



Mikofenolat mofetil u kombinaciji sa kortikosteroidima: nova iskustva u terapiji idiopatske retroperitonealne fibroze

Mycophenolate mofetil combined with steroids: new experiences in the treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis

Katarina Obrenčević, Dragan Jovanović, Zoran Kovačević, Rajko Hrvačević,
Ljiljana Ignjatović, Mirjana Mijušković

Vojnomedicinska akademija, Klinika za nefrologiju, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Idiopatska retroperitonealna fibroza (IRF) retko je oboljenje nepoznatog uzroka, najverovatnije imunološki posredovano, koje dovodi do ureteralne opstrukcije i bubrežne insuficijencije. Terapija može biti hirurška, medikamentna i kombinovana. Cilj rada bio je da prikaže naše iskustvo u lečenju IRF kombinovanom imunosupresivnom terapijom kortikosteroidima (KS) i mikofenolat mofetilom (MMF). **Metode.** U periodu od januara 2004. do decembra 2006. prospektivno su praćena četiri bolesnika sa IRF. Tri bolesnika imala su aktivnu bolest sa obostranom hidronefrozom. Kod dva je postojala akutna bubrežna insuficijencija, a kod jednog su bili plasirani ureteralni stentovi. Jedan bolesnik je pre terapije imao potvrđen recidiv IRF i početnu hroničnu bubrežnu insuficijenciju nakon prethodnog lečenja ureterolizom i imunosupresivnim lekovima (azatioprin, tamoksifen). Svi bolesnici su primili kombinovanu terapiju (KS i MMF). Kod dva bolesnika primenjene su tri pulsne doze metilprednizolona od po 250 mg intravenski (*iv*) sa nastavkom prednizonom 0,5 mg/kg dnevno, dok je kod druga dva primenjen prednizon u istoj dozi, uz postepeno smanjenje kod svih. Istovremeno, uključen je i MMF, inicijalno 0,5 g/12 h sa povećanjem do 1 g/12 h. **Rezultati.** Kod svih bolesnika već posle četiri nedelje došlo je do gubitka subjektivnih tegoba, normalizacije reaktanata akutne faze i potpunog povlačenja hidronefroze. Kod tri bolesnika remisija se održavla do kraja perioda praćenja. Do recidiva je došlo kod jednog bolesnika nakon 6 meseci, i to posle samoinicijativnog odustajanja od terapije. Lečen je samo prednizonom u dozi od 0,5 mg/kg uz postepeno smanjenje doze. Hidronefroza se povukla nakon 12 nedelja. **Zaključak.** Kombinovana primena MMF i KS je efikasna u terapiji bolesnika sa IRF i može predstavljati dobru alternativu hirurškom lečenju.

Ključne reči:

retroperitonealna fibroza; ureter, opstrukcija; mikofenolna kiselina; kortikosteroidni hormoni; lečenje, kombinovano; remisija, indukcija.

Abstract

Background/Aim. Idiopathic retroperitoneal fibrosis (IRF) is an uncommon disease characterized by a retroperitoneal fibrotic tissue that often involve the ureters, leading to the obstructive nephropathy and variable impairment of renal function. Findings strongly suggest an autoimmune etiology. Surgery, medical treatment with immunosuppressive drugs, or a combination of both are proposed. The optimal treatment has not been established yet. The aim of this study was to present our experience with combined immunosuppressive therapy of IRF, steroids (S) and mycophenolate mofetil (MMF). **Methods.** We prospectively followed four patients with IRF from January 2004 to December 2006. Three patients had an active disease with bilateral hydronephrosis. In the two of them acute renal failure was presented, and ureteral catheters were inserted in one in order to manage ureteral obstruction. One patient has come to our unit with a relapse of IRF and incipient chronic renal failure after the prior therapy with ureterolysis and immunosuppressive drugs (azathioprine and tamoxifen). All patients received steroids and MMF. Two patients were treated with intravenous methylprednisolone pulses (250 mg each), for three consecutive days, followed by oral prednisone 0.5 mg/kg/day. The other two patients received oral prednisone at the same dose. Prednisone was gradually tapered to a maintenance dose of 10 mg/kg/day. Simultaneously, all patients received MMF, initially 1 g/day with the increase to 2 g/day. **Results.** After four weeks of the therapy all symptoms disappeared, as well as a hydronephrosis with a decrease of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein (CRP) to normal level in all patients. Three patients remain in remission until the end of the follow up. One patient had a relapse because of stopping taking the therapy after six months. He was treated by oral prednisone 0.5 mg/kg/day, which was gradually decreased. After twelve weeks hydronephrosis disappeared and CRP returns to the normal level. **Conclusion.** The combination of steroids and mycophenolate mofetil led to the remission of IRF with a strong and quick immunosuppressive effect. It also provided avoiding the long-term use of high steroid dose and surgical procedures.

