

Катарина Обренчевић

**ПРОЦЕНА АКТИВНОСТИ И РЕМИСИЈЕ ТОКОМ ЛЕЧЕЊА ИДИОПАТСКЕ
РЕТРОПЕРИТОНЕАЛНЕ ФИБРОЗЕ**

докторска дисертација

Ментор: професор др сц. мед. Дејан Петровић

Крагујевац 2018. година

САЖЕТАК

Увод/ Циљ рада: Идиопатска ретроперитонеална фиброза је ретко обољење, које се карактерише фиброинфламаторним ткивом и захватањем уретера, доводећи до опструктивне нефропатије и бубрежне инсуфицијенције. Болест је највероватније аутоимунске природе. Терапија укључује имуносупресиве, али оптимални приступ до сада није дефинисан. Седиментација (СЕ) и це-реактивни протеин (ЦРП) представљају маркере активне инфламације у почетној фази болести и стога би могли представљати сензитивне предикторе одговора на терапију имуносупресивним лековима.

Метод: Ово је ретроспективна клиничка опсервациона студија пацијената (серија случајева) са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом који се лече применом два различита терапијска протокола: кортикостероиди у комбинацији са микофенолат мофетилем и кортикостероиди у комбинацији са азатиоприном. Укупан број пацијената је био 28 (13 у првој, 15 у другој групи) који су лечени у Клиници за нефрологију Војномедицинске академије.

Резултати: 92,3% пацијената је иницијално имало повишене вредности СЕ и ЦРП-а, а 67,8% акутну бубрежну инсуфицијенцију. Код свих пацијената се губе општи симптоми након 4 недеље терапија. Бубрежна функција се у обе групе значајно побољшава, већ после првих месец дана, с тим да је креатинин на крају био виши у у групи са микофенолатом, као последица релапса код 23,1% пацијената у овој групи. Редукција фиброзног ткива је била бржа под терапијом микофенолатом након 6 месеци, а 100% редукције на крају постиже 53,8% пацијената у првој и 33,3% у другој групи. Вредност СЕ и ЦРП-а после месец дана у групи са азатиоприном значајно корелира са смањењем дебљине фиброзног ткива после 6 месеци и после годину дана терапије. У групи са микофенолатом једино вредност ЦРП-а након месец дана значајно корелира са редукцијом фиброзног ткива након годину дана.

Закључак: Микофенолат мофетил има бржи и потпунији ефекат на повлачење хидронефрозе и комплетну редукцију фиброзног ткива, у односу на азатиоприн, који делује спорије, и не постиже комплетну редукцију. Це-реактивни протеин се показао као добар параметар који у оба терапијска протокола корелира са постизањем ремисије болести

Кључне речи: Идиопатска ретроперитонеална фиброза, седиментација, це-реактивни протеин, азатиоприн, микофенолат мофетил

1. УВОД

Ретроперитонеална фиброза је ретко обољење које карактерише присуство фибро-инфламаторног ткива локализованог око абдоминалне аорте и илијачних артерија, које својим ширењем обухвата и друге ретроперитонеалне структуре. Захватање уретера овим ткивом доводи до опструктивне нефропатије и бубрежне инсуфицијенције различитог степена, која може прогредирати до терминалног стадијума са потребом за хроничним лечењем дијализом.

Код две трећине случајева ретроперитонеална фиброза је идиопатска, док је код једне трећине секундарна – настаје као последица малигнитета, инфекција, траума, радиотерапије, хируршких абдоминалних процедура, употребе одређених лекова, или је удружена са различитим аутоимунским болестима и васкулитисима (1).

Први случај ретроперитонеалне фиброзе је објавио француски уролог *Albarran* 1905. године који је описао хируршко лечење екстензивног фиброзног ретроперитонеалног процеса који је узроковао уретералну опструкцију. Болест је ипак препозната као посебан ентитет након рада *John-a Ormond-a* 1948. године који је описао два случаја билатералне уретералне опструкције узроковане ретроперитонеалном инфламацијом (2, 3). Због тога је болест називана и Ормондов синдром.

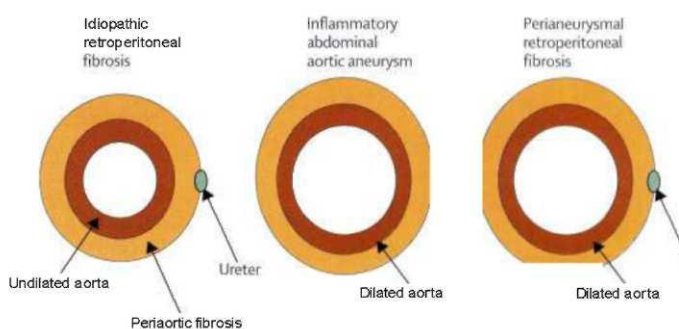
1.1. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Идиопатска форма ретроперитонеалне фиброзе је ретка болест са инциденцом од 0.1 - 1.3 случаја/100.000 људи годишње и преваленцом од 1.4 случаја/100.000 становника (4). Болест се дијагностикује обично између 50 – те и 60 – те године живота, мада је описана и код деце, као и у другом животном добу. Два до три пута је чешћа код мушкараца него код жена (1, 2). Етничка и фамилијарна предиспозиција оболевања није доказана, а до сада је појава болести код близанаца откривена само у појединачном случају (1)

1.2. ЕТИОПАТОГЕНЕЗА

Идиопатска ретроперитонеална фиброза (ИРФ) је једна од три манифестације хроничног периаортитиса (ХП) који се карактерише присуством фиброинфламаторног периаортног ткива у ретроперитонеуму. Ово ткиво се може развити око анеуризматски дилатиране абдоминалне аорте или око аорте која није проширена. ИРФ спада у не-анеуризмалну форму ХП, док друга два ентитета: инфламаторна анеуризма абдоминалне аорте (ИААА) и перианеуризмална ретроперитонеална фиброза (ПРФ) припадају анеуризмалним формама ХП. Сва три ентитета имају сличне патохистолошке карактеристике: унапредовалу артериосклерозу, истањење медије, адвентицијалну и периадвентицијалну инфилтрацију лимфоцитима и плазмоцитима и различит степен адвентицијалне и периаортне фиброзе. Поред адвентиције абдоминалне аорте, процес обично захвата и адвентицију илијачних артерија, а описани су и случајеви ХП око торакалне аорте (5). ИААА не захвата суседне структуре док је код ИРФ и ПРФ често ширење латерално и захватање уретера, доње шупље вене и других структура ретроперитонеума (слика 1) (6)

Слика 1. Шематски приказ идиопатске ретроперитонеалне фиброзе, инфламаторне анеуризме абдоминалне аорте и перианеуризмалне ретроперитонеалне фиброзе



Преузето из: Vaglio A, Saharani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. Lancet 2006; 367: 241- 51.

Патогенеза ИРФ није разјашњена до данас и различити механизми су били предлагани у циљу објашњења њеног настанка. Према ранијој хипотези коју су поставили *Parums* и *Mitchinson*, ХП и ИРФ као његов ентитет, настају као последица локалног аутоимунског одговора на антигене артериосклеротског плака (цериоиде и оксидоване липопротеине мале густине – ЛДЛ) у абдоминалној аорти. Истањење или руптура медије аорте око плака, што се дешава у узрапредовалој атеросклерози, је предуслов за отпочињање инфламаторног процеса, јер на тај начин антигени могу бити препознати од стране лимфоцита. Макрофаги презентују ове антигене Т и Б лимфоцитима, који затим покрећу инфламаторну реакцију у адвентицији. Ову хипотезу подржавају имунохистохемијске анализе узорака зида аорте пацијената са ХП, које показују присуство антитела, углавном имуноглобулина Г (*IgG*), у блиском контакту са екстрацелуларним цериоидима у некротичној бази артериосклеротског плака, као и присуство макрофага богатих цериоидима у адвентицији. Такође, у серуму пацијената са ХП детектована су антитела на оксидоване ЛДЛ и цериоиде. (6, 7, 8). Ипак, ова хипотеза не објашњава комплексан клинички спектар ИРФ, посебно удруженост са аутоимунским и фиброинфламаторним болестима које захватају друге органе, као и појаву болести код деце и пацијената који немају артериосклеротске промене у зиду аорте.

Новија истраживања указују да је ИРФ системска аутоимунска болест, пре него локална реакција на артериосклерозу (1, 9). Ова претпоставка заснована је на сличностима са васкулитисом великих крвних судова, с обзиром да код неких пацијената са ИРФ инфламаторни процес није локализован само на абдоминалној аорти и заједничким илијачним артеријама, већ захвата и торакалну аорту, као и реналне, мезентеричне и целијачне артерије. Према овој хипотези иницијални догађај би могао бити примарни аортитис који узрокује периаортни фиброинфламаторни одговор. У прилог овога говори и идентична хистопатолошка слика ХП са оном која се виђа код васкулитиса: у оба постоји васкулитис *vasa vasorum* и лимфоидни фоликули са герминативним центрима у адвентицији. Испитивањем биоптичких узорака зида аорте откривено је присуство генских транскрипта за интерферон гама (*IFN- γ*), интерлеукин 1-алфа (*IL-1 α*), интерлеукин 2 и интерлеукин 4 (*IL-2*, *IL-4*) који указују на лимфоцитну активацију (1, 10, 11). Овој теорији иду у прилог и описани случајеви захватања артерија које су обично поштеђене артериосклеротских промена – торакална

аорта и мезентеричне артерије (5, 10, 12). Да је теорија о ИФР као системској, имунолошки посредованој болести и највероватнија, указује и клиничка презентација болести - присуство конституционалних симптома, повишени реактанти акутне фазе, често позитивна аутоантитела, посебно антинуклеарна антитела (АНА) и истовремено присуство других аутоимунских болести (Хашимото тироидитис, Грејвсова болест ²¹, АНЦА позитивни васкулитис ²², системски еритемски лупус ²⁵, псоријаза ²⁶ (13, 14, 15, 16)

До сада су објављени радови о бројним факторима који би могли имати улогу у патогенези ИРФ. Martorana и сарадници сматрају да постоји снажна повезаност ИРФ и генетских фактора, односно присуства ХЛА-ДРБ1*03 (*HLA-DRB1*03*) алела, за који се зна да је повезан са другим аутоимунским болестима: системским еритемским лупусом, типом 1 шећерне болести и миастенијом гравис (17). HLA систем не само да може утицати на склоност ка појави болести, већ и на интензитет инфламаторног одговора.

Спољашњи фактори - професионална изложеност азбесту и пушење повећавају ризик за настанак ИРФ, а посебно присуство оба фактора истовремено (18, 19). Секундарна форма ретроперитонеалне фиброзе може бити покренута разним факторима као што су лекови, инфекције, трауме, малигнитети, радиотерапија, хируршке абдоминалне процедуре (Табела 1)(1).

Табела 1. Узроци секундарне ретроперитонеалне фиброзе

| | |
|---------------|---|
| ЛЕКОВИ | Метизергид, перголид, бромокриптин, ерготамин, метил - допа, хидралазин, аналгетици, бета блокатори |
| МАЛИГНИТЕТИ | Карциноид, Hodgkin и non-Hodgkin лимфоми, саркоми, карциноми колоне, простате, дојке, желуца |
| ИНФЕКЦИЈЕ | Туберкулоза, хистоплазмоза, актиномикоза |
| РАДИОТЕРАПИЈА | Семином тестиса, карцином колоне, карцином панкреаса |
| ОПЕРАЦИЈЕ | Лимфаденектомија, колектомија, хистеректомија, анеуризмектомија абдоминалне аорте |

| | |
|-------------|---|
| ДРУГА СТАЊА | Хистиоцитоза, Erdheim - Chester – ова болест, амилоидоза, траума, баријумска клизма |
|-------------|---|

Преузето из: Vaglio A, Saharani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. Lancet 2006; 367: 241- 51.

Од лекова, најчешће је описивана повезаност ретроперитонеалне фиброзе (РФ) са дериватима ергот алкалоида (метизергид, ерготамин) и допаминским агонистима (перголид, метил – допа). Метизергид и други ергот деривати повећавају ниво ендогеног серотонина што би могло до узрокује фиброзу реакцију кроз пролиферацију миофибробласта и повећање колагеног матрикса. Овај процес није лимитиран само на ретроперитонеум, већ може захватити и перикард, плеуру и плућа (1, 20). Други лекови чија употреба се повезује са настанком РФ су бета блокатори како неселективни (пропранолол, соталол) тако и $\beta 1$ -селективни (метопролол, атенолол), потом хидралазин, аналгетици и нестероидни антиинфламаторни лекови (аспирин, парацетамол, фенацетин), али се о њиховој каузалној улози још расправља (1, 21, 22, 23, 24, 25, 26)

У новије време објављени су случајеви секундарне РФ као последице употребе биолошких агенаса, посебно етанерцепта (солубилни рецептор који делује као блокатор фактора некрозе тумора – алфа, *TNF- α*) током лечења реуматоидног артритиса и инфликсимаба (моноклонско антитело против *TNF- α*). Ово је изненађујући податак с обзиром да су биолошки агенси већ успешно примењивани у лечењу РФ. Још увек није познато на који начин ови лекови могу покренути фиброзу реакцију у ретроперитонеуму, мада је познато да, парадоксално, могу покренути бројна аутоимунска стања као што је псоријаза, саркоидоза и инфламаторна болест црева (27,28).

Секундарна РФ може настати ретко и као последица инфективних болести – туберкулозе, сифилиса, хистоплазмозе, актиномикозе и гљивичних инфекција. Код туберкулозног спиналног или параспиналног апсцеса, фиброзу може изазвати локално ширење инфективног фокуса у ретроперитонеум (29, 30).

Радиотерапија такође може изазвати РФ услед склерозирајућег ефекта зрачења, али је тада фиброза обично локализована у самом пољу зрачења (31)

Малигнитети узрокују секундарну РФ у око 8 – 10% случајева (30) и то као последица дезмоплазије односно формирања фиброзног ткива као одговора на присуство метастатских ћелија у ретроперитонеуму или присуства самог ретроперитонеалног примарног тумора (*Hodgkin* и *non-Hodgkin* лимфоми, саркоми). Метастазе у ретроперитонеум могу дати бројни малигнитети, најчешће карциоми колоне, простате, дојке, желуца, плућа и бубрега. (32, 33). Једини изузетак је карциноид, који узрокује РФ у одсуству метастаза или примарне локализације у ретроперитонеуму, вероватно путем серотонинског механизма или ослобађањем профиброгенних фактора раста као што су тромбоцитни фактор раста (*PDGF*), инсулину сличан фактор раста (*IGF*), епидермални фактор раста (*EGF*) и трансформишући фактор раста алфа и бета (*TGF- α* , *TGF- β*) (34).

Остали ређи узроци секундарне РФ су траума, велике абдоминалне хируршке интервенције, пролиферативне болести као што је *Erdheim - Chester* – ова болест и хистиоцитоза (35).

1.2.1. Идиопатска ретроперитонеална фиброза и IgG4-повезане болести

У новије време се патогенеза ИРФ разматра у вези са IgG4-повезаним болестима, које представљају групу имунолошки посредованих болести а могу захватити различите органе (панкреас, лимфне жлезде, плјувачне жлезде, бубреге, жучне путеве и сузне жлезде). Многа обољења, раније сматрана као изолована, сада се убрајају у спектар IgG4-повезаних болести: аутоимуни панкреатитис, Микулићева болест, инфламаторни псевдотумор, интерстицијални нефритис, интерстицијална пнеумонија, склерозирајући мезентеритис и ретроперитонеална фиброза (36). Клинички се карактерише формирањем туморозних формација и увећањем захваћених органа, серолошки - повећаном концентрацијом IgG4 у плазми (у већини случајева), а хистолошки - лимфоплазмоцитном инфилтрацијом богатом у IgG4 – позитивним плазмоцитима и различитим степеном фиброзе (37). Неки, али не и сви случајеви идиопатске РФ имају овакве карактеристике, те се могу сврстати у групу IgG4-повезаних болести, али се тачан проценат ових болесника још увек не зна. Основна разлика у односу на ИРФ која није IgG4 повезана је захваћеност других органа истовремено, пре или после појаве ретроперитонеалне фиброзе. Тако је учесталост

аутоимуног панкреатитиса са IgG4 повезаном РФ 10 -19% у различитим студијама, а склерозирајућег сијалоаденитиса око 10%. У IgG4 повезаној РФ повишена је концентрација IgG4 у серуму као и однос IgG4/укупни IgG, а хистолошка слика показује израженију инфламацију, еозинофилију и већу учесталост облитеративног флебитиса, наспрот израженијој фибрози у ИРФ која није IgG4 повезана. Такође је већи број IgG4 – позитивних плазмоцита, а за дијагнозу је потребно да је однос IgG4+/укупни број IgG плазмоцита већи од 40% (38, 39). Клиничка слика, лабораторијске анализе, радиолошка испитивања као и добар одговор на имunosупресивну (кортикостероидну) терапију не разликују се у обе групе болесника. Процењује се да око 30-60% од укупног броја болесника са идиопатском РФ припада групи IgG4-повезаних болести, али су за прецизнију статистику потребне контролисане клиничке студије на већем узорку (38)

1.3. ХИСТОПАТОЛОШКА СЛИКА

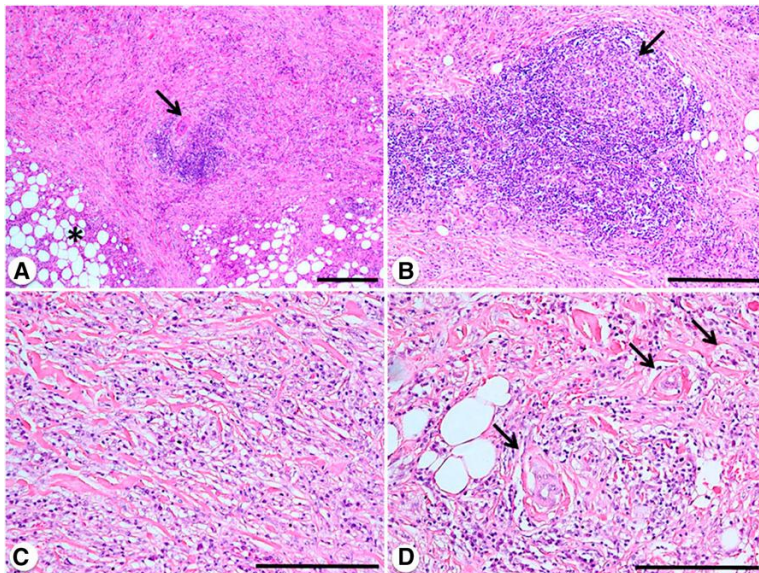
Хистолошка слика ИРФ састоји се од две компоненте: фиброзног ткива и инфламаторног инфилтрата (40). Фибозна компонента обухвата екстрацелуларни матрикс састављен од типа-1 колагених влакана организованих у виду дебелих ирегуларних снопова, који обично окружују мале ретроперитонеалне крвне судове. Фибробласти показују знаке активације и преласка у миофибробласте. Инфламаторни инфилтрат садржи бројне лимфоците, плазмоците, макрофаге и еозинофиле, организоване у нодуларне периваскуларне агрегате или је дифузно расут између колагених влакана. Нодуларни агрегати лимфоцита обично имају центар од Б лимфоцита, а на периферији се налазе CD4+ и CD8+ Т лимфоцити. У неким случајевима ови лимфоидни фоликули имају структуру герминативног центра, што је процес типичан за хроничне аутоимунске болести. Неутрофилна инфилтрација је ретка, као и грануломи. Плазмоцити су заступљени у значајном проценту, а када је однос IgG4+/укупни број IgG плазмоцита већи од 40%, ИРФ се сматра IgG4-повезаном болешћу (38, 39).

Хистолошка слика се разликује на почетку болести и у каснијим стадијумима. У раном стадијуму ткиво је најчешће едематозно и добро васкуларизовано са активном хроничном инфламацијом у виду бројних мононуклеарних ћелија између фибробласта

и колагених влакана. У касном стадијуму, израженија је склероза, доминирају колагена влакна и расуте калцификације са врло мало ћелијског инфилтрата (1).

Секундарне форме РФ узроковане малигнитетима су врло сличне идиопатским, с тим да су обично неправилнијег облика и атипично локализоване у односу на идиопатске. Карактеришу се присуством неопластичних ћелија расутих у израженом фиброзном ткиву, прекидом или инфилтрацијом суседних мишићних влакана и костију. Инфламаторни инфилтрат може бити моноклоналан у случајевима лимфома, а присуство липобласта може сугерисати дијагнозу добро диферентованог липосаркома са склерозирајућим и инфламаторним карактеристикама (1).

Слика 2. Хистолошка слика ИРФ



А) Изражена и ирегуларна фиброза замењује нормално ретроперитонеално меко ткиво (астерикс) и инфламаторни инфилтрат организован у лимфоидни агрегат локализован око мале ретроперитонеалне артерије (стрелица)

(Б) Лимфоидни нодуларни агрегат са јасним герминативним центром (стрелица)

(Ц) Дифузни распоред инфламаторног инфилтрата, углавном састављен од лимфоцита и плазмочита дифузно расутих између колагених влакана.

(Д) Колагена влакна окружују мале ретроперитонеалне крвне судове (стрелица)

(Н&Е бојење, увеличање 4 x у А, 10 x у Б, 20 x у Ц и Д).

Преузето из: *Vaglio A, Maritati F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. J Am Soc Nephrol 2016; 27(7): 1880-9.*

1.4. КЛИНИЧКА СЛИКА

Клиничке манифестације ИРФ су неспецифичне и могу се поделити на локализоване, услед механичког компресивног ефекта фиброзног ткива, и системске манифестације, услед инфламаторне природе болести. Најчешћи локализовани симптом, који се и најраније јавља, је бол у абдомену, слабинама или доњем делу леђа. Овај бол пријављује преко 90% болесника, најчешће као туп, константан, без погоршања при кретању, а ублажава се транзиторно узимањем аспирина или других нестероидних антиинфламаторних лекова (4, 40). Уколико је захваћен уретер, бол може имати и карактер реналне колике. Оток доњих екстремитета и дубока венска тромбоза настају као последица спољне компресије на ретроперитонеалне лимфне судове и вене, укључујући и доњу шупљу вену. Ипак, синдром доње шупље вене, дубока венска тромбоза и плућна тромбоемболија не јављају се често, вероватно због споријег захватања вена, што дозвољава развој колатералне циркулације. (41)

Оток скротума, варикоцеле, хидроцеле су честе и последица су притиска на гонадалне крвне судова. Опстипација није ретка, док је опструкција танког црева ређа и настаје услед захватања дуоденума. Хематурија, полурија и уринарне инфекције су такође присутне у неким случајевима, а у каснијим стадијумима јављају се симптоми прогресивне уретералне опструкције са олигоануријом и симптомима уремије. Фиброзно ткиво се типично развија око аорте и илијачних артерија, али је стеноза ових артерија веома ретка. ИРФ може захватити и хилус бубрега и узроковати компресију реналних вена, обично споро прогредирајућу тако да дозвољава развој колатерала, али и компресију реналних артерија са последичном реноваскуларном хипертензијом. Новонастала артеријска хипертензија или погоршање већ постојеће, пријављена је у око трећине болесника у време постављања дијагнозе (41, 42). И друге артерије могу бити захваћене ширењем фиброзног ткива, као што су мезентеричне и целијачне артерије, што доводи до интестиналне исхемије и симптома који личе на мезентерични васкулитис (43), а описано је и захватање торакалне аорте, са формирањем анеуризме (5).

Системске манифестације претходе локализованим манифестацијама болести, или су истовремено присутне, и укључују конституционалне симптоме: замор, губитак апетита и телесне тежине, субфебрилност, мучнину и мијалгије (1).

Физикални преглед је обично неконклузиван, ретко постоји лумбална или абдоминална палпабилна осетљивост или патолошки васкуларни шумови периумбиликално у случају стенозе реналних артерија (44)

Због неспецифичне клиничке слике ИРФ, дијагноза се обично поставља касно у односу на почетак симптома, због чега су често присутне компликације унапредовалог фиброзног процеса. Најчешћа, али и најтежа компликација је хидронефроза услед уретералне опструкције која доводи до акутне или хроничне бубрежне инсуфицијенције. Захватање уретера је описано код 47-100% пацијената, као унилатерално или билатерално (45). У случајевима са унилатералном опструкцијом, контралатерална прогресија може настати недељама, али и годинама након иницијалне презентације (46). Код 30-70 % пацијената већ у моменту постављања дијагнозе постоји бубрежна инсуфицијенција и иреверзибилно смањење величине бар једног бубрега односно његова хипо или афункција (9, 47).

1.5. ЛАБОРАТОРИЈСКЕ АНАЛИЗЕ

Лабораторијске анализе су неспецифичне за ИРФ. Концентрација реактаната акутне фазе: седиментације еритроцита (СЕ) и Ц-реактивног протеина (ЦРП) је повишена код преко 50% пацијената у моменту постављања дијагнозе. (4, 44, 48). Ови параметри могу бити од помоћи при праћењу одговора на терапију, мада поједини аутори сматрају да њихове концентрације не корелирају увек са активношћу болести (49). Око 40 – 50% пацијената има повишене вредности урее и креатинина, у зависности од степена уретералне опструкције (44, 49). Нормоцитна, нормохромна анемија је такође честа и јавља се као последица хроничне инфламације и поремећене бубрежне функције. Ређе се јављају леукоцитоза, еозинофилија, хипергамаглобулинемија, хипоалбуминемија, протеинурија и хематурија (1, 4).

Чест налаз у ИРФ су позитивна аутоантитела, посебно антинуклеарна антитела (АНА) која су детектована у око 60% пацијената, а без истовремених знакова неке од

системских болести везивног ткива Друга, ређе присутна аутоантитела су антитероидна антитела (антииорепероксидазна – АТПО, антииореоглобулинска - АТГ), антиглаткомишићна антитела (АСМА), антикардиолипинска антитела (АЦА), реуматоидни фактор (РФ) и антинеутофилна цитоплазматска антитела (АНЦА). Титар ових антитела обично је низак и њихован позитивност је неспецифична, али код неких пацијената она могу указивати на истовремено присуство придружене аутоимунске системске болести. Присуство ових аутоантитела додатно иде у прилог хипотези о аутоимунским механизмима у патогенези ове болести. (17, 50).

У *IgG4* повезаној РФ повишена је концентрација *IgG4* у серуму као и однос *IgG4*/укупни *IgG*, али не код свих пацијената. Према новијим објављеним подацима око 30% пацијената нема повишене ове вредности. (51) Већина аутора ипак, не анализира концентрацију *IgG4* у серуму рутински, уколико не постоје други знаци који би указивали на евентуалну *IgG4* повезану РФ (лимфаденопатија или увећање панкреаса на МСЦТ прегледу (52)

1.6. ДИЈАГНОЗА

Дијагноза ИРФ се поставља радиолошким методама, обично током испитивања узрока опструктивне нефропатије. Ултразвучни преглед је прва дијагностичка метода којом се верификује постојање једностране или обостране хидронефрозе (слика 3.). Интравенска урографија, раније често примењивана, данас се ређе користи и карактерише је типична тријада знакова (слика 4.), мада медијалну девијацију уретера мож имати и 20% здравих људи. Ретроградна и антероградна перкутана пијелографија (спољна дренажа – перкутаном нефростомом уз визуелизацију локализације и степена уретералне опструкције) се не користе рутински, мада у појединим случајевима налазе своју примену (1).

Слика 3. Уретерохидронефроза другог степена десно код пацијента са ИРФ



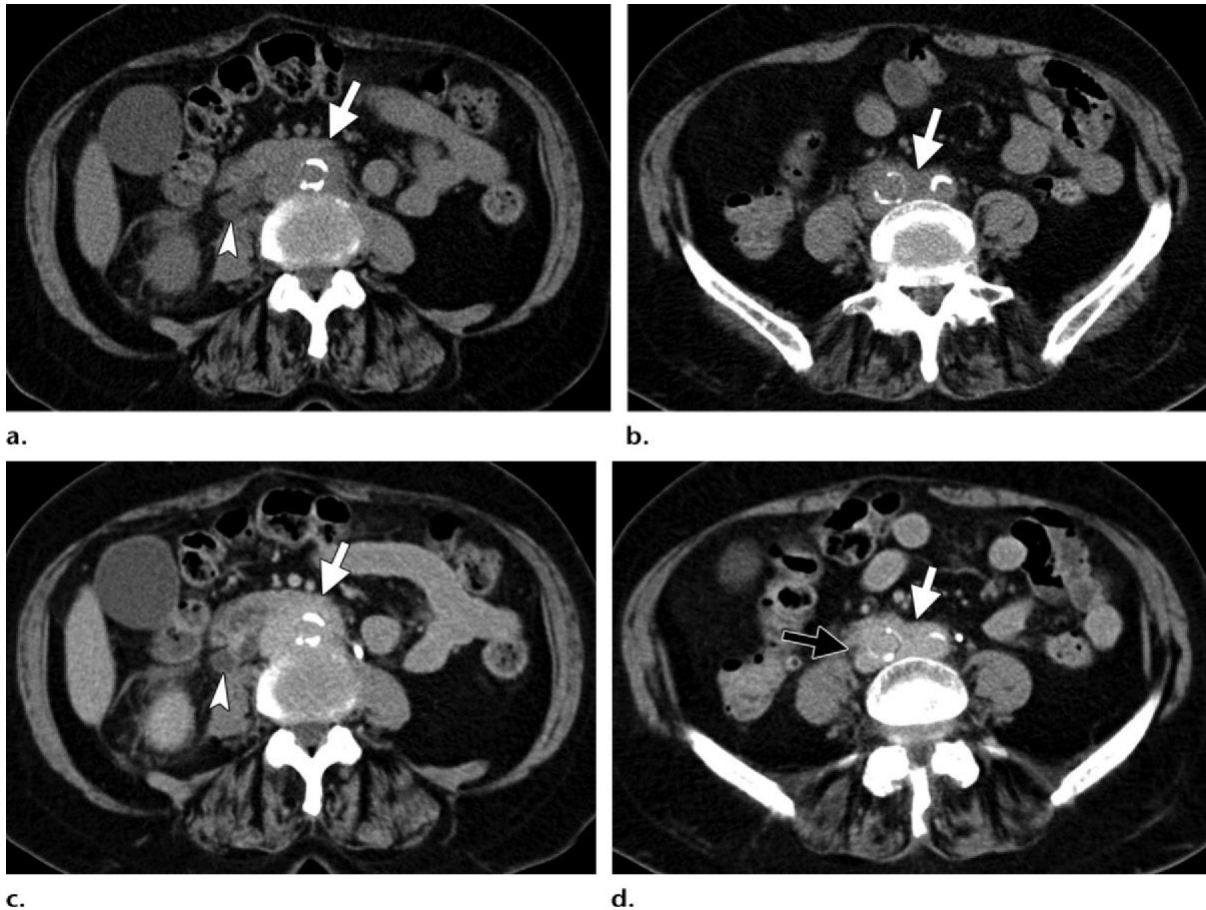
Слика 4. Интравенска урографија код пацијента са ИРФ показује типичну тријаду знакова: проксималну уретерохидронефрозу, медијалну девијацију уретера од нивоа $L3$ – $L4$, спољну компресију на уретере (стрелице). Медијални и дистални сегмент уретера нису дилатирани. Постоји и спорије лучење контрастног средства из левог бубрега.



