

# Ústup retroperitoneální fibrózy po léčbě rituximabem, cyklofosfamidem a glukokortikoidy s následnou udržovací léčbou rituximabem

Zdeněk Adam<sup>1</sup>, Aleš Čermák<sup>2</sup>, Hana Petrášová<sup>3</sup>, Zdeněk Řehák<sup>4</sup>, Renata Koukalová<sup>4</sup>, Zdeněk Fojtík<sup>1</sup>, Luděk Pour<sup>1</sup>, Ivanna Boichuk<sup>1</sup>, Marta Krejčí<sup>1</sup>, Zdeněk Král<sup>1</sup>, Petr Benda<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN BRNO

<sup>2</sup>Urologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>3</sup>Klinika radiologie a nukleární medicíny – LF MU a FN Brno

<sup>4</sup>Oddělení nukleární medicíny Masarykův onkologický ústav Brno

<sup>5</sup>Chirurgická klinika LF a FN Brno

Idiopatická retroperitoneální fibróza je vzácné onemocnění charakterizované rozvojem fibroinflamatorních infiltrátů v periaortální a periiliakální oblasti s výraznou fibrózou.

Aberantní tkáň obvykle obklopuje infrarenální abdominální aorty, dolní dutou žílu a iliakální cévy. Tento proces se může šířit do okolí a často zachytit uretery. Zavětí ureteru do těchto fibrózních hmot způsobuje poruchu drenáže ledviny s rozvojem obstrukční uropatie a renálního selhání. Častým příznakem této nemoci jsou bolesti v bederní oblasti, břišní bolesti. Bolesti jsou často pociťovány v oblasti třísla a mohou vyzařovat do laterální strany stehna, často se zhoršují v noci a nejsou ovlivnitelné změnou polohy. Chorobu často provázejí projevy systémové zánětlivé odpovědi (patologická únava, horečka, anorexie a úbytek hmotnosti).

Popisovaný 56letý pacient uváděl zprvu bolesti v bederní krajině, které byly mylně interpretovány jako vertebrogenní. Později se objevily také bolesti v oblasti pravého hypogastria s vyzařováním do třísla kolikovitého charakteru, které vzbudily podezření na ledvinovou koliku, a vedly k odeslání na urologii. Urologové zjištěnou hydronefrózu vyřešili JJ stentem a odebrali histologii s průkazem retroperitoneální fibrózy se znaky onemocnění asociovaného s IgG4 (IgG4 related disease – IgG4-RD). Léčba byla zahájena prednisonem v dávce 1 mg/kg. Uvedenou dávku však pacient netoleroval, a tak jsme přešli na kombinovanou léčbu a podali anti-CD20 monoklonální protilátku, rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> den 1, cyklofosamid 300 mg/m<sup>2</sup> den 1 a 15 a dexametazon 20 mg, celková dávka v infuzi 1. a 15. den dvacetiosmidenního cyklu. Ve čtvrtém měsíci léčby kontrolní FDG-PET/CT zobrazení prokázalo přetrvávající reziduální aktivitu v retroperitoneálním ložisku, a proto jsme léčbu prodloužili na 8 měsíců. Subjektivní potíže při ukončení léčby již téměř vymizely a vývoj ložiska budeme sledovat metodou FDG-PET/CT. Poté navázala udržovací léčba rituximabem v 6měsíčních intervalech.

Základem léčby retroperitoneální fibrózy jsou glukokortikoidy. Onemocnění je ale také léčitelné imunosupresivy (cyklofosamid, azathioprin, metotrexát, mykofenolát mofetil) a také biologickou léčbou (rituximab, tocilizumab, infliximab a nejnověji sirolimus). Účinek těchto léků byl popsán formou popisů případů či malých souborů pacientů. Tyto léky umožní snížit kumulativní dávku glukokortikoidů a jejich nežádoucí účinky. A proto jsme u našeho pacienta použili tento způsob léčby s nižší kumulativní dávkou glukokortikoidů, a tedy i menšími nežádoucími účinky. Kombinovaná léčba je vhodná pro všechny pacienty, u nichž je léčba glukokortikoidy spojena s intenzivními nežádoucími účinky anebo samotná glukokortikoidní léčba nevede k ústupu nemoci.

**Klíčová slova:** retroperitoneální fibróza; onemocnění asociované s IgG4 (IgG4 related disease), rituximab, cyklofosamid.

## Successful therapy of retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related disease with rituximab, cyclophosphamide and glucocorticoids followed by maintenance therapy with rituximab

Idiopathic retroperitoneal fibrosis (IRF) is a rare condition characterized by the development of a peri-aortic and peri-iliac tissue showing chronic inflammatory infiltrates and pronounced fibrosis. Ureteral entrapment with consequent obstructive uropathy is one of the most common complications, which can lead to acute renal failure and, in the long term, to varying degrees of chronic kidney disease. Common symptoms at onset include lower back, abdominal or flank pain, and constitutional symptoms such as malaise, fever, and anorexia and weight loss. Pain is frequently referred to the hip, to the groin and to the lateral regions of the leg, with nocturnal exacerbations, and typically does not modify with position.

We report a case of 56 year-old male with recurrent lower back pain and lower abdominal pain. Contrast-enhanced computed tomography and was suggestive of retroperitoneal fibrosis and unilateral ureteral occlusion. Histologic examination with immunohistochemical staining for IgG4 demonstrate IgG4-related retroperitoneal fibrosis. Therapy was started with prednisone 1 mg/kg, but the tolerance of this dose was poor. Therefore the therapy was switched to combination of rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on day 1, cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup> mg infusion and dexamethasone 20 mg total dose infusion on day 1 and 15 in 28 days cycle. FDG-PET/CT control in fourth month showed residual accumulation of FDG in retroperitoneal fibrotic mass, and therefore the therapy was prolonged to 8 month. The subjective symptoms of this diseases disappeared in the 8th month. Then the maintenance therapy, administration of rituximab in 6 month interval, was started.

The activity of this disease be further evaluated by FDG-PET/CT imagination.

Glucocorticoids are considered the cornerstone of therapy. The use of other immunosuppressive agents, including cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil and biological agents such as rituximab, tocilizumab and infliximab and sirolimus have been reported as a valuable option mostly in case reports, cases series and small studies. This agents allowed to reduce cumulative dose of glucocorticoids and its adverse effects. Therefore in our patients we preferred combination of rituximab cyclophosphamide s dexamethasone with lower dose of prednisone.

This combination is preferable for patients who cannot tolerate glucocorticoids or who are likely to suffer from significant glucocorticoids -related toxicity.

**Key words:** retroperitoneal fibrosis, IgG4 related disease, rituximab, cyclophosphamide.

### Úvod

Bolesti v bederní krajině mají poměrně širokou paletu příčin, od nejčastějších deformativních změn, přes axiální spondyloartritidu anebo bolesti způsobené destrukcí obratlů mnohočetným myelomem až po bolesti, které jsou způsobeny patologickými procesy v pánvi. A jednou z příčin bolesti v bederní oblasti je také retroperitoneální fibróza. Tato poměrně vzácná diagnóza přivádí pacienty k lékaři často s bolestmi v průběhu ureteru, které se promítají jak do lumbální krajiny, tak ale i do levého či pravého hypogastria, mohou vyzařovat do oblasti třísla a u mužů i do varlete. Na cílené otázky pacient obvykle odpoví, že bolest má intermitentní až kolikovitý charakter, takže často vznikne podezření na lithiázu v ureteru.

Idiopatická retroperitoneální fibróza byla popsána v roce 1948, ale teprve od roku 2012 víme, že může být asociována s onemocněním asociovaným s IgG4 (IgG4-related disease – IgG4-RD), takže v roce 2022 mluvíme o retroperitoneální fibróze asociované s IgG4-RD či bez průkazu této asociace. Nemoc se může projevit dalšími příznaky: systémovými zánětlivými projevy, hydronefrózou, renální insuficiencí, případně nově diagnostikovanou hypertenzí či zhoršením již stávající hypertenze. I když nemoc diagnostikují a léčí urologové, kroky těchto pacientů nejdříve vedou k praktickému lékaři, internistovi anebo revmatologovi, a proto tento článek cílíme do časopisu Vnitřní lékařství (1–3). Tito lékaři však pouze vyslovují podezření a musí poslat pacienta na urologii k další diagnostice a léčbě, jak popisují urologové v české

a slovenské literatuře (4–7). Nemocné nejčastěji přivádí k urologům hydronefróza, která je důsledkem této nemoci.