Key words:

retroperitoneal fibrosis; ureteral obstruction; mycophenolic acid; adrenal cortex hormones; combined modality therapy; remission induction.

Uvod

Retroperitonealna fibroza (RF) retko je oboljenje koje karakteriše prisustvo fibroznog tkiva u retroperitoneumu lokalizovanog oko velikih krvnih sudova koje svojim širenjem na uretere dovodi do opstruktivne nefropatije¹. Hidronefroza, koja može dovesti do progresivne bubrežne insuficijencije, najčešća je i najteža komplikacija ove bolesti i prisutna je kod oko 75% slučajeva u trenutku postavljanja dijagnoze¹. Kod dve trećine slučajeva retroperitonealna fibroza je idiopatska, dok je kod jedne trećine sekundarna – udružena sa malignitetima, lekovima (metizergid, beta blokatori, bromokriptin, metildopa), zapaljenskim procesima, autoimunskim bolestima i vaskulitisima, radioterapijom i hirurškim abdominalnim procedurama²⁻⁵. Prvi slučajevi idiopatske retroperitonealne fibroze (IRF) opisani su 1948. godine kao Ormondov sindrom⁵. Danas se smatra da IRF pripada grupi inflamatornih bolesti pod nazivom hronični periaortitis, zajedno sa inflamatornom aneurizmom abdominalne aorte (IAA) i perianeurizmalnom retroperitonealnom fibrozom (PRF)⁶. Sva tri entiteta imaju slične patohistološke karakteristike: uznapredovalu arteriosklerozu, istanjenje medije, adventicijalnu i periadventicijalnu infiltraciju limfocitima i plazmocitima i različit stepen adventicijalne i periaortne fibroze. Razlika je u prisustvu dilatacije aorte (prisutna kod IAA, PRF) i zahvatanju susednih organa (IRF, PRF). Patogeneza bolesti nije poznata. Ranije se smatralo da hronični periaortitis nastaje kao posledica lokalnog autoimunskog odgovora na antigene arteriosklerotskog plaka (ceroidi i lipoproteini male gustine – LDL) u abdominalnoj aorti, moguće kao izraženija forma uobičajene inflamatorne reakcije na uznapredovalu aterosklerozu⁶. Međutim, povišeni reaktanti akutne faze, prisustvo autoantitela i udruženost sa autoimunskim bolestima (sistemski eritemski lupus, skleroderma, reumatoidni artritis, Hashimoto tiroiditis, Gravesova bolest, ankilozirajući spondilitis, vaskulitisi malih i srednjih krvnih sudova, primarna bilijarna ciroza), ukazuju da bi IRF mogla biti manifestacija sistemske autoimunske bolesti⁷.

Kliničke manifestacije IRF su nespecifične i zavise od stadijuma bolesti. Najčešća rana manifestacija je bol u slabinama, donjem delu leđa i abdomenu koji prijavljuje 90% bolesnika. Aspirin može imati dobar efekat na ublažavanje ovog bola s obzirom na inflamatornu prirodu lezija⁸. Ukoliko je zahvaćen ureter, bol može imati karakter kolike. Rede se javljaju edem i tromboflebitis donjih ekstremiteta kao posledica kompresije na retroperitonealne limfne sudove i vene⁹, kao i klaudikacione tegobe i intestinalna ishemija usled kompromitovanja arterijske cirkulacije nogu i mezenteričkih arterija⁵. Edem skrotuma, varikokele i hidrocele spadaju u češće kliničke znake i posledica su kompresivnih efekata na krvne sudove gonada. Kasni stadijum IRF karakteriše progresivna ureteralna opstrukcija sa oligoanurijom i simptomima uremije⁵. Istovremeno su prisutne i sistemske (opšte) manifestacije, koje mogu i prethoditi pojavi drugih simptoma. One uključuju zamor, gubitak apetita i telesne mase, subfebrilnost, mučninu, mijalgije i predstavljaju moguće manifestacije inflamatorne prirode bolesti.