Методe избора су мултислајсна компјутеризована томографија (МСЦТ) и магнетна резонанца (МР) абдомена. Уз помоћ МСЦТ и МР абдомена може се визуелизовати и степен ширења фиброзног ткива, дефинисати степен активности (рана или касна фаза) болести на основу контрастног пребојавања и открити могуће присуство тумора или

лимфаденопатије, што је и најзначајнија диференцијална дијагноза ретроперитонеалне фиброзе (1, 53) (слика 5.)

Слика 5. МСЦТ абдомена код пацијента са ИРФ



(a, b): аксијални снимак без и.в. контраста показује ретроперитонеалну масу (стрелица) изодензну са мишићним ткивом, која као „муф“ обавија напред и бочно абдоминалну аорту и илијачне артерије. Ова маса не врши дислокацију аорте напред, што је одлика секундарне фиброзе код малигнух процеса. Мања стрелица показује десни проксимални хидроуретер. (c, d) снимак након 180 секунди од апликације и.в. контрастног средства показује значајно пребојавање масе (бела стрелица) што указује на рану фазу ИРФ. Десни проксимални хидроуретер је последица дисталног захватања уретера фиброзном масом (црна стрелица у d). Постоји и одложено лучење контрастног средства из бубрега.

Преузето из: 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: 535-52.

На МСЦТ прегледу абдомена ИРФ се приказује као хомогени „муф“ изодензан са мишићним ткивом, који окружује абдоминалну аорту и илијачне артерије и обично обухвата уретере и доњу шупљу вену. Администрација и.в. контрастног средства током МСЦТ прегледа у раним фазама болести омогућава бољу визуелизацију (пребојавање) фиброзне масе која је тада едематозна и богато васкуларизирана. У каснијим стадијумима болести, овај феномен се не може видети јер у ткиву доминира склероза са колагеним влакнима. Ипак степен контрастног пребојавања је тешко квантификовати, те се не може са сигурношћу користити за одређивање метаболичке активности болести. У праћењу ефекта терапије, МСЦТ показује високу сензитивност за детекцију промена у величини фиброзног ткива (1, 53).

МР преглед абдомена код ИРФ омогућава налаз компарабилан са МСЦТ налазом. Предност је избегавање нефротоксичног контрастног средства, али захтева опрез због описане повезаности гадолинијума са настанком нефрогене системске фиброзе пацијената са тешким оштећењем бубрежне функције (јачина гломерулске филтрације мање од 30 *ml/min*) (54)

Позитронска емисиона томографија са 18 – флуоридеоксиглукозом (*FDG-PET*) се не користи рутински у дијагностици ИРФ због ниске специфичности, али је неки аутори примењују у процени метаболичке активности ретроперитонеалног ткива (55)

Дефинитивна дијагноза се поставља биопсијом фиброзног ткива. Иако не постоје званични водичи, биопсија ретроперитонеалног ткива (као отворена хируршка, лапароскопска или прекутана иглена МСЦТ – вођена) се не примењује рутински као дијагностичко средство уколико постоји типичан налаз на МСЦТ или МР прегледу абдомена. Биопсија је, међутим, апсолутно индикована у случајевима атипичне локализације фиброзног ткива (пелвичне, перипанкреатичне) или када остали клинички или лабораторијски знаци указују на присуство неког малигнитета (1). Такође, код пацијената који нису одговорили на терапију, биопсија би била потребна, с тим да треба имати у виду и њене недостатке (неадекватан узорак аспирата при пункционој игленој биопсији) као и ризик саме интервенције (25, 56). Процент биопсијом

потврђене дијагнозе значајно варира између објављених серија случајева, и креће се од 24% па до 77% (44, 57, 58).

До данас, ипак, нису усвојени стандардизовани критеријуми за дијагнозу ИРФ. Основни дијагностички критеријум је постојање фибро – инфламаторног ткива око абдоминалне аорте и/или илијачних артерија које се детектује МСЦТ или МР прегледом абдомена (41), и којима се искључује малигнитет. Ово, уз присуство хидронефрозе, клиничких симптома и знакова, као и повишених вредности СЕ и/или ЦРП-а, према већини аутора, представља потребне елементе за постављање дијагнозе.

1.6. ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

Диференцијална дијагноза подразумева искључивање свих болести и стања која узрокују секундарну ретроперитонеалну фиброзу, посебно примарне и секундарне малигне болести (табела 1).

1.7. ТЕРАПИЈА

Терапија ИРФ има за циљ отклањање блокаде уро-тракта, заустављање прогресије фибро-инфламаторне реакције и њених системских манифестација и превенцију релапса болести.

Терапија ИРФ је традиционално била хируршка и подразумева уретеролизу и поступке за спречавање поновног захватања уретера фиброзним ткивом – обмотавање уретера оментумом (оментизација), транспозиција уретера интраперитонеално или латерално са интерпозицијом ретроперитонеалног масног ткива између уретера и фиброзног ткива (59, 60). Предности хируршког лечења су могућност решавања механичке опструкције и могућности отворене биопсије којом се искључује малигна болест. Данас се хируршке методе лечења не сматрају првом линијом терапије због високог процента рекурентне уретералне опструкције који се према различитим серијама креће од 22% до 50% пацијената (9, 33, 61). Такође, хируршко лечење нема ефекта на системске манифестације болести. Због тога већина аутора примењује конзервативне процедуре: ендоуролошке - ради деблокаде уринарног тракта, уз

укључивање медикаментне терапије, остављајући хируршко лечење за рефрактерне случајеве (62, 63).

Од ендоуролошких процедура примењују се перкутане нефростоме и ендоуретерални стентови. Обе методе имају сличан степен компликација као што су инфекције, перфорације, стриктура уретера и рекурентна фиброза (64). Због тога већина аутора сматра да се у случајевима блаже уретералне опструкције без значајног поремећаја бубрежне функције, може започети медикаментна терапија без дренаже уринарног тракта (9, 47, 65).

У медикаментној терапији ИРФ коришћени су различити имуносупресивни лекови, али до сада није постигнут консензус о врсти и дужини трајања терапије. Примена имуносупресивних лекова заснована је на претпостављеној патогенези болести и њеним хистолошким карактеристикама. Познато је да рани стадијум ИРФ карактерише хистолошка слика са преминацијом ћелијског инфилтрата (лимфоцити, плазмоцити, еозинофили, макрофаги) над колагеним влакнима. Активирани макрофаги и њихова продукција интерлеукина 1 и 6 (*IL-1*, *IL-6*) би могла да објасни повећање реактаната акутне фазе и појаву системских манифестација болести. Као и у другим фиброзним болестима, имунска реакција посредована Т лимфоцитима и то субпопулација 2 „помоћничког“ фенотипа (*Th2*) може имати значајну улогу с обзиром на дифузан еозинофилни инфилтрат који је посредован цитокинима које продукују *Th2* (66). Стога би имуносупресивна терапија могла деловати на смањење броја и активацију *Th2* ћелија и индиректно, на смањивање ослобађања *IL-1* и *IL-6*. Из тих разлога може се претпоставити да би имуносупресивна терапија била успешнија у раним стадијумима обољења када је фиброзно ткиво богато инфламаторним ћелијама. У каснијим стадијумима постоји мања ћелијска активност, а у ткиву преовлађују снопови колагених влакан и расејане калцификације, због чега изостаје одговор на терапију.

Кортикостероиди су најчешће коришћени, било као монотерапија, или у комбинацији са другим имуносупресивним лековима: циклоспорином, циклофосфамидом, метотрексатом, азатиоприном и микофенолат мофетилом (1, 33, 49, 52, 62, 63, 66, 67, 68, 69). Антиестроген тамоксифен такође је примењиван са различитим успехом (58), мада се у јединој радномизованој студији показао инфериорним у односу на преднизон у превенцији релапса болести (57, 68). У новије

време објављена је успешна примена биолошких агенаса код појединачних рефрактерних случајева ИРФ: ритуксимаба (антитело против *CD20* позитивних Б лимфоцита), инфликсимаба (моноклонско антитело против *TNF- α*), и тоцилизумаба (антитело против рецептора *IL-6*), али се могућност примене ових лекова још испитује (27, 70, 71).

Ови подаци односе се углавном на појединачне случајеве и мале групе болесника. До сада нису објављене рандомизоване клиничке студије које би поредиле ефикасност ових различитих терапијских протокола, нити дужину њиховог трајања у циљу спречавања рецидива.

У нашој студији анализирали смо пацијенте лечене кортикостероидима у комбинацији са микофенолат мофетилом у једној, и азатиоприном у другој групи.

1.7.1. Кортикостероиди

Кортикостероиди се у терапији ИРФ примењују више од 35 година (72). Представљају најчешће коришћене лекове, било самостално, било након спроведеног хируршког лечења или заједно са другим имуносупресивима.

Ефикасност кортикостероида у ИРФ заснива се на њиховом антиинфламаторном и имуносупресивном дејству. Они инхибишу како рану фазу инфламације (вазодилатацију, миграцију леукоцита у место инфламације, фагоцитну активност, трансудацију, едем, депоновање фибрина), тако и касну фазу (пролиферација капилара и фибробласта, депоновање колагена и стварање ожиљног ткива (73).

Имуносупресивно дејство кортикостероиди остварују путем инхибиције Т лимфоцита, смањеног стварања цитокина, као и антитела посредним деловањем на Б лимфоците. Посебно је значајно дејство на лимфоците - директним дејством доводе до пролазне лимфопеније, али се значајнији ефекат остварује посредно, преко цитокина: смањују стварање *IL-2* и његов ефекат у пролиферацији Т лимфоцита, као и продукцију *IL-1*, 3, 4 и 6, интерферона- γ и *TNF- α* . Преко инхибиције цитокина, кортикостероиди смањују настанак, пролиферацију и функцију помоћничких и супресорских Т лимфоцита и инхибирају цитотоксични Т ћелијски одговор. Они, такође, ометају функцију макрофага која је повезана са презентацијом страног антигена Т лимфоцитима. Треба напоменути да је ефекат гликокортикоида на синтезу антитела

дозно зависан, па мале дозе ових лекова немају утицаја на синтезу антитела, док велике ипак имају. Ова супресија антитела високим дозама гликокортикоида је резултат повећања катаболизма имуноглобулинског споја, као и смањењем активности помоћничких Т ћелија и последичног изостанка коперације Т и Б лимфоцита. У високим дозама, кортикостероиди могу инхибисати алтернативне и додатне путеве активације комплемената, што, преко имунокомплекса и измена у васкуларној пермеабилности изазваних цитокинима, може имати утицај на степен пропустљивост крвних судова и базалне мембране гломерула.

Веома важна улога у имуносупресивној активности кортикостероида се остварује преко инхибиције макрофагног миграционог фактора, који, иначе, обнављањем продукције *IL-2* и *INF-γ*, може да поништи инхибиторни ефекат гликокортикоида на Т лимфоците и моноците (74).

Ове особине кортикостероида омогућавају, код већине пацијената, рапидно побољшање конституционалних симптома и инфламаторних маркера већ након неколико дана као и повлачење блокаде уретера након неколико недеља (75). Редукција, чак и потпуно повлачење фиброзног ткива на МСЦТ прегледу абдомена описано је након 6 до 20 месеци терапије (33). Дужина трајања терапије није усаглашена, и креће се од 6 недеља, преко 6 месеци, па до 2 и 3 године (62, 33, 65, 66, 76). Такође, дозе кортикостероида варирају значајно између аутора. Већина као иницијални третман примењује преднизон у дози од 0,5 – 1,0 *mg/kg* дневно током 4-8 недеље, са постепеним смањењем до дозе одржавања 5 – 10 *mg* дневно током 6 до 9 месеци (57, 65). У случајевима тешке опструкције уро-тракта, кортикостероиди су примењивани и у облику „пулсне“ дозе од 250 *mg* или 500 *mg* дневно метилпреднизолона интравенски током 3 узастопна дана (47, 75, 77). Стопа ремисије након примене кортикостероида креће се између 75% и 95%, уз просечну редукцију фиброзног ткива око 50% (57, 65). Примећено је, ипак, да је изванредан проценат пацијената резистентан на кортикостероиде. Такође, кортикостероиди сами морају бити ординирани у већим дозама да би контролисали инфламацију, што носи ризик од познатих нежељених ефеката. Додатни фактор је висока стопа релапса након обуставе њихове примене која се у различитим студијама креће од 18 % до чак 72% (65, 76). У циљу да се избегну релапси, као и ризик од нежељених ефеката високих доза, кортикостероиди су комбиновани са другим имуносупресивним лековима.

Нежељени ефекти кортикостероида су добро познати, зависе од дозе и дужине трајања њихове примене. Дуготрајном употребом кортикостероида долази до супресије коре надбубрега и потенцијалних нежељених дејства у виду: Кушинговог синдрома, поремећаја у расту, болести коштаног-мишићног система, бактеријских и микотичних инфекција, психоза, катаракте, дијабетеса, поремећаја ендогених стероида, дислипидемије, пептичког улкуса, хипертензије, повећања телесне масе, спорог зарастања рана, појави стрија, телеангиектазија, акни, пурпуре, хипокалиемије и хипохлоремичне алкалозе (78).

1.7.2. Микофенолат мофетил

Микофенолат мофетил је имуносупресивни лек који се у терапији ИРФ користи од 1998. године када је *Grotz* са сарадницима објавио његову успешну примену у комбинацији са кортикостероидима код ануричног пацијента са тешком опструктивном нефропатијом услед идиопатске ретроперитонеалне фиброзе. (79).

Примењује се у профилакси одбацивања трансплантата бубрега, јетре и срца, али и у лечењу системског еритемског лупуса, лупус нефритиса, примарних гломерулонефритиса и системских васкулитиса (80)

Микофенолат мофетил представља 2-морфолиноетил естар микофенолне киселине. То је про - лек који се хидролизује у организму до микофенолне киселине која је активни облик лека (81). Основни механизам дејства је специфична инхибиција Т и Б лимфоцита путем реверзибилне некомпетитивне инхибиције ензима инозин – монофосфат дехидрогеназе, који је кључни ензим у *de novo* синтези пуринских база. Активирани лимфоцити су, више од других ћелија, зависни од синтезе пурина, те су првенствено погођени применом овог лека. Микофенолат мофетил инхибише стварање антитела, миграцију лимфоцита и моноцита на месту инфламације и смањује диференцијацију моноцита (82). У терапији ИРФ је значајан и његов антифибротички ефекат који је показан у не – имунским експерименталним моделима акутне и хроничне бубрежне болести (83, 84), као и у плућној фибрози (85)

У терапији ИРФ микофенолат мофетил је комбинован са кортикостероидима са добром ефикасношћу и толерабилношћу, без значајнијих нежељених ефеката. Примена микофенолат мофетила омогућила је краћу примену кортикостероида и мању стопу

релапса у неколико описаних приказа случаја (79, 86, 87), мањој серији пацијената (62) и у пар већих серија случајева код 16, односно 31 пацијента (52, 88). Обично је примењиван у дози од 2 g дневно, а дужина трајања терапије је варијала код различитих аутора: најчешће од 10 до 30 месеци, мада је у појединачним случајевима терапија трајала и 63 месеца (52) односно 8 година (62).

Најчешћа нежељена дејства микофенолат мофетила су гастроинтестинални и хематолошки поремећаји, типа леукопеније, анемије, дијареје и повраћања. Могућа је појава и прогресивне мултифокалне леукоенцефалопатије. Његова употреба код трудница је повезана са конгениталним аномалијама и абортусом (89). Честе компликације су и опортунистичке инфекције, различити лабораторијски поремећаји, тромбоза и флебитис и друго.

1.7.3. Азатиоприн

Азатиоприн се у терапији ИРФ користи преко 30 година, обично у комбинацији са кортикостероидима, у појединачним случајевима и на мањим серијама пацијената са добрим ефектом. (47, 66, 77, 90, 91).

Азатиоприн представља имидазолски дериват меркаптопурина. Он је про-лек који се модификује у 6-меркаптопурин (6-МП) који је аналог пуринске базе хипоксантина. По механизму дејства, азатиоприн припада групи структурних аналога или антимеркаптопуринских деривата. Имуносупресивно дејство остварује заустављањем пролиферације лимфоцита путем смањења синтезе пуринских нуклеотида и инхибицијом синтезе ДНК и РНК различитих протеина и коензима. На тај начин, азатиоприн инхибише ћелијски и хуморални имунолошки одговор, при чему је ефекат много израженији на Т лимфоците у односу на Б лимфоците. Осим овога, лек блокира и препознавање антигена на мембрани Т лимфоцита, смањује стварање антитела и *IL-2*, као и активност НК ћелија.

Азатиоприн је одобрен од стране Америчке управе за храну и лекове (*Food and Drug Administration, FDA*) за примену у трансплантацији органа, као и код реуматоидног артритиса који не реагује на мање агресивну терапију. Лек се користи и код псоријазе и псоријазног артритиса, дерматомиозитиса, полимиозитиса, за одржавање ремисије код системског еритемског лупуса и системских васкулитиса, и код више типова гломерулонефритиса (92).

У овим индикацијама, азатиоприн се примењује у дози од $1,5-3 \text{ mg/kg}$ дневно. Као и у случају других лекова у терапији ИРФ, ни код азатиоприна дозе нису усаглашене, па се тако лек користио у дозама од 1 mg/kg , $1,5 \text{ mg/kg}$ и $2,5 \text{ mg/kg}$ у различитим радовима (93, 66). На почетку примене лека потребно је контролисати крвну слику сваких 7-10 дана, док су интервали провере крвне слике дужи када се устали доза лека при којој нема значајније леукопеније. Доза лека треба да се умањи за 50% када је број леукоцита у крви испод $5000/\text{mm}^3$, а лек треба обуставити када је број леукоцита испод $3000/\text{mm}^3$.

Најзначајнији нежељени ефекти током примене АЗА су везани за супресију коштане сржи, а ова компликација је дозно зависна. У ређим случајевима мијелотоксичност може бити веома озбиљна и независна од дозе АЗА, а тада је обично удружена са генским полиморфизмом за ниске вредности ензима тиопурин С-метил трансферазе (ТПМТ) који учествује у метаболизму лека. Леукопенија је веома честа, јавља се код око 27% пацијената, тромбоцитопенија се јавља код око 5% пацијената. (94). Пошто се путем урина елиминише инактивни метаболит лека, бубрежна инсуфицијенција не доводи до акумулације активних метаболита. Међутим, извесна редукција дозе лека се ипак препоручује код пацијената са одмаклом бубрежном слабошћу због повећане осетљивости костне сржи на продукте метаболизма лека у стањима уремије. Азатиоприн може узроковати холестазу која се презентује реверзибилним повећањем серумских трансаминаза и билирубина, а хистолошки манифестује лобуларном некрозом и билијарном стазом. Гастроинтестиналне компликације (мучнина, повраћање, дијареја, крварења) су релативно честе и јављају се код око 10% пацијената, али су лакшег интензитета и ретко захтевају прекид терапије. Азатиоприн повећава ризик од малигнитета. Овај ризик је повезан са дужином лечења и дозом лека. Најчешће се ради о сквамозелуларном карциному коже, ин ситу карциному цервикса, нон-Хочкиновом лимфому, карциномима усне, вулве и перинеума. Такође је повећан ризик од појаве Капошијевог саркома и мултипле склерозе.

Код примене азатиоприна истовремено са алопуринолом, доза азатиоприна се мора смањити на четвртину или трећину од уобичајене дозе због инхибиције ензима ксантин-оксидазе изазване алопуринолом и смањеног метаболизма лека.

1.8. ПАРАМЕТРИ АКТИВНОСТИ БОЛЕСТИ И УСПЕШНОСТИ ТЕРАПИЈЕ

Као што је већ наглашено ИРФ је ретка болест за коју до данас нису усвојени стандардизовани критеријуми за дијагнозу. Према свим ауторима који се баве овом болешћу основни дијагностички критеријум је постојање фибро – инфламаторног ткива око абдоминалне аорте и/или илијачних артерија које се детектује МСЦТ или МР прегледом абдомена (41). Ово, уз присуство хидронефрозе, клиничких симптома и знакова, као и повишених вредности СЕ и/или ЦРП-а, представља потребне елементе за постављање дијагнозе.

Стандардизовани критеријуми такође не постоје ни за дефиницију клинички значајног одговора на терапију. Већина аутора се ипак слаже да је ремисија болести остварена када постоји значајна редукција фиброзног ткива на МСЦТ/МР прегледу абдомена, заједно са регресијом хидронефрозе и нормализацијом СЕ и/или ЦРП-а (41, 47, 58).

ИРФ се данас сматра болешћу са хронично – релапсирајућим током, код које је медикаментна терапија најефикаснија у раној - активној „хелијској“ фази насупротив слабијој ефикасности у касној – хроничној или „фиброзној“ фази. Због тога је од одређивање активности болести код пацијената са ИРФ кључно у циљу предвиђања одговора на терапију (1, 65).

С обзиром на инфламаторну природу болести, вредности седиментације (СЕ) и це-реактивног протеина (ЦРП) су повишене код преко 50% пацијената у моменту постављања дијагнозе (4, 44, 48), док неки ранији радови описују и већу учесталост - 80% до 92% пацијената (1, 40). Према аналогiji са другим инфламаторним системским болестима (95, 96, 97,98) повишени реактанти акутне фазе, СЕ и ЦРП, су показатељи активне инфламације и, према томе, могу указивати да ће имуносупресивна терапија бити успешна. У неким системским болестима као што су полимијалгија реуматика и *Wegener*-ова грануломатоза реактанти акутне фазе могу бити од значаја као предиктори релапса (99, 100) Да ли је то заиста тако, тј. да ли се они могу сматрати параметрима активности болести па самим тим и предикторима одговора на терапију, и даље је предмет дебате. Док једни аутори сматрају да се ова корелација не постоји, наводећи

као аргумент да код 20-50% пацијената реактанти акутне фазе нису повишени упркос евидентно активној болести (40, 49, 62), други аутори у неколико радова потврђују позитивну повезаност са активношћу болести и смањењем дијаметра фиброзног ткива на МСЦТ/МР прегледу (52, 68, 69).

Такође, покушај дефинисања смањења вредности реактаната акутне фазе као показатеља ремисије болести испитиван је у само 2 студије у којима није нађена позитивна корелација између почетне концентрације СЕ и ЦРП-а, њиховог иницијалног смањења и одговора на терапију (48, 101).

Иако није доказана сензитивност и специфичност седиментације и це-реактивног протеина као параметара активности и ремисије болести, ипак се генерално сматра да су њихове повишене вредности знак активне инфламације. До сада нису рађене веће рандомизоване клиничке студије које би потврдиле или оповргле ову претпоставку.

2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ

2.1. Хипотезе

1. Нормализација или значајно смањење (енгл. „*near normalization*“) вредности СЕ и ЦРП након првих месец дана терапије је у доброј корелацији са постизањем ремисије болести.
2. Нормализација или значајно смањење (енгл. „*near normalization*“) вредности СЕ и ЦРП корелира са смањењем дебљине фиброзног ткива након 6 месеци терапије и након годину дана.
3. Смањење дебљине фиброзног ткива након 6 месеци терапије корелира са нормализацијом/побољшањем бубрежне функције.
4. Терапијски протокол који укључује кортикостероиде и микофенолат мофетил јесте ефикаснији у постизању брже ремисије болести.

2.2. Циљеви

1. Упоредна анализа пацијената са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом на два различита терапијска протокола (кортикостероиди и микофенолат мофетил vs. кортикостероиди и азатиоприн) према:
 - полу, годинама живота у време постављања дијагнозе, као и према конституционалним симптомима: абдоминални бол и/или бол у леђима, губитак тежине, губитак апетита и повишена телесна температура;
 - лабораторијским параметрима: СЕ, ЦРП, концентрација хемоглобина, серумски креатинин у време започињања терапије, након месец дана, 6 месеци, годину дана, 2 и 4 године;
 - израчунатом степену проширености фиброзног ткива путем МСЦТ/МР прегледа абдомена на основу критеријума *Scheel*-а и сарадника (102), као и према степену смањења дебљине фиброзног ткива након 6 месеци, годину дана, 2 и 4 године од почетка терапије;
 - јачини гломерулске филтрације пре почетка терапије и током периода праћења и
 - степену релапса болести током периода праћења и брзини постизања ремисије болести.
2. Корелација вредности СЕ и ЦРП са:
 - са смањењем дебљине фиброзног ткива на основу налаза МСЦТ/МР прегледа абдомена током периода праћења и
 - са релапсом болести током периода праћења.
3. Корелација вредност серумског креатинина и јачине гломерулске филтрације након месец дана са редукцијом фиброзног ткива након шест месеци.
4. Анализа пацијената у односу на примену неке од ендо-уролошких процедура за декомпресију уро тракта (пласирање перкутане нефростоме или ендоуретералног стента), као и у односу на компликације саме процедуре (инфекције, перфорације и друго) и време њихове екстракције у односу на почетак терапије.

3. ПАЦИЈЕНТИ И МЕТОДЕ

За спровођење истраживања добијена је сагласност Етичког одбора Војномедицинске академије. У истраживању су испоштовани принципи Добре клиничке праксе, Хелсиншке декларације и других етичких докумената битних у процесу истраживања и публикавања резултата.

3.1. Врста студије

У циљу истраживања спроведна је клиничка ретроспективна опсервациона студија типа серије случајева пацијената са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом, на укупно 28 пацијената током периода од 2004. - 2017. год. Ретроспективна анализа је обухватала све податке из историја болести у току хоспиталног лечења, податке из извештаја лекара у току амбулантних контролних прегледа, налаза МСЦТ и МР абдомена, лабораторијских налаза и друге пратеће документације пацијената са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом који су лечени на Клиници за нефрологију Војномедицинске академије

3.2. Популација која је анализирана

Комплетно испитивање је спроведено на Клиници за нефрологију Војномедицинске академије. Испитивање је вршено на пацијентима са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом који испуњавају критеријуме за укључивање.

3.3. Узорковање

Укључени су сви пацијенти (укупно 28 пацијената) који су испунили критеријуме за укључење и искључење према типу „згодног узорка“ тј. сви они који су праћени и лечени у Војномедицинској академији. Пошто се ради о ретком обољењу, на овај начин

је прикупљен довољан број пацијената како би се задовољили критеријуми снаге студије и величине узорка.

Критеријуми за укључивање у студију су:

1. Пацијенти са потврђеном дијагнозом идиопатске ретроперитонеалне фиброзе (клиничка слика, МСЦТ/МР преглед абдомена и мале карлице) код којих је у Клиници за нефрологију Војномедицинске академије започето лечење једном од два анализирана терапијска протокола: прва група пацијената је била на имуносупресивном протоколу који укључује комбинацију кортикостероида и микофенолат мофетила, док су другу групу чинили пацијенти на третману кортикостероидима у комбинацији са азатиоприном
2. Пацијенти са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом који су испуњавали критеријуме за *активну болест* на укључењу
3. Пацијенти који су лечени и праћени од стране нефролога Војномедицинске академије најмање 4 године након започињања једног од терапијских протокола
4. Потписан формулар информисаног пристанка

Критеријуми за искључење из студије:

1. Пацијенти који нису били на једном од ова два терапијска протокола
2. Пацијенти који нису наставили лечење и праћење након започињања једног од два испитивана терапијска протокола у Војномедицинској академији.

3.4. Варијабле које се мере у студији

3.4.1. Током истраживања код свих пацијената одређено је следеће:

- Основне карактеристике: пол, животна доб у тренутку постављања дијагнозе.
- Анамнестички подаци на укључењу: присуство конституционалних симптома (абдоминални бол и/или бол у леђима, губитак тежине, губитак апетита и повишена телесна температура), дужина трајања симптома пре постављања дијагнозе, употреба лекова (метизергид, бета – блокатори, ерготамин, метил

допа), као и евентуална претходна терапија ретроперитонеалне фиброзе, скорашње инфекције, абдоминална траума, операције у абдомену и малој карлици, скорашња радијациона терапија абдомена и мале карлице.