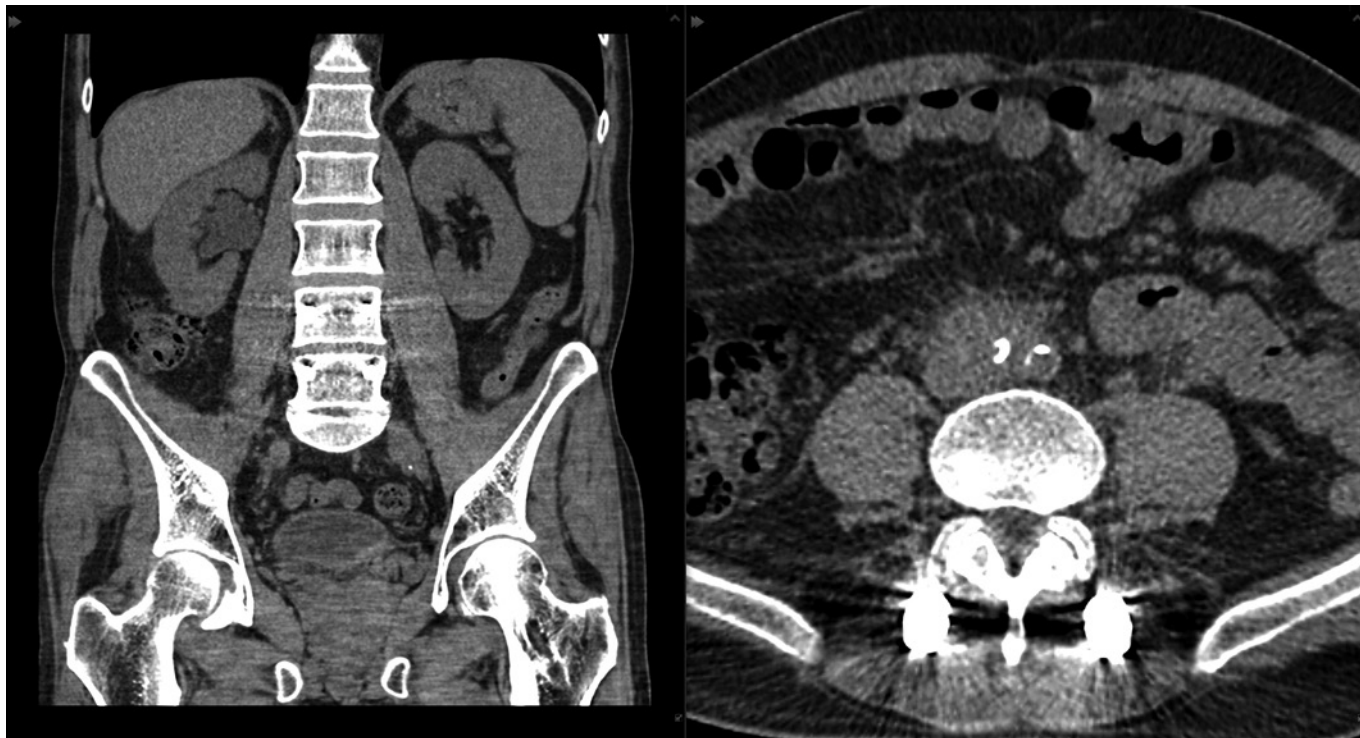
### Popis případu

Pacient, narozený v roce 1965 (56 let) doposud nebyl vážně nemocen a žádné léky dlouhodobě neužíval. Kolem Vánoc roku 2020 začal pociťovat křečovitě bolesti lokalizované v pravém hypogastriu přecházející až do třísla. Bolesti však pociťoval i v bederní krajině. Jeho bolesti v průběhu dne kolísaly a s postupem času se zvyšovala jejich intenzita. Při první návštěvě nízkoprahového příjmu nemocnice byly jeho bolesti zhodnoceny jako lumbalgie, a tak s léky tlumícími bolest byl odeslán domů. Pak však navštívil svoji praktickou lékařku, která se jej velmi pečlivě vyptávala na charakter bolesti a jejich průběh v čase a která z jeho anamnézy vyvodila, že jeho potíže nejvíce odpovídají kolikovitým bolestem při urolitiáze, a proto jej poslala na urologii. Urologové vyšetřili břicho ultrazvukem a zjistili hydronefrózu na pravé straně.

Indikované nativní CT vyšetření ledvin potvrdilo jednostrannou dilataci dutého systému ledviny bez průkazu obturující lithiázy. Vyšetření odhalilo patologickou tkáň v retroperitoneu obklopující velké cévy a pravostranný ureter, viz obrázek 1.

Tento problém okamžitě řešili zavedením JJ stentu, s jehož pomocí obnovili drenáž ledviny, což vedlo k úpravě hydronefrózy. Pro objasnění povahy patologické tkáně v retroperitoneu naplánovali urologové další

**Obr. 1.** Iniciální nativní CT vyšetření ledvin (v koronární a transverzální rovině) potvrzující dilataci dutého systému pravé ledviny, jejíž příčinou je patologická tkáň v retroperitoneu působící obstrukci pravého močovodu



**Obr. 2.** CT vyšetření břicha v nativní a dvou postkontrastních fázích blíže charakterizující retroperitoneální patologickou tkáň s homogenním syčením (označeno velkou šipkou), lokalizovanou ventrálně a laterálně od velkých cév (společné ilické tepny označeny kroužky), jejichž průchodnost je zachována. Vpravo lze sledovat hyperdenzitu zavedeného JJ stentu (malá šipka)



CT vyšetření dutiny břišní s aplikací jódové kontrastní látky intravenózně (březen 2021), viz obrázek 2.

Toto vyšetření odhalilo patologický, postkontrastně se sytící infiltrát kolem bifurkace aorty a dolní duté žíly. Pravostranný ureter byl částečně do tohoto infiltrátu také zavzatý. Následovala laparoskopie s odběrem materiálu na histologii. Závěr histologického hodnocení

zněl: Retroperitoneální fibróza asociovaná s onemocněním asociovaným s IgG4 (IgG4-related disease –IgG4-RD)“. Imunohistochemické vyšetření popsal velmi četné IgG4+plazmocyty. Proliferační index KI67 byl 25 %. Vzhledem k tomu, že IgG4-RD může mít i vícečetná ložiska, bylo před zahájením léčby provedeno FDG-PET/CT vyšetření (dne 2. 6. 2021). Toto vyšetření zachytilo metabolicky aktivní infiltrát, který obkružoval

kaudální část břišní aorty v oblasti bifurkace (SUVmax 16) a dále obkružoval odstup pravostranných společných ilických cév (SUVmax 11). Kraniálně infiltrát zasahoval do výše dolních okrajů ledvin, kaudálně k bifurkaci aorty. Obdobný metabolicky aktivní infiltrát byl v oblasti společných ilických tepen až po jejich bifurkaci. Vyjma tohoto nálezu nebyla v organismu prokázána další patologická ložiska. Laboratorní vyšetření před léčbou neprokázalo žádné patologické odchylky. Krevní obraz byl zcela v normě, markery zánětu nebyly zvýšeny a koncentrace imunoglobulinu IgG4 v séru byla také v normě, což ovšem IgG4-RD nevyklučuje. Vzhledem k tomu, že laboratorní parametry nevybočovaly z fyziologického rozmezí, je zde neuvádíme.

Léčba byla zahájena počátkem června 2021 ihned po provedení FDG-PET/CT vyšetření. Iniciální léčba byla založena na prednisonu v dávce 1 mg/kg, což u pacienta bylo 80 mg. Pacient však prednison v uvedené dávce začal brzy velmi špatně tolerovat, začaly se zvyšovat ranní glykemie, léčbu provázely poruchy spánku a hlavně, po 14 dnech této léčby vůbec neustupovaly symptomy nemoci, spíše byly intenzivnější. A proto jsme přešli na léčebnou kombinaci, kterou s úspěchem používáme u dalších pacientů s IgG-RD, sestávající z léků, jejichž použití je popisováno i u pacientů s retroperitoneální fibrózou. Pacient dostával rituximab v dávce standardně používané u nízké agresivních lymfoproliferací (375 mg/m<sup>2</sup>) v infuzi 1x za 28 dní, cyklofosamid 300 mg/m<sup>2</sup> (600 mg celková dávka) v infuzi 1. a 15. den a dexametazon 20 mg v infuzi 1. a 15. den v 28denním cyklu. Dexametazon je zde zároveň i premedikací před podáním infuze rituximabu (Rixathonu). Podobnou kombinací používám pro léčbu nízké agresivního lymfomu – Waldenströmovy makroglobulinémie.

Úvodní dávku prednisonu 80 mg jsme po 14 dnech snížili na 60 mg a pak postupně dále snižovali na tolerovanou dávku. Kontrolní FDG-PET/CT vyšetření bylo provedeno 6. 9. 2021, tedy ve čtvrtém měsíci léčby. Při tomto vyšetření byla popsána regrese metabolické aktivity v rozsahu sledovaného infiltrátu, ale v několika místech infiltrátu byly ještě patrná rezidua akumulace FDG. Nedošlo k tedy k úplnému vymizení zvýšené akumulace FDG v infiltrátu. Kontrolní CT vyšetření bylo provedeno v 5. měsíci léčby (viz Obr. 3) prokázalo parciální regrese nemoci, ale nikoliv vymizení. A proto léčba pokračovala aplikacemi rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu celkem 8 měsíců. Pak jsme přešli na udržovací léčbu, aplikaci rituximabu v 6měsíčních intervalech, jak je doporučováno pro pacienty s Ig4RD. Tato léčba probíhá, v únoru 2023 byl aplikován další rituximab a další rozhodnutí o délce udržovací léčby bude dle kontrolního FDG-PET/CT zobrazení. Úplného vymizení fibrotických hmot v retroperitoneu možná nebude dosaženo, cílem léčby je, aby v ložisku nemoci vymizela patologická akumulace FDG. Proto pro dlouhodobé sledování bude použito FDG-PET/CT vyšetření.

Vývoj nemoci na FDG-PET/CT zobrazení dokumentuje obrázek 4.

## Diskuze

### Definice nemoci a její incidence

Retroperitoneální fibróza je termín používaný pro nález fibrotických retroperitoneálních infiltrátů, které často způsobují obstrukci ureteru.

Název má tato choroba po urologovi, který ji popsal již v roce 1948, Ormondova choroba (8).

