

Study Group  
hasic insulin  
es: subgroup  
tional study.

ípusú cukor-  
ascularis és  
mán inzulin-  
ás után. *Orv*

z-Galvez G,  
ational non-  
beginning or  
non-Western  
s *Clin Pract*

O, Litwak L.  
with type 2  
tional study.

A, Krentz AJ,  
Mu Y, Raz I.  
ulin therapy  
*Pract* 2009;

ilus András

gyarország  
ritannia

szág

weis

# Idiopathiás retroperitonealis fibrosis (Ormond-kór) társulása súlyos cardiomyopathiával: fiatal férfi betegünk esetbemutatása

KOVÁCS Erzsébet, ZEHER Margit, SZÁNTÓ János, PÁSZTOR Éva, TÓTH László, PFLIEGLER György

IDIOPATHIC RETROPERITONEAL FIBROSIS (MORBUS ORMOND) ASSOCIATED WITH SEVERE CARDIOMYOPATHY IN A YOUNG MAN: A CASE REPORT.

**BEVEZETÉS** – Az idiopathiás retroperitonealis fibrosis kialakulásának oka nem ismert, idült nem specifikus, feltehetően autoimmun gyulladás áll a háttérben. A ritka kórkép elsősorban középkorúakat vagy idősebbeket érint, fiatalok esetében alig fordul elő. A húgyutak szűkületét, postrenalis veseelégtelenséget, a retroperitoneumban és környezetében elhelyezkedő, létfontosságú szervek működészavarát okozza. A diagnózis képalkotó és szövettani vizsgálatokon alapul. A húgyúti akadály sebészi megoldásának eredményessége hosszú távon csak az immunmoduláns kezelés egyidejű alkalmazásától várható.

**ESETISMERTETÉS** – Fiatal, 34 éves férfi betegünk esetében lábdagadás háttérben igazolódott a betegség, az autoimmun szerológia negatív volt. Átmenetileg jobb oldali nephrostomára volt szükség. Szteroid és colchicin kezdetben javulást eredményezett. Súlyos dilatatív cardiomyopathiája fokozatosan javult. Tamoxifennel nem jött létre regresszió, ezért azathioprin+methylprednisolon kezelésre váltottunk. A kontroll hasi CT a folyamat stagnálását mutatta. **KÖVETKEZTETÉSEK** – A betegség kezelésére a ritkasága miatt nincsenek véletlen besorolások, kontrollcsoportos vizsgálatok. A cél a tünetek megszüntetése, a húgyúti obstrukció megoldása, a vesefunkció megőrzése és a progresszió megelőzése lehet. Gyógyszeresen kortikoszteroidok, cyclophosphamid, colchicin, azathioprin, leflunomid, mycophenolat mofetil, tamoxifen eredményezhet javulást. Tudomásunk szerint esetünk egyedülálló, miután hasonló súlyos cardiomyopathiával társult idiopathiás retroperitonealis fibrosis esetét nem közölték korábban a nemzetközi irodalomban.

idiopathiás retroperitoneális fibrosis, veseelégtelenség, kezelés

**INTRODUCTION** – The cause of idiopathic retroperitoneal fibrosis is unknown, but probably involves a chronic, nonspecific, autoimmune inflammation. This rare disease mostly affects middle-aged or elderly people, it hardly ever occurs in young people. It causes obstruction of the urinary tract, postrenal insufficiency as well as functional disorder of vital organs in the retroperitoneum and its surrounding area. The diagnosis is based on diagnostic imaging and histological examinations. Surgical treatment of the urinary obstruction is only efficient in the long-term if combined with immunomodulatory treatment.

**CASE REPORT** – A young, 34-year-old man who presented with oedema in his legs was diagnosed with retroperitoneal fibrosis. Autoimmune serology was negative. He needed temporary nephrostomy on the right side. Treatment with steroid and colchicine was initially successful. His severe cardiomyopathy improved gradually. No regression occurred with tamoxifen, so we started to administer azathioprine with methylprednisolone. The control abdominal CT showed stagnation of the process.

