikáciou, zvyšuje senzitivitu a špecifitu samostatne realizovaného PET a CT vyšetrenia [19]. Finálnu diagnózu určí až histologické vyšetrenie po chirurgickom vybratí ložiska. Biopsia tenkou ihlou s aspiráciou je menej efektívna.

U pacientov s obštrukciou ureterov liečba spočíva v kombinácii farmakologickej liečby so zavedením stentu v mieste kompresie alebo chirurgickej liečbe. Pri rezistencii na liečbu kortikoidmi sa skúša pridať do kombinácie azatioprin alebo mykofenolát mofetil [20]. Pri sekundárnej retroperitoneálnej fibróze je základom liečby primárne ochorenie.

U prezentovaného pacienta sa neobjavil typický obraz kompresie ureterov. Prijatý bol za účelom diferenciálnej diagnostiky pretrvávajúcich febrilit. Po doplnení série laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení sme nakoniec pristúpili k histologickému vyšetreniu masy z retroperitonea. Diagnóza Ormondovej choroby bola stanovená histologicky. Pri diferenciálnej diagnostike nešpecifických príznakov, ako bola v tomto prípade pretrvávajúca zvýšená teplota, by sme mali myslieť aj na toto ochorenie.

Záver

Idiopatická retroperitoneálna fibróza (Ormondova choroba) je charakterizovaná vývojom sklerotického tkaniva okolo aorty, ilických ciev a často obrastá štruktúry ako uretery a v. cava inferior. Častejšie postihuje mužov vo veku 40–60 rokov. Klinicky sa prejavuje ako kompresívny syndróm okolitých štruktúr – najčastejšie ureterov. Finálnu diagnózu určí až histologické vyšetrenie. Vzhľadom k tomu, že klinický obraz môže byť variabilný, mali by sme v rámci diferenciálnej diagnostiky myslieť aj na toto vzácne ochorenie.

Literatúra

1. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006; 367: 241–251.
2. Albarran J. Rétenion rénale par périurétérite. Libération externe de l'urètre. *Assoc Fr Urol* 1905; 9: 511–517.
3. Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol* 1948; 59: 1072–1079.
4. Uibu T, Oksa P, Auvinen A et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2004; 363: 1422–1426.

5. Gillkeson GS, Allen NB. Retroperitoneal fibrosis. A true connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 356–364.
6. Armigliato M, Paolini R, Bianchini E et al. Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease associated with retroperitoneal fibrosis. *Thyroid* 2002; 12: 829–831.
7. Littlejohn GO, Keystone EC. The association of retroperitoneal fibrosis with systemic vasculitis and HLA-B27: a case report and review of the literature. *J Rheumatol* 1981; 8: 665–669.
8. Vaglio A, Greco P, Corradi D et al. Autoimmune aspect of chronic periaortitis. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 458–464.
9. Vaglio A, Corradi D, Manenti L et al. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med* 2003; 114: 454–462.
10. Martorana D, Vaglio A, Greco D et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1*03: another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 126–130.
11. Allibone GW, Saxton HM. The association of aorto-iliac aneurysms with ureteral obstruction. *Urol Radiol* 1980; 1: 205–210.
12. Lorentzen JE, Sørensen IN, Brun B et al. Abdominal aortic aneurysm in combination with retroperitoneal fibrosis. *Acta Chir Scand Suppl* 1980; 502: 94–97.
13. Stewart TW jr. Idiopathic retroperitoneal fibrosis – past and present. *NY State J Med* 1989; 89: 503–504.
14. Wu J, Catalano E, Coppola D. Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease): clinical pathologic study of eight cases. *Cancer Control* 2002; 9: 432–437.
15. Serratrice J, Granel B, De Roux B et al. „Coated aorta“: a new sign of Erdheim-Chester disease. *J Rheumatol* 2000; 6: 1550–1553.
16. van Bommel EF, Siemes C, Hak LE et al. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisolone. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 615–625.
17. Lepor H, Walsh PC. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Urol* 1979; 122: 1–6.
18. Miller OF, Smith LJ, Ferrara EX et al. Presentation of idiopathic retroperitoneal fibrosis in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1685–1688.
19. Průcha M, Beňo P, Bartůňek M et al. Idiopatická retroperitoneálna fibróza – Ormondova choroba: kazuistika. *Vnitř Lék* 2008; 54: 282–286.
20. Jois RN, Kerrigan N, Scott DG. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 717–718.

MUDr. Anna Michaligová

www.mfn.sk

e-mail: michaligova@gmail.com

Doručeno do redakce: 9. 6. 2010

Přijato po recenzi: 6. 12. 2010