Retroperitoneální fibróza se dříve členila na idiopatickou formu, která činila více než 75 % všech případů, a na sekundární, u níž se předpokládaly určité vyvolávající příčiny (maligní procesy v pánvi, infekce, radioterapie na tuto oblast, operace v této oblasti apod.). Hledána byla souvislost s léky a bylo vzneseno podezření, že některé léky mohou přispívat k jejímu vzniku. Tyto zprávy mají původ v observačních studiích. V případě lékových souvislostí není zcela jasné, zda šlo o časovou koincidence nebo příčinnou souvislost, jak uvádějí i recentní publikace zaměřené na souvislost vzniku retroperitoneální fibrózy s lékovou expozicí. Nejvíce suspektní se z tohoto hlediska jeví léky odvozené od ergotaminu (9, 10).

Po roce 2012, kdy byla nově definována jednotka IgG4-RD, se idiopatická retroperitoneální fibróza rozčlenila retroperitoneální fibrózu s průkazem IgG-RD a idiopatickou retroperitoneální fibrózu bez průkazu IgG-RD. Toto dělení však nemá zásadní terapeutické důsledky. Retroperitoneální fibróza je vzácné onemocnění, její incidence není v ČR zmapována. Zahraniční prameny uvádějí incidence 0,1–1,3 případy/100 000 osob. Poměr mužů a žen je 2 : 1 až 3 : 1. Nemoc je nejčastěji diagnostikována ve věku 55–60 let (11,12).

## Klinické příznaky a laboratorní nálezy

### Systémové příznaky a bolesti

Systémové zánětlivé projevy (patologická únava, nechut k jídlu, úbytek hmotnosti a případně subfebrilie) mohou ohlašovat počátek onemocnění. Systémové zánětlivé příznaky však provázejí jen některé případy této nemoci, ne všechny, náš pacient je neměl.

Pravidelně je však tato nemoc provázena bolestí v bederní oblasti, případně bolestí břicha, kterou pacienti často lokalizují do průběhu ureteru neboli do levého či pravého hypogastria. Někdy je bolest pociťována i v tříse. A občas také pacienti udávají bolesti v bederní oblasti, takže může dojít i mylné interpretaci, že to jsou bolesti způsobené deformativními změnami páteře (11, 12). Bolesti jsou obvykle tupé, nejsou ovlivnitelné změnou polohy, často jsou intenzivněji pociťované v noci a zmenšují se při používání nesteroidních antiflogistik. Postižení ureteru může občas imitovat koliku. Onemocnění může mít vliv na peristaltiku, takže obstipace je někdy dalším symptomem, popisovaným pacienty. Obstipace však obvykle nebývá závažná (4–7).

### Urologické příznaky

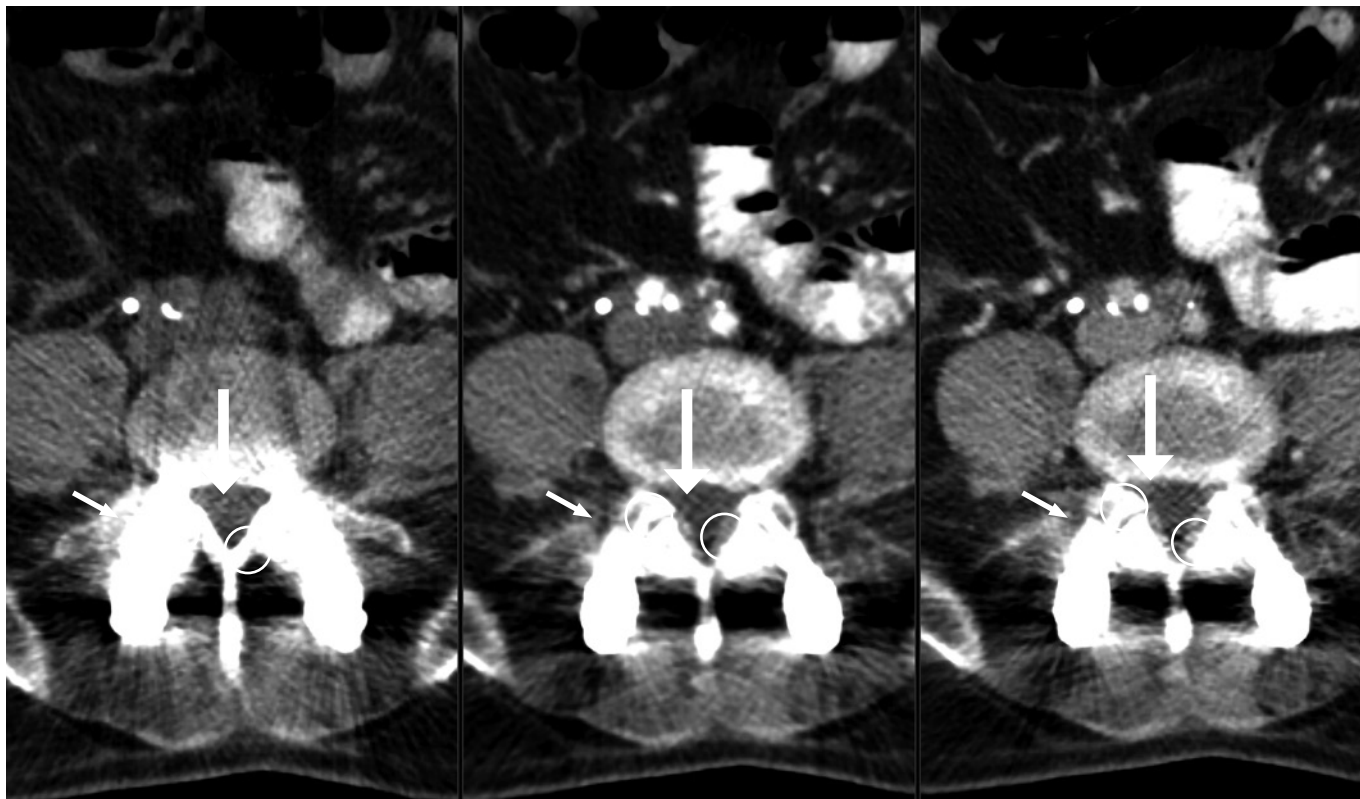
Mimo již výše zmíněné kolikovitě bolesti patří k dalším urologickým příznakům bolesti varlete, hydrokéla, případně varikokéla. Varikokéla je důsledkem komprese spermatické žíly retroperitoneální fibrózou.

(Pozor, varikokéla může být také příznakem karcinomu ledviny, pokud při tomto tumoru vznikne trombóza ledvinné žíly, které může přestoupit i na spermatickou žílu, ústící do ledvinné žíly!).

Při retroperitoneální fibróze mohou být postižena i nervová vlákna, a tak dalším problémem bývá erektilní dysfunkce. Vzácnějšími příznaky jsou hematurie a dysurie (13–15).

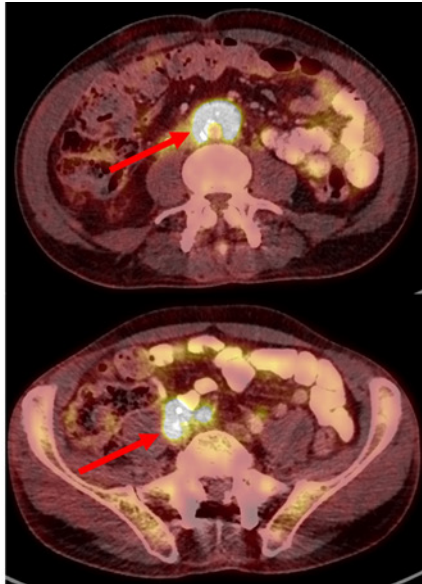


**Obr. 3.** Kontrolní CT vyšetření provedené 10/2021 prokázalo parciální velikostní regresi patologických hmot, nikoliv ale kompletní vymizení. Drobné reziduum (velká šipka) je sledovatelné v úrovni větvení společných ilických cév (označeny kroužkem) a ventrálně před nimi. Vpravo je stále zaveden JJ stent (malá šipka)

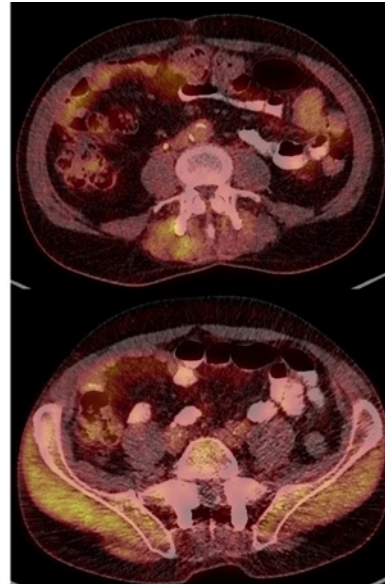


**Obr. 4.** Pacient s ložiskem retroperitoneální fibrózy s histologicky potvrzenou diagnózou IgG4-RD. Šipkami jsou označeny kraniální i kaudální porce metabolicky aktivní infiltrace v retroperitoneu obkružující kaudální část břišní aorty, oblast bifurkace a dále odstup pravostranných společných ilických cév (v infiltrátu je zavzat pravostranný ureter s JJ stentem). Pacient byl léčen rituximabem, dexametazonem a cyklofosfamidem. Po léčbě tato metabolicky aktivní infiltrace při kontrolním vyšetření zaniká. Další akumulace radiofarmaka v rámci variant fyziologického zobrazení

2.6.2021



6.9.2021



Nejčastější závažnou komplikací retroperitoneální fibrózy je komprese ureteru v oblasti pánve, a to buď jednostranná, nebo oboustranná. To závisí na rozsahu retroperitoneální fibrózy. Pokud je tento proces limitovaný na periaortální oblast, tak ke kompresi ureteru nemusí dojít, pokud proces postihuje oblast periiliakální, tak ke kompresi ureteru

dochází. Někdy může postižení dalšího ureteru následovat roky od počátku nemoci (16, 17).