**CONCLUSIONS** – Because of the rarity of this disease, no randomised controlled trials are available regarding its treatment. The aim of treatment is to eradicate the symptoms, solve the urinary obstruction, maintain renal function and prevent progression of the disease. Improvement may be achieved by corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, leflunomide, mycophenolate mofetil and tamoxifen. To our knowledge, this case is unique as no similar case with severe cardiomyopathy and idiopathic retroperitoneal fibrosis has been reported in the literature previously.

idiopathic retroperitoneal fibrosis, renal insufficiency, therapy



dr. KOVÁCS Erzsébet: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, II. Belgyógyászati Klinika, Ritka Betegségek Tanszéke/University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Institute of Medicine, 2nd Department of Medicine, Division of Rare Diseases;  
 dr. ZEHER Margit: Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék/  
 Institute of Medicine, 3rd Department of Medicine, Division of Immunology;  
 dr. SZÁNTÓ János: Onkológiai Tanszék/Department of Oncology;  
 dr. PÁSZTOR Éva Radiológiai Klinika/Department of Radiology;  
 dr. TÓTH László Patológiai Intézet/Institute of Pathology;  
 dr. PFLIEGLER György (levelező szerző/correspondent): Belgyógyászati Intézet, II. Belgyógyászati Klinika, Ritka Betegségek Tanszéke/Institute of Medicine, 2nd Department of Medicine, Division of Rare Diseases;  
 H-4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. E-mail: g.pfliegler@gmail.com.

Érkezett: 2012. június 16.

Elfogadva: 2012. július 4.

*Az idiopathiás retroperitoneális fibrosis ritka, progresszív kórkép, etiológiája ismeretlen.*

Az idiopathiás retroperitoneális fibrosis (IRPF) ritka, progresszív kórkép, etiológiája ismeretlen, bár az autoimmunitás fellelhető a betegség természetében. Krónikus, nem specifikus gyulladásos folyamat indul a retroperitoneumban, mely a húgyúti rendszer, az ureterek obstrukciójához, postrenális veseelégtelenséghez, a retroperitoneumban és annak közvetlen szomszédságában elhelyezkedő szervek, nagyerek körüli fibrosis miatt azok működésavarához vezet. Először Albarran francia urológus írta le a betegséget 1905-ben, majd két esetbemutatás kapcsán Ormond definiálta a kórképet 1948-ban, melyet azóta Ormond-kórként is említenek (1). Számos tünete lehet (1. táblázat), valamint laboratóriumi eltérésekkel járhat, melyek azonban nem specifikusak a betegségre. A diagnózis képalkotó vizsgálatok, hasi ultrahang, CT, MR alapján, valamint mintavételen és szövettani vizsgálaton alapszik. A szövettan fibrosist mutat gyulladásos sejtes infiltrációval. A betegség incidenciája 0,2-0,5/100 000 fő, azonban a CT-, MR-vizsgálatok megjelenése óta növekvő gyakorisággal ismerik fel (2).

1. táblázat. A betegség felismerésekor megjelenő jellemző tünetek 61 beteg adatai alapján (1)

| Tünetek                    | Betegek száma (%) |
|----------------------------|-------------------|
| hátí fájdalom              | 23 (37,7)         |
| hasi fájdalom              | 20 (32,8)         |
| láz                        | 3 (4,9)           |
| testsúlycsökkenés          | 3 (4,9)           |
| hasi feszülés              | 1 (1,6)           |
| étvágycsökkenés            | 1 (1,6)           |
| haematuria                 | 1 (1,6)           |
| lábszároedema              | 1 (1,6)           |
| lágycsípő sáv és gyengeség | 12 (19,7)         |
| hasfali sáv és gyengeség   | 7 (11,5)          |
| hasúri terime              | 5 (8,2)           |
| hypertonia                 | 2 (3,3)           |