Terapija IRF može biti hirurška, medikamentna i kombinovana. Endourološke procedure – plasiranje ureteralnih stentova, kao i perkutane nefrostome često se primenjuju radi otklanjanja opstrukcije urinarnog trakta. Hirurško lečenje ne obezbeđuje uvek prevenciju recidiva bolesti, a može biti udruženo i sa značajnim morbiditetom¹⁰. S obzirom na moguću autoimunsku prirodu bolesti, medikamentna terapija je uključivala razne imunosupresivne lekove. Najčešće su korišćeni kortikosteroidi¹¹ sami ili u kombinaciji sa drugim imunosupresivnim lekovima: azatioprin^{12,13}, ciklofosamid^{13,14}, ciklosporin A¹⁵, mikofenolat mofetil¹⁶ ili antiestrogen tamoksifen¹⁷. Do sada nije postignut opšteprihvaćen stav o standardnoj terapiji.

Cilj rada bio je da se prikažu naša iskustva u lečenju IRF kombinovanom primenom kortikosteroida (KS) i mikofenolat mofetila (MMF).

Metode

Prospektivno su praćena četiri bolesnika sa IRF koji su u periodu od januara 2004. do decembra 2006. godine lečeni u Klinici za nefrologiju Vojnomedicinske akademije. Dijagnoza IRF postavljena je radiološkim metodama: ultrazvuk (UZ) abdomena (kod svih bolesnika), intravenska urografija (kod dva), retrogradna urografija (kod dva), kompjuterizovana tomografija (KT) abdomena (kod svih), magnetna rezonancija (MR) abdomena i biopsija fibroznog tkiva dobijenog pri ureterolizi (kod jednog).

Bolesnici su bili praćeni od 10 do 35 meseci kontrolnim pregledima koji su vršeni na svakih 1–3 meseca. Praćeno je prisustvo subjektivnih tegoba, fizikalni nalaz, laboratorijske analize: sedimentacija eritrocita (SE), C reaktivni protein (CRP), kompletna krvna slika, serumski kreatinin, urea, celokupni pregled urina, urinokultura. Pri svakoj kontroli bolesnicima je rađen UZ abdomena, a KT abdomena nakon 6 i 12 meseci od početka terapije.

Aktivna bolest bila je definisana kao prisustvo periaortnog fibroznog tkiva koje obuhvata jedan ili oba uretera sa hidronefrozom na UZ i KT ili MR pregledu abdomena, uz povišene reaktante akutne faze (RAF): SE, CRP.

Remisija je bila definisana kao gubitak sistemskih manifestacija bolesti, normalizacija RAF, povlačenje hidronefroze i regresija fibroznog tkiva na KT ili MR pregledu abdomena.

Pod recidivom bolesti smatrana je ponovna pojava jednostrane ili obostrane hidronefroze, zajedno sa porastom RAF i pojavom sistemskih manifestacija bolesti.

Svi bolesnici primili su kombinovanu imunosupresivnu terapiju: KS i MMF (tabela 1). Kod svih bolesnika bio je primenjen MMF u početnoj dozi od 0,5 g/12 h *per os*, sa postepenim povećavanjem do pune doze od 1 g/12 h. Dva bolesnika (bolesnici br. 1 i br. 4) sa obostranom hidronefrozom dugog stepena, kod kojih nisu postavljeni ureteralni stentovi, primili su inicijalno tri pulsne doze metilprednizolona od po 250 mg intravenski (*iv*) uz nastavak terapije prednizonom u dozi od 0,5 mg/kg, *per os*. Prednizon je postepeno smanjivan do doze održavanja od 10 mg dnevno. Kod preostala dva (bolesnica br. 2 i bolesnik br. 3) prednizon je primenjen oral-

Tabela 1

Primena kombinovane terapije mikofenolat mofetilom i kortikosteroidima kod bolesnika sa retroperitonealnom fibrozom

Redni broj bolesnika	Hidronefroza	DJS	Kortikosteroidi*	Mikofenolat mofetil*
1.	bill II ⁰	–	metilprednizolon 3 × 250 mg <i>iv</i> prednizon 0,5 mg/kg → 10 mg/24 h	0,5 mg/12 h → 1 g/12 h
2.	bill II ⁰	+	prednizon 0,5 mg/kg → 10 mg/24 h	0,5 mg/12 h → 1 g/12 h
3.	–	–	prednizon 0,5 mg/kg → 10 mg/24 h	0,5 mg/12 h → 1 g/12 h
4.	bill II ⁰	–	metilprednizolon 3 × 250 mg <i>iv</i> prednizon 0,5 mg/kg → 10 mg/24 h	0,5 mg/12 h → 1 g/12 h

DJS – *double J* sonda; Bill II⁰ – bilateralna hidronefroza II stepena; *prednizon i mikofenolat mofetil davani su *per os*

no u dozi 0,5 mg/kg sa postepenim smanjivanjem do doze održavanja od 10 mg/dan.

U proceni efikasnosti terapije svaki bolesnik bio je sam sebi kontrola.