- Комплетан физикални преглед.
- Основне хематолошке и биохемијске анализе: СЕ, ЦРП, комплетна крвна слика, уреа, креатинин, калијум, гликемија на почетку истраживања, након месец дана, 6 месеци, годину дана, две и четири године. Пацијенти у време одређивања СЕ и ЦРП-а нису имали манифестне знаке инфекције било ког органског система.
- Имунолошке и хормонске анализе: антинуклеарна антитела (АНА), антикардиолипинска антитела (АЦА), реуматоидни фактор (РФ), антинеутофилна цитоплазматска антитела (АНЦА), антитероидна антитела (антитиорепероксидазна - АТПО), Т4 (тироксин), Т3 (тријодтиронин), *TSH* (тиреостимулирајући хормон)
- Јачина гломерулске филтрације на почетку истраживања и током периода праћења
- Ултразвучни преглед абдомена ради утврђивања постојања хидронефрозе и њеног степена, као и захватања једног или оба бубрега
- Степен проширености фиброзног ткива путем МСЦТ/МР прегледа абдомена коришћењем критеријума *Scheel*-а и сарадника (102):
 1. Први степен: фиброзно ткиво обухвата инфраренални део абдоминалне аорте и/или илијачне крвне судове
 2. Други степен: фиброзно ткиво обухвата инфраренални део доње шупље вене
 3. Трећи степен: латерално ширење фиброзног ткива са компресијом на један или оба уретера и
 4. Четврти степен: проширеност фиброзног ткива на бубрежни хилус са компресијом на реналну артерију и/или реналну вену.
- Степен смањења дебљине фиброзног ткива након 6 месеци, годину дана, 2 и 4 године од почетка терапије
- Степен релапса болести током периода праћења
- Примена неке од ендо-уролошких процедура за декомпресију уро тракта (пласирање перкутане нефростоме или ендоуретералног стента), као и

компликације саме процедуре (инфекције, перфорације и друго) и време њихове екстракције у односу на почетак терапије

Хематолошке и биохемијске анализе спроведене су у Институту за биохемију ВМА:

1. СЕ је одређена је стандардном методом по *Westergreen*-у. Референтне вредности у односу на пол су: за мушкарце 0-15 mm/h (старости < 50 година) и 0-20 mm/h (старости >50 година). За жене 0-20 mm/h (старости <50 година) и 0-30 mm/h (старости > 50 година) (103)
2. ЦРП је одређен квантитативном методом на апарату *Advia 1800*, произвођача *Siemens*. Референтне вредности су 0 – 3 mg/L
3. Параметри крвне слике су анализирани на хематолошком бројачу *Advia 120*, *Siemens*. Референтна вредност хемоглобина за жене је износила: 115-165 mg/L и за мушкарце: 130-180 mg/L. Под анемијом се подразумевала свака вредност хемоглобина мања од 120 mg/L за жене, односно мања од 130 mg/L за мушкарце. Референтне вредности леукоцита су износиле $4 - 11 \times 10^9/L$.
4. Остале биохемијске анализе одређене су на апарату, *Dimension RxL Max*, произвођача *Siemens*. Референтне вредности су износиле: гликемија 4,1-5,9 mmol/L, уреа 2,5-7,5 mmol/L, креатинин за жене 44-88 $\mu\text{mol/L}$, а за мушкарце 62-115 $\mu\text{mol/L}$, калијум 3,5-5,1 mmol/L
5. Јачина гломерулске филтрације одређена применом *CKD-EPI* формуле:

$$(\text{GFR} = 141 \times \min(\text{S}_{\text{cr}} / \kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{S}_{\text{cr}} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{ж. доб}} \times 1.018$$
 [ако је особа женског пола]) и изражен у ml/min/1,73 m². (55)
6. Т4, Т3, *TSH*, АТПО реуматоидни фактор (РФ), одређени су на апарату *Cobas 6000*, *Roche*, у Институт за медицинску биохемију ВМА. Референтне вредности су износиле Т4: 62,67-150,83 nmol/L, Т3: 0,89-2,44 nmol/L, *TSH*: 0,350-4,94mIU/L, РФ <15 IU/ml
7. Антинуклеарна антитела (АНА, референтно без детекције), антикардиолипинска антитела (АЦА, референтно до 12 IU/ml), антинеутофилна цитоплазматска антитела (АНЦА, референтно до 5 IU/ml) одређена су у Институту за медицинска истраживања, Одељење за експерименталну имунологију.

3.4.2. Радиолошка испитивања

Ултразвучни преглед бубрега вршен је на ултразвучном апарату *Toshiba Aplio 300 ultrasound imaging system* Клинике за нефрологију ВМА.

Детекција фиброзног ткива у абдомену и његова проширеност вршени су путем 128 мулти слајсног скенера (МСЦТ) или путем апарата за магненту резонанцу од 1,5 Т у Институту за радиологију Војномедицинске академије. Резултати су интерпретирани од стране истог радиолога Војномедицинске академије. Код пацијената са ЈГФ < 30 ml/min, МСЦТ преглед је рађен без и.в. контраста. Код осталих спровођене су мере первенције контрастне нефропатије (105). Дебљина ретроперитонеалног фиброзног ткива изражавана је у виду највећег попречног дијаметра у милиметрима (mm) на почетку истраживања, и у свим периодима праћења: након 6 месеци, годину дана, 2 и 4 године од почетка терапије. Степен смањења дебљине фиброзног ткива у свим периодима праћења дефинисан је као процентуално смањење овог дијаметра у односу на почетну вредност.

3.5. Терапијски протокол

Сви пацијенти су подељени у две групе према врсти терапијског протокола. Прва група (13 пацијената) је примала терапијски протокол који је укључивао кортикостероиде у комбинацији са микофенолат мофетилом (CellCept[®], Roche d.o.o., Beograd, Србија), а друга група (15 пацијената) је примала кортикостероиде у комбинацији са азатиоприном (Imuran[®], Clinres farmacija d.o.o., Beograd, Србија). Кортикостероиди су у обе групе пацијената на почетку терапије ординирани парентерално – интравенски, или перорално у зависности од тежине опструктивне нефропатије и бубрежне инсуфицијенције у моменту започињања лечења. Код пацијената са тешком акутном бубрежном инсуфицијенцијом и олигуријом, примењена је једна од ендо-уролошких процедура за декомпресију уро тракта - перкутана нефростома или ендоуретерални стент, а потом започет орални облик кортикостероида, преднизон (Pronison[®], Galenika a.d., Beograd, Србија), у дози од 0,5 mg/kg/дан до краја првог месеца терапије. Код пацијената са неолигуријском акутном бубрежном инсуфицијенцијом нису примењиване ендоуролошке процедуре, већ је иницијално

ординиран интравенски облик кортикостероида, метилпреднизолон (Lemod Solu[®], Nemofarm a.d., Vršac, Srbija) у дози од 250 mg/дан, током 3 узастопна дана, а потом се прелази на орални облик кортикостероида, преднизон (Pronison[®], Galenika a.d., Beograd, Srbija), у дози од 0,5 mg/kg/дан до краја првог месеца терапије. У оба случаја, након првог месеца терапије, доза преднизона је смањивана у наредна 2 месеца до дозе одржавања 10 mg/дан до краја прве године, а онда 10 mg сваки други дан до краја протокола.

Истовремено са кортикостероидима, пацијенти су започињали други имуносупресивни лек, микофенолат мофетил или азатиоприн.

Микофенолат мофетил (CellCept[®], Roche d.o.o., Beograd, Srbija) је даван у дози од 1 g орално два пута на дан првих 6 месеци терапије, а потом је доза смањивана на 750 mg односно 500 mg два пута дневно. У случајевима појаве неке од инфективних компликација, доза микофенолат мофетила је привремено смањивана за 50%.

Азатиоприн (Imuran[®], Clinres farmacija d.o.o., Beograd, Srbija) је даван у дози 1,5 mg/kg/дан. У случајевима појаве нежељених реакција (хепатотоксичност, хематолошке компликације, инфекције) доза је привремено смањивана за 50% .

Кортикостероиди су ординирани у укупном трајању од 48 месеци, а микофенолат мофетил и азатиоприн у трајању од 18 месеци.

3.6. Клинички параметри праћења пацијената

Сви пацијенти су од започињања терапије контролисани након месец дана, потом једном месечно током првих 6 месеци, потом свака 3 месеца до краја друге године. Након тога, контроле су обављане сваких 4-6 месеци до краја четврте године.

Пацијентима је током сваке контролне посете лекару рађен физикални преглед, биохемијске анализе, као и додатне претраге. Од биохемијских анализа рађена је комплетна крвна слика, као и општа биохемија: вредности седиментације еритроцита, Ц-реактивног протеина, глукозе, урее, креатинина, калијума. Што се тиче испитивања урина, рађена је хемијска анализа урина (рН, специфична тежина, протеини, хемоглобин, леукоцити, глукоза, аскорбинска киселина, кетони, уробилиноген, билирубин и нитрити), седимент урина и његово микробиолошко испитивање.

Поред мерења крвног притиска, на свакој контроли је рађен рутински и ултразвучни преглед бубрега. Контролни МСЦТ или МР преглед абдомена рађени су

након 6 месеци, годину дана, две и четири године након започињања лечења, уз превенцију контрастне нефропатије.

Код пацијената са повишеним вредностима СЕ и ЦРП-а на почетку терапије, нормализација или значајно смањење (енгл. „*near normalization*“) у свим периодима праћења дефинисано је као вредност СЕ и ЦРП-а унутар референтних, или смањено на вредности мању од 30% од базалне – почетне вредности.

Одлука о екстракцији ендоуретералних стентова или перкутаних нефростома, доношена је у сарадњи са урологом Војномедицинске академије, а на основу побољшања биохемијских параметара (нормализација реактаната акутне фазе, смањивање или нормализација креатинина) и радиолошког налаза смањења дебљине фиброзног ткива.

Активна болест је дефинисана као присуство периаортног фиброзног ткива које обухвата један или оба уретера са последичном хидронефрозом на МСЦТ/МР прегледу абдомена уз истовремено присуство повишене СЕ и/или ЦРП-а.

Ремисија је дефинисана као регресија хидронефрозе и редукација дебљине фиброзног ткива на МСЦТ/МР прегледу абдомена у поређењу на почетак терапије, уз истовремену нормализацију СЕ и/или ЦРП-а.

Релапс болести дефинисан је као поновна појава или повећање дебљине фиброзног ткива на МСЦТ/МР прегледу абдомена, са или без хидронефрозе, уз истовремено повећање вредности СЕ и/или ЦРП-а.

3.7. Статистичка обрада података

Комплетна статистичка анализа података је урађена у статистичком компјутерском програму, *PASW Statistics*, верзија 18. Све атрибутивне варијабле су представљене у облику фреквенци појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија је тестирана *Chi-square* тестом. Све континуалне варијабле су представљене у облику медијане са интеркварталним распоном (распон од 25-75. перцентила), док су се разлике у континуалним варијаблама тестирале уз помоћ *Mann-Whitny* теста или *Kruskal Wallis* теста, јер се радило о малом узорку и расподели података која није

испуњавала услове за нормалну расподелу. Веза између потенцијалних фактора ризика и исхода је била испитана униваријантном логистичком регресијом, и изражена је као *odds ratio* (OR) са 95% интервалом поверења. Повезаност између варијабли испитана је уз помоћ *Spearman's* корелације ранга и тумачена уз помоћ Коенових критеријума, према којима се сматра да је јака корелација када је r од 0,3-0,5, а веома јака када је $r > 0,5$. Нормалност расподеле података је проверена уз помоћ *Shapiro-Wilks Normality* теста (величина узорка мања од 50 јединица посматрања). Све анализе су биле процењене на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$. Након статистичке обраде података резултати су представљени табеларно и графички.

4. РЕЗУЛТАТИ

У студији је укупно анализирано 28 пацијената са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом. Они су подељени у две групе. Прва група су били пацијенти који су били на терапији микофенолат мофетилом у комбинацији са кортикостероидима, њих 13, док је у другој групи било 15 пацијената који су примали азатиоприн и кортикостероиде.

4.1. Социо демографске карактеристике

У групи пацијената који су били на терапији микофенолат мофетилом укупно је било 8 пацијената мушког пола а 5 женског пола (Табела 1). Слична дистрибуција према полу је била и у групи која је била на азатиоприну, 9 пацијената мушког пола, а 6 женског. У односу на пол у дистрибуцији пацијената по групама није нађена статистички значајна разлика (Chi square test; $p=1,000$).

У односу на старост у тренутку постављања дијагнозе болести такође није нађена значајна разлика између ове две групе пацијената (Mann-Whitney U test; $p=0,432$) (Табела 1). У првој групи најмлађи пацијент је имао 36 година, а најстарији 60, док је у другој групи распон година био од 42 до 72. У обе групе медијана старости је била у шестој деценији живота.

Табела 1. Социодемографске карактеристике пацијената

| Група са: | Пол | | Укупно | Старост; медијана (IQR) |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|
| | Мушкарци | Жене | | |
| Микофенолатом | 8 (61,5%) | 5 (38,5%) | 13 (100%) | 57,00 (51,00-59,00) |
| Азатиоприном | 9 (60,0%) | 6 (40,0%) | 15 (100%) | 53,00 (47,00-58,00) |
| р вредност | p=0,1000* | | | p=0,432** |

*- Chi square test; **- Mann-Whitney U test; IQR- интерквартални распон (25-75. перцентил)

4.2. Клиничке карактеристике пацијената- симптоми и знаци болести

Најчешћи симптом у време постављања дијагнозе је био бол који је био присутан код 12 пацијената (92,3%) из прве групе и 12 (80,1%) пацијената из друге групе. У односу на присуство и локализацију бола није нађена статистички значајна разлика између две групе анализираних пацијената (Chi square test; p=0,245) (Табела 2). У преко 80% случајева у обе групе пацијената бол је присутан у пределу леђа и/или абдомена у тренутку постављања дијагнозе болести.

Табела 2. Дистрибуција пацијената у односу на локализацију бола

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност |
|-----------------------------|---------------|--------------|------------|
| Одсуство бола | 1 (7,7%) | 3 (20,0%) | p=0,245* |
| Бол у леђима | 8 (61,5%) | 4 (26,7%) | |
| Бол у абдомену | 3 (23,1%) | 4 (26,7%) | |
| Бол и у леђима и у абдомену | 1 (7,7%) | 4 (26,7%) | |

*- Chi square test

У односу на остале симптоме и знаке болести није нађена значајна разлика између ове две групе пацијената (Табела 3). Најчешће присутни симптоми и знаци болести су били губитак телесне масе, замор и оток ногу. Са мањом учесталошћу јављали су се мучнина, повраћање, повишена телесна температура, слабост, губитак апетита, главобоља, хидроцела, дубока венска тромбоза и новонастала артеријска хипертензија. Дужина трајања симптома пре постављања дијагнозе кретала се од 3 до 15 месеци у првој групи и од 2 до 12 месеци у другој.

Табела 3. Дистрибуција пацијената у односу на друге симптоме болести

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|--------------------------|---------------|--------------|-------------|
| Губитак телесне масе | 2 (15,4%) | 7 (46,7%) | p=0,173 |
| Повишена температура | - | 3 (20,0%) | p=0,274 |
| Замор | 8 (61,5%) | 10 (66,7%) | p=1,000 |
| Оток ногу | 4 (30,8%) | 5 (33,3%) | p=1,000 |
| Дубока венска тромбоза | - | 2 (13,3%) | p=0,528 |
| Хидроцела | 1 (7,7%) | 2 (13,3%) | p=1,000 |
| Мучнина | 3 (23,1%) | 1 (6,7%) | p=0,486 |
| Повраћање | 1 (7,7%) | 2 (13,3%) | p=1,000 |
| Слабост | 2 (15,4%) | 2 (13,3%) | p=1,000 |
| Губитак апетита | 1 (7,7%) | 4 (26,7%) | p=0,416 |
| Главобоља | 1 (7,7%) | - | p=0,942 |
| Новонастала хипертензија | 2 (15,4%) | 1 (6,7%) | p=1,000 |

*- Chi square test; приказани су само позитивни налази

У односу на стање бубрежне функције и очуваност диурезе у моменту укључења у студију није нађена значајна разлика између ове две групе пацијената (Табела 4). Акутна бубрежна слабост је била присутна у великом уделу код пацијената у тренутку постављања дијагнозе : у првој групи код 69,2% а у другој код 66,7% пацијената, са олигоануријом код 38,5% односно 20,0% ових пацијената. По 3 пацијента из обе групе су иницијално, у моменту започињања лечења терапијским протоколима у нашој студији, имали већ изврстан степен хроничне бубрежне инсуфицијенције, са афункцијом једног бубрега код 2 пацијента у првој и код три у другој групи (Табела 4.)

Табела 4. Дистрибуција пацијената у односу на бубрежну функцију и диурезу

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|-------------------------------------|---------------|--------------|-------------|
| Олигоанурија | 5 (38,5%) | 3 (20,0%) | p=0,510 |
| Акутна бубрежна слабост | 9 (69,2%) | 10 (66,7%) | p=1,000 |
| Хронична бубрежна слабост од раније | 3 (23,1%) | 3 (20,0%) | p=1,000 |
| Афункција једног бубрега од раније | 2 (15,4%) | 3 (20,0%) | p=1,000 |

*- Chi square test; приказани су само позитивни налази

4.3. Присуство коморбидитета, фактора ризика и налаз имунолошких анализа

У односу на присуство коморбидитета није нађена значајна разлика између ове две групе пацијената (Табела 5). Код пацијената у обе групе је најчешће била присутна хипертензија, и то код 76,9% у првој групи и код 60,0% пацијената у другој групи. Потом су по учесталости били заступљени шећерна болест (23,1%) у првој групи и Хашимото тиреоидитис (26,7%) у другој групи. Мањи број пацијената је имао дубоку венску тромбозу (13,3%), тромбофилију и епилепсију (по 6,7% пацијент), сви у другој групи.

Табела 5. Дистрибуција коморбидитета

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|------------------------|---------------|--------------|-------------|
| Хипертензија | 10 (76,9%) | 9 (60,0%) | p=0,582 |
| Шећерна болест | 3 (23,1%) | 2 (13,3%) | p=0,860 |
| Хашимото тиреоидитис | 2 (15,4%) | 5 (33,3%) | p=0,792 |
| Дубока венска тромбоза | - | 2 (13,3%) | p=0,528 |
| Тромбофилија | - | 1 (6,7%) | p=1,000 |
| Епилепсија | - | 1 (6,7%) | p=1,000 |

*- Chi square test; приказани су само позитивни налази

Од претпостављених фактора ризика за настанак ретроперитонеалне фиброзе, регистрована је употреба бета-блокатора у лечењу хипертензије, и то код 2 пацијента из прве групе (15,4%) и код једног из друге групе (6,7%).

У односу на присуство позитивних имунолошких налаза није нађена значајна разлика између ове две групе пацијената (Chi square test; p=0,090) (Табела 6).

Табела 6. Налази имунолошких анализа

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|-------------|---------------|--------------|-------------|
| Имунологија | 2 (15,4%) | 8 (53,3%) | p=0,090 |
| - АНА | - | 3 (20,0%) | p=0,274 |
| - АТПО | 2 (15,4%) | 5 (33,3%) | p=0,274 |
| - АЦА | - | 1 (6,7%) | p=1,000 |

*- Chi square test; АНА- антинуклеарна антителиа; АТПО- антитероидна антителиа; АЦА- антикардиолипинска антителиа; приказани су само позитивни налази

У првој групи су само 2 пацијента имала позитивна аутоантитела и то АТПО, док је у другој групи укупно 8 пацијената имало детектована аутоантитела: најчешће АТПО, потом АНА и АЦА, мада разлика није била статистички значајна. Сем Хашимото тиреоидитиса, друге аутоимуне болести нису дијагностиковане код наших пацијената.

4.4. Ранија терапија

Седам пацијената (25%) од укупног броја испитиваних је пре укључивања у нашу студију лечено у другим установама због суспектне или дијагностиковане идиопатске ретроперитонеалне фиброзе. Код ових пацијената примењена терапија није била успешна, тако да су при укључивању у нашу студију сви имали активну болест, односно испуњавали критеријуме за укључење.

У односу на терапију коју су ови пацијенти добијали пре започињања терапијских протокола у студији, није нађена значајна разлика између ове две групе пацијената (Табела 7).

У првој групи 3 пацијента (23,1%) су претходно лечена: комбинацијом медикаментне терапије (азатиоприн, тамоксифен) и хируршке интервенције (1 пацијент), само хируршком интервенцијом (1 пацијент) и један пацијент само пласирањем ендуретералног стента током 13 месеци.

У другој групи претходно су лечена 4 пацијента (26,7%): комбинацијом медикаментне терапије (тамоксифен, односно кортикостероиди) и ендуретералним стентом (по 1 пацијент), само медикаментном терапијом – кортикостероиди (1 пацијент) и само пласирањем ендуретералног стента током 12 месеци (1 пацијент).

Хемодијализа је примењена као краткотрајна интермитентна процедура због тешке акутне бубрежне инсуфицијенције код 1 пацијента (5 процедура) у првој и код 3 пацијента у другој групи (од 5 до 13 процедура).

Табела 7. Ранија терапија ових пацијената

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|-------------------|---------------|--------------|-------------|
| Претходно лечени: | 3 (23,1%) | 4 (26,7%) | p=1,000 |

| | | | |
|-----------------------|-----------|-----------|---------|
| Медикаментна терапија | 1 (7,7%) | 3 (20,0%) | p=0,699 |
| Хируршка интервенција | 2 (15,4%) | - | p=0,400 |
| Стент | 1 (7,7%) | 2 (13,3%) | p=1,000 |
| Хемодијализа | 1 (7,7%) | 3 (20,0%) | p=0,699 |

*- Chi square test; приказани су само позитивни налази

4.5. Примена ендуроолошких процедура и компликације

У односу на примену ендуроолошких процедура током терапије ових пацијената није нађена значајна разлика између две групе пацијената (Табела 8). Код пацијената из групе са микофенолат мофетилом најчешће је примењиван уретерални стент (53,8%), једнострано или обострано, док у групи са азатиоприном најчешће није била примењивана ниједна од ендуроолошких процедура (73,3%). Медијана времена екстракције ових процедура је била дужа код микофенолата у односу на азатиоприн (медијана 16 vs. 3 недеље), али разлика није била статистички значајна (Mann-Whitney U test; p=0,059). Слично се добија и када се из анализе изостави пацијент из групе са микофенолат мофетилом, који је све време имао пласиран обострано стент: медијана 8 недеља (IQR 4,00-32,00 недеље) код групе на микофенолату у односу на медијану 3 (IQR 2,00-5,50 недеље) у групи са азатиоприном (Mann-Whitney U test; p=0,085).

Табела 8. Примена ендуроолошких процедура током терапије ових пацијената

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност |
|------------------------|---------------|--------------|------------|
| Није примењена ниједна | 5 (38,5%) | 11 (73,3%) | p=0,139* |
| Нефростома | 1 (7,7%) | - | |
| Уретерални стент | 7 (53,8%) | 4 (26,7%) | |
| | | | |

| | | | |
|--|-----------------|---------------|-----------|
| Примена: | | | |
| Једнострано | 4 (30,8%) | 1 (6,7%) | p=0,131* |
| Обострано | 4 (30,8%) | 3 (20,0%) | |
| | | | |
| Време екстракције- у недељама; медијана (IQR) | 16 (4,00-32,00) | 3 (2,00-5,50) | p=0,059** |

*- Chi square test; **- Mann-Whitney U test; IQR- интерквартални распон (25-75. перцентил)

Што се тиче компликација ендуроолошких процедура, није нађена значајна разлика између ове две групе пацијената (Chi square test; p=0,134) (Табела 9). Међутим, компликације су биле чешће код примене микофенолата у односу на групу која је била на терапији азатиоприном (46,2% vs. 13,3%, редом). Што се тиче врсте компликација, једино је била присутна уринарна инфекција.

Табела 9. Компликације након примене ендуроолошких процедура

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност |
|----------------------------------|---------------|--------------|------------|
| Није било компликација | 7 (53,8%) | 13 (86,7%) | p=0,134* |
| Присутна компликација- инфекција | 6 (46,2%) | 2 (13,3%) | |

*- Chi square test; приказани су само позитивни налази

4.6. Исходи терапије

Табела 10. Време до појаве ремисије болести

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|---|----------------|----------------|-------------|
| Време до појаве ремисије болести (у недељама); медијана (IQR) | 4 (4,00-20,00) | 8 (6,00-24,00) | p=0,082 |
| Губитак симптома (у недељама); медијана (IQR) | 4 (4,00-4,00) | 4 (4,00-4,00) | p=0,785 |

*- Mann-Whitney U test; IQR- интерквартални распон (25-75. перцентил)

Што се тиче брзине постизања ремисије, није нађена статистички значајна разлика између група, али је нађена клинички значајна разлика (Табела 10). Код микофенолата медијана је дупло краћа, око 4 недеље, док је код азатиоприна 8 недеље (Mann-Whitney U test; p=0,082). Такође, није нађена статистички значајна разлика код времена за које се симптоми губе након постављања дијагнозе и отпочињања терапије. Медијане су исте код обе групе болесника, 4 недеље (Mann-Whitney U test; p=0,785).

Након четворогодишњег циклуса терапије новонастала хронична бубрежна слабост је регистрована код већег броја пацијената из групе са микофенолатом, али разлика није била статистички значајна (Табела 11). Нова афункција једног бубрега је била чешћа у групи са микофенолатом, а код два пацијената са микофенолатом је дошло и до прекида терапије пре времена, али разлике нису биле статистички значајне. До прекида терапије је дошло након годину и 6 месеци (медијана је била 18,5 месеци).

Табела 11. Дистрибуција пацијената у односу на новонасталу хроничну бубрежну слабост, нову афункцију бубрега и прекид терапије пре времена након четворогодишњег циклуса терапије

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|--|---------------|--------------|-------------|
| Новонастала хронична бубрежна слабост- да | 4 (30,8%) | 1 (6,7%) | р=0,244 |
| Новонастала хронична бубрежна слабост- не | 9 (69,2%) | 14 (93,3%) | |
| | | | |
| Нова афункција једног бубрега- да | 4 (30,8%) | 2 (13,3%) | р=0,509 |
| Нова афункција једног бубрега- не | 9 (69,2%) | 13 (86,7%) | |
| | | | |
| Стоп терапије пре времена- да | 2 (15,4%) | - | р=0,400 |
| Стоп терапије пре времена- не | 11 (84,6%) | 15 (100%) | |
| Стоп терапије пре времена (у месецима); медијана | 18,5 | - | - |

*- Chi square test

Табела 12. Дистрибуција пацијената у односу на релапс болести

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност |
|---|---------------|--------------|------------|
| Релапс болести- да | 3 (23,1%) | - | р=0,175* |
| Релапс болести – не | 10 (76,9%) | 15 (100%) | |
| | | | |
| Време до појаве релапса од момента обуставе терапије (у месецима); медијана | 11,5 | - | - |
| Време до појаве релапса од почетка терапије (у месецима); медијана | 36 | - | - |

*- Chi square test

Релапс болести се јавио код три пацијента на микофенолату, док код пацијената на азатиоприну није било релапса (Табела 10). Два пацијента код којих се јавио релапс болести су обуставили терапију пре предвиђеног времена, први после 6 месеци, а други после 31месеца. Појава релапса код првог дијагностикована је након 18 месеци од обуставе (2 године од почетка праћења), а код другог само 5 месеци након обуставе (односно 3 године од почетка праћења). Након дијагностикованог релапса, код оба пацијента је настављена терапија према протоколу групе за микофенолат уз кортикостероиде, са постизањем комплетне, односно парцијалне ремисије до краја периода праћења. Трећи пацијент није обуставио терапију, а релапс болести је регистрован на крају спроведеног протокола, односно након 4 године од почетка праћења. Код њега је протокол поново започет, са добрим иницијалним одговором. Медијана до појаве релапса од момента обуставе терапије била је 11,5 месеци, док је медијана од почетка терапије била 36 месеци.

Табела 13. Карактеристике пацијената код којих се јавио релапс болести (група са микофенолатом)

| | Пацијент 1 | Пацијент 2 | Пацијент 3 |
|---|---------------------|----------------------------------|--------------|
| Симптоми и знаци у моменту релапса | Бол у леђима, замор | Бол у абдомену, замор, оток ногу | Бол у леђима |
| Седиментација (<i>mm/h</i>); пре релапса / релапс | 15 / 46 | 15 / 74 | 32 / 52 |
| ЦРП (<i>mg/L</i>); пре релапса / релапс | 3,2 / 6,3 | 4,5 / 26 | 5,5 / 9,5 |
| Креатинин (<i>μmol/L</i>); пре релапса / релапс | 85 / 92 | 110 / 372 | 80 / 67 |
| ГФР (<i>ml/min</i>); пре релапса / релапс | 87 / 79 | 64 / 15 | 70 / 90 |
| Степен хидронефрозе | Други | Трећи | - |
| Једнострана / обострана | једнострана | обострана | - |

| | | | |
|---|--------------------------------|---|--------------------------------|
| Фиброзно ткиво; % пораст у односу на базалну вредност | 40 | 100 | 90 |
| Терапија | Микофенолат кортикостероиди | Микофенолат Кортикостероиди Стент | Микофенолат Кортикостероиди |
| Исход | Ремисија | Парцијална ремисија | - |

Из табеле 13. видимо да су сва три пацијента у моменту релапса болести имала пораст седиментације и Ц-реактивног протеина, два пацијента поновну појаву хидронефрозе, од којих је један имао и значајно погоршање бубрежне функције. Релапс је потврђен и поновном појавом фиброзног ткива у ретроперитонеуму (МСЦТ абдомена), које је пре тога било у потпуној регресији код прва два пацијента, као и повећањем његове дебљине код трећег пацијента.

4.7. Нежељени ефекти терапије

Током студије нису забележени значајни нежељени ефекти код оба терапијска протокола. Пацијенти са шећерном болешћу нису имали значајно погоршање гликорегулације, односно нису захтевали промену већ постојеће терапије. Два пацијента из микофенолат групе и један из азатиоприн групе су остали на терапији пероралним хипогликемцима, а по један пацијент из сваке групе је пре укључења у студију лечен инсулином. У групи са азатиоприном 2 пацијента су имала блаже нежељене ефекте у виду леукопеније и пораста трансaminaза (1 пацијент) и само пораста трансaminaза (1 пацијент) који су се повукли на транзитрно смањење дозе.