Kezelésében elsősorban szteroidalapú mono-, illetve kombinált protokollok használatosak. Egy 61 beteget elemző vizsgálat adatai alapján 18 beteg esetében, akiket sebészi beavatkozással kezeltek (dupla J katéter behelyezése, laparotomia ureterfelszabadítással és ezek kombinációja, egyoldali nephrectomia és ureterresektio), javult a vesefunkció, és hat esetben normális kreatininszintet értek el. Ketten szorultak dialízisre és öt esetben volt szükség palliatív nephrostoma behelyezésére. A sebészi beavatkozásokon átesett betegek közül senkinek sem romlottak a vesefunkciós paraméterei a követés során. Négy beteg részesült prednisolon-utókezelésben. A gyógyszeres betegcsoportban két beteg prednisolont kapott monoterápiában, nyolcan pedig valamilyen kombinációs kezelést: prednisolon, cyclophosphamid, azathioprin, leflunomid, tamoxifen. Az átlagos kezdő dózis prednisolonból 40 mg volt naponta, és 6–48 (átlagosan 15) hónapig kapták a kezelést a betegek. Mind a súlyedés, mind a CRP csökkent a kezelése során. Három, kombinációs kezelésben részesülő beteg esetében (prednisolon/cyclophosphamid/leflunomid/tamoxifen, illetve prednisolon/cyclophosphamid és prednisolon/azathioprin) tudtak CT- vagy MR-vizsgálatokkal kimutatható radiológiai javulást elérni. Egy beteg esetében, aki prednisolon- és tamoxifenkezelésben részesült, akut veseelégtelenség lépett fel a követés hetedik hónapjában. Azok közül, akiknek korábban kétoldali ureterszűkületük volt, több esetben javultak a vesefunkciós értékek, mint azok közül, akik esetében egyoldali volt az elzáródás (1). A colchicin szintén számottevő antifibrotikus hatással rendelkezik, és hosszabb távon is biztonságosan adható készítmény. Májcirrhosisban szenvedő betegek esetében a gyógyszer gyulladáscsökkentő és progressziót befolyásoló hatásának hátterében a prokollagén III szintjének a csökkenését és a pszeudokolinészteráz szintjének növekedését találták (3). Egy másik tanulmányban retroperitoneális fibrosisban alkalmazták szteroid mellé a colchicint. A hét beteg 72 hónapos követése

2. táblázat

Kezelés

Prednis

Prednis

P + cyc minden

P + az

P + lef

P + tar

P + tar

P + tar cyclop

P + co

során  
emelle  
kentés  
kezelé  
kezelé  
lázatba

Eset

A 34  
tegség  
nem f  
tonia  
ban ke  
hemat  
hango  
mely l  
umi e  
dásbo  
MCV  
dásos  
beszt  
kreati  
ionok  
tént  
szöve  
zolóc  
rológ  
<10,  
<10,  
E/ml  
Meta  
negat  
E/ml  
vese  
ták.  
zelet  
neph

2. táblázat. A gyógyszeres kezelés megoszlása idiopathiás retroperitonealis fibrosisos betegek esetében (1, 4)

| Kezelés                                                           | A betegek száma | Gyulladásos paraméterek (WE és CRP) javulása | Radiológiai javulás |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------|---------------------|
| Prednisolon monoterápiában                                        | 2               | Igen                                         | Nem                 |
| Prednisolon kombinációban (P)                                     | 8               | Igen                                         | Nem                 |
| P + cyclophosphamid 0,6 g infúzióban minden 2. héten 8 alkalommal | 2               | Igen                                         | Igen                |
| P + azathioprin (100 mg/die)                                      | 2               | Igen                                         | Igen                |
| P + leflunomid (20 mg/die)                                        | 1               | Igen                                         | Nem                 |
| P + tamoxifen                                                     | 1               | Igen                                         | Nem                 |
| P + tamoxifen + leflunomid                                        | 1               | Igen                                         | Nem                 |
| P + tamoxifen + leflunomid + cyclophosphamid                      | 1               | Igen                                         | Igen                |
| P + colchicin (1 mg/nap)                                          | 7               | Igen                                         | Igen                |