Rezultati

Četiri bolesnika, tri muškarca i jedan žena, sa IRF, lečeni su u Klinici za nefrologiju Vojnomedicinske akademije u periodu od januara 2004. do decembra 2006. godine. Prosečna starost u vreme postavljanja dijagnoze bila je 52,75 godina (45–60 godina). Od ranijih bolesti tri bolesnika su

U laboratorijskim analizama svi bolesnici imali su povišene RAF. Akutna bubrežna insuficijencija (ABI) bila je prisutna kod tri bolesnika, od toga kod dva oligoanurijskog, a kod jednog poliurijskog tipa, dok jedan bolesnik nije imao povišene azotne materije u krvi. Kod svih je u vreme postavljanja dijagnoze postojala ureteralna opstrukcija sa posledičnom obostranom hidronefrozom. Kod bolesnika sa oligoanurijskom ABI učinjena je dekompresija urinarnog trakta plasiranjem ureteralnih stentova (*double J* sonda – DJS): obostrano kod bolesnice dva i jednostrano, sa desne strane, kod bolesnika br. 3 u drugoj ustanovi. Kod ovog bolesnika u lečenju ABI primenjeno je i šest procedura hemodijalize (tabela 2).

Tabela 2

Karakteristike kliničke slike, toka bolesti i primenjene terapije kod bolesnika sa retroperitonealnom fibrozom pre primene kombinacije mikofenolat mofetila i kortikosteroida

Redni broj bolesnika	Životna dob	Opšti simptomi	SE, CRP	Hidronefroza	ABI	DJS	HD	OP	HBI	Ranija IS
1.	53	+	povišeni	bill II ⁰	–	–	–	–	–	–
2.	53	+	povišeni	bill II ⁰	+	+ bill	–	–	–	–
3.	45	+	povišeni	bill-desno II ⁰	+	+ desno	+ 6×	+ bill	+ Ccr 54 ml/min	+ azatioprin tamoksifen
4.	60	+	povišeni	bill II ⁰	+	–	–	–	–	–

SE – sedimentacija; CRP – C reaktivni protein; ABI – akutna bubrežna insuficijencija; DJS – *double J* sonda; HD – hemodijaliza; OP – operativno lečenje; HBI – hronična bubrežna insuficijencija; IS – imunosupresivna terapija; Ccr – klirens kreatinina

znala za arterijsku hipertenziju, jedan za hiperlipidemiju, a jedna bolesnica je imala dijabetes melitus tip 2, regulisan dijetetskim režimom. Nijedan bolesnik nije uzimao lekove koji se povezuju sa nastankom sekundarne retroperitonealne fibroze. Takođe, ni kod jednog bolesnika nisu registrovani pridruženi autoimunski poremećaji (sistemski eritemski lupus, skleroderma, reumatoidni artritis, vaskulitis malih i srednjih krvnih sudova, Hashimoto tireoiditis, Gravesova bolest, ankilozirajući spondilitis, primarna bilijarna ciroza). Kod svih bolesnika bili su prisutni opšti, konstitucijski simptomi u vidu zamaranja (kod sva četiri) i subfebrilnosti (kod jednog). Tri bolesnika imala su lumbalne bolove, od kojih dva u vidu renalne kolike, intermitentnu klaudikaciju imalo je tri, a jedan desnostranu hidrocelu i otok leve noge. Trajanje simptoma pre postavljanja dijagnoze iznosilo je 3–10 meseci.

Inicijalno, tri bolesnika su imala aktivnu bolest (bolesnici br. 1, 2, 4) koja nije prethodno lečena imunosupresivnim lekovima, niti hirurškim procedurama (tabela 2). Bolesnik br. 3 je, nakon plasiranja DJS, lečen hirurški – deliberacijom uretera, posle čega su primenjeni tamoksifen i azatioprin tokom 15 meseci. Kod njega je došlo do razvoja hronične bubrežne insuficijencije usled opstruktivne nefropatije koja je uzrokovala i gubitak funkcije desnog bubrega. Nakon postizanja parcijalne remisije bolesti, bio je na terapiji održavanja tamoksifenom, da bi nakon 33 meseca nastupio recidiv bolesti (lumbalni bolovi, porast RAF, povećanje periaortnog fibroznog tkiva, bez hidronefroze).