Zajímavým nálezem při stanovení diagnózy je hypoplazie ledviny či její atrofie (průměr <8,5 cm). Tento jev italská urologové popsali u 8–30 % pacientů (16–17). Příčina hypoplazie ledviny u pacientů s retroperito-

**Tab. 1.** Klinické příznaky retroperitoneální fibrózy

Klinické projevy nemoci	Mayo Clinic, Rochester (19) (n = 185)	Johns Hopkins University, Baltimore (20) (n = 48)	A. Schweitzer Hospital, Dordrecht (21) (n = 53)2	University Hospital, Parma (22) (n = 210)
Průměrný věk v době stanovení dg.	58	54	64	58
Muži, %	61	54	77	70
Systémové symptomy (%)	27	60	92	66
Abdominální bolesti, (%)	38	94	92	81
Testikulární projevy Bolesti, varikokéla, hydrokéla (%)	13	27	46	51
Zácpa (%)	12	NA	30	28
Otoky dolních končetin (%)	13	23	8	15
Klaudikace (%)	2	NA	11	12
Hydronefróza (%)	57	67	55	72
Unilaterální (%)	25	21	40	29
Bilaterální (%)	32	46	15	43
Renální atrofie (%)	8	NA	21	30

NA = není analyzováno

**Tab. 2.** Laboratorní nálezy u retroperitoneální fibrózy

Laboratorní projevy nemoci	Mayo Clinic, Rochester (19) (n = 185)	Johns Hopkins University, Baltimore (20) (n = 48)	A. Schweitzer Hospital, Dordrecht (21) (n=53)2	University Hospital, Parma (22) (n =210)
Zhoršená funkce ledvin (%)	42	NA	66	57
Průměrná hodnota sedimentace erytrocytů/ 1 hod. v mm	32	40	45	63
Průměrné CRP, mg/l	20,7	NA	23	32
Průměrný hemoglobin	12,6	11,6	12,4	12,5
Zvýšené sedimentace erytrocytů (%)	53	NA	74	85
Zvýšená hodnota CRP (%)	47	NA	62	78

NA = není analyzováno

neální fibrózou není objasněna. Zvažuje se ovlivnění renální arterie chorobou v době před stanovením diagnózy. V některých případech retroperitoneální fibróza postihla i cévní zásobení ledvin, což způsobilo renovaskulární hypertenzi (16, 17).

Nově diagnostikovaná hypertenze či zhoršení kompenzace již stávající hypertenze je pozorováno až u jedné třetiny pacientů (4–7, 13–17).

### Cévní příznaky a komplikace

Pokud výjimečně při retroperitoneální fibróze dojde i k postižení cév a ke tvorbě aneurysmat v predilekčních oblastech, tedy v oblasti břišní aorty a ilických arterií, je třeba tato aneurysmata sledovat a případně léčebně zasáhnout, a to jak chirurgicky, tak i endovaskulárně (16, 17).

Častější než arteriální komplikace jsou komplikace žilní, nejčastěji komprese dolní duté žíly, což vede k otokům dolních končetin. Může však dojít i k narušení lymfatického toku, takže otoky mají pak smíšenou příčinu žilní i lymfatickou. Nicméně zřejmě díky pomalému rozvoji komprese dolní duté žíly se často stihnou včas vytvořit kolaterály. Takže zde obvykle nedochází k trombózám a plicním emboliím (16, 17).

Cévní komplikace nemusí být vždy vázané na oblast dolní části aorty a ilických tepen, ale proces může mít i ascendentní průběh a dosahovat k odstupům mesenterických a celiakálních arterií, způsobit stenózu a ischemické komplikace podobné mesenterické vaskulitidě.

Méně než jedna třetina pacientů s abdominální formou retroperitoneální fibrózy má také postižení hrudní aorty, která může vytvářet aneurysmata (16, 17). Klinické příznaky sumarizuje tabulka 1. Pokud nemoc není včas léčena, může být dokonce příčinou ileózního stavu, jak popsali čeští chirurgové (18).

### Laboratorní nálezy

Sedimentace erytrocytů (FW) a hodnota CRP je zvýšená u většiny pacientů, takže tyto parametry je možné použít pro sledování nemocných, pokud byly před léčbou patologické. Vysoké hodnoty jsou provázeny intenzivními systémovými příznaky. Problém je, že vývoj těchto parametrů nekoreluje s vývojem fibrotického ložiska. Ani k časně detekci relapsu nelze tyto laboratorní parametry použít. Mnozí pacienti splní morfologickou diagnózu IgG4-RD a mohou mít i vysoké hodnoty IgG4 v séru, normální hodnoty však tuto diagnózu nevylučují. Laboratorní nálezy jsou shrnuty v tabulce 2. Pacienti s idiopatickou retroperitoneální fibrózou mají často patologické hodnoty antinukleárních protilátek, protilátek proti štítné žláze, pozitivní průkaz revmatoidního faktoru (16, 17).

### Patofyziologie nemoci

Termín retroperitoneální fibróza je již používán od roku 1948 (8), ale neodpovídá přesně topografii této nemoci. Nemoc v podstatě

postihuje adventicii abdominální aorty a ilických arterií a přechází na okolní retroperitoneum. Takže nejde o postižení retroperitonea v celém rozsahu (23). Histologické vyšetření odebraného vzorku tkáně odpovídá kombinaci chronického zánětu s fibrotizací. Někdy může proces přecházet dokonce i na hrudní aortu. Proto byl také použit termín chronická periaortitida, která může zahrnovat i zánětlivá aneurysmata abdominální aorty a perianeurysmatickou fibrózu. Zánětlivé infiltráty obsahují četné lymfocyty, plazmatické buňky a makrofágy. Pokud poměr IgG4+/ IgG+ je > 40 %, je splněno kritérium „IgG4-related disease“, v opačném případě jde o idiopatickou retroperitoneální fibrózu. Augusto Vaglio a další italští autoři (16, 17) uvádějí, že kolem 50 % případů retroperitoneální fibrózy má prokazatelné znaky IgG-RD a podobné závěry mají i práce z dalších center (24, 25).

Před definováním nemoci zvané onemocnění asociované s IgG4 (IgG4-RD) byla retroperitoneální fibróza řazena do skupiny chorob, kterou v ČR v roce 1999 Kučera a Kratochvíl popsali a nazvali „lokalizované fibrotické procesy“ (26, 27).

Příčinou jak idiopatické retroperitoneální fibrózy, tak s IgG4-RD asociované retroperitoneální fibrózy je patologická imunitní reakce. Poměrně jasný důkaz pro tuto etiologii v souvislosti s genem HLADR1-03 byl zveřejněn v roce 2018, i když autoimunitní etiologie byla zvažována již dříve (28, 29). Je totiž již dlouho známo, že u pacientů s retroperitoneální fibrózou jsou podstatně častěji diagnostikovány další autoimunitní choroby než u stejně staré průměrné populace. Kolik z těchto dříve popsaných asociací by bylo dnes možno interpretovat jako projevy IgG4-RD, není jasné. Nejčastější byly autoimunitní choroby štítné žlázy, dále pak revmatoidní artritida, ankylozující spondylartritida a spondylodiscitida ANCA asociované vaskulitidy, systémový lupus erythematoses, psoriáza a různé typy glomerulonefritid (30, 31). Rozlišení, zda proces souvisí či nesouvisí s IgG4-RD, je velmi obtížné a do jisté míry je to proces arbitrární, závisející na počtu IgG4+ plazmocytů v ložisku (32, 33).

Podrobnosti etiopatogeneze retroperitoneální fibrózy zatím nejsou zcela známy, víme jen, že s tímto procesem souvisí tvorbou četných CD4+ T buněk a aktivací B buněk v ložisku fibrózy, což způsobuje lokálně vyšší koncentrací interleukinu a dalších cytokinů, které indukují diferenciaci fibroblastů do myofibroblastů a produkci masivního množství kolagenu.

Histopatologii této choroby se podrobně zabývají články psané našimi předními patology, doktorkou Kamarádovou, profesorkou Hermanovou a profesorem Plankem, na něž zájemce odkazujeme (34, 35, 36).

## Stanovení diagnózy

### Zobrazovací metody

Zobrazování hraje klíčovou roli v diagnostice RPF. CT a MR zobrazení se stalo hlavním pilířem neinvazivní diagnostiky.

Ultrasonografie má nízkou senzitivitu v detekci RPF. Diskrétní či časné změny mohou být během ultrazvukového vyšetření snadno přehlédnuty. Typicky se RPF zobrazuje jako hypoechogenní nebo izoechogenní, dobře ohraničená, ale nepravidelně tvarovaná retroperitoneální hmota ventrálně od dolní bederní páteře a sakra. Ultrazvukové

vyšetření břicha může ale odhalit unilaterální nebo bilaterální dilataci dutého systému ledviny nebo ureteru (36, 37).