4.8. Степен хидронефрозе током периода праћења

У тренутку започињања терапије, сви су имали већ изражену хидронефрозу осим једног пацијента у групи са микофенолатом (Табела 14). Најчешћи је у обе групе био други степен хидронефрозе, и то обострано, али разлика није била статистички значајна између група.

Табела 14. Степен хидронефрозе у тренутку започињања терапије

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|-------------------|---------------|--------------|-------------|
| Нема хидронефрозу | 1 (7,7%) | - | p=0,117 |
| Први степен | - | 4 (26,7%) | |
| Други степен | 11 (84,6%) | 11 (73,3%) | |
| Трећи степен | 1 (7,7%) | - | |
| Четврти степен | - | - | |
| <hr/> | | | |
| Једнострана | 1 (8,3%) | 2 (13,3%) | p=1,000 |
| Обострана | 11 (91,7%) | 13 (86,7%) | |

*- Chi square test

Месец дана након започињања терапије микофенолат је показао статистички значајно боље резултате, јер је код 69,2% пацијената дошло до повлачења хидронефрозе, док је у групи са азатиоприном то било код свега 26,7% (Chi square test; p=0,046) (Табела 15).

Табела 15. Степен хидронефрозе након месец дана од започињања терапије

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|-------------------|---------------|--------------|-------------|
| Нема хидронефрозу | 9 (69,2%) | 4 (26,7%) | p=0,046 |
| Први степен | 1 (7,7%) | 7 (46,7%) | |

| | | | |
|----------------|-----------|-----------|---------|
| Други степен | 2 (15,4%) | 4 (26,7%) | |
| Трећи степен | 1 (7,7%) | - | |
| Четврти степен | - | - | |
| | | | |
| Једнострана | 3 (75,0%) | 6 (54,5%) | p=0,905 |
| Обострана | 1 (25,0%) | 5 (45,5%) | |

*- Chi square test

Након шест месеци терапије скоро 85% пацијената са микофенолатом није имало хидронефрозу, док је тај проценат био мањи у групи са азатиоприном, око 73%, али разлика није била статистички значајна (Chi square test; p=0,201) (Табела 16).

Табела 16. Степен хидронефрозе након шест месеци од започињања терапије

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|-------------------|---------------|--------------|-------------|
| Нема хидронефрозу | 11 (84,6%) | 11 (73,3%) | p=0,201 |
| Први степен | 2 (15,4%) | 1 (6,7%) | |
| Други степен | - | 3 (20,0%) | |
| Трећи степен | - | - | |
| Четврти степен | - | - | |
| | | | |
| Једнострана | 2 (100%) | 3 (75,0%) | p=1,000 |
| Обострана | - | 1 (25,0%) | |

*- Chi square test

Годину дана након започињања терапије сви пацијенти са микофенолатом су били без хидронефрозе, док је у групи са азатиоприном и даље био један пацијент са једностраном хидронефрозом (Chi square test; $p=1,000$) (Табела 17).

Табела 17. Степен хидронефрозе након годину дана од започињања терапије

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|-------------------|---------------|--------------|-------------|
| Нема хидронефрону | 13 (100%) | 14 (93,3%) | p=1,000 |
| Први степен | - | 1 (6,7%) | |
| Други степен | - | - | |
| Трећи степен | - | - | |
| Четврти степен | - | - | |
| | | | |
| Једнострана | - | 1 (100%) | - |
| Обострана | - | - | |

*- Chi square test

Након две године од започињања терапије један пацијент на микофенолату је опет имао други степен једностране хидронефрозе. Овај пацијент је обуставио терапију пре времена (након 6 месеци), а релапс је регистрован након 18 месеци, односно две године од започињања терапије, у моменту студијске анализе. У групи са азатиоприном један пацијент је и даље имао једнострану првостепену хидронефрону, непромењено у односу на период после једне године терапије (Chi square test; $p=0,364$) (Табела 18).

Табела 18. Степен хидронефрозе након две године од започињања терапије

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|-------------------|---------------|--------------|-------------|
| Нема хидронефрозу | 12 (92,3%) | 14 (93,3%) | р=0,364 |
| Први степен | - | 1 (6,7%) | |
| Други степен | 1 (7,7%) | - | |
| Трећи степен | - | - | |
| Четврти степен | - | - | |
| | | | |
| Једнострана | 1 (100%) | 1 (100%) | - |
| Обострана | - | - | |

*- Chi square test

Четири године након започињања терапије код једног пацијента на микофенолату регистрован је трећи степен једностране хидронефрозе, док су сви пацијенти на азатиоприну били без хидронефрозе (Chi square test; $p=0,274$) (Табела 19). Овај пацијент је имао релапс болести који се манифестовао обостраном хидронефрозом трећег степена, након што је прекинуо терапију пре времена, односно након 31 месец лечења. Код њега је релапс наступио 5 месеци након обуставе терапије, односно 3 године од започињања протокола. У табели су приказани резултати након 4 године од започињања лечења, односно резултат терапије насталог релапса.

Табела 19. Степен хидронефрозе након четири године започињања терапије

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|-------------------|---------------|--------------|-------------|
| Нема хидронефрозу | 12 (92,3%) | 15 (100%) | р=0,274 |

| | | | |
|----------------|----------|---|---|
| Први степен | - | - | |
| Други степен | - | - | |
| Трећи степен | 1 (7,7%) | - | |
| Четврти степен | - | - | |
| | | | |
| Једнострана | 1 (100%) | - | - |
| Обострана | - | - | |

*- Chi square test

4.9. Лабораторијски налази током периода праћења

У тренутку започињања терапије, у лабораторијским анализама региструју се повишене вредности седиментације и Ц-реактивног протеина код 12 пацијената (92,3%) у групи са микофенолатом (код једног пацијента седиментација, а код другог Ц-реактивни протеин нису били повишени), док је свих 15 пацијената (100%) у другој групи, са азатиоприном, имало повишене вредности оба параметра. Медијана вредности седиментације у првој групи је била 65 а у другој 88, што није достигло статистичку значајност, док је значајна разлика између група добијена код Ц-реактивног протеина - вредности биле више у групи са азатиоприном (медијана вредности износила 18,6 у првој групи, односно 25 у другој). У обе групе забележена је блажа анемија, повишена вредност урее и креатинина, док је јачина гломерулске филтрације (ЈГФ) била снижена у обе групе: у првој групи 36 *ml/min*, а у другој 12 *ml/min* (приказане су медијане), мада разлике нису достигле статистичку значајност (Табела 20). Значајна разлика показана је у вредностима калијума. Клинички гледано је, међутим, већина налаза била лошија у групи са азатиоприном.

Табела 20. Лабораторијски налази у тренутку започињања терапије

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|-----------|---------------|--------------|-------------|
| | | | |

| | Медијана (IQR) | | |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------|
| Седиментација (<i>mm/h</i>) | 65 (43,50-91,00) | 88 (50,00-104,00) | p=0,134 |
| Ц-реактивни протеин (<i>mg/L</i>) | 18,6 (8,7-30,25) | 25 (16,60-51,20) | p=0,050 |
| Хемоглобин (<i>g/L</i>) | 112 (105,00-129,00) | 104 (95,00-135,00) | p=0,661 |
| Креатинин (<i>μmol/L</i>) | 156 (139,00-505,50) | 364 (128,00-763,00) | p=0,447 |
| ЈГФ (<i>ml/min</i>) | 36 (11,00-48,00) | 12 (5,00-50,00) | p=0,580 |
| Гликемија (<i>mmol/L</i>) | 5 (4,25-6,00) | 5 (4,50-6,20) | p=0,611 |
| Калијум (<i>mmol/L</i>) | 4,4 (4,05-5,10) | 4,8 (4,50-5,90) | p=0,047 |
| Уреа (<i>mmol/L</i>) | 9,8 (7,50-20,05) | 16,7 (8,20-23,90) | p=0,475 |
| Леукоцити ($\times 10^9/L$) | 8,5 (7,31-9,28) | 9,8 (7,90-13,70) | p=0,084 |

*- Mann-Whitney test; IQR- интерквартални распон (25-75. перцентил); ЈГФ – јачина гломерулске филтрације

Месец дана након започињања терапије у обе групе долази до пада вредности седиментације и Ц-реактивног протеина, корекције анемије и пада вредности серумског креатинина уз пораст ЈГФ (у првој групи ЈГФ расте са 36 ml/min на 54 ml/min, а у другој са 12 ml/min на 63 ml/min). Ипак, није нађена значајна разлика у лабораторијским налазима између две групе пацијената (Табела 21).

Табела 21. Лабораторијски налази након месец дана од започињања терапије

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | p вредност* |
|-------------------------------|-----------------|------------------|-------------|
| | Медијана (IQR) | | |
| Седиментација (<i>mm/h</i>) | 16 (8,50-20,50) | 20 (11,00-42,00) | p=0,111 |

| | | | |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------|
| Ц-реактивни протеин (<i>mg/L</i>) | 3,47 (3,12-4,05) | 5,4 (3,00-15,00) | p=0,112 |
| Хемоглобин (<i>g/L</i>) | 133 (112,00-139,00) | 125 (119,00-135,00) | p=0,747 |
| Креатинин ($\mu\text{mol/L}$) | 115 (103,00-138,00) | 105 (96,00-126,00) | p=0,222 |
| ЈГФ (<i>ml/min</i>) | 54 (44,00-62,50) | 63 (53,00-74,00) | p=0,249 |
| Гликемија (<i>mmol/L</i>) | 4,9 (4,20-6,50) | 4,6 (4,20-5,30) | p=0,854 |
| Калијум (<i>mmol/L</i>) | 4,5 (4,30-4,75) | 4,3 (4,10-4,70) | p=0,459 |
| Уреа (<i>mmol/L</i>) | 7,6 (6,05-8,70) | 7,5 (6,00-10,20) | p=0,782 |
| Леукоцити ($\times 10^9/L$) | 11 (10,20-12,16) | 10,1 (9,00-12,80) | p=0,446 |

*- Mann-Whitney test; IQR- интерквартални распон (25-75. перцентил); ЈГФ – јачина гломерулске филтрације

Након шест месеци терапије није нађена значајна разлика између лабораторијских анализа у ове две групе. (Табела 22). Бубрежна функција је у групи са азатиоприном у побољшању у односу на једномесечни период, док је у групи са микофенолатом практично на истом нивоу.

Табела 22. Лабораторијски налази након шест месеци од започињања терапије

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | p вредност* |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| | Медијана (IQR) | | |
| Седиментација (<i>mm/h</i>) | 15 (7,00-26,50) | 25 (24,00-34,00) | p=0,097 |
| Ц-реактивни протеин (<i>mg/L</i>) | 3,2 (2,38-4,69) | 4,4 (3,40-6,00) | p=0,112 |
| Хемоглобин (<i>g/L</i>) | 140 (114,50-143,50) | 133 (125,00-142,00) | p=0,533 |

| | | | |
|---------------------------------|--------------------|-------------------|---------|
| Креатинин ($\mu\text{mol/L}$) | 113 (94,50-144,00) | 90 (79,00-114,00) | p=0,059 |
| ЈГФ (ml/min) | 53 (46,00-66,00) | 77 (55,00-84,00) | p=0,076 |
| Гликемија (mmol/L) | 4,8 (4,40-5,60) | 4,8 (4,50-5,30) | p=0,764 |
| Калијум (mmol/L) | 4,5 (4,20-4,80) | 4,3 (4,20-4,70) | p=0,282 |
| Уреа (mmol/L) | 7,2 (6,60-7,75) | 5,6 (5,30-7,70) | p=0,065 |
| Леукоцити ($\times 10^9/L$) | 10 (9,09-12,16) | 8,8 (8,10-11,30) | p=0,222 |

*- Mann-Whitney test; IQR- интерквартални распон (25-75. перцентил); ЈГФ – јачина гломерулске филтрације

Годину дана након започињања терапије нађена је значајна разлика у вредностима седиментације, креатинина и клиренса креатинина између група (Табела 23). Седиментација је била значајно већа у групи са азатиоприном (медијана 25, док је у групи са микофенолатом била 14). Бубрежна функција је била статистички значајно боља у групи са азатиоприном, односно креатинин је био нижи ($82 \mu\text{mol/L}$ према $114 \mu\text{mol/L}$), а ЈГФ већа (80 ml/min према 56 ml/min) него у групи са микофенолатом. Вредности осталих параметара се нису значајно разликовале.

Табела 23. Лабораторијски налази након годину дана од започињања терапије

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | p вредност* |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| | Медијана (IQR) | | |
| Седиментација (mm/h) | 14 (7,00-23,00) | 25 (14,00-38,00) | p=0,007 |
| Ц-реактивни протеин (mg/L) | 3,5 (2,60-5,08) | 3,2 (1,57-3,20) | p=0,310 |
| Хемоглобин (g/L) | 140 (122,00-151,00) | 140 (131,00-142,00) | p=0,628 |
| Креатинин ($\mu\text{mol/L}$) | 114 (89,50-128,00) | 82 (74,00-98,00) | p=0,007 |

| | | | |
|-------------------------------|-------------------|------------------|---------|
| ЈГФ (<i>ml/min</i>) | 56 (51,50-63,00) | 80 (60,00-91,00) | p=0,009 |
| Гликемија (<i>mmol/L</i>) | 4,9 (4,45-5,90) | 4,8 (4,40-5,40) | p=0,595 |
| Калијум (<i>mmol/L</i>) | 4,5 (4,23-4,50) | 4,4 (4,20-4,60) | p=0,851 |
| Уреа (<i>mmol/L</i>) | 7,2 (5,84-7,60) | 6,5 (5,60-7,50) | p=0,519 |
| Леукоцити ($\times 10^9/L$) | 8,97 (7,95-10,60) | 7,8 (7,30-9,30) | p=0,134 |

*- Mann-Whitney test; IQR- интерквартални распон (25-75. перцентил); ЈГФ – јачина гломерулске филтрације

Две године након започињања терапије ниво креатинина и леукоцита је био статистички значајно већи у групи са микофенолатом (Табела 24). Медијана вредности креатинина у групи са микофенолатом износила је $103 \mu\text{mol/L}$, наспрам $89 \mu\text{mol/L}$ у групи са азатиоприном. Ово је пратила и нижа ЈГФ у микофенолат групи (58 ml/min у поређењу са 79 ml/min), али разлика није достигла статистичку значајност. Регистрована значајна разлика у броју леукоцита, није била праћена разликом у медијанама седиментације и Ц-реактивног протеина, иако је медијана вредности седиментације у групи са микофенолатом била нешто већа него након годину дана трајања терапије, могуће као последица релапса који је настао након 2 године од почетка праћења код једног пацијента у овој групи.

Табела 24. Лабораторијски налази након две године од започињања терапије

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | p вредност* |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| | Медијана (IQR) | | |
| Седиментација (<i>mm/h</i>) | 16 (12,00-36,00) | 25 (16,00-35,00) | p=0,344 |
| Ц-реактивни протеин (<i>mg/L</i>) | 3,2 (2,25-7,93) | 3,1 (2,50-5,00) | p=0,695 |
| Хемоглобин (<i>g/L</i>) | 141 (132,50-153,50) | 138 (128,00-148,00) | p=0,406 |

| | | | |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------|---------|
| Креатинин ($\mu\text{mol/L}$) | 103 (91,00-131,50) | 89 (80,00-105,00) | p=0,029 |
| ЈГФ (ml/min) | 58 (47,00-69,50) | 79 (55,00-92,00) | p=0,056 |
| Гликемија (mmol/L) | 5,4 (4,75-6,30) | 5,1 (4,80-5,60) | p=0,475 |
| Калијум (mmol/L) | 4,4 (4,25-4,60) | 4,3 (4,20-4,60) | p=0,626 |
| Уреа (mmol/L) | 6,7 (5,60-7,35) | 5,6 (5,20-6,30) | p=0,072 |
| Леукоцити ($\times 10^9/\text{L}$) | 10,1 (8,60-11,05) | 8,7 (6,70-9,10) | p=0,021 |

*- Mann-Whitney test; IQR- интерквартални распон (25-75. перцентил); ЈГФ – јачина гломерулске филтрације

Након четири године трајања терапије нађена је статистички значајна разлика између група у нивоу Ц-реактивног протеина који је био нижи у групи са азатиоприном, као и креатинина чија је медијана вредности износила $86 \mu\text{mol/L}$ (Табела 25). ЈГФ је такође била боља у овој групи 80 ml/min у поређењу са 60 ml/min у групи са микофенолатом, али разлика није била статистички значајна. Медијане вредности гликемије се током четворогодишњег периода у обе групе нису погоршавале, имајући у виду да оба протокола укључују и кортикостероиде.

Табела 25. Лабораторијски налази четири године од започињања терапије

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | p вредност* |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| | Медијана (IQR) | | |
| Седиментација (mm/h) | 12 (10,00-22,00) | 20 (20,00-29,00) | p=0,080 |
| Ц-реактивни протеин (mg/L) | 4,78 (2,83-8,75) | 3,1 (1,47-4,50) | p=0,041 |
| Хемоглобин (g/L) | 146 (125,50-155,00) | 137 (125,00-150,00) | p=0,628 |
| Креатинин ($\mu\text{mol/L}$) | 92 (86,50-140,00) | 86 (80,00-92,00) | p=0,050 |

| | | | |
|-------------------------------|------------------|------------------|---------|
| ЈГФ (<i>ml/min</i>) | 60 (48,00-78,50) | 80 (64,00-84,00) | p=0,065 |
| Гликемија (<i>mmol/L</i>) | 5,3 (4,15-6,00) | 4,8 (4,50-6,00) | p=0,817 |
| Калијум (<i>mmol/L</i>) | 4,5 (4,25-4,95) | 4,4 (4,30-4,50) | p=0,146 |
| Уреа (<i>mmol/L</i>) | 7,3 (5,40-8,00) | 5,7 (5,00-7,10) | p=0,123 |
| Леукоцити ($\times 10^9/L$) | 8,5 (7,50-9,81) | 8,5 (7,50-9,00) | p=0,945 |

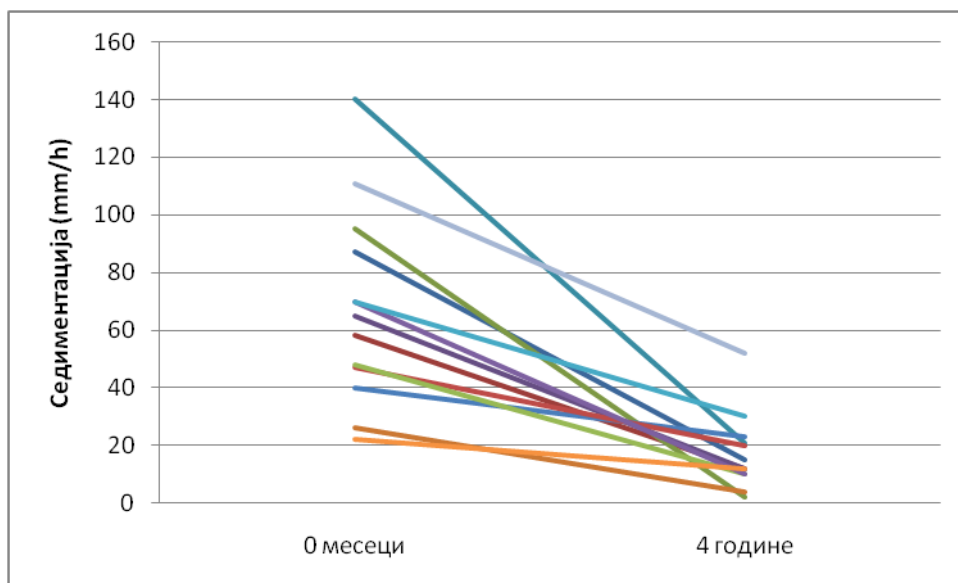
*- Mann-Whitney test; IQR- интерквартални распон (25-75. перцентил); ЈГФ – јачина гломерулске филтрације

4.8.1 Вредност седиментације и Ц-реактивног протеина током терапије

Ако погледамо вредности седиментације и Ц-реактивног протеина на почетку и на крају оба терапијска протокола, видимо да се оба параметра значајно смањују (Графикони 1-4).

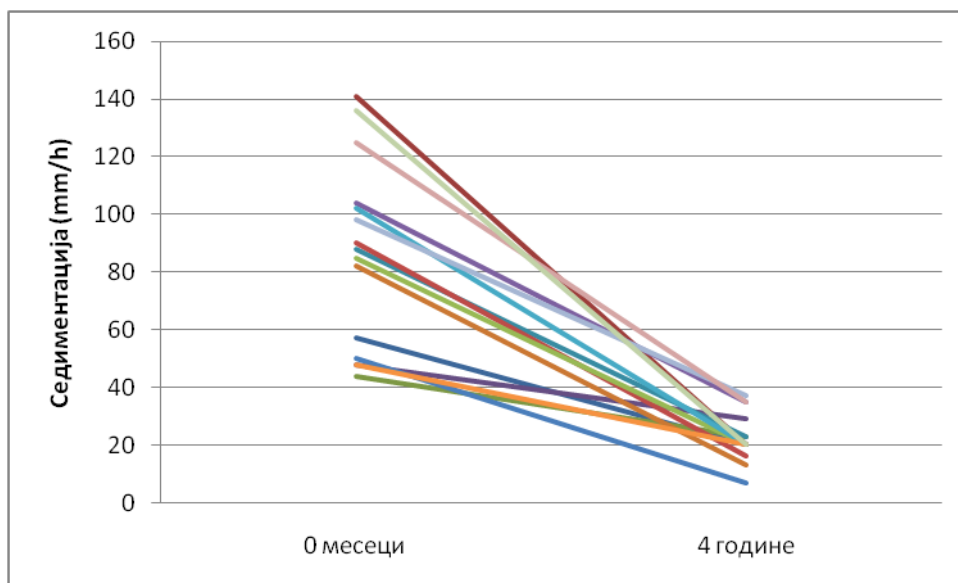
У првој групи, са микофенолатом, један пацијент (7,7%) није имао повишену седиментацију на почетку терапије, док је код осталих 12 пацијената (92,3%) она била повишена у опсегу од најмање 22 *mm/h* до 140 *mm/h*. На крају четворогодишње терапије, седиментација се нормализује код 11 пацијената (84,6%), док код 2 (15,4%) пацијента није регистрована нормализација. Од ова два пацијента, код првог постоји пад вредности седиментације са 70 *mm/h* на 30 *mm/h*, али не и њена нормализација што би се могло објаснити значајним степеном оштећења бубрежне функције на уласку у студију који је остао практично на истом нивоу (ЈГФ на почетку 16 *ml/min* и на крају периода 18 *ml/min*). Код другог пацијента је дошло до поновног пораста седиментације на 52 *mm/h*, што је коинцидирало са релапсом болести у који је овај пацијент ушао на крају периода праћења (Графикон 1.).

Графикон 1. Смањење вредности седиментације након 4 године у групи са микофенолатом



У групи са азатиоприном седиментација је била повишена код свих 15 пацијената на укључењу у студију, а нормализује се код 13 (86,7%). Као што се може видети из Графикона 2. - два пацијента која нису нормализовала седиментацију на крају периода су такође имали пад вредности са 44 *mm/h* на 37 *mm/h* и са 104 *mm/h* на 35 *mm/h*. Оба су на почетку студије имали од раније хроничну бубрежну инсуфицијенцију која се није погоршала до краја испитиваног периода (ЈГФ код првог 50 - 55 *ml/min*; код другог 11 - 20 *ml/min*).

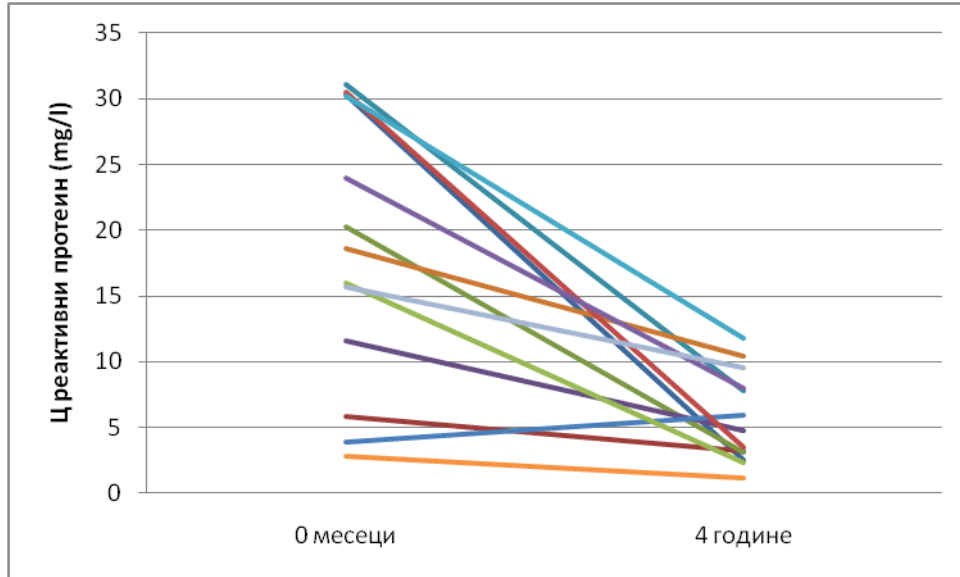
Графикон 2. Смањење вредности седиментације након 4 године у групи са азатиоприном



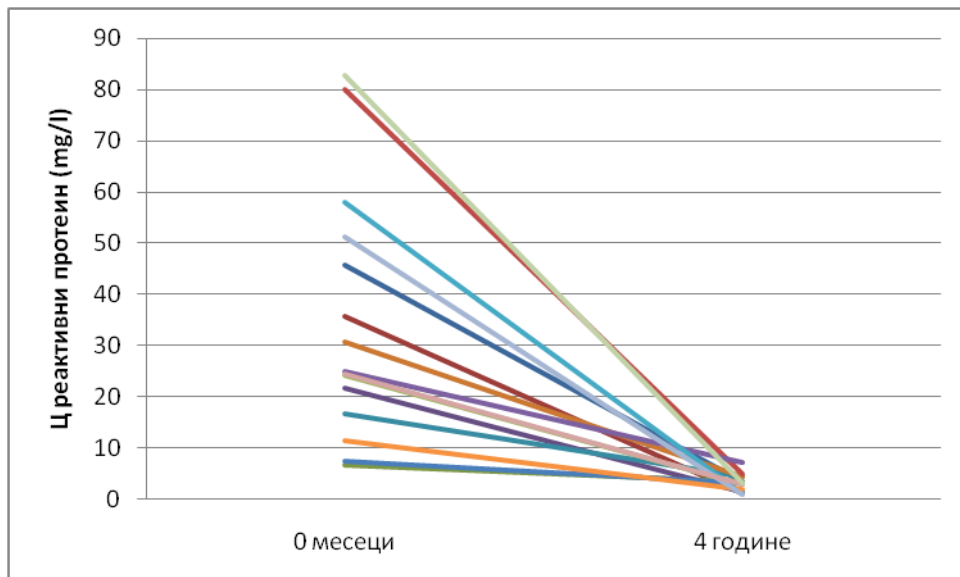
Што се тиче вредности Ц-реактивног протеина, 7 пацијената (53,8%) из прве групе је нормализовало, односно значајно смањило вредност (*near normalization*, смањење на мање од 30% базалне вредности), док је 6 пацијената (46,2%) имало вредности изнад нормале (Графикон 3.) Ипак, и код њих је дошло до значајног смањивања вредности овог параметра у поређењу са почетком испитиваног периода (показано касније у тексту)

У групи са азатиоприном свих 15 пацијената (100%) је на крају четворогодишњег периода имало нормализоване или значајно смањене (*near normalization*, смањење на мање од 30% базалне вредности) вредности Ц реактивног протеина (Графикон 4.)

Графикон 3. Смањење вредности Ц-реактивног протеина након 4 године у групи са микофенолатом



Графикон 4. Смањење вредности Ц-реактивног протеина након 4 године у групи са азатиоприном

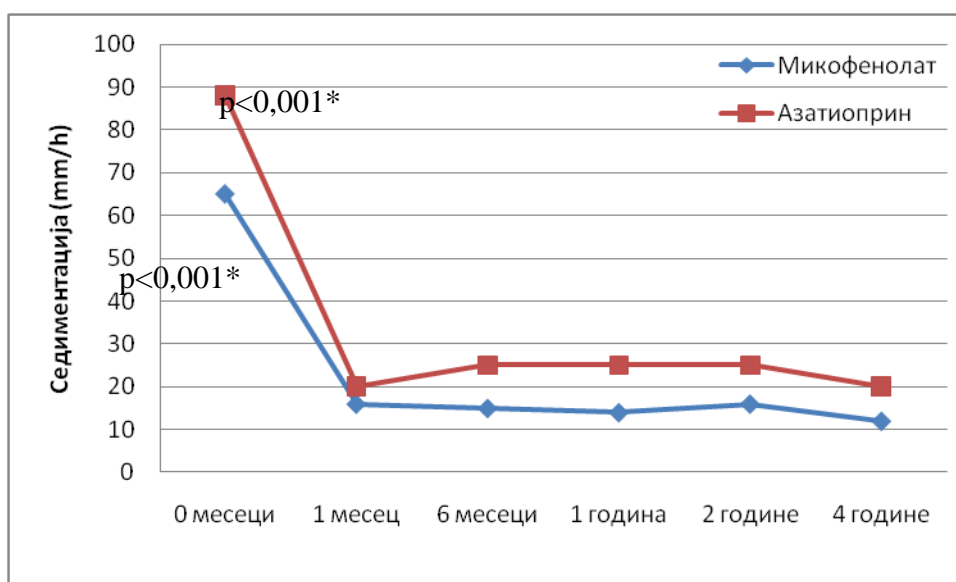


У циљу испитивања ефикасности оба терапијска протокола, посматране су промене вредности кључних лабораторијских показатеља: седиментације, Ц-реактивног протеина, креатинина и ЈГФ, током лечења.