Na prvoj kontroli, četiri nedelje posle započinjanja terapije, kod bolesnika br. 1, 2 i 4 došlo je do gubitka subjektivnih tegoba, pada SE i CRP na normalni nivo i povlačenja

hidronefroze. Takođe, registrovana je normalizacija azotnih materija kod bolesnika br. 2 i 4, nakon čega su izvađene DJS kod bolesnice br. 2. Kontrolni KT pregled abdomena posle šest meseci pokazao je značajno smanjenje prečnika periaortnog fibroznog tkiva kod ovih bolesnika, a nakon 12 meseci kod bolesnice br. 2 skoro potpunu regresiju fibroznog „omotača“ sa jedne i značajnu sa druge strane abdominalne aorte (slike 1 i 2). Do kraja perioda praćenja kod bolesnice br. 2 i bolesnika br. 4 održavala se remisija bolesti, bez ispoljenih neželjenih efekata terapije.



Sl. 1 – Nalaz kompjuterizovane tomografije pre započinjanja terapije



Sl. 2 – Nalaz kompjuterizovane tomografije nakon 12 meseci terapije pokazuje skoro potpunu regresiju periaortnog fibroznog tkiva

Bolesnik br. 1 je nakon šest meseci obustavio nefrološke kontrole i samoinicijativno prestao sa uzimanjem terapije. Kod njega je registrovan recidiv bolesti nakon 18 meseci od prekida lečenja u vidu pojave opštih simptoma, obostranih lumbalnih bolova, tromboflebitisa leve potkolenice, porasta RAF i levostrane hidronefroze II stepena. Tretiran je samo prednizonom u dozi od 0,5 mg/kg sa postepenim smanjenjem i povlačenjem hidronefroze nakon 12 nedelja.

Bolesnik br. 3 bio je bez subjektivnih tegoba, sa normalizacijom RAF već posle četiri nedelje terapije, bez hidronefroze i pogoršanja hronične bubrežne insuficijencije, što se održava do kraja perioda praćenja. Pregled KT, 12 meseci nakon terapije, pokazao je smanjenje prečnika fibroznog tkiva oko aorte sa 11 mm na 4 mm (tabela 3).

Na kraju perioda praćenja svi bolesnici bili su na terapiji održavanja – prednizon 10 mg/dan, dok je MMF nakon 18 meseci isključen kod bolesnice br. 2.

Diskusija

Idiopatska retroperitonealna fibroza retko je oboljenje koje može dovesti do potpune blokade uretera i terminalne bubrežne insuficijencije. Rana dijagnoza i lečenje, kojim se ove komplikacije mogu sprečiti, otežani su podmlaklim kliničkim tokom, dugotrajnim nespecifičnim simptomima i odsustvom znakova poremećene bubrežne funkcije sve do kasnog stadijuma bolesti. Tada su ureteri zahvaćeni fibroznim tkivom, sa posledičnim razvojem simptoma i znakova opstruktivne nefropatije i različitog stepena bubrežne insuficijencije. Dve trećine bolesnika ima bubrežnu insuficijenciju i ireverzibilno oštećenje bar jednog bubrega u vreme postavljanja dijagnoze¹⁸. Ciljevi lečenja IRF podrazumevaju otklanjanje blokade urinarnog trakta i drugih retroperitonealnih struktura, zaustavljanje progresije fibroinformatorne reakcije i njenih sistemskih manifestacija i prevenciju recidiva bolesti. Terapija IRF je tradicionalno bila hirurška, ali se u poslednjih 20 godina primenjuju i različiti medikamentni protokoli koji uključuju imunosupresivne lekove. Hirurška terapija podrazumeva ureterolizu i postupke za sprečavanje ponovnog zahvatanja uretera fibroznim tkivom (omentizacija – obmotavanje uretera omentumom, intraperitonealna transpozicija uretera). U odnosu na medikamentni tretman, ovo lečenje ima dvostruku prednost: rešavanje mehaničke opstrukcije i mogućnost otvorene biopsije kojom se isključuje limfom ili metastatski tumor¹⁹. Hirurško lečenje rešava urinarnu opstrukciju i dovodi do oporavka bubrežne funkcije kod oko 70% slučajeva²⁰, ali se ponovna opstrukcija javlja kod 22% bolesnika²¹. Prema dugim autorima recidiv bolesti javlja se kod 50% bolesnika lečenih samo hirurškim putem¹³. Takođe, ureteroliza nema efekta na sistemske manifestacije bolesti²¹.