Vylučovací urografie používaná častěji v minulosti obvykle demonstrovala klasickou triádu-mediální deviace střední třetiny močovodů, zúžení lumen jednoho nebo obou ureterů v dolní bederním úseku nebo horní sakrální oblasti a proximální unilaterální nebo bilaterální hydrouronefróza s opožděným vylučováním kontrastní látky. V dnešní době je toto vyšetření považováno již za překonané (38).

CT vyšetření umožňuje komplexní hodnocení morfologie a rozsahu RPF a postižení přilehlých orgánů a cévních struktur. Navíc umožňuje detekovat jiná onemocnění často spojená s idiopatickou RPF (např. autoimunitní pankreatitida) nebo prokázat základní příčinu v případech sekundární RPF (např. malignita). Značný počet pacientů může mít sekundární poškození ledvin při obstrukční uropatii, která znemožňuje podání kontrastní látky.

Typickým morfologickým nálezem idiopatických RPF je dobře ohraničená, ale nepravidelná periaortální měkkotkáňová masa, která sahá od úrovně renálních tepen až po ilické cévy a často se šíří retroperitoneem laterálně, což vede k zavětí ureterů a dolní duté žíly. Hmota obvykle leží antero-laterálně od aorty, šetří zadní část a nezpůsobuje posun/dislokaci cévních struktur. Masa spíše obklopuje než dislokuje okolní struktury (39).

Při nativním CT je denzita fibrozánětlivé tkáně podobná svalovině. Postkontrastní syčení závisí na stadiu onemocnění – výraznější syčení bývá pozorováno v raných fázích onemocnění, zatímco v pozdních, neaktivních stadiích může být syčení nevýrazné nebo žádné. Tyto charakteristiky mohou být využity k hodnocení odpovědi na léčbu, kdy pokles postkontrastního syčení může být považován za příznivou odpověď na léčbu.

Hlavním přínosem CT při sledování je jeho vysoká senzitivita pro detekci změn velikosti retroperitoneální masy (39).

MR zobrazení je ekvivalentní k CT v tom, že umožňuje komplexní posouzení charakteristik RPF a jejího vlivu na přilehlé retroperitoneální struktury. Hlavní výhodou MR oproti CT je jeho mnohem lepší tkáňový kontrast již u nativního vyšetření. Rovněž hodnocení urotaktu je možné provádět i bez nutnosti podání intravenózní kontrastní látky, což lze s výhodou uplatnit u pacientů s renálním selháním.

Idiopatická RPF má typicky nízkou intenzitu signálu na T1 vážených obrazech. Intenzita signálu na T2 vážených obrazech je proměnná a odráží stupeň souvisejícího aktivního zánětu. Postkontrastní syčení měkkotkáňové masy odráží stupeň zánětlivé aktivity. Aktivní zánět provází vysoká intenzita signálu T2 a časné postkontrastní syčení, naopak pozdní inaktivní stadium obvykle vykazuje nízkou intenzitu signálu T2 a malé nebo žádné syčení. Tyto charakteristiky mohou pomoci při hodnocení odpovědi na léčbu (40).

Pozitronová emisní tomografie PET s 18 F-FDG je funkční zobrazovací modalita dnes používaná i při hodnocení některých zánětlivých onemocnění, včetně idiopatické RPF. Senzitivita 18 F-FDG PET je velmi vysoká, což umožňuje detekci a kvantifikaci metabolické aktivity retroperitoneálních lézí. Kvůli své nízké specifitě je PET využíván zejména v rámci hybridního PET/CT nebo PET/MRI vyšetření. PET data přesněji hodnotí aktivitu zánětu než samotné CT nebo MR.

PET/CT event. PET/MRI může být také použito v rámci sledování pacientů k posouzení event. relapsu onemocnění.

Sledování pacientů: idiopatická RPF vykazuje chronický recidivující průběh, který vyžaduje dlouhodobé sledování. Hlavním problémem při sledování je posouzení přítomnosti a stupně zánětlivé aktivity, protože na této informaci závisí terapeutická rozhodnutí.

CT a MR umožňují posouzení změn velikosti retroperitoneální tkáně. Navzdory účinné léčbě s klinickou odpovědí je však často přítomna reziduální retroperitoneální tkáň. Tyto masy mohou představovat okultní reziduální fokus nemoci nebo mohou být jen neaktivní fibrotickou tkání. Při sledování těchto reziduálních hmot se ukazuje 18 F-FDG PET jako preferovaná modalita. (41, 42)

## Biopsie

Podezření na diagnózu idiopatické RPF může být postaveno na typických známkách v zobrazovacích metodách, nicméně histopatologické vyšetření tkáňového vzorku je pro stanovení definitivní diagnózy nutné. Preferovaný je otevřený chirurgický přístup s více hlubokými biopsiemi nebo biopsie laparoskopická.

## Diferenciální diagnóza

Ve stejné lokalizaci se mohou nacházet maligní choroby s podobným zobrazovacím nálezem (retroperitoneální lymfomy, metastázy různých karcinomů a případně retroperitoneální sarkomy či perianeurysmatická fibróza). Také v případech karcinoidu se popisuje souvislost s retroperitoneální fibrózou. Podobný CT obraz může způsobit také pánevní tuberkulóza či aktinomykóza (16, 17).

Retroperitoneální fibrózu také způsobuje Erdheimova–Chesterova choroba, při ní ale fibróza predilekčně postihuje perirenální prostory. Také obrovskobuněčná arteritida může způsobit difúzní zesílení stěny aorty, a tak imitovat retroperitoneální fibrózu, ale ta nepostihuje okolí tepen a nepostihuje uretery (16, 17, 43–47).

## Léčba

Léčba retroperitoneální fibrózy se postupně vyvíjí (42–47). Urologická léčba má za cíl obnovit drenáž ledviny a odstranit obstrukci ureteru. Pokud lze, používají urologové JJ stent. V případech, kdy stentem nelze vyřešit drenáž ledviny, je nutná nefrostomie (4–7, 17, 18). Tento přehled je zaměřen na medikamentózní léčbu, proto vývoj urologických léčebných postupů zde není rozveden.

Medikamentózní léčbu můžeme rozdělit do tří kategorií:

- léčba glukokortikoidy v monoterapii,
- léčba glukokortikoidy v kombinaci s imunosupresivy,
- léčba glukokortikoidy v kombinaci s anti CD20 protilátkou,
- léčba dalšími biologickými léky.

## Glukokortikoidy

Glukokortikoidy v monoterapii byly dlouho léčbou volby a stále jsou. Názory na dávky glukokortikoidů se pochopitelně různí. Obvykle se používal prednison v iniciační dávce 0,6–1,0 mg/kg/den a tato dávka byla jen velmi pomalu snižována s cílem dostat se dávkou 5–7,5 mg/den, dle jiných autorů 2,5–5 mg až po 6–9 měsících velmi pozvolně-

ho snižování dávky. Iniciační dávka prednisonu 0,6 – 1,0 mg/kg/den se obvykle podává 2–4 týdny a snižuje se o 5 mg každé 1–2 týdny až na udržovací dávku (2,5–5 mg/den), která se podává po dobu 2–3 měsíců (48).

Jiné léčebné schéma doporučuje iniciační dávku prednisonu 1 mg/kg/den po dobu 1 měsíce a v případě léčebné odpovědi s následným postupným snižováním v druhém až čtvrtém měsíci na cílovou dávku 10 mg/den ve čtvrtém měsíci léčby. A tato dávka je pak v dalších 6 měsících postupně snižována do vysazení (17, 18). Pokud se podařilo tuto léčbu realizovat bez redukce dávek, tak počet léčebných odpovědí se uváděl mezi 75 % až 95 %. Léčebná odpověď byla definována jako zmenšení průměru patologické masy 50 % a zlepšení laboratorních ukazatelů, pokud byly patologické (17, 18). Pokud je léčebná odpověď dostatečná a fibrotické masy ustoupí natolik, že vymizí komprese ureteru, pak je možno pokusit se odstranit stent, pokud byl zaveden (48, 49).

Monoterapie prednisonem, zvláště pokud je dlouhodobá, je spojena s četnými nežádoucími účinky (infekce, žaludeční vředy, psychické poruchy, atrofie kůže, vznik diabetu mellitu či zhoršení již stávajícího diabetu mellitu). A dalším problémem jsou časté relapsy po přerušení léčby prednisonem. A proto byly hledány léčebné postupy, které by umožnily snížit dávky glukokortikoidů či zkrátit interval jejich podávání. A prvním z testovaných léků byl tamoxifen.

## Tamoxifen

Antiestrogen tamoxifen má mít mimo jiné také antifibroproliferativní aktivitu, a tak se jeho použití zvažovalo jako alternativa glukokortikoidů či jejich doplněk. V monoterapii byl léčebný efekt popsán u 65 % pacientů. Léčba tamoxifenem v monoterapii či v kombinaci s prednisonem byla použita v několika starších studiích (50, 51). Srovnání prednisonu a tamoxifenu v rámci udržovací léčby bylo provedeno pouze v jedné studii a zde se léčba tamoxifenem však ukázala méně účinnou než udržovací léčba prednisonem (52). A proto tamoxifen již není tak často používán, jeho použití je doporučováno v případně kontraindikace glukokortikoidů. Dříve se kombinace tamoxifenu s prednisonem používala v případech špatné tolerance monoterapie glukokortikoidy. V posledních letech se upřednostňují raději kombinace prednisonu s léky ze skupiny imunosupresiv.