Ако сагледамо кретање ова четири показатеља од момента започињања терапије, онда видимо да су код оба терапијска протокола добијени значајни клинички резултати (Графикони 5-8). Код сва четири параметара је дошло до значајних промена након увођења терапије, односно до значајног побољшања ових показатеља (Kruskal Wallis test; $p < 0,05$), и то већ након месец дана терапије.

На Графикону 5. видимо да у обе групе постоји пад вредности седиментације еритроцита већ након првих месец дана терапије: у групи са микофенолатом седиментација пада са 65 mm/h на 16 mm/h , док је у групи са азатиоприном смањење са 88 mm/h на 20 mm/h , што је достигло високу статистичку значајност ($p < 0,001$). Такође, и у осталим периодима праћења, смањење вредности седиментације је у обе групе статистички значајно, тако да је на крају 4 године у првој групи медијана вредности на 12 mm/h а у другој на 20 mm/h . Између самих група на крају четворогодишње терапије, међутим, нема значајне разлике у вредностима овог параметра (раније приказано у Табели 25.)

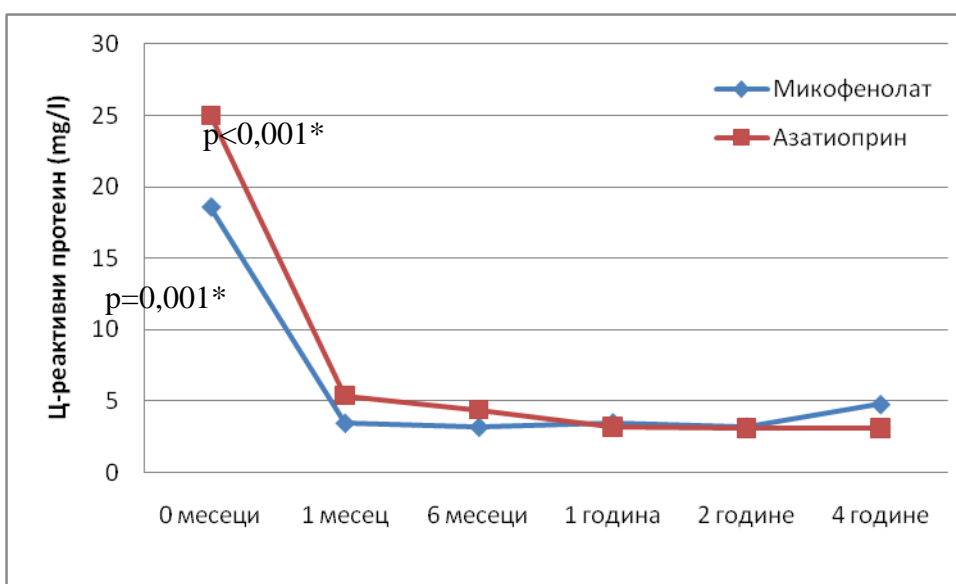
Графикон 5. Седиментација током периода праћења (приказане су медијане)



*- Kruskal Wallis test

Ако погледамо кретање Ц-реактивног протеина видимо да код оба терапијска протокола долази до статистички високо значајног пада вредности овог параметра већ после месец дана терапије: у микофенолат – групи са $18,6 \text{ mg/L}$ на $3,47 \text{ mg/L}$, а у азатиоприн – групи са 25 mg/L на $5,4 \text{ mg/L}$ ($p < 0,001$) (Графикон 6). Значајан пад вредности у односу на почетак лечења показан је и у свим испитиваним периодима. На крају периода, између самих протокола, добијена је значајна разлика у вредности Ц-реактивног протеина, наиме он је био мањи у азатиоприн – групи (Табела 25).

Графикон 6. Ц-реактивни протеин током периода праћења (приказане су медијане)

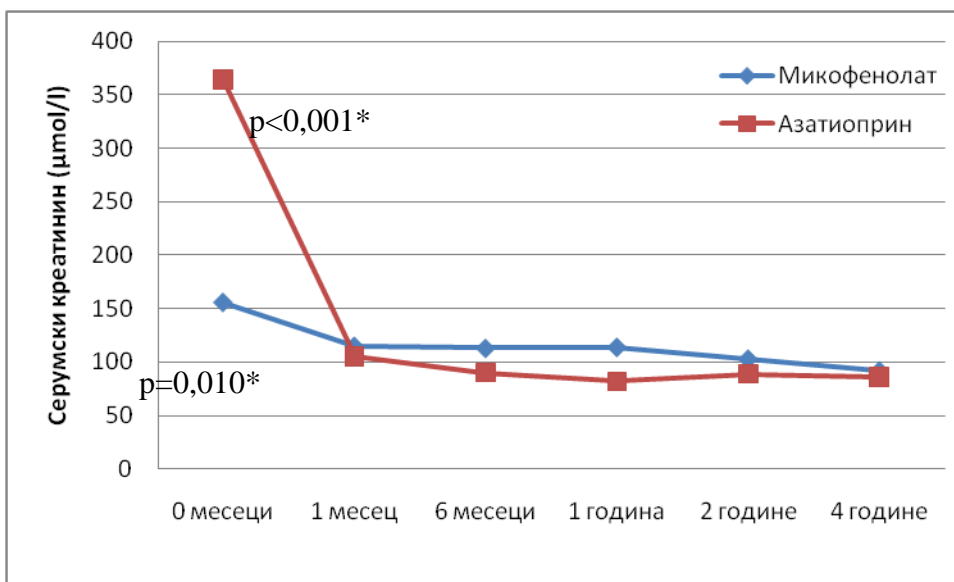


*- Kruskal Wallis test

Графикони 7. и 8. показују побољшање бубрежне функције применом оба терапијска протокола. Серумски креатинин у обе групе се значајно смањује већ после првих месец дана терапије, што одговара такође значајном повећању ЈГФ. У микофенолат – групи се види да се после месец дана вредност креатинина смањује са $156 \mu\text{mol/L}$ на $115 \mu\text{mol/L}$ ($p = 0,010$) док се ЈГФ побољшава са 36 ml/min на 54 ml/min ($p = 0,014$). У азатиоприн групи иницијална вредност креатинина је већа него у микофенолат групи, и значајно се смањује након месец дана са $364 \mu\text{mol/L}$ на 105

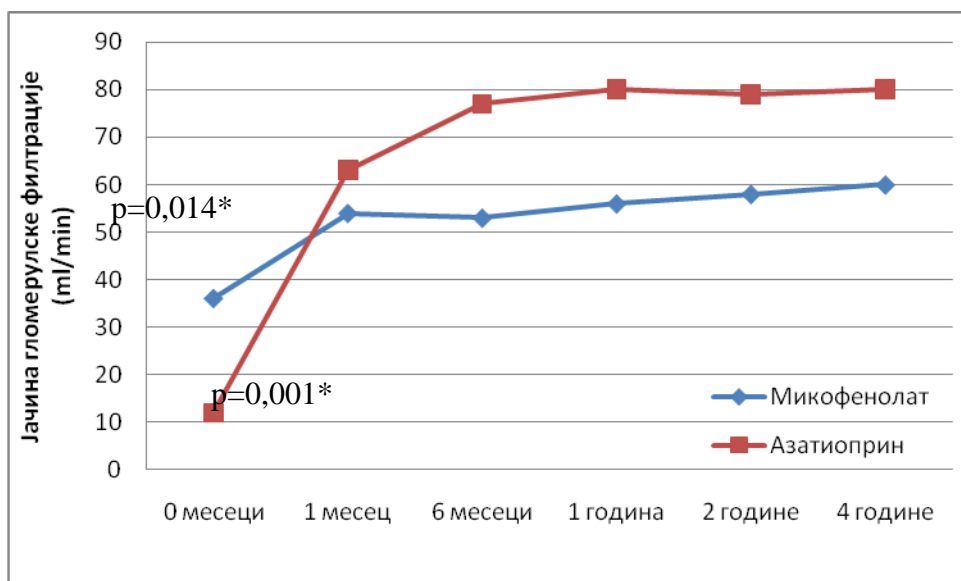
$\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$), што прати повећање ЈГФ са 12 ml/min на 63 ml/min ($p = 0,001$). На крају четворогодишњег периода региструје се даље побољшање ових параметара које такође достиже статистичку значајност у односу на почетак терапије: у микофенолат групи серумски креатинин је у паду до $92 \mu\text{mol/L}$, а ЈГФ у порасту до 60 ml/min , док је у азатиоприн групи креатинин $86 \mu\text{mol/L}$, а ЈГФ 80 ml/min . Када се пореде ова два протокола међусобно, на крају испитиваног периода вредност серумског креатинина је статистички значајно мања у азатиоприн групи. ЈГФ је била већа у овој групи, односно бубрежна функција боља, али то није достигло статистичку значајност (раније приказано у Табели 25.)

Графикон 7. Серумски креатинин током периода праћења (приказане су медијане)



*- Kruskal Wallis test

Графикон 8. Јачина гломерулске филтрације током периода праћења (приказане су медијане)



*- Kruskal Wallis test

4.10. Проширеност фиброзног ткива током периода праћења

Анализирали смо степен проширености ретроперитонеалног фиброзног ткива у моменту започињања терапије, добијеног МСЦТ/МР прегледом абдомена према критеријуму *Scheel*-а и сарадника (102). Највећи број пацијената у микофенолат групи имао је I+II+III степен – њих 7 (53,8%), док је у азатиоприн групи најчешће био присутан I+III степен – код 8 (53,3%). У односу на проширеност фиброзног ткива, није нађена значајна разлика између ове две групе пацијената (Табела 26).

Табела 26. Проширеност фиброзног ткива

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|----------------|---------------|--------------|-------------|
| Степен фиброзе | | | |

| | | | |
|-------------|--------------|-----------|---------|
| I+II+III | 7 (53,8%) | 5 (33,3%) | p=0,412 |
| I+III+IV | 12 2 (15,4%) | 1 (6,7%) | |
| I+III | 12 4 (30,8%) | 8 (53,3%) | |
| I+II+III+IV | 12 - | 1 (6,7%) | |

*- Chi square test

Такође није нађена статистички значајна разлика ни у односу на процентуално смањење дебљине фиброзног ткива током времена до краја периода праћења (Табела 27). Из приказане табеле се види да је у микофенолат групи ефекат бржи, односно већ након 6 месеци дебљина фиброзног ткива је мања за скоро 60% (57%, приказане су медијане) док је тај проценат мањи у азатиоприн групи – 35%, где се редукција фиброзног ткива за 60% постиже након годину дана терапије. На крају периода праћења медијана процентуалног смањења фиброзног ткива је била 100% код пацијената микофенолат групе, док је у азатиоприн групи била 80%. Иако разлика између група није достигла статистичку значајност, са клиничког аспекта је значајан брз ефекат микофенолата већ после 6 месеци као и чињеница да је 7 пацијената на овом протоколу након 4 године имало потпуно повлачење фиброзног ткива (100% редукције) док је код азатиоприн групе то постигнуто код 5 пацијената.

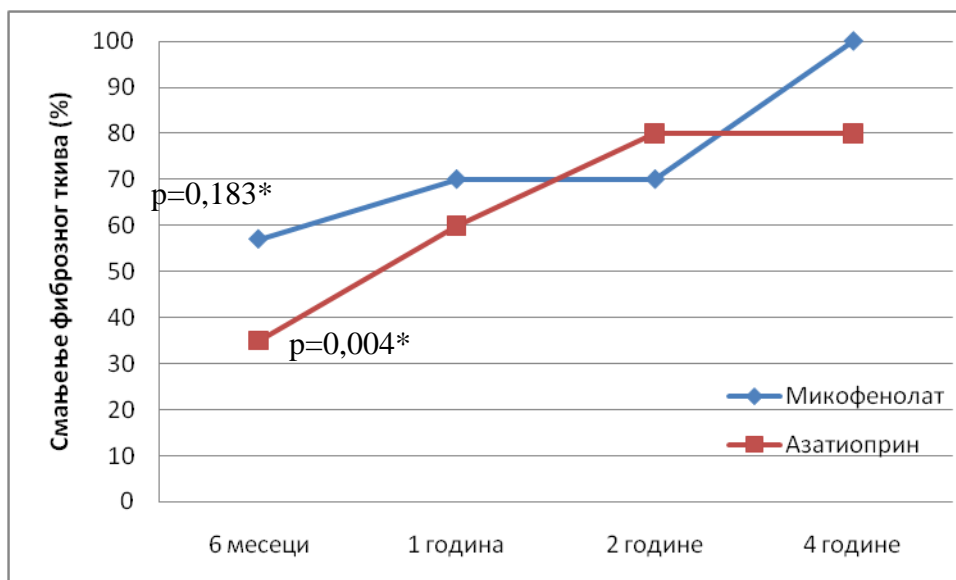
Табела 27. Процентуално смањење фиброзног ткива након уведене терапије

| Група са: | Микофенолатом | Азатиоприном | р вредност* |
|----------------|--------------------|-------------------|-------------|
| | Медијана (IQR) | | |
| Након 6 месеци | 57 (14,00-90,00) | 35 (20,00-50,00) | p=0,342 |
| Након 1 годину | 70 (60,00-100,00) | 60 (20,00-80,00) | p=0,192 |
| Након 2 године | 70 (60,00-100,00) | 80 (40,00-100,00) | p=0,405 |
| Након 4 године | 100 (52,00-100,00) | 80 (70,00-100,00) | p=0,717 |

*- Mann-Whitney test; IQR- интерквартални распон (25-75. перцентил)

На графикону 9 је приказан временски тренд смањења фиброзног ткива код ова два протокола лечења почев од шестог месеца до краја 4 године. У микофенолат групи ова разлика није била статистички значајна ($p=0,183$), док је у азатиоприн групи ова разлика значајна ($p=0,004$). Међутим када се погледа крај испитиваног периода, очигледна је боља медијана повлачења фиброзног ткива у микофенолат групи у односу на групу са азатиоприном.

Графикон 9. Процентуално смањење фиброзног ткива након започињања терапије (приказане су медијане)



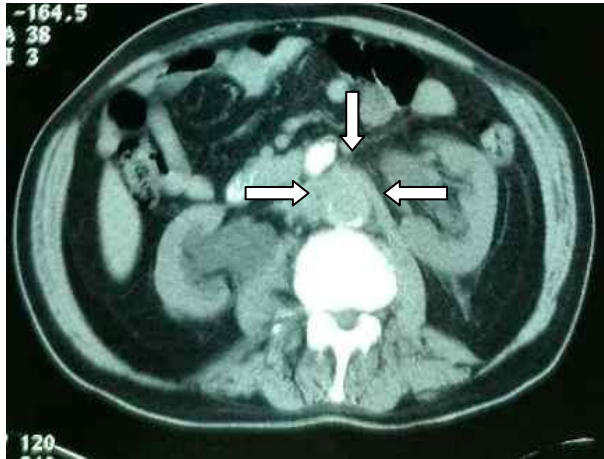
*- Kruskal Wallis test

Слика 6. приказује смањење дебљине фиброзног ткива на МСЦТ абдомена код пацијента из микофенолат групе у моменту започињања терапије, затим након 6 месеци терапије када је постигнута редукција фиброзног ткива за 60% и на крају терапијског протокола, након 48 месеци, где је степен редукције фиброзног ткива 100%

Слика 6. Смањење дебљине фиброзног ткива на МСЦТ абдомена: Класа I, II и III ретроперитонеалне фиброзе: А) у моменту започињања терапије, Б) након 6

месеци, Ц) након 48 месеци терапије. Стрелице показују фиброзни „муф“ око абдоминалне аорте

А)



В)



Ц)

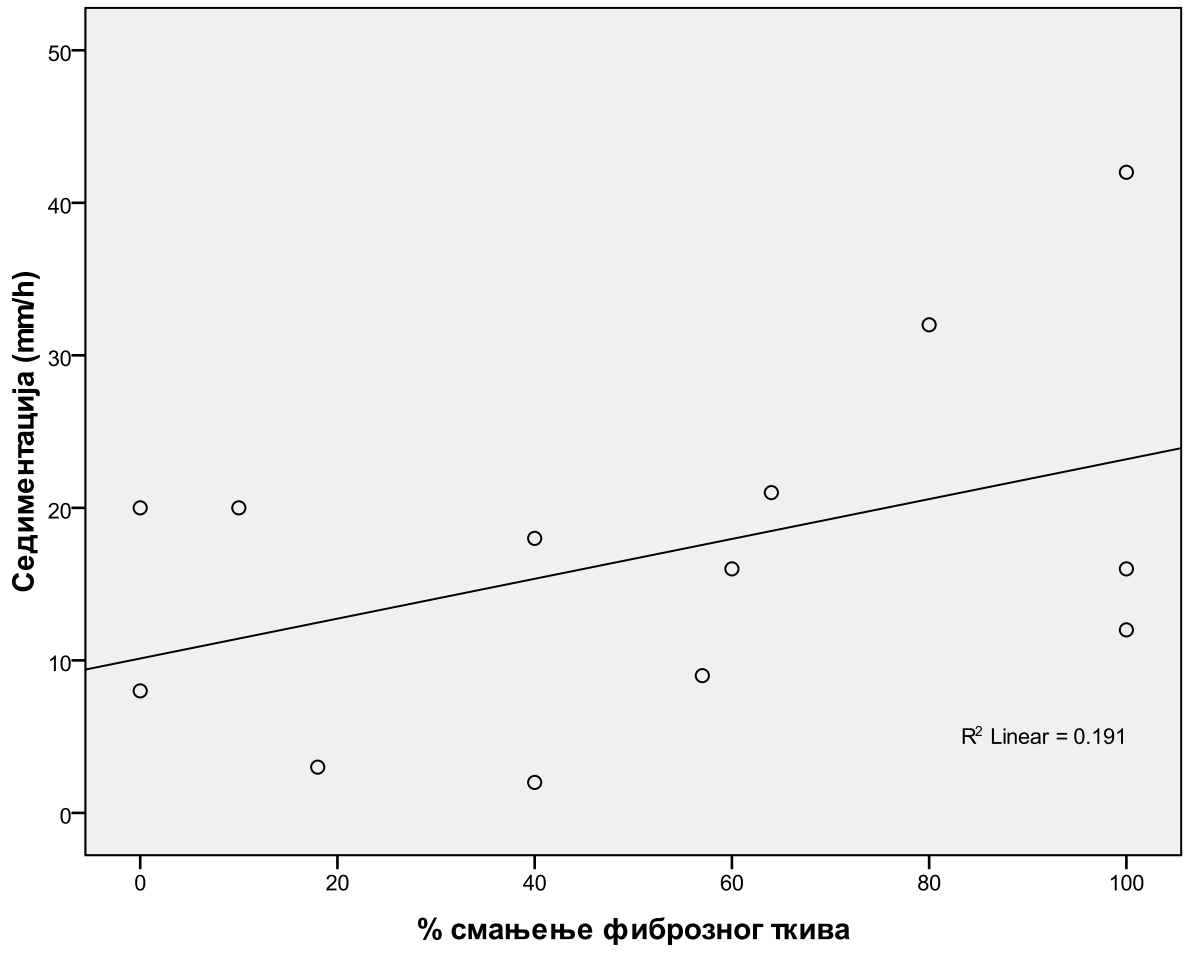


4.11. Повезаност лабораторијских и клиничких налаза

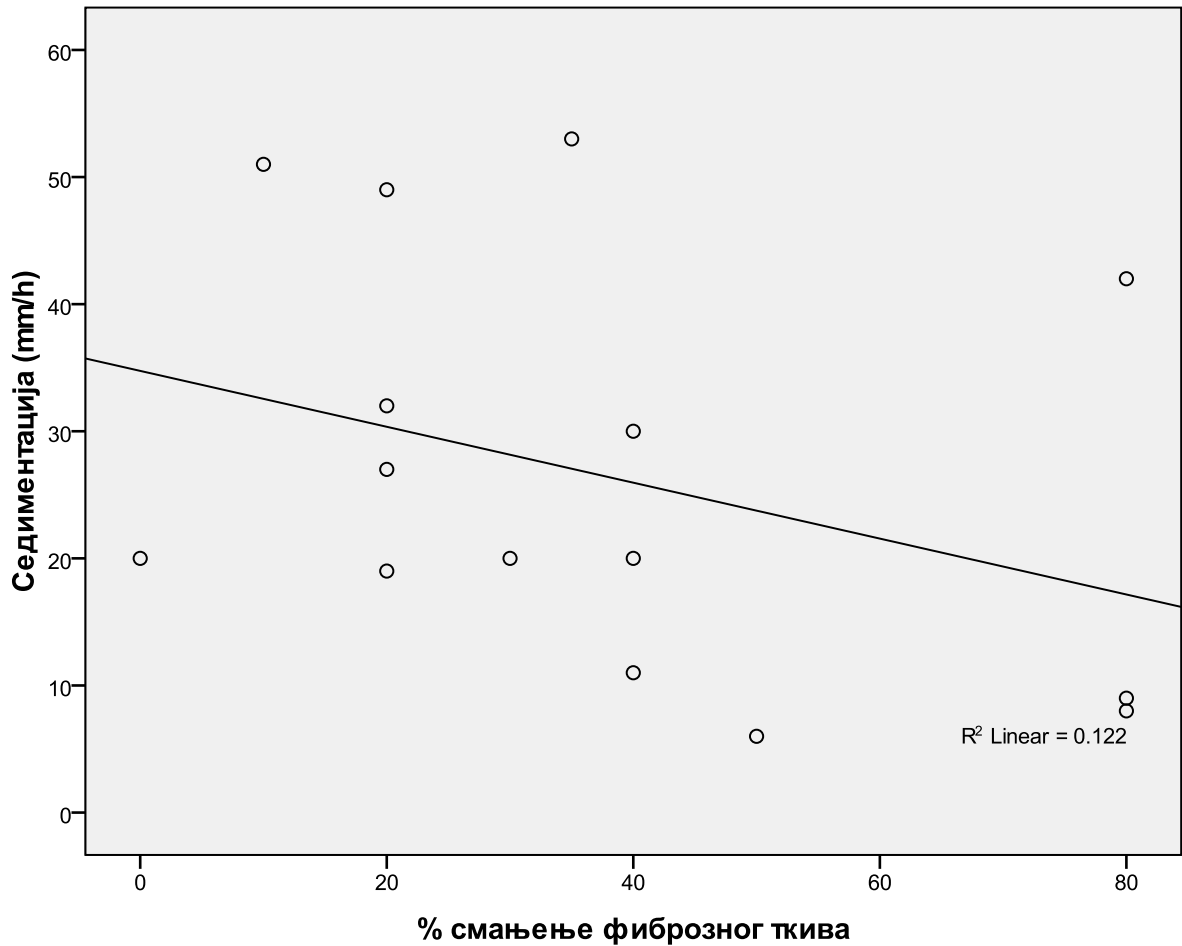
Имајући у виду претпоставку да смањење вредности реактаната акутне фазе, односно седиментације еритроцита и Ц-реактивног протеина, после месец дана терапије корелира са процентуалним смањењем дебљине фиброзног ткива након 6 месеци терапије, спровели смо регресиону анализу и корелацију ових параметара.

У групи са микофенолатом (Графикон 10) седиментација није показала значајну корелацију са процентуалним смањењем дебљине фиброзног ткива **након 6 месеци** терапије (Spearman's rho = 0,338; p=0,259), док је у групи са азатиоприном (Графикон 11) ова корелација потврђена и статистички значајна (Spearman's rho = -0,455; p=0,088) што указује да смањење вредности седиментације корелира са повећањем процента смањења дебљине фиброзног ткива (односно његовом редукцијом).

Графикон 10. Регресиона линија и корелација између седиментације након месец дана и процентуалног смањења фиброзног ткива након 6 месеци у групи са микофенолатом (Spearman's rho = 0,338; p=0,259)

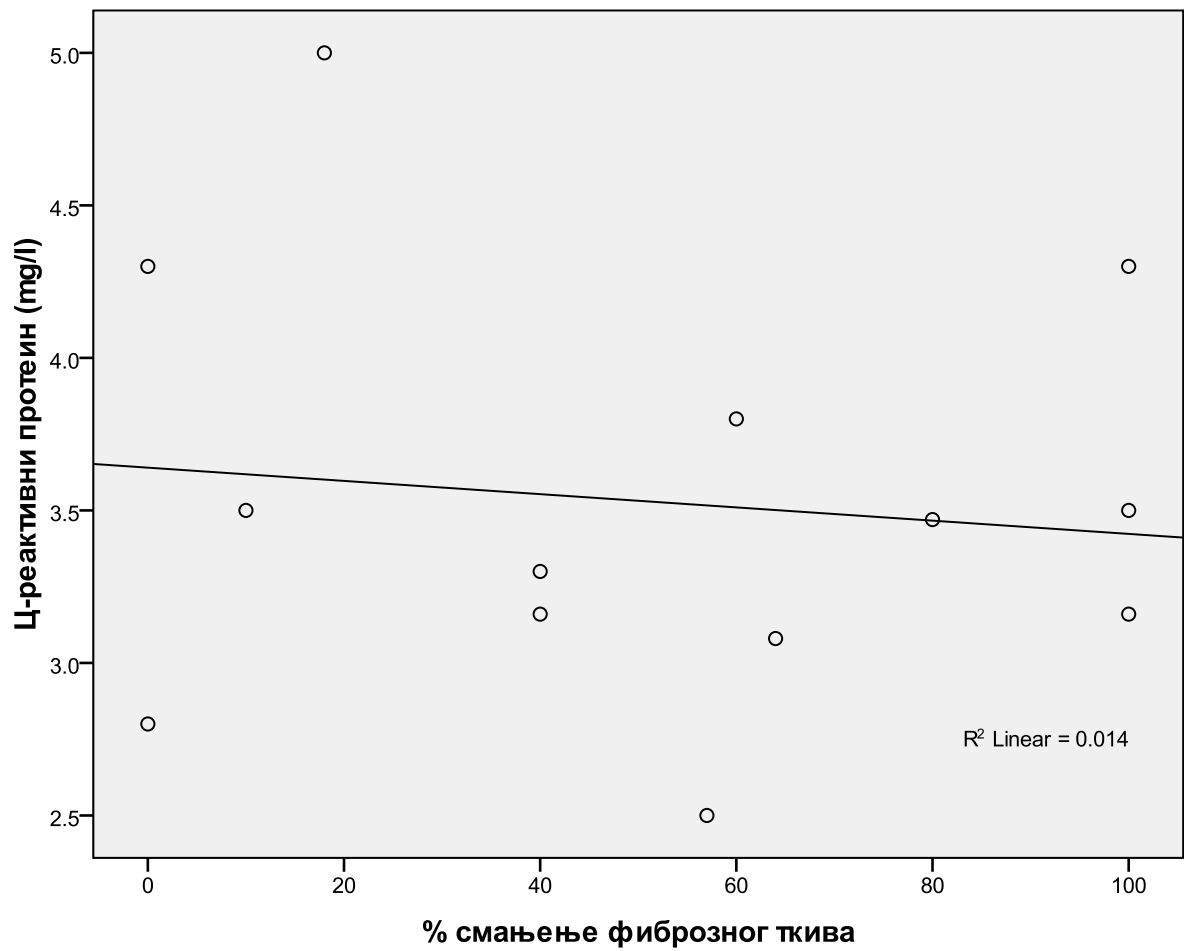


Графикон 11. Регресиона линија и корелација између седиментације након месец дана и процентуалног смањења фиброзног ткива након 6 месеци у групи са азатиоприном (Spearman's rho = -0,455; p=0,088)

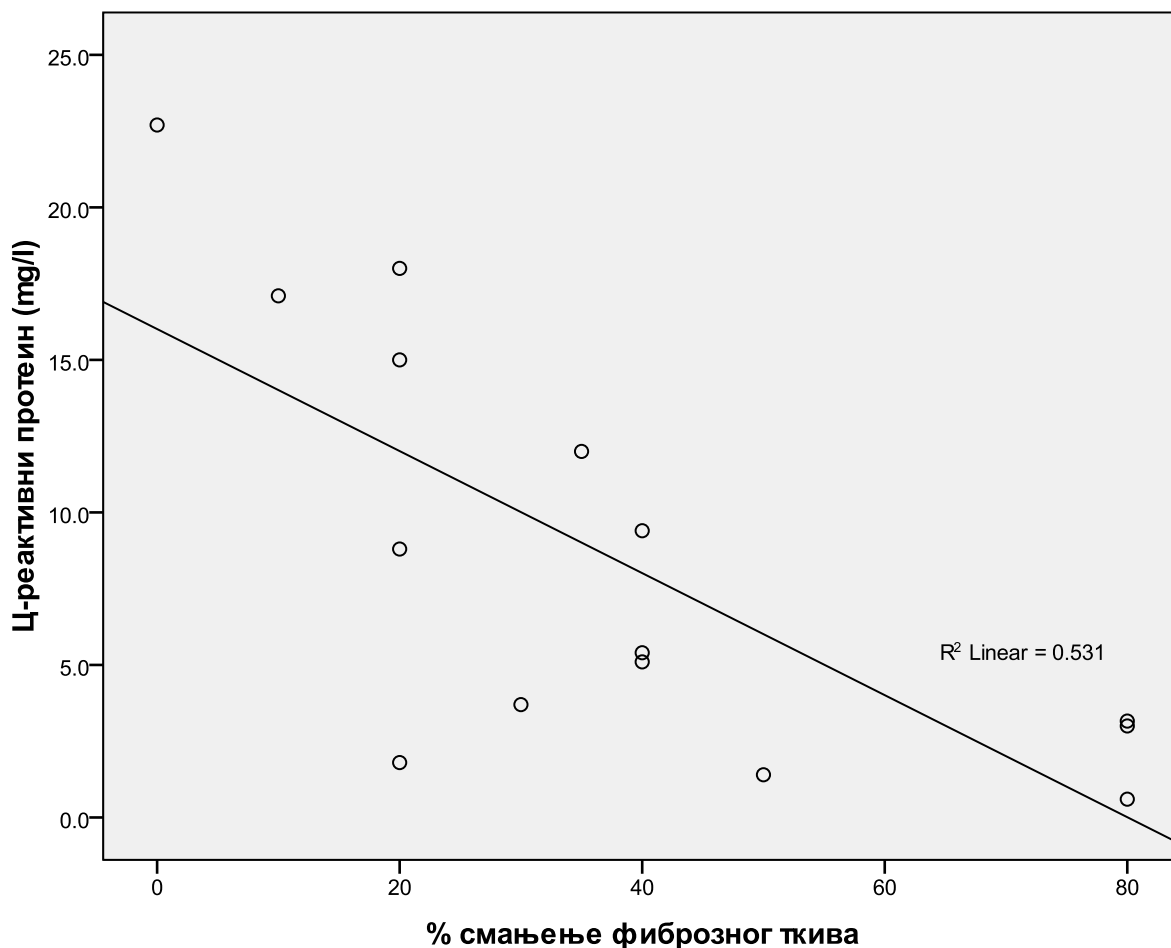


Ако анализирамо корелацију између смањења вредности Ц-реактивног протеина и процентуалног смањења фиброзног ткива **након 6 месеци** видимо да у обе групе постоји корелација, с тим да је она веома слаба у групи са микофенолатом (Графикон 12), док је у групи са азатиоприном веома јака (Spearman's rho = -0,741; p=0,002; Графикон 13).