S obzirom na pretpostavljenu patogenezu bolesti i njene histološke karakteristike imunosupresivni lekovi mogu dovesti do poboljšanja i remisije bolesti. Poznato je da rani stadijum IRF karakteriše bogat ćelijski infiltrat sastavljen od limfocita, plazmocita, eozinofila i makrofaga, koji je raspršen između fibroblasti i kolagenih fibrila^{22,23}. Aktivirani makrofagi i njihova produkcija interleukina (IL) 1 i IL-6 mogla bi da objasni povećanje reaktanata akutne faze i pojavu sistemskih manifestacija bolesti. Takođe, imunska reakcija u kojoj učestvuju T limfociti „pomoćničkog“ fenotipa i to subpopulacija 2 (Th2) može imati značajnu ulogu u nastajanju oboljenja. U prilog ove hipoteze navodi se i prisustvo difuznog eozinofilnog infiltrata koji karakteriše IRF, jer je poznato da je isti posredovan citokinima koje produkuju Th2. Stoga, imunosupresivna terapija mogla bi delovati na smanjenje broja i aktivaciju Th2 ćelija i indirektno, na smanjivanje oslobađanja IL1 i IL6. Iz tih razloga, imunosupresivna terapija je uspešnija u ranim stadi-

Tabela 3
Rezultati laboratorijskih analiza (sedimentacija, C reaktivni protein) i dijagnostičkih pretraga (ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija) pre primene kombinovane terapije mikofenolat mofetilom i kortikosteroidima i nakon nje kod bolesnika sa retroperitonealnom fibrozom

		Redni broj bolesnika			
		1	2	3	4
Period praćenja		35 meseci	26 meseci	17 meseci	10 meseci
SE	pre	58	87	95	65
	posle	17	20	2	13
CRP	pre	12	30,3	25	10
	posle	negativan	negativan	negativan	negativan
Kreatinin	pre	97	142	150	136
	posle	93	112	126	111
UZ bubrega	pre	bilateralna hidronefroza II stepena	bilateralna hidronefroza II stepena	bez hidronefroze (afunkcija desnog bubrega)	bilateralna hidronefroza II stepena
	posle	bez	bez	bez	bez
KT abdomena		–	regresija (12 meseci)	regresija (12 meseci)	regresija (6 meseci)

SE – sedimentacija eritrocita; CRP – C reaktivni protein; UZ – ultrazvuk; KT – kompjuterizovana tomografija

jumima oboljenja, kada je fibrozno tkivno bogato inflamatornim ćelijama. U kasnijim stadijumima postoji manja ćelijska aktivnost, a u tkivu preovlađuju snopovi kolagenih vlakana i rasejane kalcifikacije, zbog čega izostaje odgovor na terapiju.

Od imunosupresivnih lekova najčešće se koriste kortikosteroidi kojima se postiže brzo poboljšanje tegoba i otklanjanje opstrukcije uretera⁶. Međutim, kod nekih bolesnika sami kortikosteroidi nisu dovoljni da zaustave fibroinflamatornu reakciju, tako da dolazi do recidiva nakon obustavljanja terapije²¹. Takođe, optimalno doziranje i dužina trajanja terapije kortikosteroidima nisu usaglašeni zbog nedostatka kontrolisanih prospektivnih sudija²⁴. Neki autori preporučuju njihovu dugotrajnu primenu, i do dve godine, radi prevencije recidiva¹¹. Kortikosteroidi se koriste i u kombinaciji sa raznim imunosupresivnim lekovima: azatioprinom^{12, 13} i ciklofosfamidom^{13, 14}, ciklosporinom A¹⁵ i mikofenolat mofetilom¹⁶. Antiestrogen tamoksifen takođe se primenjuje sa različitim uspehom^{17, 18}. Ovi podaci odnose se uglavnom na pojedinačne slučajeve i male grupe bolesnika. Do sada nisu objavljene randomizovane studije koje bi poredile efikasnost i toksičnost ovih imunosupresivnih lekova sa kortikosteroidima. Takođe, nije postignut opšteprihvaćen, zajednički stav o standardnoj terapiji, po pitanju tipa imunosupresivnog protokola, niti dužine trajanja lečenja.

Mikofenolat mofetil jeste imunosupresivni lek koji se od 1997. godine sa uspehom primenjuje u transplantaciji organa. Osnovni mehanizam dejstva je specifična inhibicija proliferacije T i B limfocita putem reverzibilne nekompetitivne inhibicije enzima inozin monofosfat dehidrogenaze, koji je ključni enzim u *de novo* sintezi purinskih baza. MMF inhibiše stvaranje antitela, migraciju limfocita i monocita na mestu inflamacije i smanjuje diferencijaciju monocita²⁵. U novije vreme objavljena su pozitivna iskustva sa njegovom primenom i u drugim autoimunskim bolestima: sistemskom eritemskom lupusu, Wegenerovoj granulomatozi²⁶, primarnim glomerulonefritisima²⁷.