## Klasická imunosupresiva

Pro léčbu idiopatické retroperitoneální fibrózy jsou používána stejná imunosupresiva, jaká jsou používána v kombinacích při léčbě IgG4-RD.

Methotrexát byl použit v kombinaci s glukokortikoidy v podobném schématu jako u revmatických chorob: 15–20 mg 1 týdně po dobu 12 měsíců. Po 12 měsících bylo na ošetřujícím lékaři, zda podávání metotrexátu ukončil či v něm pokračoval (53–55).

U pacientů s retroperitoneální fibrózou spojenou s periaortitidou potencoval účinek glukokortikoidů velmi účinně také cyklofosamid, jak bylo popsáno v následujících publikacích (56–59). Cyklofosamid se používá u četných autoimunitních chorob a jeho přínos byl popsán i u pacientů s retroperitoneální fibrózou, a proto jsme jej použili v kombinaci s rituximabem i pro léčbu tohoto pacienta.



Z našich autorů popsal Průcha příznivý účinek azathioprinu (60). A také mykofenolát mofetil v kombinaci s prednisonem byl u této diagnózy s úspěchem použit (61–68). Cyklosporin byl s úspěchem v několika případech použit, i když o cyklosporinu je méně publikací než o mykofenolát mofetilu (69, 70).

Z přehledu popisů případů či malých souborů pacientů vyplývá, že uvedené léky (methotrexát, cyklofosfamid, azathioprin mykofenolát mofetil a cyklosporin) potencují účinek prednisonu, což umožňuje jeho redukcí a zkrácení doby podávání. Kombinace s uvedenými léky lze tedy doporučit pro běžnou léčbu. Žádná studie však neřešila, který z citovaných léků považovat do kombinace za nejvhodnější. Pouze jedna retrospektivní studie hodnotila soubor 26 pacientů, z nichž 15 bylo léčeno azathioprinem a prednisonem, zatímco ostatní byli léčeni cyklofosfamidem. Azathioprin (2,5 mg/kg/den) byl podáván 6 měsíců a pak redukován na 1,5 mg/kg/den a ponechán po dalších 6 měsících. Cyklofosfamid byl podáván buď perorálně v dávce 2 mg/kg/den po dobu tří měsíců a pak snižován a vysazen po 6 měsících léčby, anebo byl podáván v měsíčních pulzech 1000 mg/m<sup>2</sup> po dobu 6 měsíců. Šlo o retrospektivní studii, která neumožnila přímé srovnání. Autoři této studie uzavírají: „kombinace prednisonu s imunosupresivou dosahuje vysoké počty léčebných odpovědí a umožňuje redukovat dávky prednisonu a tím i jeho toxicitu“ (71).

Náš názor je, aby lékař zvolil do kombinace ten lék, jehož podáváním má dostatečnou praxi a umí včas odhalit jeho nežádoucí účinky, protože i s léky je třeba mít zkušenost.

### Anti CD20 monoklonální protilátka – rituximab

Idiopatická retroperitoneální fibróza je autoimunitní choroba a v její patogenezi hrají důležitou roli B-lymfocyty. A proto se v posledních letech zde dostává do popředí léčba rituximabem. Tento lék cíleně ničí B-lymfocyty, které se podílejí tvorbou cytokinů na rozvoji fibroinflatorního procesu. Rituximab sice obecně tlumí B-buněčnou imunitu podobně jako glukokortikoidy, ale jinak má podstatně méně nežádoucích účinků (užší spektrum působení) než glukokortikoidy. První publikace, popisující příznivý účinek rituximabu u pacienta s chronickou periaortitidou a retroperitoneální fibrózou, se objevila nedávno, v roce 2012 (72).

Následně se objevily další publikace potvrzující léčebný přínos rituximabu u pacientů s touto diagnózou (73–76).

Od roku 2018 se v odborné literatuře začaly objevovat klinické studie, testující rituximab u retroperitoneální fibrózy, související či nesouvisející s IgG-RD.

První a zatím největší studie byla provedena a publikována autory z Bostonu. Do studie bylo zařazeno 26 pacientů s retroperitoneální fibrózou. Z těchto 26 pacientů bylo 19 hodnoceno jako retroperitoneální fibróza související s IgG-RD a 7 pacientů bylo hodnoceno jako idiopatická retroperitoneální fibróza. Všichni pacienti byli léčeni rituximabem. Celkem 19 (73 %) dostávalo rituximab v monoterapii a zbytek v kombinaci s glukokortikoidy. Rituximab byl podáván v celkové dávce 1000 mg v 14denních intervalech, minimálně 2x po sobě vždy s premedikací obsahující metylprednisolon 100 mg, antihistaminika a acetaminofen (650 mg). Všechny 19 pacientů, kteří měli rituximab v monoterapii, si před

léčbou stěžovalo na bolesti a tyto bolesti po léčbě pominuly. U 25 léčených bylo provedeno opakované radiografické vyhodnocení, u 22 (88 %) došlo k radiografickému zlepšení (zmenšení infiltrátu). Z deseti pacientů, kteří měli zavedený stent do ureteru a/nebo perkutánní nefrostomie, se podařilo u 4 (40 %) odstranit stent či katétr. Léčebné odpovědi byly u pacientů s kombinovanou léčbou rituximab a glukokortikoidy podobné jako u pacientů s rituximabem v monoterapii. Tato studie potvrdila účinek rituximabu u pacientů s retroperitoneální fibrózou i v monoterapii, a to jak s prokázanou asociací s „IgG4-related disease“, tak u idiopatické retroperitoneální fibrózy (77).

Druhou retrospektivní studii, hodnotící přínos rituximabu tentokrát pouze pro pacienty s idiopatickou retroperitoneální fibrózou, publikovala Veronika Boyeva se spoluautory z Kanady. U všech deseti pacientů byla potvrzena zobrazovacími vyšetřeními regrese choroby (78). Autoři této studie však upozorňují na otázky, které stále čekají za zodpovězení. Zatím není jasné, jak dlouho léčebná opověď navozená rituximabem vydrží. Není jasné, zda dopředu plánovat nějakou formu udržovací léčby. Předjetí recidivám je důležité, protože nemocné ohrožují anurií a následným chronickým renálním selháním s nutností dialýzy (78).

A třetí studie, která byla do konce roku 2021 publikována, je z Florencie. Do této studie bylo zařazeno dokonce 20 nemocných s idiopatickou retroperitoneální fibrózou bez průkazu souvislosti s Ig4-RD. Opět prokázali velmi dobrou toleranci rituximabu a vysoký počet léčebných odpovědí (79). Rituximab je hodnocen i dalšími autory jako vhodný lék pro tuto chorobu (80, 81). Pozitivní výsledky byly popsány i po další anti-CD20 monoklonální protilátce ofatumumabu (82), použití nejnovější anti-CD20 protilátky, obinutuzumabu do února 2023 nebylo popsáno.

Z těchto publikací vyplývá, že rituximab je pro nemocné s idiopatickou retroperitoneální fibrózou velkým přínosem. Umožňuje snížit dávky glukokortikoidů a délku jejich podávání, a tak omezení rozvoje jejich nežádoucích účinků (72–81).

### Tocilizumab a infliximab

V procesu vzniku retroperitoneální fibrózy má důležitou úlohu interleukin-6. A proto byla u rezistentních případů testována léčba tocilizumabem. V roce 2023 jsou k dispozici 4 publikace, popisující její léčebný efekt převážně u refrakterních aortitid (83–86).

Přínos infliximabu zatím byl popsán pouze v jedné studii v roce 2012 (87).

### Sirolimus

Novým kandidátem pro léčbu retroperitoneální fibrózy se stal preparát sirolimus, který je běžně používán v transplantační medicíně pro potlačení rejekce transplantátu. Sirolimus prokázal svůj přínos také pro léčbu četných autoimunitních nemocí včetně systémového lupus erythematodes, juvenilní idiopatické artritidy a primárního antifosfolipidového syndromu.

V roce 2023 byla publikována první práce, popisující přínos sirolimu pro osm pacientů s retroperitoneální fibrózou. Pomocí zobrazovacích vyšetření byl prokázán ústup fibrózních změn nejméně o polovinu. K datu únor 2023 je to první publikovaný přínos sirolimu pro léčbu retroperitoneální fibrózy (88).

Sirolimus je často používán pro léčbu retroperitoneální lymfangoileiomatózy, u této vzácné diagnózy je považován na standardní lék (89–91).

## Udržovací léčba

IgG4-RD má vysokou frekvenci relapsů i po dosažení nemoci, a to je důvodem, proč se začala používat udržovací léčba. Dříve to byla léčba glukokortikoidy, nyní je v této indikaci doporučována udržovací léčba rituximabem (92). A proto jsme tento postup použili i u našeho pacienta.

## Závěr

Léčba retroperitoneální fibrózy obvykle vyžaduje instrumentální urologickou léčbu a léčbu medikamentózní. Prednison byl a stále zůstává základem této léčby. Dlouhodobé podávání prednisonu je však spojeno s četnými závažnými komplikacemi. Proto uvádíme přehled léčebných postupů, v nichž přidání léku ze skupiny imunosupresiv a/ nebo rituximabu umožní snížit kumulativní dávku glukokortikoidů a tím snížit i intenzitu nežádoucích účinků glukokortikoidů a dosáhnout dobré léčebné odpovědi.