Графикон 12. Регресиона линија и корелација између Ц-реактивног протеина након месец дана и процентуалног смањења фиброзног ткива након 6 месеци у групи са микофенолатом (Spearman's rho = -0,019; p=0,950)



Графикон 13. Регресиона линија и корелација између Ц-реактивног протеина након месец дана и процентуалног смањења фиброзног ткива након 6 месеци у групи са азатиоприном (Spearman's rho = -0,741; p=0,002)

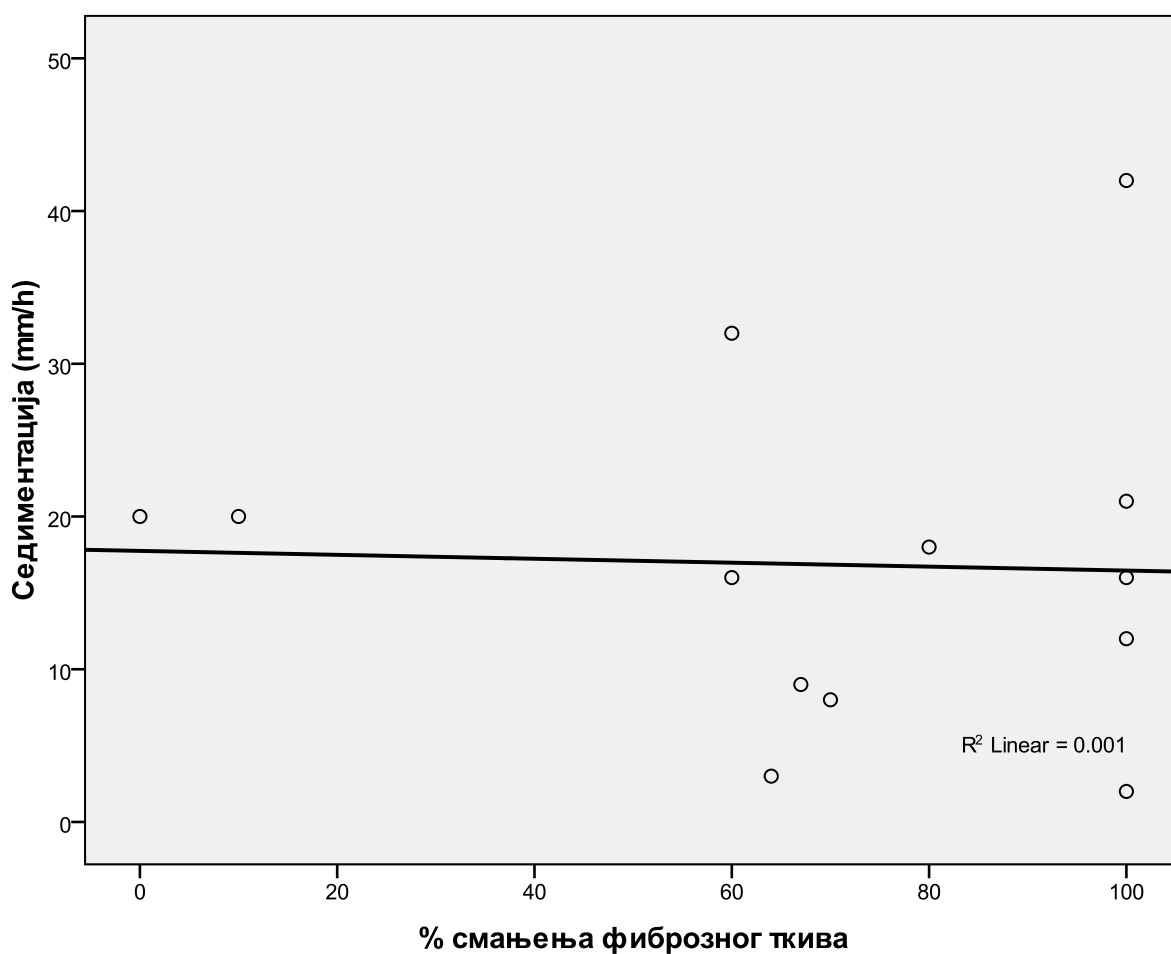


У групи са азатиоприном, дакле, смањење вредности оба параметра, и седиментације и Ц-реактивног протеина, после месец дана показује јаку корелацију са смањењем дебљине фиброзног ткива после 6 месеци терапије.

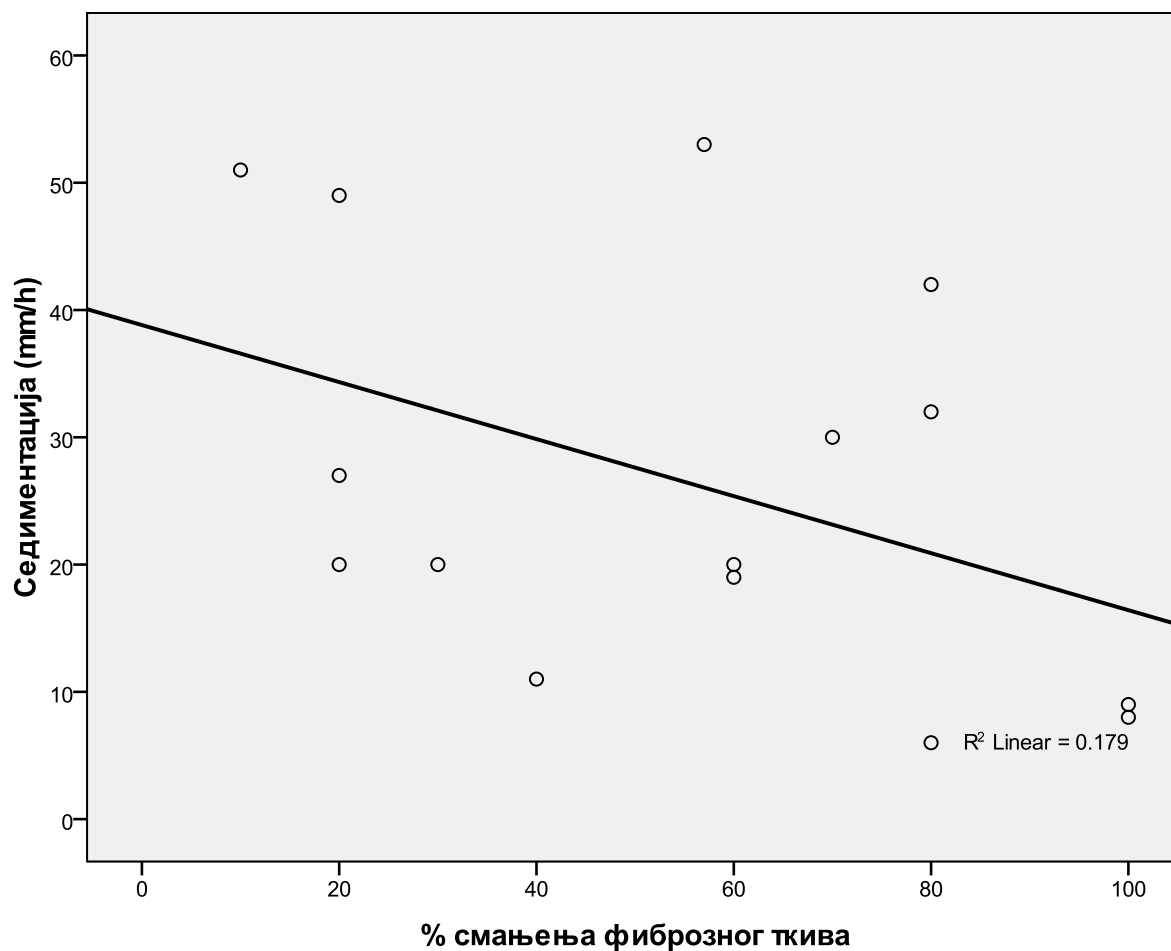
С обзиром да у групи са микофенолатом није добијена значајна корелација између седиментације еритроцита и Ц-реактивног протеина после месец дана терапије и процентуалног смањења дебљине фиброзног ткива након 6 месеци терапије, желели смо да испитамо да ли корелација постоји уколико се посматра процентуално смањење фиброзног ткива након годину дана терапије.

У групи са микофенолатом (Графикон 14) седиментација поново није показала значајну корелацију са процентуалним смањењем дебљине фиброзног ткива **након годину дана** терапије (Spearman's rho = -0,132; p=0,667), док је у групи са азатиоприном (Графикон 15) ова корелација потврђена и статистички значајна (Spearman's rho = -0,479; p=0,071) што указује да смањење вредности седиментације корелира са повећањем процента смањења дебљине фиброзног ткива (односно његовом редукцијом).

Графикон 14 . Регресиона линија и корелација између седиментације након месец дана и процентуалног смањења фиброзног ткива **након годину дана** у групи са микофенолат мофетилом (Spearman's rho = -0,132; p=0,667)

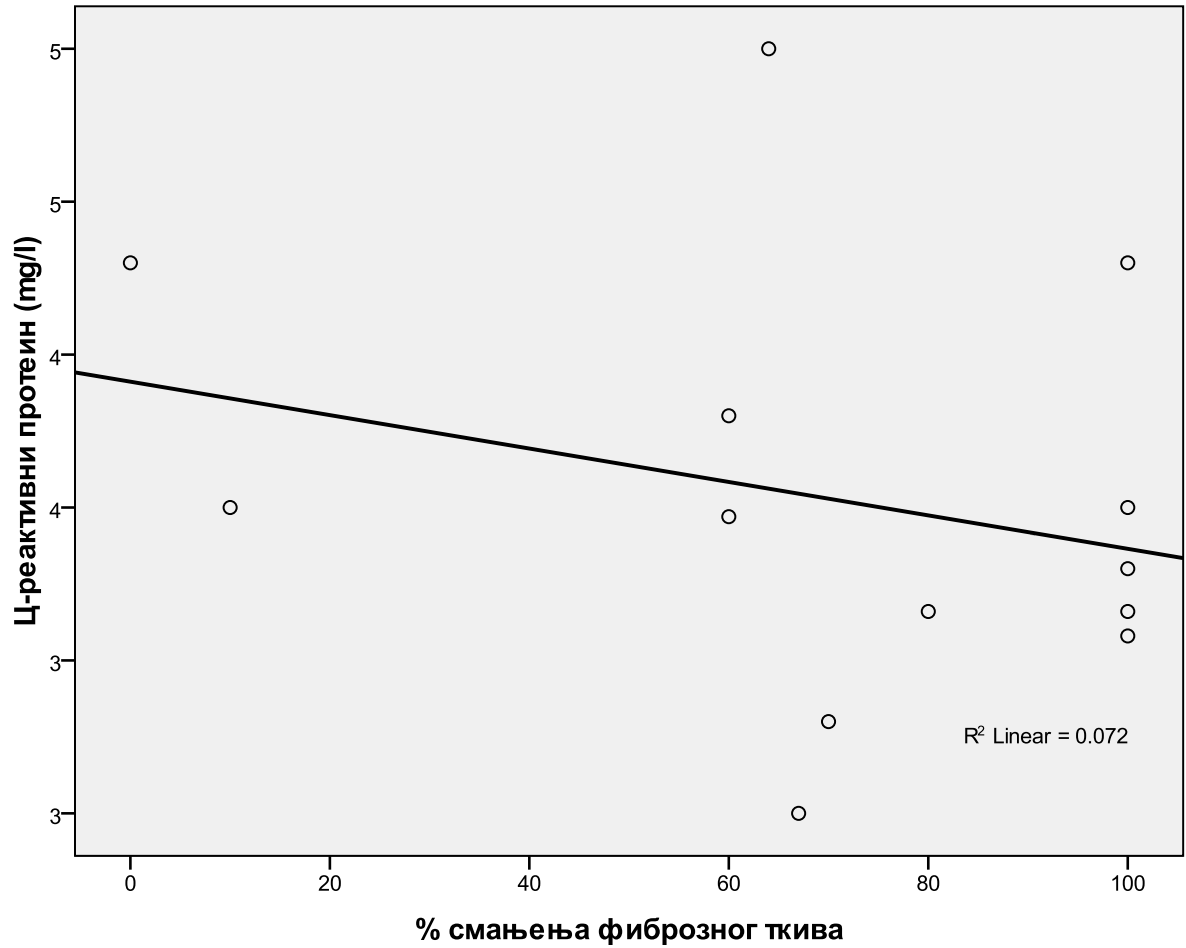


Графикон 15. Регресиона линија и корелација између седиментације након месец дана и процентуалног смањења фиброзног ткива након годину дана у групи са азатиоприном (Spearman's rho = -0,479; p=0,071)

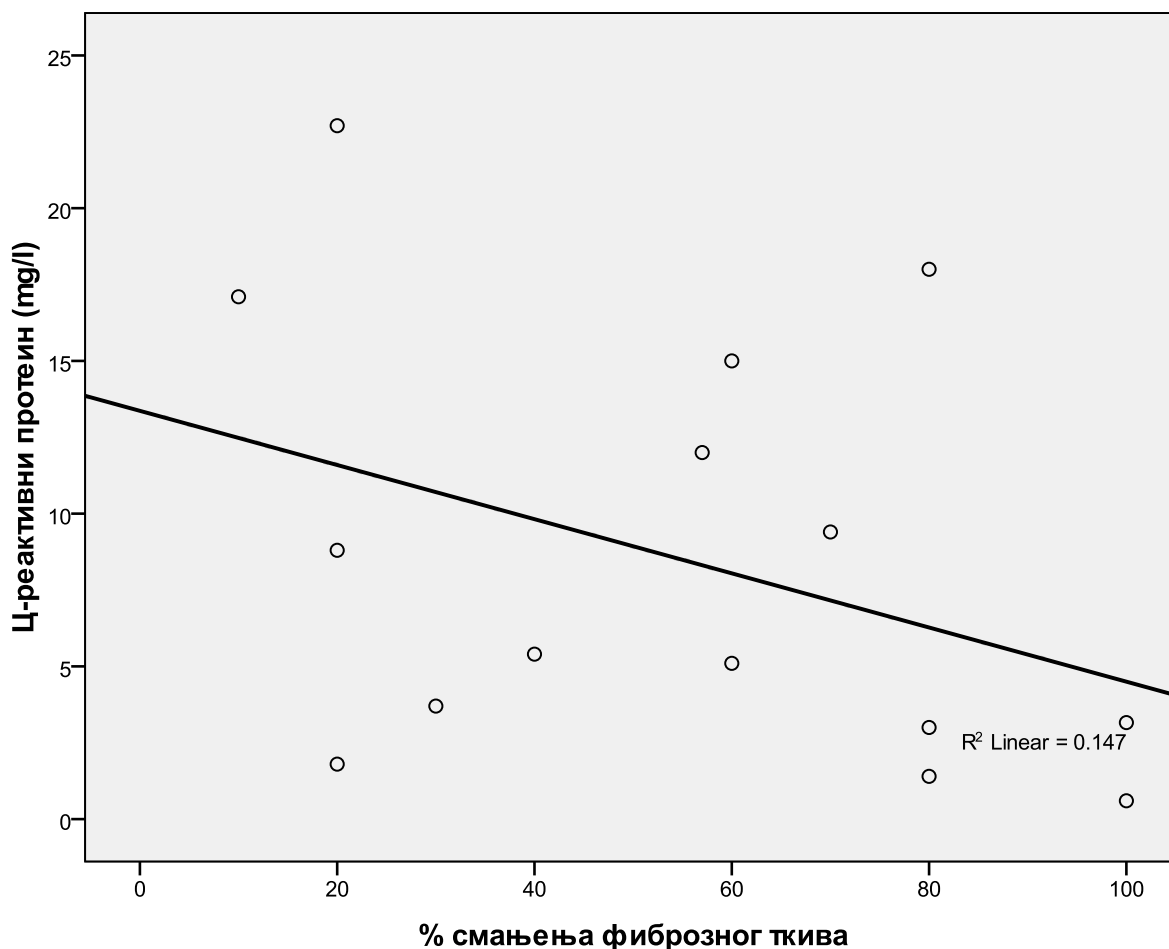


Ако се посматра вредности Ц-реактивног протеина након месец дана и процентуалног смањења фиброзног ткива након годину дана онда видимо да у обе групе постоји значајна корелација ових параметара: у микофенолат групи (Spearman's rho = -0,338; p=0,258; Графикон 16) и у азатиоприн групи (Spearman's rho = -0,441; p=0,099; Графикон 17)

Графикон 16 . Регресиона линија и корелација између Ц-реактивног протеина након месец дана и процентуалног смањења фиброзног ткива **након годину дана** у групи са микофенолат мофетилом (Spearman's rho = -0,338; p=0,258)

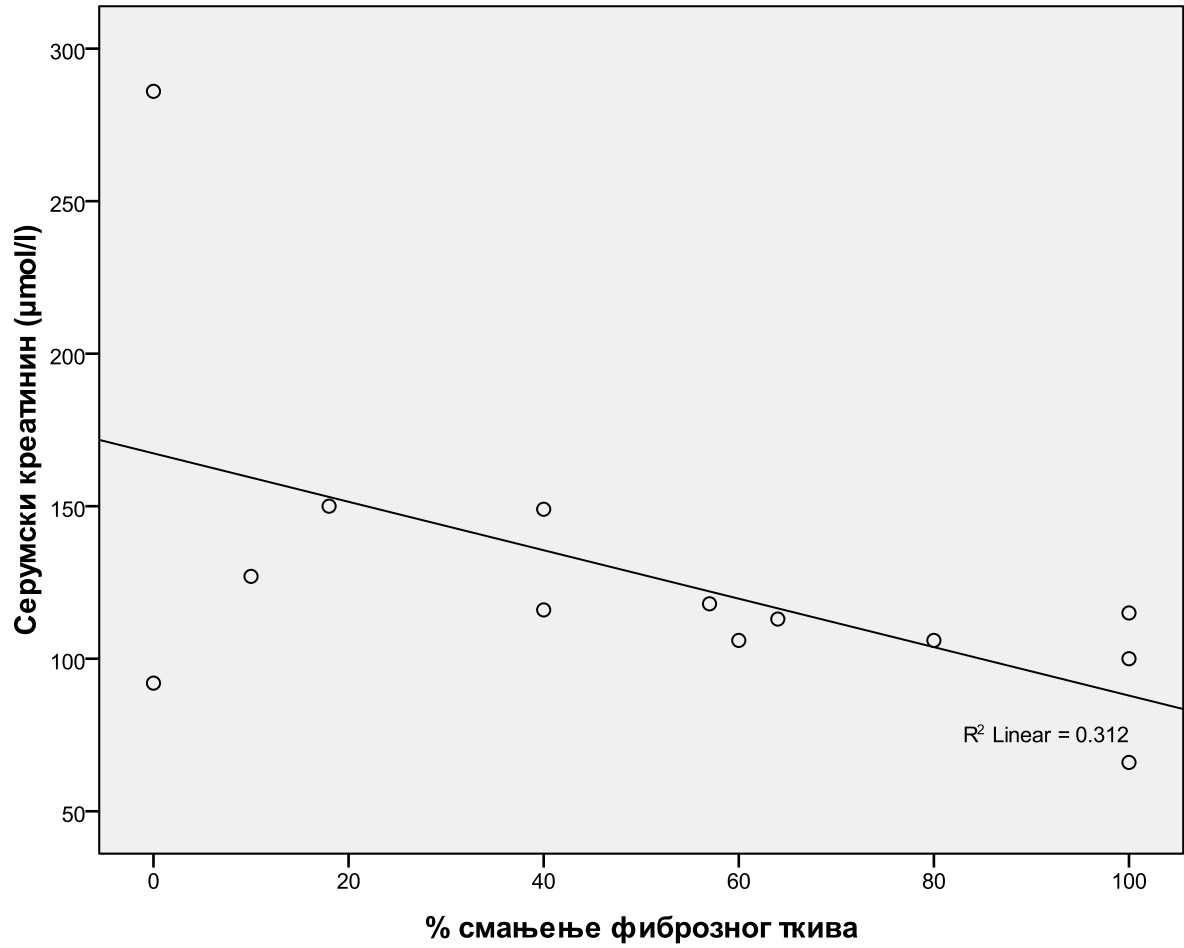


Графикон 17. Регресиона линија и корелација између Ц-реактивног протеина након месец дана и процентуалног смањења фиброзног ткива након годину дана у групи са азатиоприном (Spearman's rho = -0,441; p=0,099)

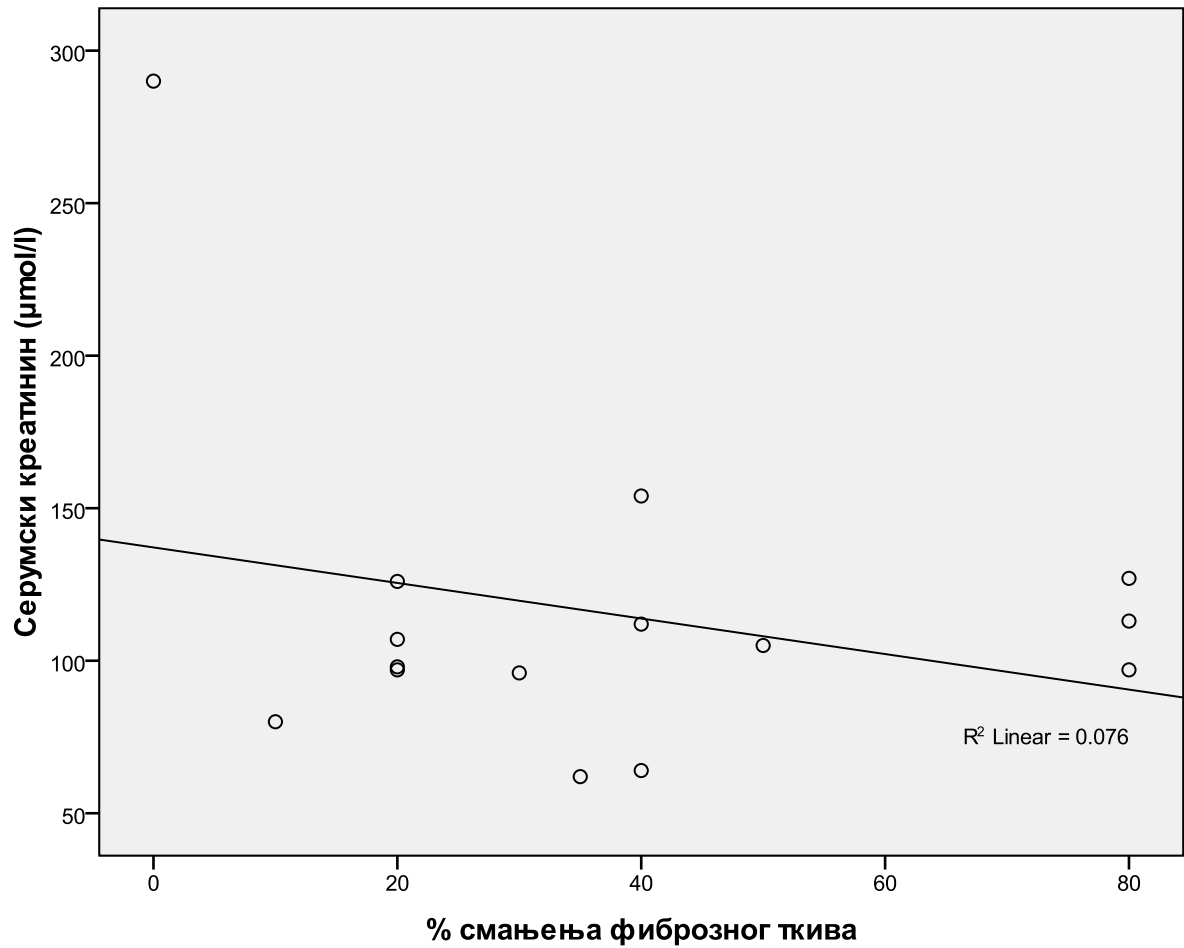


У циљу да проценимо да ли процентуално смањење дебљине фиброзног ткива корелира са побољшањем бубрежне функције остварене на оба терапијска протокола, урадили смо регресиону анализу и корелацију смањења вредности серумског креатинина и повећање ЈГФ након месец дана са редукцијом фиброзног ткива након шест месеци. С обзиром да након првих месец дана терапије имамо значајан пад у вредностима креатинина уз последични пораст ЈГФ, а да се први МСЦТ/МР преглед абдомена ради праћења ефекта терапије ради након 6 месеци, анализирали смо да ли ово рано побољшање бубрежне функције корелира са раним смањењем дебљине фиброзног ткива и упућује на постизање ремисије болести.

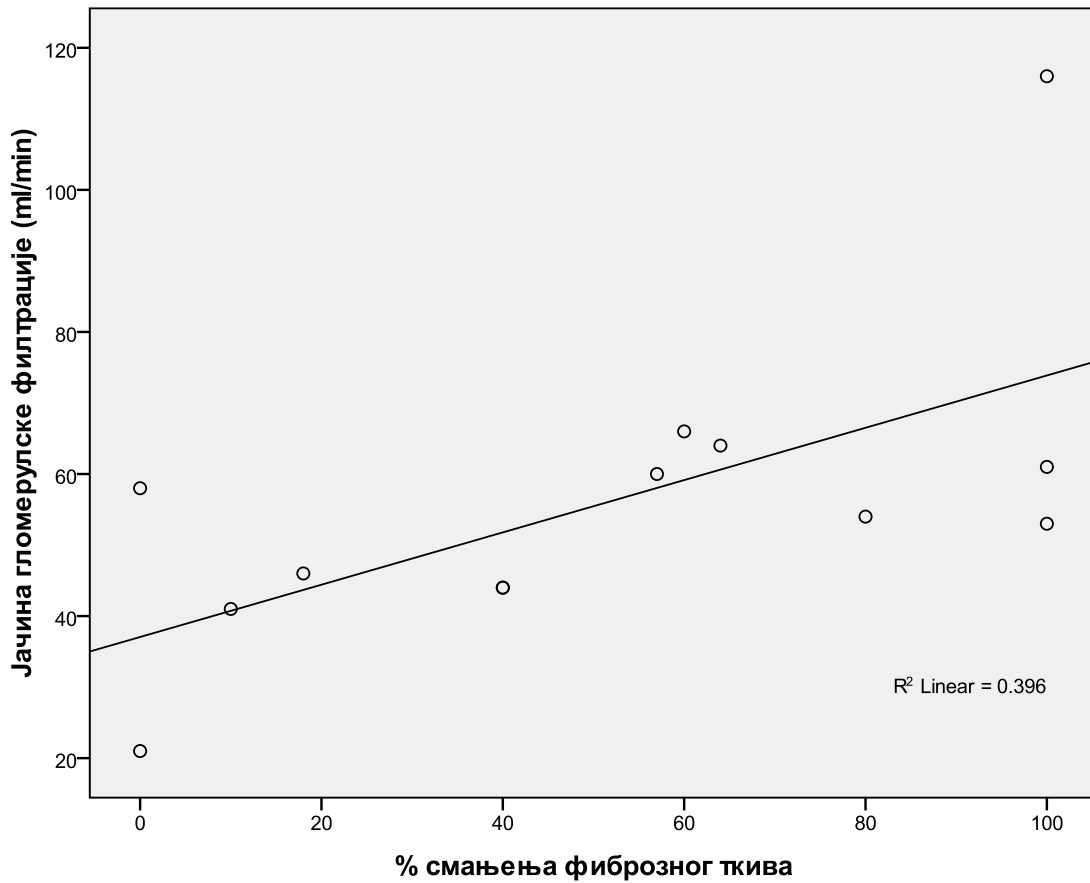
Графикон 18. Регресиона линија и корелација између серумског кренина након месец дана и процентуалног смањења фиброзног ткива након 6 месеци у групи са микофенолатом (Spearman's rho = -0,566; p=0,044)



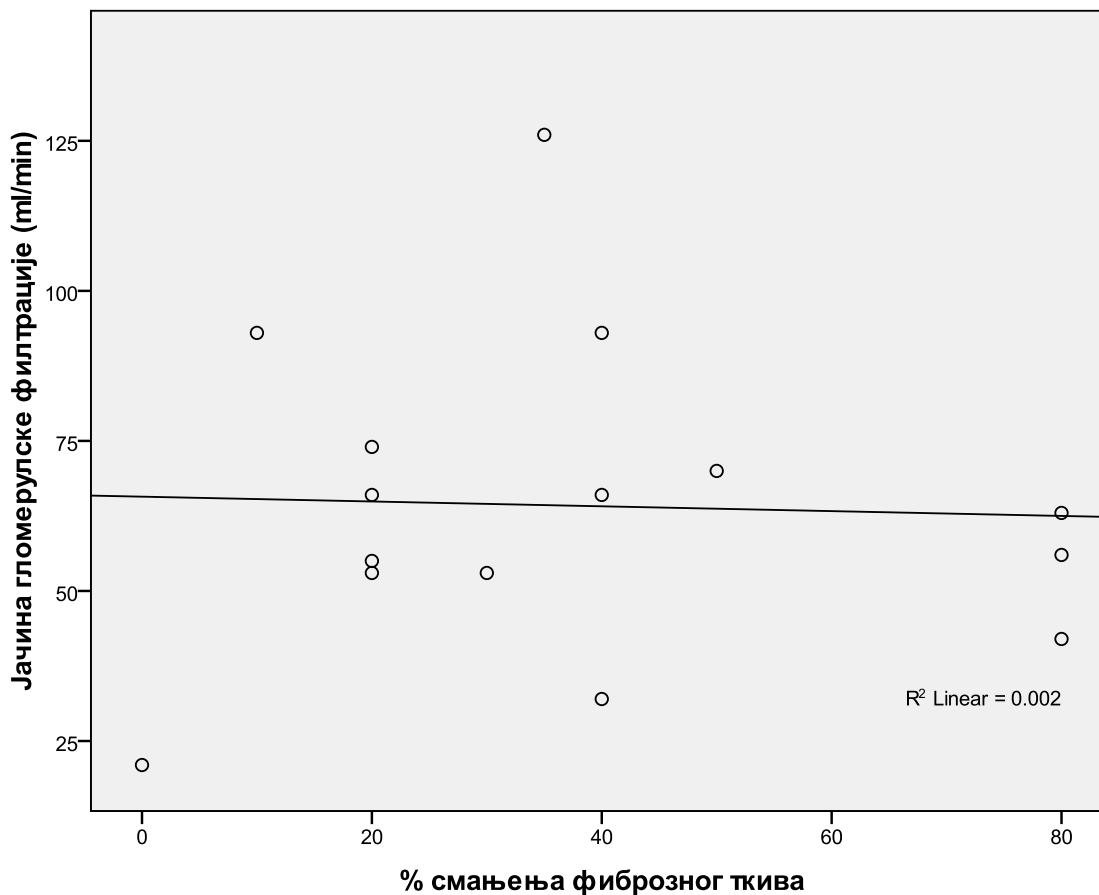
Графикон 19. Регресиона линија и корелација између серумског кренина након месец дана и процентуалног смањења фиброзног ткива након 6 месеци у групи са азатиоприном (Spearman's rho = 0,061; p=0,829)



Графикон 20. Регресиона линија и корелација између јачине гломерулске филтрације након месец дана и процентуалног смањења фиброзног ткива након 6 месеци у групи са микофенолатом (Spearman's rho = 0,649; p=0,016)



Графикон 21. Регресиона линија и корелација између јачине гломерулске филтрације након месец дана и процентуалног смањења фиброзног ткива након 6 месеци у групи са азатиоприном (Spearman's rho = -0,009; p=0,974)



Анализом повезаности између вредности серумског креатинина и јачине гломерулске филтрације у првих месец дана и процентуалног смањења фиброзног ткива након 6 месеци, онда видимо да постоји јака корелација која је статистички значајна код микофенолат групе, односно пад вредности креатинина и раст ЈГФ корелирају са редукцијом фиброзног ткива (Графикони 18 и 20). У групи са азатиоприном добијена је слаба корелација која није статистички значајна (Графикони 19 и 21). Објашњење за изостанак ове корелације би се могло пронаћи у већ показаној споријој редукцији дебљине фиброзног ткива код ове групе (Табела 27) са значајним порастом процентуалног смањења фиброзног ткива тек после годину дана.