U lečenju IRF kombinovana primena MMF sa kortikosteroidima dovela je do stabilne remisije kod bolesnika sa anuričnom ABI, bez recidiva tokom 18 meseci praćenja¹⁶. U drugom slučaju, ovaj imunosupresivni protokol je primenjen kod

tri bolesnika sa IRF uz postizanje remisije već posle četiri nedelje terapije. Recidiv bolesti zabeležen je nakon 20 meseci kod jednog bolesnika i uspešno lečen istim protokolom u trajanju od šest meseci. Tokom perioda praćenja od 37 meseci, stabilna remisija se održavala kod svih bolesnika. Mikofenolat mofetil je uspešno primenjen i u lečenju recidiva IRF sa zahvatanjem pluća fibroznom procesom, pet godina nakon remisije postignute ureterolizom i kortikosteroidima¹⁸.

Imajući u vidu patogenezu IRF, mehanizam dejstva MMF, činjenicu da ne utiče na hipertenziju, hiperlipidemiju, dijabetes melitus, kao i u literaturi objavljena pojedinačna pozitivna iskustva o primeni ovog leka u terapiji IRF, odlučili smo se za ovaj terapijski pristup kod naša četiri bolesnika.

Prema iskustvu većine autora^{12-14, 18}, najoptimalniji pristup u smislu alternative hirurškom lečenju u slučajevima ureteralne opstrukcije, predstavlja privremeno postavljanje ureteralnog stenta ili perkutane nefrostome u kombinaciji sa medikamentnom imunosupresivnom terapijom. Na osnovu naših rezultata, brzo otklanjanje opstrukcije urinarnog trakta može se postići pulsnom terapijom kortikosteroidima u slučajevima sa neoligurijskom akutnom bubrežnom insuficijencijom ili bez nje, kao što je bilo primenjeno kod bolesnika br. 1 i br. 4, uz nastavak peroralne terapije kortikosteroidima i MMF. Na taj način mogu se izbeći endourološke procedure i njihove moguće komplikacije. U slučajevima sa prethodno postignutom dekompresijom urinarnog trakta ureteralnim stentovima (bolesnica br. 2), kao i bez hidronefroze sa znacima aktivnosti bolesti (bolesnik br. 3), primenjeni su kortikosteroidi *per os* i MMF, sa brzim odgovorom u smislu gubitka simptoma, normalizacije RAF i azotnih materija, odnosno poboljšanjem stepena hronične bubrežne insuficijencije. Kod bolesnika br. 3 pre dolaska u našu ustanovu došlo je do razvoja hronične bubrežne insuficijencije usled opstruktivne nefropatije uzrokovane dugotrajnom IRF, koja je dovela i do ireverzibilnog oštećenja desnog bubrega. Inicijalno hirurško lečenje (deliberacija) nije dovela do otklanjanja hidronefroze, tako da je primenjen imunosupresivni protokol sa azatioprinom i tamoksifenom. Prvi efekti terapije registrovani su nakon pet meseci uz postizanje remisije posle 15 meseci i održavanja stabilnog nivoa hronične

bubrežne insuficijencije (serumski kreatinin do 150 $\mu\text{mol/l}$, klirens kreatinina 54 ml/min). Recidiv bolesti nastupio je nakon 33 meseca monoterapije održavanja tamoksifenom i lečen je po dolasku u našu ustanovu kortikosteroidima i MMF. Ova terapija pokazala je brži efekat u vidu normalizacije RAF i gutbitka simptoma, već nakon četiri nedelje. Regresija periaortnog fibroznog tkiva sa značajnim smanjivanjem njegovog prečnika, registrovana je posle 6 i 12 meseci praćenja. Vrednost serumskog kreatinina, na kraju perioda praćenja, smanjena je na 126 $\mu\text{mol/l}$ sa poboljšanjem stepena hronične bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina 65 ml/min). Nijedan bolesnik nije imao ispoljene neželjene efekte terapije. Recidiv kod bolesnika br. 1, nakon samoinicijativnog obustavljanja lekova, ukazao je na neophodnost dužeg trajanja terapije od šest meseci. Kod njega je postignuta ponovna remisija bolesti primenom monoterapije kortikosteroidima, ali tek posle 12 nedelja, za razliku od bržeg odgovora pri primeni kombinovane terapije

(četiri nedelje). Na kraju perioda praćenja svi bolesnici bili su na terapiji održavanja prednizonom u dozi od 10 mg/dan (najduže 24 meseca), dok je MMF nakon 18 meseci isključen kod bolesnice br. 2.