Italští autoři (17, 18) ve svém recentním přehledu uvádějí, že počet relapsů dle jejich zkušeností dosahuje až 72 %. A proto je nutné pečlivé sledování, případně naplánování udržovací léčby. Nemoc je často provázena elevací zánětlivých markerů (93–95).

Hodnoty zánětlivých markerů v séru však přesně neodráží rozvoj fibrotických hmot v retroperitoneu (96). A proto základem pro sledování a včasné zahájení léčby relapsů jsou zobrazovací metody. Dříve to bylo klasické CT anebo MR zobrazení, dnes je to hlavně kombinované zobrazení FDG-PET/CT nebo FDG-PET/MR (97–100).

V závěru bychom chtěli ještě upozornit na důležitý přehledový článek, který sumarizuje zkušenosti s použitím léků standardně používaných pro transplantaci ledviny i pro další imunologicky podmíněné velmi torpidní urologické nemoci, k nimž mimo retroperitoneální fibrózu patří také léčba intersticiální cystitidy / syndromu bolestivého močového měchýře a také léčbě eozinofilní cystitidy, což jsou další vzácné urologické choroby.

Lidé s těmito nemocemi dlouhodobě trpí a z přehledu vyplývá, že pro tyto raritní imunologicky podmíněné urologické nemoci jsou tyto léky standardně používané pro pacienty po transplantaci ledviny značným přínosem. Bylo by báječné, kdyby lékaři transplantačních center, kteří mají s těmito léky praktické zkušenosti, byli ochotni podávat a upravovat dávky těchto léků urologickým pacientům s těmito chorobami imunitní etiologie (101).

*Publikace vznikla na Masarykově univerzitě v na podporu projektu MUNI/A/1388/2021 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytovalo MŠMT v roce 2021 a na podporu projektu MZ ČR – RVO (MOU, 00209805)*

## LITERATURA

- Průcha M, Beňo P, Bartůněk M, et al. Idiopatická retroperitoneální fibróza - Ormondova choroba: kazuistika. *Vnitřní lékařství*. 2008;54(3):282-286.
- Němec P, Rybníčková S, Fabián P, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an unusual cause of low back pain. *Clinical rheumatology*. 2008;27(3):381-384.
- Němec P, Rybníčková S, Fabián P, et al. Idiopatická retroperitoneální fibróza: Méně častá příčina bolesti dolní části zad. Použití tamoxifenu v terapii onemocnění. *Česká revmatologie*. 2008;16(1):23-29.
- Fedorko M, Krhovský M. Perireálná retroperitoneální fibróza. *Urologie pro praxi*. 2009;10(5):299-301.
- Kašík J, Kolombo I, Porš J, et al. Primární retroperitoneální fibróza – morbus Ormond. *Urologie pro praxi*. 2008;9(3):128-132.
- Sobotka R, Hanuš T. Primární retroperitoneální fibróza, *Urologie pro praxi*. 2006;7(4):156-159.
- Pulcer J, Staněk R, Kokof T, et al. Fokální Ormondova choroba (idiopatická retroperitoneální fibróza). *Urologie pro praxi*. Břežsko: Solen, 2000-. 2015;16, (Suppl. A):
- Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol*. 1948;59:1072-107.
- Kharagjitsing H, van Eekeren R, van Puijenbroek EP, et al. Retroperitoneal fibrosis and  $\beta$ -blocking agents: Is there an association? *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(7):2891-2901.
- Brasselet D, Chouchana L, Vial T, et al. Drug-induced retroperitoneal fibrosis: a case/non-case study in the French Pharmacovigilance Database. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(7):903-914.
- van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)*2009;88:93-201.
- Mizushima I, Kawano M. Renal Involvement in Retroperitoneal Fibrosis: Prevalence, Impact and Management Challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2021;14:279-289.
- Švihra J, Študent V. Retroperitoneální fibróza. *Urologie pro praxi*. 2016;17(1):14-16.
- Průcha M, Kolombo I, Štádlér P, Ormond's disease – IgG4-related disease. *Prague Medical Report*. 2015;116(3):181-192.
- Posová H Ormondova nemoc: Imunopatologické stavy v kazuistikách. První vydání. Praha: Mladá fronta, a. s., 2016. 2016:159-163.
- Raglianti V, Rossi GM, Vaglio A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an update for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(10):1773-1781.
- Fenaroli P, Maritati F, Vaglio A. Into Clinical Practice: Diagnosis and Therapy of Retroperitoneal Fibrosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(3):18. doi: 10.1007/s11926-020-00966-9.
- Kolář J, Pavrovský J, Balaš V, et al. Ileus jako první projev retroperitoneální fibrózy. *Rozhledy v chirurgii*. 1972;51(6):341-344.
- Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:297-303.
- Scheel PJ Jr, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine (Baltimore)*2009;88:202-207.
- Cronin CG, Lohan DG, Blake MA, et al. Retroperitoneal fibrosis: a review of clinical features and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:423-431.
- Vaglio A, Maritati F. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis. *JASN*. 2016;27 (7):1880-1889.
- Marvisi C, Accorsi Buttini E, Vaglio A. Aortitis and periaortitis: The puzzling spectrum of inflammatory aortic diseases. *Presse Med*. 2020;49(1):104018. doi: 10.1016/j.jlpm.2020.104018.
- Nikiforou E, Galloway J, Fragoulis GE. Overview of IgG4-related aortitis and periaortitis. A decade since their first description. *Autoimmun Rev*. 2020;19(12):102694. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102694.
- Palmisano A, Urban ML, Corradi D. Chronic periaortitis with thoracic aorta and epiaortic artery involvement: a systemic large vessel vasculitis? *Rheumatology (Oxford)*2015;54:2004-2009.
- Kučera M. Lokalizované fibrotické procesy Referátový výběr z revmatologie. 1999;39(1):36-40.
- Kučera M, Kratochvíl P. Lokalizované fibrotické procesy (onemocnění) Léčebné možnosti Referátový výběr z revmatologie. 2000;40(4):273-277.
- Martorana D, Marquez A, Carmona FD, et al. A large-scale genetic analysis reveals an autoimmune origin of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. Nov 2018;142(5):1662-1665.
- Clevenger JA, Wang M, MacLennan GT, et al. Evidence for clonal fibroblast proliferation and autoimmune process in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Hum Pathol*. 2012;43:1875-1880.
- Peisen F, Thaiss WM, Ekert K, et al. Retroperitoneal Fibrosis and its Differential Diagnosis: The Role of Radiological Imaging. *Rofo*. 2020;192(10):929-936.
- Kawano M, Saeki T, Nakashima H. IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: An update. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):231-239.
- Forestier A, Buob D, Mirault T, et al. No specific imaging pattern can help differentiate IgG4-related disease from idiopathic retroperitoneal fibrosis: 18 histologically proven cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(3):371-375.
- Rossi GM, Rocco R, Accorsi Buttini E, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and its overlap with IgG4-related disease. *A. Intern Emerg Med*. 2017;12:287-299.