Ако збирно анализирамо претходне параметре, можемо видети да је у групи са микофенолатом одговор на терапију у смислу побољшања бубрежне функције брз и добар,

али да вредност седиментације и Ц-реактивног протеина нису у корелацији са редукцијом фиброзног ткива после 6 месеци. Нешто боља корелација ових параметара је добијена са редукцијом фиброзног ткива после годину дана (статистички значајно за Ц-реактивни протеин, док за седиментацију без значајности).

У групи са азатиоприном одговор на терапију је спорији, али се ремисија такође постиже, а смањење вредности седиментације и Ц-реактивног протеина добро корелирају са редукцијом фиброзног ткива и после 6 месеци и после годину дана терапије.

Целокупном анализом оба терапијска протокола видимо да је Ц-реактивни протеин већ након месец дана терапије у бољој корелацији са постизањем ремисије болести (целокупна редукција фиброзног ткива након годину дана) него седиментација еритроцита.

Ако сада погледамо да ли поједине варијабле могу бити предиктори ремисије болести након шест месеци од почетка терапије (Табела 28), онда видимо да ни једна варијабла није показала као значајан предиктор ремисије болести, нити код микофенолат групе, нити код азатиопринске групе, што се може објаснити релативно малим узорком у обе групе испитаника.

Табела 28. Предиктори ремисије болести након шестомесечне терапије (Униваријантна логистичка регресија)

| Група са: | Микофенолатом | | Азатиоприном | |
|-----------------------------|---------------------|------------|---------------------|------------|
| | OR (95% CI) | p вредност | OR (95% CI) | p вредност |
| Седиментација | 1,123 (0,929-1,358) | p=0,231 | 1,049 (0,958-1,149) | p=0,298 |
| Ц-реактивни протеин | 1,213 (0,159-9,238) | p=0,852 | 0,903 (0,759-1,075) | p=0,253 |
| Старост | 0,635 (0,301-1,342) | p=0,234 | 0,966 (0,827-1,129) | p=0,664 |
| % смањења фиброзног ткива | 1,065 (0,988-1,148) | p=0,098 | 1,006 (0,959-1,056) | p=0,800 |
| Почетни степен хидронефрозе | 0,746 (0,072-7,761) | p=0,806 | 0,000 (0,000--) | p=0,999 |

OR- odds ratio; 95% CI- 95% интервал поверења: доња и горња граница поверења

5. ДИСКУСИЈА

Идиопатска ретроперитонеална фиброза је ретко обољење чији узрок и патогенеза до данас нису довољно разјашњене. У новије време преовлађује мишљење да је болест имунолошки посредована односно да представља системску аутоимунску болест (1, 9). Основна карактеристика је присуство фибро-инфламаторног ткива око абдоминалне аорте и илијачних артерија, које својим ширењем обухвата и друге ретроперитонеалне структуре. Уретери су најчешће захваћени овим ткивом, са последичним настанком опструктивне нефропатије и различитог степена оштећења бубрежне функције.

С обзиром на претпостављену имунолошку природу болести, у терапији су са добрим ефектом коришћени различити имуносупресивни лекови, најчешће кортикостероиди, сами или у комбинацији са другим „*steroid sparing*“ имуносупресивом: микофенолат мофетилом, азатиоприном, циклоспорином, циклофосфамидом, метотрексатом, или са антиестрогеним леком тамоксифеном. Најчешће је ова медикаментна терапија била комбинована са уролошким процедурама за брзо отклањање опструкције, док су хируршке методе лечења у новије време резервисане за рефрактерне случајеве. (9)

Рано откривање болести отежано је због подмуклог клиничког тока, неодређених и неспецифичних симптома, као и одсутних симптома поремећене бубрежне функције све до касних стадијума. Око 75% пацијената већ има значајан степен бубрежне инсуфицијенције и смањење величине бар једног бубрега у моменту постављања дијагнозе (47). Болест има прогресивни карактер и, уколико се не лечи, доводи до ирреверзибилног оштећења бубрежне функције са потребом за хроничним дијализним лечењем.

Због тога је рано препознавање и започињање адекватне терапије кључно у третману ове болести. Међутим, до данас нису установљени стандардизовани дијагностички критеријуми, а исто тако не постоје ни званичне препоруке за врсту и дужину трајања терапије, као ни за параметре праћења њене ефикасности (102). У литератури се могу наћи подаци везани за приказе појединачних случајева, мањих или већих серија случајева, док је евидентан недостатак проспективних и рандомизованих клиничких студија. Такође, до сада нису вршена поређења различитих терапијских

протокола. Једина објављена рандомизована клиничка студија поредила је ефикасност преднизона и тамоксифена у одржавању ремисије болести (57). Због тога се клиничари опредељују, на основу личног искуства и стања њихових пацијената, за један од терапијских модалитета описаних у досадашњој литератури.

Ми смо у нашој студији за лечење ИРФ користили комбинацију кортикостероида и микофенолат мофетила у једној групи, и комбинацију кортикостероида и азатиоприна у другој групи пацијената. Познато је да код већине пацијената, кортикостероиди доводе до рапидног побољшања конституционалних симптома и инфламаторних маркера већ након неколико дана, као и повлачења уретералне опструкције након неколико недеља (75). Такође, кортикостероиди сами морају бити ординирани у већим дозама да би контролисали инфламацију, што носи ризик од нежељених ефеката. Због тога смо кортикостероиде комбиновали са имуносупресивним лековима. Примена микофенолат мофетила базирана је на његовим имуносупресивним и антифибротичким својствима (83, 84), као и литературним подацима о доброј ефикасности у ИРФ и малој токсичности. Примена микофенолат мофетила омогућила је краћу примену кортикостероида и мању стопу релапса у неколико описаних приказа случаја (79, 86, 87), мањој серији пацијената (62) и у пар већих серија случајева код 16, односно 31 пацијента (52, 88). У студији са 31 пацијентом леченим преднизонам и микофенолат мофетилем 89% пацијената је имало 25% и већу редукцију периаортног фиброзног ткива, са просечним степеном редукције од 54,42%. Стопа релапса је била ниска 9,6% а подношљивост лека добра. Дужина трајања терапије преднизонам је била 6 месеци, док је микофенолат ординиран просечно 23,38 месеци (од 6 до 63 месеца) (52)

Азатиоприн се такође користи у терапији ИРФ због својих имуносупресивних и антиинфламаторних својстава. У појединачним случајевима (91) и на мањим серијама пацијената (47, 66, 77) примењиван је са кортикостероидима за постизање или одржавање ремисије постигнуте другим имуносупресивима (49). Показао је добар ефекат на смањивање инфламаторних маркера, нормализацију бубрежне функције и редукцију фиброзног ткива (са 13,4мм на 6,4 мм). Подношљивост је била добра, а стопа релапса је била нешто већа него код микофенолата - од 16,6% до 26,6% у различитим студијама (47, 66, 91).

У нашој студији трајање кортикостероидне терапије је било дуже него у неким објављеним серијама (33, 47, 62, 65). За овај приступ смо се определили због чињенице да је код неких пацијената под кортикостероидном терапијом било потребно дуже време (6 – 20 месеци) за постизање редукције фиброзног ткива (33) као и због пријављене високе стопе релапса након њихове обуставе. Стопа релапса се кретала и до 72% пацијената (65), најчешће 5 година након постављања дијагнозе, мада су ретки случајеви описивани и после 9 и 10 година праћења (61, 106). Релапс се јављао како после краће примене кортикостероида (3 -6 месеци) (62, 66), тако и после годину и више дана (33, 47, 65). Примена микофенолат мофетила је, са друге стране, била ограничена чињеницом да лек није регистрован за ову индикацију, те га пацијенти након извесног времена нису могли добијати на терен Здравственог фонда. Из тих разлога није могла бити могућа примена овог лека као у наведеним студијама (2 и више година). Због тога смо, узимајући у обзир значајан број релапса након обуставе кортикостероида, време појаве релапса најчешће 3 до 5 година након започињања терапије, озбиљне последице на бубрежну функцију у овој болести, ограничење у примени микофенолат мофетила, покушали терапију кортикостероидима током 48 месеци са брзим иницијалним смањивањем у комбинацији са микофенолатом током 18 месеци. У другој групи азатиоприн смо давали у истом трајању као и микофенолат мофетил.

5.1. Социо демографске карактеристике

У нашој студији је укупно праћено 28 пацијената са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом. Они су подељени у две групе. У првој групи је било 13 пацијената који су били на терапији микофенолат мофетилем у комбинацији са кортикостероидима (група са микофенолатом), док је у другој групи било 15 пацијената који су примали азатиоприн и кортикостероиде (група са азатиоприном).

Демографске карактеристике наших пацијената нису се разликовале између група. У обе групе мушкарци су били бројнији са 61,5% у првој и 60% у другој групи, што је у складу са већином објављених радова (40, 41). Дијагноза је најчешће постављана у шестој деценији живота у обе групе (медијане 57 година и 53 године), као и у светским студијама

(1, 40, 44). Најмлађи пацијент у првој групи је у време дијагностиковања болести имао 36 година, а најстарији 60 година, док је у другој групи распон година био од 42 до 72.

5.2. Клиничке карактеристике пацијената- симптоми и знаци болести

У односу на учесталост конституционалних симптома у време постављања дијагнозе није било разлике између две групе. Такође је слично било време од појаве првих симптома до постављања дијагнозе: од 3 до 15 месеци у првој групи и од 2 до 12 месеци у другој.

Најчешће се јављао бол који је пријавило 92,3 % пацијента из прве групе и 80% пацијената друге групе. Бол је код највећег броја, у преко 80% случајева, био локализован у пределу леђа и/или абдомена. Овакву учесталост од 90% и локализацију бола пријављују и други аутори – амерички и холандски у две веће ретроспективне студије на 48 и 53 пацијента (4, 41). Бол је био праћен другим конституционалним симптомима, од којих су се најчешће јављали губитак телесне масе, замор, оток ногу и губитак апетита. Код наших пацијената губитак телесне масе је био нешто ређи - 32% од укупног броја пацијента, у поређењу са 54% у раду америчких аутора (41) и није био толико изражен: просечно до 5 kg, насупрот 13 kg. Замор (64%), оток ногу (32%) и губитак апетита (17%) били су слични као у неведеној студији. Оток ногу у ИРФ настаје као последица компресије на доњу шупљу вену или илијачне и феморалне вене, што припада II групи радиографске класификације ИРФ (41). Од укупно 9 пацијената са отоком ногу, 5 (17,8%) је припадало II групи, што је значајно мање у поређењу са америчким ауторима (60%). Такође, дубока венска тромбоза (ДВТ) доњих екстремитета није била честа – само код 2 пацијента из групе са азатиопрном (7,1% од укупног броја пацијената). Ниједан од њих није припадао II класификационој групи, а код једног је утврђена коегзистентна тромбофилија, тако да је ДВТ била последица компресије на ретроперитонеалне лимфне судове и вене, односно тромбофилије, а без компресије на доњу шупљу вену.

Повишена телесна температура, мучнина, повраћање, слабост, главобоља, хидроцела и новонастала артеријска хипертензија били су заступљени код наших пацијената у мањем проценту. У поменутој студији (41) новонастала артеријска хипертензија се јавила код 33% пацијената, док је у нашој студији та учесталост била мања – свега 10% или 3 пацијента. Када смо анализирали ове пацијенте према радиографској класификацији, видели смо да само 1 од ова три пацијента припада класи IV (компресија на реналну артерију и/или вену).

Овај пацијент је имао стенозу десне реналне артерије која је успешно третирана имплантацијом ендоваскуларног стента. Код друга 2 пацијента артеријска хипертензија се јавила у склопу бубрежне инсуфицијенције и код њих није било знакова захватања реналних артерија фиброзним ткивом. Хидроцела није била тако честа у нашој групи пацијената (10%), док је амерички аутори налазе у 27% случајева. Хидроцела настаје као последица компресије на ретроперитонеалне крвне судове и може бити један од раних знакова болести. (41)

Анализом иницијалне бубрежне функције није нађена значајна разлика између ове две групе пацијената. Велики број је имао акутну бубрежну слабост, укупно 67,85% пацијената, од тога 69,2% пацијената прве и 66,7% друге групе. Акутна бубрежна слабост је била тешког степена, са олигоануријом код 38,5% односно 20,0% ових пацијената. Слични су и подаци других аутора: 44-50% (57) односно 66% пацијената (4) се презентовало актуном бубрежном инсуфицијенцијом.

У тренутку започињања терапије, групе се нису разликовале по присуству хидронефрозе нити њеном степену. 92,3% наших пацијената је имало хидронефрозу која је најчешће била другог степена (код 78,6%) и обострана (код 85,7%). Хидронефрозу није имао један пацијент из прве групе. И у другим студијама хидронефроза је иницијално присутна код 78% до 89% пацијената, и најчешће обострана код преко 60% (40, 57, 62).

У обе наше групе, по 3 пацијента су имала већ изванредан степен хроничне бубрежне инсуфицијенције (ХБИ) узрокован афункцијом једног бубрега код 2 пацијента у првој и код сва три у другој групи. Сви пацијенти са ХБИ су пре укључења у нашу студију били неуспешно лечени неким од терапијских модалитета.

5.3. Присуство коморбидитета, фактора ризика и налаз имунолошких анализа

Код наших пацијената у обе групе је најчешће била присутна артеријска хипертензија, код 67,85% од укупног броја. Када се посматрају групе појединачно, артеријска хипертензија је такође била најчешћи коморбидитет - код 76,9% у првој групи и код 60,0% пацијената у другој групи. Слично је и у радовима других аутора где се учесталост артеријске хипертензије креће од 33% до 57% (4, 41, 68). Потом су по учесталости били заступљени шећерна болест (23,1%) у првој групи и Хашимото тиреоидитис (26,7%) у другој групи. Мањи број пацијената је имао тромбофилију и епилепсију (по 6,7%), сви у

другој групи. У односу на присуство коморбидитета није нађена значајна разлика између ове две групе пацијената.

Од претпостављених фактора ризика за настанак ИРФ, регистрована је употреба бета-блокатора у лечењу хипертензије, и то код 2 пацијента из прве групе (15,4%) и код једног из друге групе (6,7%). Бета блокатори, како неселективни (пропранолол, соталол) тако и бета 1-селективни (метопролол, атенолол), се у неколико објављених радова доводе у везу са настанком ИРФ, упркос оскудним подацима који би доказали њихову каузалну улогу. Имајући у виду да је ова повезаност описана у малом броју приказа случајева у литератури (1, 22, 23) као и на огроман број пацијената који користе ове лекове а немају ИРФ, мишљења смо да се ни код наших пацијената они не могу сматрати етиолошким фактором. Овакав став није усамљен и већ су га изнели амерички, холандски и италијански аутори (24, 25, 25, 41, 44). У прилог овоме иде и чињеница да је један наш пацијент из прве групе самоиницијативно почео поново да узима бета блокатор након постигнуте ремисије и није имао релапс болести током 74 месеца праћења.

Познато је да је ИРФ често удружена са другим аутоимунским болестима (Хашимото тироидитис, Грејвсова болест, АНЦА позитивни васкулитис, системски еритемски лупус, псоријаза (13, 14, 15, 16). Такође се често налазе и позитивна аутоантитела, најчешће антинуклеарна антитела (АНА) која су детектована у око 60% пацијената, а без истовремених знакова неке од системских болести везивног ткива. Присуство ових аутоантитела додатно иде у прилог хипотези о аутоимунским механизмима у патогенези ове болести. (17, 50).

Приликом анализе наших пацијената видели смо да су у првој групи само 2 пацијента имала позитивна аутоантитела и то АТПО, док је у другој групи укупно 8 пацијената имало детектована аутоантитела: најчешће АТПО (5 пацијената), потом АНА (3 пацијента) и АЦА (1 пацијент), У односу на присуство позитивних имунолошких налаза није нађена значајна разлика између ове две групе пацијената. Сем Хашимото тиреоидитиса, друге аутоимунске болести нису дијагностиковане у нашој студији. Хашимото тиреоидитис је регистрован код 25% од укупног броја наших пацијената, што је у складу са ранијим опсервацијама да је то најчешћа аутоимунска болест удружена са ИРФ (1, 13)

5.4. Лабораторијски налази на укључењу

Што се тиче лабораторијских налаза у тренутку започињања терапије, 92,3% свих пацијената је имало повишене реактанте акутне фазе. То је у складу са литературним подацима да преко 50% пацијената у моменту постављања дијегнозе име повишене вредности седиментације (СЕ) и це-реактивног протеина (ЦРП) (4, 44, 48). Наше вредности су ипак ближе подацима из радова италијанских аутора у којима је та учесталост већа и креће се од 80% до 92% пацијената (1, 40). Код наших пацијената повишене вредности седиментације и це-реактивног протеина имало је 12 пацијената (92,3%) у групи са микофенолатом (код једног пацијента седиментација, а код другог це-реактивни протеин нису били повишени), док је свих 15 пацијената (100%) у другој групи, са азатиоприном, имало повишене вредности оба параметра. У обе групе забележена је блажа анемија, повишена вредност урее и креатинина, док је јачина гломерулске филтрације (ЈГФ) била снижена у обе групе: у првој групи 36 *ml/min*, а у другој 12 *ml/min* мада разлике нису достигле статистичку значајност. Када се пореде наше две групе, иницијално је већина налаза била „лошија“ у групи са азатиоприном, је разлика била значајна само код це-реактивног протеина који је у тој групи био виши.

5.5. Ранија терапија

Седам пацијената (25%) од укупног броја испитиваних је пре укључивања у нашу студију лечено у другим установама због суспектне или дијагностиковане идиопатске ретроперитонеалне фиброзе. Код ових пацијената примењена терапија није била успешна, тако да су при укључивању у нашу студију сви имали активну болест, односно испуњавали критеријуме за укључење.

У односу на терапију коју су ови пацијенти добијали пре започињања терапијских протокола у студији, није нађена значајна разлика између ове две групе пацијената. У првој групи 3 пацијента (23,1%) су претходно лечена: комбинацијом медикаментне терапије (азатиоприн, тамоксифен) и хируршке интервенције (1 пацијент), само хируршком интервенцијом (1 пацијент) и један пацијент само пласирањем ендоуретералног стента током 13 месеци. У другој групи претходно су лечена 4 пацијента (26,7%): комбинацијом медикаментне терапије (тамоксифен, односно кортикостероиди) и ендоуретералним стентом (по 1 пацијент), само медикаментном терапијом – кортикостероиди (1 пацијент) и само пласирањем ендоуретералног стента током 12 месеци (1 пацијент).

Из ових података се може видети потврда раније изнетих ставова да оперативно лечење није довољно да контролише болест, а повезано је и са значајном стопом рецидива који се према различитим серијама креће од 22% до 50% пацијената. Уз то, операција не ослобађа пацијента тегоба јер не делује на системске манифестације болести (9, 33, 61). Пацијент лечен само хируршком интервенцијом је након операције имао болове у леђима, а након 4 месеца поново активну болест са обостраном хидронефрозом другог степена. Ни комбинација оперативног лечења, азатиоприна и тамоксифена, код другог пацијента није резултирала дуготрајном ремисијом. Медикаментни третман се базирао на тамоксифену који је пацијент примао укупно 4 године, уз азатиоприн током првих годину дана. Прву ремисију болести постигао је након 15 месеци терапије, али је релапс је настао након непуне три године (33 месеца) терапије само тамоксифеном. Тамоксифен није био успешан ни у постизању ремисије код пацијента из друге групе код кога након 6 месеци терапије није било никаквог ефекта. Ови подаци су у складу са досада објављеним искуствима у терапији тамоксифеном. Овај антиестрогени лек је примењиван у лечењу ИРФ због својих ефеката на регресију дезмоидних тумора које, као и ИРФ, карактерише локално инвазивна фибробластна пролиферација. Међутим, у рандомизованој клиничкој студији тамоксифен се показао инфериорним у односу на преднизон у одржавању ремисије ИРФ која је постигнута једномесечним давањем високих доза преднизона као индукционе терапије. Релапси су били чешћи у групи са тамоксифеном 39%, према 6% у групи са преднизоном (57). Такође, степен радиолошке регресије тј. смањења дебљине фиброзног ткива се показао мањим у односу на кортикостероиде. У другој студији која је укључивала 31 пацијента са ИРФ, код 22,5% није било ефекта, а радиолошка регресија је постигнута код 70%, док је уклањање ендоуретралних стентова било могуће само код 58,6% пацијената (107). Због овога су генералне препоруке да терапија тамоксифеном буде резервисана за пацијенте код којих су кортикостероиди из било ког разлога контраиндиковани. (57)

Два наша пацијента из групе са азатиоприном лечена су претходно кортикостероидима: један током 2 године малим дозама – без постизања ремисије, а други 4 месеца уз уретралне стентове, са релапсом након смањења дозе кортикостероида. Иако су ови лекови најчешће коришћени у терапији ИРФ, познато је да као монотерапија морају бити ординирани у већим дозама да би контролисали инфламацију (62), па ниске дозе којима су ови наши пацијенти лечени нису биле довољне за постизање односно одржавање ремисије. Стопа релапса након обуставе терапије кортикостероидима није мала, креће се у

различитим студијама од 18 % до чак 72% (65, 76) због чега се они најчешће комбинују са другим имуносупресивом.

Два пацијента третирана само унилатералнином деблокадом бубрега уретералним стентом током 13, односно 12 месеци су, уз све знаке активне болести, имали и афункцију тог бубрега. Због тога је рана дијагноза и рано започињање адекватне терапије кључно у третману ове болести.

Због тешке акутне бубрежне инсуфицијенције примењена је и хемодијализа као краткотрајна интермитентна процедура код 1 пацијента (5 процедура) у првој и код 3 пацијента у другој групи (од 5 до 13 процедура).

5.6. Примена ендуроолошких процедура и компликације

Од ендуроолошких процедура ради отклањања блокаде уро тракта код наших пацијената примењиване су перкутана нефростома и уретерални стент. Групе се нису значајно разликовале међу собом према типу ендуроолошке процедуре иако је код пацијената из групе са микофенолатом чешће вршена деблокада на овај начин - код 61,5% пацијената, наспрам 26,7% у групи са азатиоприном. Пацијенти у првој групи су и дуже носили пласиран уретерални стент или перкутану нефростому – просечно 16 недеља наспрам 3 недеље у групи са азатиоприном, али разлика није била статистички значајна. Већа учесталост примене ових процедура у првој групи, последица је и што је код извесног броја пацијената морало бити хитно започето лечење у месту становања, тако да су по доласку у нашу установу имали пласиране или стентове или нефростоме. Један пацијент из прве групе, који је раније лечен само уретеролизом, захтевао је све време континуирану декомпресију због развоја фокалне уретералне стриктуре и код њега перкутана нефростома није могла бити екстрахована до краја периода праћења. Група са микофенолатом имала је чешће и компликације ових процедура, мада без статистичке значајности. Инфекције су се јавиле код 46,2% пацијената, наспрам 13,3% у групи, као последица дужег ношења стентова или нефростома.

Иако ове процедуре омогућавају брзу декомпресију уринарног тракта, компликације као што су инфекције, перфорације, стриктура уретера и рекурентна фиброза нису ретке (64). Због тога већина аутора сматра да се у случајевима блаже уретералне опструкције, без значајног поремећаја бубрежне функције, може започети медикаментна

терапија без дренаже уринарног тракта (9, 47, 65). Имајући у виду већ описани ефекат кортикостероида у смислу рапидног побољшања конституционалних симптома и инфламаторних маркера већ након неколико дана као и повлачење блокаде уретера након неколико недеља (75), ми смо код наших пацијената применили „медикаментну“ деблокаду уретера пулсним дозама кортикостероида. Овакав приступ је врло чест у радовима италијанских, али и других аутора (47, 75, 77). На овај начин код пацијената са неолигуријском акутном бубрежном инсуфицијенцијом нисмо примењивали ендуроолошке процедуре, већ је иницијално ординирао интравенски метилпреднизолон у дози од 250 mg/дан, током 3 узастопна дана, а потом је настављено са преднизоном. У првој групи ова пулсна терапија примењена је код 5 пацијената, а у другој групи код 11 пацијената, што је у другој групи код ових пацијената резултирало одсуством потребе за пласирањем стентова или перкутаних нефростома, па самим тим и превенирало евентуалне компликације.

5.7. Ефекти терапије

5.7.1. Повлачење хидронефрозе

Након 4 године терапије код 92,3% свих пацијената се потпуно повукла хидронефроза, док је код једног пацијента из прве групе заостала једнострани хидронефроза тежег степена (III) као последица парцијалне ремисије леченог релапса (један од два пацијента са испољеном не – адхеренцијом на терапију). Ако погледамо брзину повлачења хидронефрозе, видимо да микофенолат има бржи ефекат јер већ после месец дана 69,2% пацијената нема опструкцију док је код азатиоприна тај проценат значајно мањи 26,7% ($p=0,046$). Ово је значајно и са гледишта екстракције уретералних стентова и перкутаних нефростома и превенције њихових компликација. У каснијим периодима праћења ова два протокола се нису разликовала у брзини и проценту регресије хидронефрозе, мада је 100% пацијената у микофенолат групи после 1 године било без опструкције, док се код азатиоприна то постиже након 2 године лечења.

5.7.2. Промене вредности лабораторијских параметара током терапије

У циљу да испитамо ефикасност оба терапијска протокола, посматране су промене вредности кључних лабораторијских показатеља: седиментације, це-реактивног протеина, креатинина и ЈГФ, од момента започињања терапије до краја периода праћења од 4 године. Код оба терапијска протокола добијени су значајни клинички резултати јер је код сва четири параметара је дошло до значајног побољшања након увођења терапије, ($p < 0,05$), и то већ након месец дана терапије.

Смањење вредности седиментације еритроцита у обе групе постоји већ након првих месец дана терапије: у групи са микофенолатом седиментација пада са 65 mm/h на 16 mm/h , а у групи са азатиоприном са 88 mm/h на 20 mm/h ($p < 0,001$). Такође, и у осталим периодима праћења, постоји значајно смањење вредности седиментације у обе, тако да је на крају 4 године у првој групи медијана вредности на 12 mm/h а у другој на 20 mm/h .