mono-,  
latosak.  
apján 18  
ással ke-  
rotomia  
ója, egy-  
javult a  
reatinin-  
re és öt  
na behe-  
sett be-  
sefunk-  
eteg ré-  
ógysze-  
lont ka-  
amilyen  
lophos-  
fen. Az  
mg volt  
apták a  
mind a  
n, kom-  
setében  
nid/tam  
amid és  
gy MR-  
javulást  
lon- és  
eelégte-  
upjában.  
ureter-  
a vese-  
setében  
in szín-  
ndélke-  
adható  
betegek  
ntó és  
rében a  
ét és a  
ését ta-  
roperi-  
mellé a  
övetése

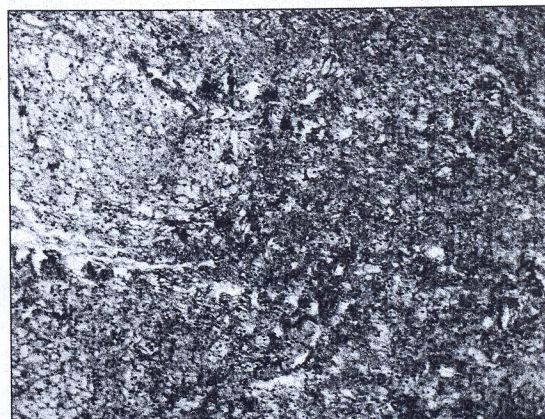
során hat esetben jelentős regressziót értek el, emellett lehetővé vált a szteroid adagjának csökkentése napi 0,5 mg/kg alá, s így a hosszú távú kezelés okozta mellékhatások mérséklése (4). A kezelések és eredményeik összefoglalása a 2. táblázatban látható.

## Esetismertetés

A 34 éves férfi betegnek korábban nagyobb betegsége nem volt. Nem dohányzott, alkoholt nem fogyasztott. Családjában édesanyját hypertonia és depresszió miatt kezelték. 2007 júliusában kezdett dagadni a lába. 2007 szeptemberében hematológiai kivizsgálás kezdődött a hasi ultrahangon látott retroperitonealis térfoglalás miatt, mely lymphoma gyanúját vetette fel. Laboratóriumi eredményeiből enyhe hypochrom, gyulladásos paraméterek (CRP: 108, 33 mg/l), enyhén beszűkült vesefunkció (urea: 9,1 mmol/l, kreatinin: 110  $\mu$ mol/l), normális májfunkció és ionok emelhetők ki. Szövettani mintavétel történt a jobb vese környékéről eltávolított szövetből, mellyel retroperitonealis fibrosis igazolódott (1-2. ábra). A részletes autoimmun szelológia (kettős szálú DNS: 6,00 NE/ml, SM eat.: <10,0 E/ml, Sm/RNP eat.: <10,0 E/ml, SS-A: <10,0 E/ml, SS-B: <10,0 E/ml, Scl-70: <10,0 E/ml, Jo1: <10,0 E/ml, ANF HEP-2: negatív, Metafázis kromoszóma: negatív, Centromer eat.: negatív, Anti-cit. eat.: negatív, Ena eat.: 6,10 E/ml) negatív volt. Retrográd urográfiával a jobb vese üregrendszerét jelentősen tágabbnak találták. A vese és az ureter kompressziója miatt a vizeletfolyás biztosítása céljából jobb oldalra nephrostomát helyeztek be, mely azonban rövi-