34. Laco J, Podhola M, Kamarádová K, et al. Idiopathic vs. secondary retroperitoneal fibrosis: a clinicopathological study of 12 cases, with emphasis to possible relationship to IgG4-related disease. *Virchows Archiv*. 2013;463(5):721-730.
35. Hermanová M: Idiopatická retroperitoneální fibróza - editorial. *Vnitřní lékařství*. 2011;57(5):439-440.
36. Michaligová A, Plank L, Ježíková, A, et al. Ormondova choroba (idiopatická retroperitoneální fibróza). *Vnitřní lékařství*. 2011;57(5):511-515.
37. Amis ES. Retroperitoneal fibrosis. *AJR Am J Roengenol*. 1991;157(2):321-329.
38. Sanders RC, Duffy T, Mcloughlin MG, Walsh PC. Sonography in the diagnosis of retroperitoneal fibrosis. *J Urol*. 1977;118(6):944-946.
39. Vivas I, nicolas AI, Velazquez P, Elduayen B, fernandez-Villa T, Martinez-Cuesta A. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestation. *Br J Radiol* 2000;73(866):214-222.
40. Van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse AL. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prostective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)* 2009;88(4):193-201.
41. Caiafa RO, Vinuesa AS, Izquierdo RS, Brufau BP, Colella JRA, Molina CN. Retroperitoneal fibrosis: role of imaging in Diagnosis and Follow-up. *RadioGraphics*. 2013 33:2,535-552.
42. Miniberger M, Kašpar M, Drechslerová, et al. Ormondův syndrom (Syndrom retroperitoneální fibrózy). Diagnostické obtíže u necharakteristické formy onemocnění při vyšetření výpočetní tomografií. *Česká radiologie*. 1998;52(4):214-220.
43. Řehák Z, Němec P, Fabian, et al. Využití pozitronové emisní tomografie (18F-FDG PET) v diagnostice idiopatické retroperitoneální fibrózy – kazuistika Slovenská rádiológia. 2009;16(1):68-73.
44. Rousset E, Callemeyn J, Van Moerkercke W. Standardized approach to idiopathic retroperitoneal fibrosis: a comprehensive review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2020;75(4):239-244.
45. Wang K, Wang Z, Zeng Q, et al. Clinical characteristics of IgG4-related retroperitoneal fibrosis versus idiopathic retroperitoneal fibrosis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0245601. doi: 10.1371/journal.pone.0245601.
46. Novák I, Morávek P, Baše J, et al. Dlouhodobé výsledky léčby nemocných s retroperitoneální fibrózou. *Rozhledy v chirurgii*. 1994;73(6):287-290.
47. Radoňák J, Vajo J, Toncr I, et al. Neobvyklá lokalizovaná forma retroperitoneální fibrózy. *Rozhledy v chirurgii*. 1999;78(8):378-380.
48. van Bommel EF, Siemes C, Hak LE, van der Veer SJ, Hendriksz TR. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:615-625.
49. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, et al. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarthritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R156. doi:10.1186/ar4671
50. Brandt AS, Kamper L, Kukuk S, et al. Tamoxifen monotherapy in the treatment of retroperitoneal fibrosis. *Urol Int*. 2014;93:320-325.
51. van Bommel EF, Pelkmans LG, van Damme H, et al. Long-term safety and efficacy of a tamoxifen-based treatment strategy for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur J Intern Med*. 2013;24:444-450.
52. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomized controlled trial. *Lancet*. 2011;378:338-346.
53. Scavalli AS, Spadaro A, Riccieri V, et al. Long-term follow-up of low-dose methotrexate therapy in one case of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Rheumatol*. 1995;14(4):481-484.
54. Alberici F, Palmisano A, Urban ML, et al. Methotrexate plus prednisone in patients with relapsing idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1584-1586.
55. Scavalli AS, Di Rocco G, Giannotti D, et al. Two-years follow-up of low-dose methotrexate and 6-methylprednisolone therapy in a patient with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(15):2171-4.
56. Binder M, Uhl M, Wiech T, et al. Cyclophosphamide is a highly effective and safe induction therapy in chronic periaortitis: a long-term follow-up of 35 patients with chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:311-312.
57. Kohler HP, Laeng RH, Egger C, et al. Systemische Fibrose (generalisierte Form des Morbus Ormond). Bericht über einen Fall, der mit Cyclophosphamid und Kortikosteroiden eine komplette Remission erlangte. *Schweiz Med Wochenschr*. 1995;125(44):2131-6.
58. Colomer Rubio E, Blanes Gallego A, et al. Mesenteric panniculitis with retroperitoneal involvement resolved after treatment with intravenous cyclophosphamide pulses. *An Med Interna*. 2003;20 (1):31-33.
59. 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;21:2485-90.
60. Průcha M, Kolombo I, Štádl P. Combination of steroids and azathioprine in the treatment of Ormond's disease – a single centre retrospective analysis. *Prague Med Rep*. 2016;117:34-41. doi:10.14712/23362936.2016.3
61. Grotz W, von Zedtwitz I, Andre M, et al. Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. *Lancet*. 1998;352(9135):1195.
62. Witschi M, Gugger M, Nicod LP. Treatment of mediastinal fibrosis with mycophenolate mofetil. *Respiration*. 2009;78(3):330-333.
63. Adler S, Lodermeier S, Gaa J, et al. Successful mycophenolate mofetil therapy in nine patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(10):1535-1538.
64. Jois RN, Kerrigan N, Scott DG. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):717-718.
65. Khalil F, Mir MA, Venuto RC. Mycophenolate mofetil in the treatment of retroperitoneal fibrosis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(5):679-681.
66. Scheel PJ Jr, Feeley N, Sozio SM. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis: a case series. *Ann Intern Med*. 2011;154:31-36.
67. Scheel PJ Jr, Piccini J, Rahman MH, et al. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis. *J Urol*. 2007;178(1):140-143.
68. Swartz RD, Lake AM, Roberts WW, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a role for mycophenolate mofetil. *Clin Nephrol*. 2008;69(4):260-268.
69. Marzano A, Trapani A, Leone N, et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(4):427-8.
70. Al-Harthy F, Esdaile J, Berean KW, et al. Multifocal idiopathic fibrosclerosis: treatment of 2 cases with cyclosporine. *J Rheumatol*. 2006;33(2):358-61. PMID: 16465670.
71. Marcolongo R, Tavolini IM, Laveder F, et al. Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases. *Am J Med*. 2004;116:194-197.
72. Maritati F, Corradi D, Versari A, et al. Rituximab therapy for chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1262-1264.
73. Almqadri M, Al-Dulaimi M, Perepletchikov A, et al. Rituximab for retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related disease: A case report and literature review. *Clin Nephrol Case Stud*. 2018;6:4-10.
74. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1171-1177.
75. Dedinská I, Svetlík D, Adamicova K, et al. Treatment of Ormond Disease and Idiopathic Membranous Glomerulonephritis by using Rituximab. *Iran J Kidney Dis*. 2016;10(5):332-335.
76. Hamdan A, Moeen Z, Tariq H, et al. An Interesting Case of Immunoglobulin G4-Related Retroperitoneal Fibrosis Treated With Rituximab. *Cureus*. 2021;13(9):e17940. doi:10.7759/cureus.17940.
77. Wallwork R, Wallace Z, Perugini C, et al. Rituximab for idiopathic and IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12631. doi: 10.1097/MD.00000000000012631.
78. Boyeva V, Alabisi H, Seidman MA, et al. Use of rituximab in idiopathic, retroperitoneal fibrosis. *BMC Rheumatol*. 2020;4:40. doi: 10.1186/s41927-020-00140-9.
79. Urban ML, Maritati F, Palmisano A, et al. F. Rituximab for chronic periaortitis without evidence of IgG4-related disease: a long-term follow-up study of 20 patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(3):433-434.
80. Fenaroli P, Maritati F, Vaglio A. Into Clinical Practice: Diagnosis and Therapy of Retroperitoneal Fibrosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(3):18. doi: 10.1007/s11926-020-00966-9.
81. Dattani R, Barwick TD, El Wardany G, et al. RaDaR Rare Disease Group (RDG). An international patient-centred study of retroperitoneal fibrosis. *QJM*. 2022;115(3):148-154. doi: 10.1093/qjmed/hcaa327.
82. Hanazono A, Sanpei Y, Shimada H, et al. Remission of idiopathic retroperitoneal fibrosis by ofatumumab as a disease-modifying therapy for multiple sclerosis. *eNeurologicalSci*. 2022;29:100428. doi: 10.1016/j.ensci.2022.100428.
83. Benucci M, Damiani A, Li Gobbi F, et al. Jaccoud's arthropathy, an unusual manifestation of idiopathic retroperitoneal fibrosis: rapid improvement of symptoms after tocilizumab treatment. *Reumatismo*. 2017;69(2):88-91.
84. Perrotta FM, Fici M, Guerra G, et al. Chronic periaortitis with retroperitoneal fibrosis successfully treated with first line tocilizumab monotherapy: a case report. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):226-227.
85. Vaglio A, Catanoso MG, Spaggiari L, et al. Interleukin-6 as an inflammatory mediator and target of therapy in chronic periaortitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2469-75.
86. Loricera J, Blanco R, Castaeda S, et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3 Suppl 82):S79-89.
87. Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L, et al. Efficacy of infliximab in a patient with refractory idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(5):776-8.
88. Gao H, Liu S, Mai Y, et al. Combined therapy of prednisone and mTOR inhibitor sirolimus for treating retroperitoneal fibrosis. *Ann Rheum Dis*. 2023;ard-2022-223736. doi:10.1136/ard-2022-223736.
89. Hirose M, Ishimaru Y, Sakata S, et al. Rapid Shrinkage of Retroperitoneal Lymphangiomyoma after Sirolimus Initiation. *Intern Med*. 2022;61(13):2081-2082. doi: 10.2169/internalmedicine.8685-21.
90. Yao W, Li K, Wang Z, et al. Retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma complicated by Kasabach-Merritt phenomenon and obstructive jaundice: A retrospective series of 3 patients treated with sirolimus. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(4):677-680. doi: 10.1111/pde.14157.
91. Lecuelle D, Basille D, Renard C, et al. Highly effective sirolimus therapy for abdominal lymphangiomyoma. *Respir Med Res*. 2019;75:32-34. doi: 10.1016/j.resmer.2019.02.002.
92. Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4-related disease. *Eur J Intern Med*. 2020;74:92-98. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.029.

93. Ščudla V, Horák P. Diferenciální diagnostika urychlení sedimentace erytrocytů. *Vnitřní Lék.* 2023;69(1): 48-56.
94. Mayer J, Pospíšil Z. Mechanismus sedimentace erytrocytů – víme dnes více než Robin Fahraeus? *Vnitřní lék.* 1993;39(6):604-612.
95. Ščudla V, Horák P, Karásek D, et al. Základy diferenciální diagnostiky ve vnitřním lékařství. Nakladatelství Palackého univerzity 2021, 696 s.
96. Pelkmans LG, Aarnoudse AJ, Hendriksz TR, et al. Value of acute-phase reactants in monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 2819-2825.
97. Vaglio A, Versari A, Fraternali A, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and followup of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:122-125.
98. Jansen I, Hendriksz TR, Han SH, et al. (18)F-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.
99. Němec P, Řehák Z, Fabián P. Využití pozitronové emisní tomografie (18F- FDG PET) v diagnostice chronických periaortitid. *Vnitř.Lék.* 2008;54(11):1093-1099.
100. Tatoglu MT, Uslu H, Ibisoglu E. The value of (18)F-FDG PET/CT in Diagnosis and Evaluation of Response to Treatment in Retroperitoneal Fibrosis. *Nuklearmedizin.* 2021;60(5):381-382. doi: 10.1055/a-1429-2237.
101. Crane A, Eltemamy M, Shoskes D. Transplant immunosuppressive drugs in urology. *Transl Androl Urol.* 2019;8(2):109-117. doi:10.21037/tau.2018.07.12.