Zaključak

Idiopatska retroperitonealna fibroza retka je bolest u čijoj patogenezi imunski mehanizmi imaju vodeću ulogu. Primena kortikosteroida zajedno sa mikofenolat mofetilom je efikasna imunosupresivna terapija ove bolesti koja omogućava izbegavanje endouroloških procedura, smanjenje doze kortikosteroida i njihovih neželjenih efekata i predstavlja dobru alternativu hirurškom lečenju. Za adekvatnu procenu efikasnosti ovog imunosupresivnog protokola potrebno je dugotrajno praćenje bolesnika, kao i veći broj kontrolisanih kliničkih studija.

L I T E R A T U R A

1. *Gilkeson GS, Allen NB.* Retroperitoneal fibrosis. A true connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(1): 23–38.
2. *Greco P, Vaglio A, Manenti L, Corradi D, Ferretti S, Cortellini P, et al.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *G Ital Nefrol* 2004; 21(2): 132–8. (Italian)
3. *Koep L, Zuidema GD.* The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. *Surgery* 1977; 81(3): 250–7.
4. *Abmad S.* Methyldopa and retroperitoneal fibrosis. *Am Heart J* 1983; 105(6): 1037–8.
5. *Demko TM, Diamond JR, Groff J.* Obstructive nephropathy as a result of retroperitoneal fibrosis: a review of its pathogenesis and associations. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(4): 684–8.
6. *Parums DV.* The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology* 1990; 16(5): 423–31.
7. *Vaglio A, Corradi D, Manenti L, Ferretti S, Garini G, Buzio C.* Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med* 2003; 114(6): 454–62.
8. *Resnick MI, Kursb ED.* Extrinsic obstruction of the ureter. In: *Walsh PC, Retick AB, Stamey TA, Vaughan ED, editors.* Campbell's Urology. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 550.
9. *Kottra JJ, Dunnick NR.* Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin North Am* 1996; 34(6): 1259–75.
10. *Elashry OM, Nakada SY, Wolf JS Jr, Figenshau RS, McDougall EM, Clayman RV.* Ureterolysis for extrinsic ureteral obstruction: a comparison of laparoscopic and open surgical techniques. *J Urol* 1996; 156(4): 1403–10.
11. *Kardlar AH, Kattan S, Lindstedt E, Hanash K.* Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J Urol* 2002; 168(2): 550–5.
12. *Heidenreich A, Derakhsbani P, Neubauer S, Krug B.* Treatment outcomes in primary and secondary retroperitoneal fibrosis. *Urologe A* 2000; 39(2): 141–8. (German)
13. *Marcolongo R, Tavalini IM, Laveder F, Busa M, Noventa F, Bassi P, et al.* Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases. *Am J Med* 2004; 116(3): 194–7.
14. *Kurżawska-Firlej D, Suchanek-Krawiec A, Piernik T, Oko A.* Outcome of immunosuppressive treatment of a patient with renal failure due to retroperitoneal fibrosis. *Pol Arch Med Wewn* 2004; 112(1): 845–8. (Polish)
15. *Marzano A, Trapani A, Leone N, Actis GC, Rizzetto M.* Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(4): 427–8.
16. *Grotz W, von Zedtwitz I, Andre M, Schollmeyer P.* Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. *Lancet* 1998; 352(9135): 1195.
17. *Bourouma R, Chevet D, Michel F, Cercueil JP, Arnould L, Riffle G.* Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with tamoxifen. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(11): 2407–10.
18. *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(9): 2485–90.
19. *Tiptafti RC, Costello AJ, Paris AM, Blandy JP.* The long-term follow-up of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Br J Urol* 1982; 54(6): 620–4.
20. *Wagenknecht LV, Hardy JC.* Value of various treatments for retroperitoneal fibrosis. *Eur Urol* 1981; 7(4): 193–200.
21. *Baker LR, Mallinson WJ, Gregory MC, Menzies EA, Cattell WR, Whitfield HN, et al.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A retrospective analysis of 60 cases. *Br J Urol* 1987; 60(6): 497–503.
22. *Hughes D, Buckley PJ.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis is a macrophage-rich process. Implications for its pathogenesis and treatment. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(5): 482–90.
23. *Parums DV, Choudhury RP, Shields SA, Davies AH.* Characterisation of inflammatory cells associated with "idiopathic retroperitoneal fibrosis". *Br J Urol* 1991; 67(6): 564–8.
24. *Vaglio A, Sahvarani C, Buzio C.* Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006; 367(9506): 241–51.
25. *Pelletier RP, Akin B, Henry ML, Bumgardner GL, Elkhammas EA, Rajab A, et al.* The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17(3): 200–5.
26. *Mayer DF, Kushwaha SS.* Transplant immunosuppressant agents and their role in autoimmune rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15(3): 219–25.
27. *Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, et al.* Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61(3): 1098–114.

Rad je primljen 26. II 2007.