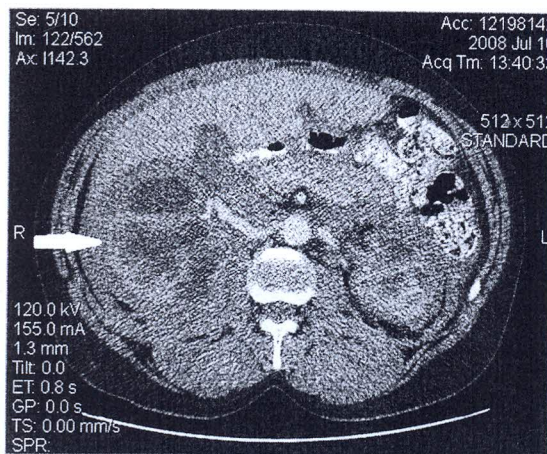


1. ábra. A szövettani vizsgálat retroperitonealis fibrosist igazolt (hematoxilin-eozin, 100 $\times$ -os nagyítás, nyíl: orsósejt)

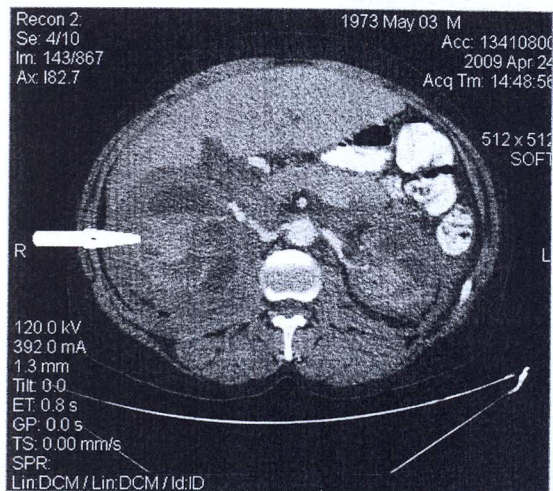


2. ábra. A fibrosis szövet kötőszöveti rostjai jól felismerhetők (van Gieson, 100 $\times$ -os nagyítás, nyíl: kollagénrost)

desen elzáródott. A III. Sz. Belgyógyászati Klinikán adott napi 1 mg/ttkg methylprednisolon hatására a nephrostoma ismét vezetett, így körül-



3. ábra. Hasi CT-vizsgálattal regressziót észleltünk a retroperitoneális, veseüreg-rendszertágulatot okozó szövetszaporulat kiterjedésében a nagy dózisú, majd fenntartó szteroid- és colchicinkezelés hatására (2008)

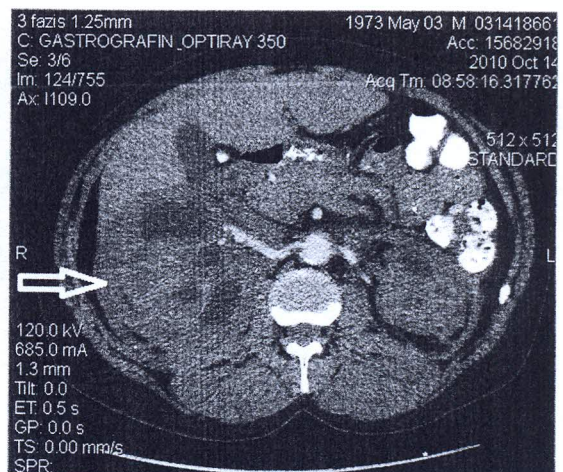


4. ábra. A fenntartó colchicinkezelés mellett nem sikerült további regressziót elérni (2009)

A hasi ultrahang szűrőtesztként kiválóan alkalmazható az idiopathiás retroperitoneális fibrosis korai kimutatására.

belül három hónap után, 2008 áprilisában sikerült eltávolítani. Fenntartó kezelésként 8 mg methylprednisolont és 1 tabletta (0,5 mg) colchicint adtak. A 2008 júliusában készült hasi CT nagyfokú regressziót mutatott (3. ábra). A gyulladásos paraméterek jelentősen csökkentek és mellékhatások, például diarrhoea, melyet 1 mg/nap azonos indikációval adott colchicin mellett leírtak (4), sem jelentkeztek. 2009 áprilisában a kontroll CT azonban a folyamat stagnálását mutatta (4. ábra). 2009 decemberében pneumonia, dilatatív cardiomyopathia, dekompenzált szívbetegség, csökkent ejekciós frakció (EF 18%) miatt kórházi kezelésre szorult, és orális antikoagulánst állítottak be. EKG-ján sinusritmus, balra deviáló R-tengely, bal kamrai strain jelek ábrázolódtak. Általános állapota a beállított

kezelés (reggel fél tabletta 0,1 mg digitoxin, 2x25 mg carvedilol, 2x1 tabletta trimetazidin, 2x4 mg doxazosin, este 5 mg amlodipin, perindopril+indapamid 5/1,25 mg, INR-re illesztett, átlagosan este 2 mg acenocumarol, valamint előbb nagyobb dózisú, majd heti 2x1 tabletta furosemid+kalium) mellett folyamatosan javult. Felmerült szívizom-biopszia szükségessége annak igazolására, hogy a cardiomyopathia minden kétséget kizáróan az alapbetegség része, azonban végül terápiás konzekvencia híján erre nem került sor. A 2009. októberi CT-n az előzővel megegyező mértékben retroperitoneálisan és részben a nagyerek környezetében jobb oldali túlsúllyal inhomogén hipodenz massa ábrázolódtott, a vesetokok vastagabbak voltak. A tömeg a bifurcatio síkjáig terjedt, és komprimálta az uretereket. Az ismételt szövettan retroperitoneális fibrosist mutatott aktív szakkkal. 2010 februárjában a sebészeti konzílium nem látott lehetőséget beavatkozásra a kiterjedt folyamat miatt. Az immunglobulinok közül az IgG szintje volt magasabb (16,9 g/L), az immunglobulin alosztályok közül az IgG1 és az IgG3 szintje volt emelkedettebb. A 2010 októberében végzett hasi CT-n a folyamat nem mutatott további regressziót vagy progressziót, intra- és retroperitoneálisan terjedő szövetszaporulat mellett mérsékelt hepatosplenomegalia látszott kétoldali vesemedence-tágulattal és ureterkompresszióval (5. ábra). Mindezek miatt 2010 októberétől irodalmi ajánlás alapján, az onkológiai véleménynel összhangban tamoxifenkezelés indult 3x10 mg dózisban. Az akkori laboratóriumi eredményeiből normochrom normocyter anaemia (Hgb 107 g/l), hyperuricaemia (húgsav 622



5. ábra. Az alkalmazott tamoxifen-, illetve szteroid+azatioprin kezelések érdemben nem tudták befolyásolni a fibroticus szövettömeg méretét a retroperitoneumban (2010, 2011)

μmo  
emel  
mell  
roló  
jelen  
2011  
mat  
mut  
kom  
össz  
nem  
nem  
tunk  
désr  
tünk  
vissz  
foly  
sorá  
kum  
att, i  
a vi  
ultra  
45-6  
volt.  
mg a  
adag  
niso  
mat  
kora  
egyé  
idős  
ben  
regre

Me

Orn  
idio  
imm  
mini  
pozi  
auto  
gran  
A ha  
Átla  
évek  
láci  
ált  
kerü  
hasi  
haté  
rai  
gálat  
az N  
kalm  
kim

és tudták

A folyamat regressziója az esetek túlnyomó részében nem következik be.

kulcsszavakra keresve nem találtunk a miénkhez hasonló súlyos szívelégtelenséggel társuló esetet. Pericarditisszel, periaortitisszel társuló, a mediastinumot is érintő folyamat leírása is csupán elenyésző számban található az irodalomban. Egy 2005-ben megjelent esetleírásban 66 éves férfiról számoltak be, aki esetében azonban a dilatatív cardiomyopathiát megelőzően atrio-ventricularis blokk miatt pacemakerimplantáció történt. A retroperitonealis fibrosis és a kialakuló cardiomyopathia előzményeként fejfájások miatt mintegy 16 éven keresztül naponta 300 mg loxoprofent szedett a beteg. Nem tisztázott azonban az összefüggés ez utóbbi és a betegség kialakulása között. Naponta 30 mg prednisolon alkalmazásával a háti fájdalom és a fulladásos panaszok megszűntek, ismételt CT-vizsgálattal a peritonealis massa csökkenését észlelték. Csökkent a pleuralis és a pericardialis folyadék mennyisége és az aortafal megvastagodása is (13).

Férfi betegünk esetében a betegség kialakulása

előtt szívbetegség, egyéb daganatos vagy autoimmun folyamat sem igazolódott, teljes jólét közepette jelentkeztek a klinikai tünetek, melyek a diagnózishoz vezettek. A retroperitonealis fibrosis ritkasága miatt a kezelést illetően csupán kisebb esetszámú tanulmányokra támaszkodhatunk. A sebészi és az immunszuppresszív kezelés kombinációjával a betegek nagy részében csökkennek a súlyos kompressziós tünetek, a vizeletelfolyás biztosíthatóvá válik, és javulnak, sok esetben normalizálódnak mind a gyulladásos paraméterek, mind a vesefunkció. Azonban a fibrotikus massa kiterjedésének látványos csökkenése, a folyamat regressziója, ahogyan esetünkben sem, az esetek túlnyomó részében nem következik be.

#### Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a DEOEC II. Sz. Belklinika segítő szakszemélyzetének, Csirmaz Ágnesnek és Inczéné Katalinnak.

## Irodalom

- Li KP, Zhu J, Zhang JL, Huang F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis (RPF): clinical features of 61 cases and literature review. *Clin Rheumatol* 2011;30(5):601-5.
- Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006;267:241-51.
- Muntoni S, Rojkind M, Muntoni S. Colchicine reduces procollagen III and increases pseudocholinesterase in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(23):2889-94.
- Vega J, Goecke H, Tapia H, Labarca E, Santamarina Martínez G. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with colchicine and steroids: a case series. *Am J Kidney Dis* 2009;53(4):628-37.
- Székely H, Hagymási K, Sági Z, Hartmann E, Mihály E, Muzes G, et al. Idiopathiás retroperitonealis fibrosis. Pitfalls and challenges-experience with two cases. *Orv Hetil* 2011;152:1818-26.
- Kottra JJ, Dunnick NR. Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin North Am* 1996;34:1259-75.
- Pipitone N, Versari A, Vaglio A, Salvarani C. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the workup of retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1 Suppl 64):S72-8.
- Corradi D, Maestri R, Palmisano A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinical features and differential diagnosis. *Kidney Int* 2007;72:742-53.
- Van Bommel EF, Siemens C, Halk LE, van der Veer SJ, Hendriksz TR. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisolon. *Am J Kidney* 2007;49:615-25.
- Harreby M, Bilde T, Helin P, Meyhoff HH, Vinterberg H, Nielsen VA. Retroperitoneal fibrosis treated with methylprednisolone pulse and disease-modifying antirheumatic drugs. *Scand J Urol Nephrol* 1994;28(3):237-42.
- Adler S, Lodermeier S, Gaa J, Heemann U. Successful mycophenolate mofetil therapy in nine patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatol (Oxf)* 2008;47:1535-8.
- Van Bommel EF, Hendriksz TR, Huiskes AW, Zeegers AG. Brief communication: tamoxifen therapy for nonmalignant retroperitoneal fibrosis. *Ann Intern Med* 2006;144:101-6.
- Amiya E, Ishizaka N, Watanabe A, Endo Y, Itou R, Yoshida S et al. Retroperitoneal fibrosis with periaortic and pericardial involvement. *Circ J* 2005;69(6):760-2.