Ц-реактивни протеин се такође код оба терапијска протокола значајно смањује већ после месец дана терапије: у микофенолат – групи са $18,6 \text{ mg/L}$ на $3,47 \text{ mg/L}$, а у азатиоприн – групи са 25 mg/L на $5,4 \text{ mg/L}$ ($p < 0,001$). Значајан пад вредности у односу на почетак лечења показан је и у свим испитиваним периодима, тако да је на крају 4 године у првој групи медијана вредности на $4,78 \text{ mg/L}$, а у другој $3,1 \text{ mg/L}$.

У погледу смањења вредности седиментације оба протокола су била подједнако успешна. Што се тиче вредности це-реактивног протеина - код протокола са азатиоприном он је био значајно нижи.

Бубрежна функција се применом оба терапијска протокола значајно побољшава. Серумски креатинин у обе групе се смањује већ после првих месец дана терапије, што одговара такође значајном повећању ЈГФ. У микофенолат групи се вредност креатинина смањује са почетних $156 \mu\text{mol/L}$ на $92 \mu\text{mol/L}$ на крају периода праћења, док се ЈГФ побољшава са 36 ml/min на 60 ml/min . У азатиоприн групи иницијална вредност креатинина је већа него у микофенолат групи, и значајно се смањује са $364 \mu\text{mol/L}$ на $86 \mu\text{mol/L}$ што прати повећање ЈГФ са почетних 12 ml/min на 80 ml/min на крају четворогодишњег периода. Када се пореде ова два протокола међусобно, на крају испитиваног периода вредност серумског креатинина је статистички значајно мања у азатиоприн групи. ЈГФ је била већа у овој групи, односно бубрежна функција боља, али то није достигло статистичку значајност. Могуће објашњење за боље стање бубрежне функције може се наћи у броју пацијената са релапсом – њих троје у микофенолат групи од којих је двоје имало пораст креатинина, док у азатиоприн групи није било релапса болести. Такође, већи проценат уринарних инфекција

46,2% у првој групи, који се може довести у везу и са чешћом применом ендуролошких процедура код 61,5% свакако утиче на лошију крајњу бубрежну функцију када се пореди са азатиоприном у коме је 26,6% пацијената имало пласиран уретерални стент, а уринарна инфекција је била присутна код само 13,3% случајева.

5.7.3. Проширеност фиброзног ткива током периода праћења

У анализи проширености ретроперитонеалног фиброзног ткива добијеног МСЦТ/МР прегледом абдомена у моменту започињања терапије, користили смо радиографску класификацију коју су 2009. године предложили *Scheel*-а и сарадници (102). Сматрамо да је овакав начин класификације ИРФ изузетно користан у стандардизацији критеријума за постављање дијагнозе, као и степена проширености болести. Према дефиницији, сви пацијенти са ИРФ морају имати I степен, односно фиброзно ткиво које обухвата инфраренални део абдоминалне аорте и/или илијачне крвне судове. Без овог критеријума не би се могла поставити дијагноза ИРФ. Такође, различити степен проширености би могао имати и различит клинички исход или компликације. Тако, пацијенти са II степеном, где фиброзно ткиво обухвата инфраренални део доње шупље вене, могу имати чешће тромбоемболијске компликације, што би захтевало профилактичку примену антикоагулантних лекова. *Scheel* и сарадници налазе да у серији од 48 пацијента, 60% оних који су се презентовали отоком ногу припада II степену, а 18 % је имало и плућне тромбоемболијске компликације. Степен III подразумева латерално ширење фиброзног ткива са компресијом на један или оба уретера и, према истом аутору, овакви пацијенти спорије реагују на имуносупресивну терапију од оних са I и II степеном. Код њих би се, сходно томе, разматрало дуже лечење. IV степен подразумева захватање бубрежног хилуса са компресијом реналних артерија и вена. Иако је овај степен најређе заступљен, у серији ауторових пацијената, 14% је захтевало пласирање ендоваскуларног стента због стенозе реналне артерије. (102).

Наши пацијенти су сви имали I степен по овој класификацији и тиме испуњавали основни критеријум за дијагнозу. У односу на проширеност фиброзног ткива, није нађена значајна разлика између ове две групе пацијената. У микофенолат групи највећи број пацијената имао је I+II+III степен – њих 7 (53,8%), док је у азатиоприн групи најчешће био

присутан I+III степен – код 8 (53,3%). I+II+III степен је са 33 % био најчешћи и код *Scheel-a* и сарадника (102) док други аутори пријављују као најчешћи I+III степен – код 37% пацијената (91) Од 4 наша пацијента са IV степеном проширености фиброзног ткива, један је имао стенозу реналне артерије која је успешно третирана пласирањем стента. Ми нисмо, за разлику од *Scheel-a* нашли повезаност II степена са тромбоемболијским компликацијама: од 2 пацијента са дубоком венском тромбозом (ДВТ) доњих екстремитета ниједан припадао II класификационој групи а код једног је утврђена коегзистентна тромбофилија.

Ако погледамо процентуално смањење дебљине фиброзног ткива током времена оба протокола су била ефикасна, с тим да је у микофенолат групи ефекат бржи, односно већ након 6 месеци дебљина фиброзног ткива је мања за скоро 60% док је у азатиоприн групи – 35%. У овој, другој групи редукција фиброзног ткива за 60% постиже се тек након годину дана терапије. На крају периода праћења медијана процентуалног смањења фиброзног ткива је била 100% код пацијената микофенолат групе, а у азатиоприн групи 80%. Иако разлика између група није достигла статистичку значајност, са клиничког аспекта је значајан брз ефекат микофенолата већ после 6 месеци, као и чињеница да је 53,8% пацијената на овом протоколу након 4 године имало потпуно повлачење фиброзног ткива (100% редукције) док је код азатиоприн групе то постигнуто код 33,3% пацијената. Слични резултати су добијени и у једној од ректих студија која је пратила проценат редукције фиброзног ткива под терапијом микофенолатом и кортикостероидима (52) – 89% пацијената је постигло 25% или већу редукцију, а просечан степен редукције је био 54,2%. Комплетна регресија фиброзног ткива се сматра, ипак, веома ретком и танак слој метаболички неактивног ткива може перзистирати и код пацијената са комплетном ремисијом (55), што се показало и у нашој студији.

5.8. Повезаност лабораторијских и клиничких налаза

Одређивање активности болести код пацијената са ИРФ сматра се кључним у циљу предвиђања одговора на терапију (1, 65). Имуносупресивни лекови су најефикаснији у раној - активној „ћелијској“ фази када је ткиво едематозно и добро васкуларизовано са активном хроничном инфламацијом у виду бројних моноклеарних ћелија. У касној - хроничној „фиброзној“ фази израженија је склероза, врло мало ћелијског инфилтрата, због чега је имуносупресивна терапија мање ефикасна (1). Да ли се реактанти акутне фазе, СЕ и

ЦРП, могу сматрати параметрима активности болести па самим тим и предикторима одговора на терапију, до сада није јасно прецизирано. *Warnatz* и сарадници у свом истраживању нису нашли значајну корелацију активности болести и ЦРП-а, али су показали повезаност ЦРП-а са степеном инфламације на МСЦТ прегледу (49). *Adler* такође није нашао значајну корелацију јер је извршен број болесника имао нормалан ЦРП упркос радиолошки детектованој инфламацији (62). Кинески аутори су показали статистичку значајност корелације смањивања вредности СЕ и ЦРП-а са трансверзалним дијаметром фиброзног ткива на МСЦТ/МР прегледу (68). У хистопатолошкој анализи *Corradi*-ја и сарадника није нађена корелација између СЕ и ЦРП-а са интензитетом инфламаторног инфилтрата нити са превалентом одређеног типа ћелија у имуносхистохемијској анализи. Иако је СЕ била више код пацијената са знацима васкулитиса (медијана 91 mm/h) него код пацијената без ових знакова (медијана 30 mm/h), ова разлика ипак није била статистички значајна. (40). Насупрот њима, *Scheel* и сарадници у неколико радова потврђују позитивну повезаност ЦРП-а и СЕ са активношћу болести (52, 69).

Такође, до сада је само две студије испитивано смањења вредности реактаната акутне фазе као показатеља ремисије болести. У ретроспективној студији на 37 пацијената аутори нису нашли позитивну корелацију између почетне концентрације СЕ и ЦРП-а, њиховог иницијалног смањења и одговора на терапију (101). Исти резултат добијен је и у проспективној студији на 57 пацијената (48). Ипак, ова последња студија је показала да болесници са повишеним СЕ и ЦРП имају израженије конституционалне симптоме, као и да смањење ЦРП-а после дужег периода од месец дана, тј. после 4 и 8 месеци терапије корелира са редукцијом фиброзног ткива на МСЦТ прегледу (48).

Ми смо у нашој студији, имајући у виду претпоставку да смањење вредности реактаната акутне фазе после месец дана терапије корелира са процентуалним смањењем дебљине фиброзног ткива након 6 месеци и након годину дана терапије, спровели регресиону анализу и корелацију ових параметара.

У групи са азатиоприном смањење вредности оба параметра, и седиментације и це-реактивног протеина после месец дана показује јаку корелацију са смањењем дебљине фиброзног ткива у оба периода: и после 6 месеци и после годину дана терапије

Међутим у групи са микофенолатом је добијена значајна корелација само између вредности це-реактивног протеина након месец дана и процентуалног смањења дебљине фиброзног ткива након годину дана, док нису потврђене корелације у овој групи између

седиментације и редукције фиброзног ткива у оба периода, као ни це-реактивног протеина са редукцијом фиброзног ткива после 6 месеци.

Даље смо желели да испитамо да ли процентуално смањење дебљине фиброзног ткива корелира са побољшањем бубрежне функције остварене на оба терапијска протокола. Због тога смо урадили регресиону анализу и корелацију смањења вредности серумског креатинина и повећање ЈГФ након месец дана са редукцијом фиброзног ткива након шест месеци. С обзиром да након првих месец дана терапије имамо значајан пад у вредностима креатинина уз последични пораст ЈГФ, а да се први МСЦТ/МР преглед абдомена ради праћења ефекта терапије ради након 6 месеци, анализирали смо да ли ово рано побољшање бубрежне функције корелира са раним смањењем дебљине фиброзног ткива и упућује на постизање ремисије болести. У групи са микофенолатом ова корелација је веома јака, док је у групи са азатиоприном добијена је слаба корелација која није статистички значајна. Објашњење за изостанак ове корелације би се могло пронаћи у већ показаној споријој редукцији дебљине фиброзног ткива код ове групе са значајним порастом процентуалног смањења фиброзног ткива тек после годину дана. Са клиничког аспекта ово је битан податак јер код пацијената на терапији микофенолатом, омогућава екстракцију уретералних стентова и перкутаних нефростома након месец дана терапије, без потреба за чекањем потврде о редукцији фиброзног ткива путем МСЦТ/МР прегледа након 6 месеци. То би значајно убрзало време екстубације уретера које се према различитим студијама креће од просечних 5,6 месеци до 18 месеци (52, 62)

Ако збирно анализирамо претходне параметре, можемо видети да је у групи са микофенолатом одговор на терапију у смислу побољшања бубрежне функције брз и добар, али да вредност седиментације и Ц-реактивног протеина нису у корелацији са редукцијом фиброзног ткива после 6 месеци. Нешто боља корелација ових параметара је добијена са редукцијом фиброзног ткива после годину дана (статистички значајно за Ц-реактивни протеин). У групи са азатиоприном одговор на терапију је спорији, али се ремисија такође постиже, а смањење вредности седиментације и Ц-реактивног протеина добро корелирају са редукцијом фиброзног ткива и после 6 месеци и после годину дана терапије.

Целокупном анализом оба терапијска протокола видимо да је Ц-реактивни протеин већ након месец дана терапије у бољој корелацији са постизањем ремисије болести (целокупна редукција фиброзног ткива након 6 месеци и годину дана терапије) него седиментација еритроцита.

Међутим, униваријантна логистичка регресија да ли поједини параметри могу бити предиктори ремисије болести након шест месеци од почетка терапије није потврдила претходно добијену корелацију за ЦРП. Ниједна од анализираних варијабли (СЕ, ЦРП, старост, проценат смањења фиброзног ткива, почетни степен хидронефрозе) се није показала као значајан предиктор ремисије болести, нити код микофенолат групе, нити код азатиопринске групе, што се може објаснити релативно малим узорком у обе групе испитаника.

5.9. Исход, ремисија, и релапс болести

Сви пацијенти су постигли ремисију болести. Примена оба протокола довела је до губитка конституционалних симптома брзо након започињања терапије, просечно након 4 недеље у обе групе, што пријављују и други аутори (52, 66, 79). Што се тиче брзине постизања ремисије, није нађена статистички значајна разлика између група. Запажа се, међутим, клинички значајна разлика јер је код микофенолата медијана је дупло краћа, око 4 недеље, док је код азатиоприна 8 недеље.

Након четворогодишњег циклуса терапије није било разлике између група по питању настанка хроничне бубрежне слабости са ЈГФ мањом од 60 *ml/min*, иако је она била присутна код већег броја пацијената из групе са микофенолатом (4 пацијента, 30,8%) наспрам 1 пацијента (6,7%) у групи са азатиоприном. Разлог за ово се може наћи у настанку афункције једног бубрега код пацијената у групи са микофенолатом, као и релапсима због прекида терапије пре времена код 2 пацијента. Шест пацијената односно 21,4% од укупног броја (по 3 из сваке групе) који су на укључењу у студију већ имали хроничну бубрежну слабост, нису погоршали бубрежну функцију на крају периода праћења. Ниједан пацијент није захтевао хронични програм хемодијализе. Преживљавање наших пацијената је било 100%. Стопа смртности је иначе код ове болести ниска од 3,3% до 7,3% током праћења од 48 -61 месец (44, 57), а хронична бубрежна слабост различитог степена је забележена у око 32% (44). Такође се ретко бележи терминална бубрежна инсуфицијенција. Код наших пацијената је са 17,8% од укупног броја, учесталост хроничне бубрежне слабости била нижа од наведеног просека.

Релапс болести је регистрован код 3 (23,1%) наших пацијената, који су сви били у микофенолат групи. Пријављена стопа релапса на различитим терапијским протоколима варира од мање од 10% па до 30%, мада је у једној серији болесника стопа релапса износила и до 72% (44, 65). Када се погледају подаци из литературе стопа релапса пацијената лечених микофенолатом и кортикостероидима износи од 9,6% до 22,2% (52, 62), док се код пацијената лечених азатиоприном и кортикостероидима креће од 16,7% до 26,6% (47, 66)

Разлог за релапс у нашој групи са микофенолатом може се наћи у прекиду терапије пре времена код 2 пацијента – у оба због не-адхеренције. Први пацијент је самоиницијативно престао са терапијом после 6 месеци, а други после 31 месец. Појава релапса код првог дијагностикована је након 18 месеци од обуставе (2 године од почетка праћења), а код другог само 5 месеци након обуставе (односно 3 године од почетка праћења). Након дијагностикованог релапса, код оба пацијента је започета терапија према истом протоколу, са постизањем комплетне, односно парцијалне ремисије до краја периода праћења. Трећи пацијент није обуставио терапију, а релапс болести је регистрован на крају спроведеног протокола, односно након 4 године од почетка праћења, што би указивало на потребу за дужим трајањем лечења. Код њега је протокол поново започет, са добрим иницијалним одговором. У сва три случаја релапс се манифестовао порастом седиментације и Ц-реактивног протеина, у два случаја поновном појавом хидронефрозе, са значајним погоршањем бубрежне функције код једног. Релапс је потврђен и поновном појавом фиброзног ткива у ретроперитонеуму (МСЦТ абдомена), које је пре тога било у потпуној регресији код прва два пацијента, као и повећањем његове дебљине код трећег пацијента.

5.9.1 Нежељени ефекти терапије

Оба терапијска протокола показала су добру подношљивост без значајнијих нежељених ефеката. Пацијенти са шећерном болешћу нису имали значајно погоршање гликорегулације, односно нису захтевали промену већ постојеће терапије. Два пацијента из микофенолат групе и један из азатиоприн групе су остали на терапији пероралним хипогликемицима, а по један пацијент из сваке групе је пре укључења у студију лечен инсулином. У студији *Scheel/-a* и сарадника 1 пацијент (3,2%) је морао да пређе на инсулинску терапију, а 3 пацијента (9,6%) морало је привремено да обустави микофенолат мофетил због развоја херпес зостера. Код наших пацијената није било значајних

инфективних ни хематолошких компликација, а гастроинтестинална подношљивост микофенолат мофетила је била добра (52). У групи са азатиоприном укупно су 2 пацијента (13,3%) имала блаже нежељене ефекте, код једног се јавила леукопенија и пораст трансминаза, а код другог само пораст трансминаза који су се повукли на транзиторно смањење дозе. Слични нежељени ефекти се описују и у литератури са нешто већом учесталошћу 25% -37,5% (49, 91).

Познато је да токсичност азатиоприна и његовог метаболита 6-меркаптопурина (6-МП) умногоме зависи од активности ензима тиопурин С-метил трансферазе (ТПМТ). Недостатак ТПМП има за последицу да се 6-МП предоминантно метаболише према 6-тиогуанину који има највећег удела у токсичности 6-МП. У популацији постоје велике разлике у експресији гена за ТПМТ (генски полиморфизам). Хетерозиготни и хомозиготни носиоци нефункционалног ТПМТ алела имају врло низак или немерљив ниво овог ензима. Код 13% популације нађен је низак ниво овога ензима, док око 0,3% популације садржи веома ниске концентрације овога ензима (108). Обзиром да су пацијенти са ниском заступљеношћу ензима ТПМТ веома склони токсичним ефектима азатиоприна, многи аутори препоручују пре његове примене тестирање пацијента на генски полиморфизам за експресију ТПМТ (109, 110).

6. ЗАКЉУЧАК

1. Идиопатска ретроперитонеална фиброза се чешће јављала код особа мушког пола, обично у шестој деценији живота. Најчешћи симптом у време почетка болести је био бол у пределу леђе и/или абдомена. Хашимото тиреоидитис је био једина придружена аутоимунска болест код наших пацијената.
2. Већина пацијената (92,3%) је у моменту постављања дијагнозе имала повишене вредности седиментације и це-реактивног протеина, обострану хидронефрозу другог степена и значајан степен поремећене бубрежне функције.
3. „Медикаментна“ деблокада уретера пулсним дозама кортикостероида (интравенски метилпреднизолон у дози од 250 mg/дан, током 3 узастопна дана) код пацијената са неолигуријском акутном бубрежном инсуфицијенцијом отклања потребу за применом ендоуролошких процедура и превенира њихове потенцијалне компликације.
4. Вредност седиментације и це-реактивног протеина се значајно смањује након месец дана терапије и до краја периода праћења у оба терапијска протокола.
5. Бубрежна функција се применом оба терапијска протокола значајно побољшава. Серумски креатинин у обе групе се смањује већ после првих месец дана терапије, што одговара значајном повећању јачине гломерулске филтрације. У групи са микофенолатом вредности серумског креатинина је на крају испитиваног периода била већа, као последица 3 релапса код пацијената у овој групи.
6. У групи са микофенолат мофетилом редукција фиброзног ткива је била бржа са смањењем од 60 % након 6 месеци, док је исти степен редукције у групи са азатиоприном постигнут након годину дана. На крају периода праћења у групи са микофенолат мофетилом већи број пацијената (53,8%) је имао потпуно повлачење фиброзног ткива (100% редукције) док је код азатиоприн групе то постигнуто код 33,3%
7. Вредност оба реактанта акутне фазе, седиментације и це-реактивног протеина, после месец дана у групи са азатиоприном значајно корелира са смањењем дебљине фиброзног ткива после 6 месеци и после годину дана терапије. У групи са

микофенолатом једино вредност це-реактивног протеина након месец дана значајно корелира са редукцијом фиброзног ткива након годину дана.

8. Це-реактивни протеин се показао као добар параметар који у оба терапијска протокола корелира са постизањем ремисије болести јер смањење његове вредности након месец дана корелира са редукцијом фиброзног ткива након годину дана.
9. Оба терапијска протокола су ефикасна у постизању ремисије болести и побољшања бубрежне функције. Терапија микофенолат мофетилом има бржи и потпунији ефекат на повлачење хидронефрозе и комплетну редукцију фиброзног ткива. Терапија азатиоприном има спорији ефекат и комплетна редукција фиброзног ткива се углавном не постиже, али се ремисија одржава, без иједног релапса.
10. Релапс болести се јавио код 3 пацијента (23,1%) из групе са микофенолат мофетилом. Код 2 пацијента се радило о не-адхеренцији, док је трећи пацијент имао релапс болести након 48 месеци терапије, што би могло указати на потребу за дужим трајањем лечења.
11. С обзиром на хронично – релапсирајући ток, неопходно је дуготрајно контролисање и праћење болесника након постигнуте ремисије

7. ЛИТЕРАТУРА

1. *Vaglio A, Salvarani C, Buzio C.* Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006; 367(9506): 241-51.
2. *Miller OF, Smith LJ, Ferrara EX, McAleer IM, Kaplan GW.* Presentation of idiopathic retroperitoneal fibrosis in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 2003; 38(11): 1685-8.
3. *Parums DV, Brown DL, Mitchinson MJ.* Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in the chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114(4): 383-7.
4. *van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse AL.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(4): 193-201.
5. *Palmisano A, Urban ML, Corradi D, et al.* Chronic periaortitis with thoracic aorta and epiaortic artery involvement: A systemic large vessel vasculitis? *Rheumatol (United Kingdom)* 2015; 54: 2004-2009.
6. *Parums DV.* The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology* 1990; 16: 423-431.
7. *Vaglio A, Palmisano A, Corradi D, Salvarani C, Buzio C.* Retroperitoneal fibrosis: evolving concepts. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33:803–17.
8. *Parums DV, Chadwick DR, Mitchinson MJ.* The localisation of immunoglobulin in chronic periaortitis. *Atherosclerosis* 1986; 61: 117-123.
9. *Vaglio A, Maritati F.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(7): 1880-9.
10. *Pipitone N, Vaglio A, Salvarani C.* Retroperitoneal fibrosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26:439–48
11. *Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K.* The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 591–4.
12. *Salvarani C, Calamia KT, Matteson EL, Hunder GG, Pipitone N, Miller DV, et al.* Vasculitis of the gastrointestinal tract in chronic periaortitis. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:28–39.

13. *Ceresini G, Urban ML, Corradi D, Lauretani F, Marina M, Usberti E, et al.* Association between idiopathic retroperitoneal fibrosis and autoimmune thyroiditis: a case-control study. *Autoimmun Rev* 2015; 14(1): 16-22.
14. *Vaglio A, Manenti L, Allegri L, Ferrozzi F, Corradi D, Buzio C.* ANCA-positive periaortic vasculitis: does it fall within the spectrum of vasculitis? *J Intern Med* 2002; 251(3): 268-71.
15. *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.
16. *Famularo G, Palmisano A, Afeltra A, Buzzulini F, Versari A, Minisola G, et al.* Retroperitoneal fibrosis associated with psoriasis: a case series. *Scand J Rheumatol* 2009; 38(1): 68-9.
17. *Martorana D, Vaglio A, Greco P, et al.* Chronic periaortitis and HLA-DRB1*03: Another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Care Res* 2006; 55: 126-130.
18. *Uibu T, Oksa P, Auvinen A, et al.* Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2004; 363: 1422-1426.
19. *Goldoni M, Bonini S, Urban ML, et al.* Asbestos and smoking as risk factors for idiopathic retroperitoneal fibrosis: A case-control study. *Ann Intern Med* 2014; 161: 181-188.
20. *Ahmad S.* Methyldopa and retroperitoneal fibrosis. *Am Heart J* 1983; 105:1037-8.
21. *Alberti C.* Drug-induced retroperitoneal fibrosis: short aetiopathogenetic note, from the past times of ergot-derivatives large use to currently applied bio-pharmacology. *G Chir* 2015; 36: 187-191.
22. *Bullimore DW.* Retroperitoneal fibrosis associated with atenolol. *Br Med J* 1980; 281(6232): 59-60.
23. *Thompson J, Julian D.* Retroperitoneal fibrosis associated with metoprolol. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6309): 83-4.
24. *Pryor JP, Castle WM, Dukes DC, Smith JC, Watson ME, Williams JL.* Do beta-adrenoceptor blocking drugs cause retroperitoneal fibrosis? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287(6393): 639-41.
25. *van Bommel EF.* Retroperitoneal fibrosis. *Neth J Med* 2002; 60(6): 231-42.

26. *Urban ML, Palmisano A, Nicastro M, Corradi D, Buzio C, Vaglio A.* Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: A diagnostic approach. *Rev Med Interne* 2015; 36(1): 15-21.
27. *Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L, Pipitone N, Versari A, Boiardi L, et al.* Efficacy of infliximab in a patient with refractory idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30:776–8.
28. *Couderc M, Mathieu S, Dubost JJ, Soubrier M.* Retroperitoneal fibrosis during etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40:1931–3.
29. *Greco P, Vaglio A, Corradi D, Cobelli R, Zompatori M, Buzio C.* Tuberculosis as a trigger of retroperitoneal fibrosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: e72–5.
30. *Amis ES.* Retroperitoneal fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 321-329.
31. *Moul JW.* Retroperitoneal fibrosis following radiotherapy for stage I testicular seminoma. *J Urol* 1992;147(1):124-6.
32. *Kottra JJ, Dunnick NR.* Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin North Am* 1996; 34(6): 1259–75.
33. *Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, Hanash K.* Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J Urol* 2002; 168(2): 550-5.
34. *Modlin IM, Shapiro BS, Kidd M.* Carcinoid Tumors and Fibrosis: An association with no explanation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2466-78.
35. *Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F, Hervier B, Charlotte F, Emile JF, et al.* Erdheim-Chester disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39(2): 299-311.doi: 10.1016/j.rdc.2013.02.011.
36. *Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH.* IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460-1471.
37. *Zen Y, Onodera M, Inoue D, et al.* Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1833-1839.
38. *Fujimori N, Ito T, Igarashi H, Oono T, Nakamura T, Niina Y, et al.* Retroperitoneal fibrosis associated with immunoglobulin G4-related disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19(1): 35-41.
39. *Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al.* Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 21-30.

40. *Corradi D, Maestri R, Palmisano A, Bosio S, Greco P, Manenti L, et al.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis: Clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int* 2007;72: 742-53.
41. *Scheel PJ Jr, Feeley N.* Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory and radiographic presentation. *Medicine* 2009; 88(4): 202-7.
42. *Palmisano A, Cobelli R, Buzio C, Vaglio A:* Peri-renal collateral circles. *Urology* 2009; 74: 292–3.
43. *Salvarani C, Calamia KT, Matteson EL, Hunder GG, Pipitone N, Miller DV, Warrington KJ.* Vasculitis of the gastrointestinal tract in chronic periaortitis. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 28–39.
44. *Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, Luthra HS.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(4): 297-303.
45. *Brandt AS, Kamper L, Kukuk S, et al.* Associated findings and complications of retroperitoneal fibrosis in 204 patients: Results of a urological registry. *J Urol* 2011; 185: 526-531.
46. *Surcel C, Mirvald C, Pavelescu C, Gingu C, Carmen S, Emre H, et al.* Management of idiopathic retroperitoneal fibrosis from the urologist's perspective. *Ther Adv Urol* 2015; 7(2): 85-99.
47. *Moroni G, Faricciotti A, Cappelletti M, Ponticelli C.* Retroperitoneal fibrosis and membranous nephropathy. Improvement of both diseases after treatment with steroids and immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(5): 1303–5.
48. *Pelkmans LG, Aarnoudse AJ, Hendriksz TR, van Bommel EF.* Value of acute-phase reactants in monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(7): 2819–25.
49. *Warnatz K, Keskin AG, Uhl M, Scholz C, Katzenwadel A, Vaith P, et al.* Immunosuppressive treatment of chronic periaortitis: a retrospective study of 20 patients with chronic periaortitis and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(6): 828-33.
50. *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.

51. *Rossi GM, Rocco R, Accorsi Buttini E, Marvisi C, Vaglio A.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis and its overlap with IgG4-related disease. *Intern Emerg Med* 2017; 12(3):287-299.
52. *Scheel PJ Jr, Sozio SM, Feeley N.* Medical management of retroperitoneal fibrosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2012; 123: 283-90.
53. *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: 535-52.
54. *Grobner T.* Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4):1104-1108.
55. *Vaglio A, Greco P, Versari A, Filice A, Cobelli R, Manenti L, et al.* Post-treatment residual tissue in idiopathic retroperitoneal fibrosis: active residual disease or silent "scar"? A study using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(2): 231-4
56. *Jogai S, Al-Jassar A, Temmin L.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis--a potential pitfall for fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 2005 Feb;16(1):49-50.
57. *Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, Maggiore U, Ferretti S, Cobelli R, et al.* Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9788): 338-46.
58. *van Bommel EF, Pelkmans LG, van Damme H, Hendriksz TR.* Long-term safety and efficacy of a tamoxifen-based treatment strategy for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur J Intern Med* 2013; 24(5): 444-50.
59. *Jois RN, Gaffney K, Marshall T, Scott DG.* Chronic periaortitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1441.
60. *Srinivasan AK, Richstone L, Permpongkosol S, Kavoussi LR.* Comparison of laparoscopic with open approach for ureterolysis in patients with retroperitoneal fibrosis. *J Urol* 2008; 179(5): 1875-8.
61. *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.

62. *Adler S, Lodermeier S, Gaa J, Heemann U.* Successful mycophenolate mofetil therapy in nine patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology* 2008; 47(10): 1535-8.
63. *Scheel PJ Jr, Feeley N:* Retroperitoneal fibrosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39: 365–81.
64. *Mertens S, Zeegers AG, Wertheimer PA, Hendriksz TR, van Bommel EF:* Efficacy and complications of urinary drainage procedures in idiopathic retroperitoneal fibrosis complicated by extrinsic ureteral obstruction. *Int J Urol* 2014; 21: 283–8.
65. *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(5): 615-25.
66. *Marcolongo R, Tavolini 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.
67. *Binder M, Uhl M, Wiech T, Kollert F, Thiel J, Sass JO, 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(2): 311-2.
68. *Zhou HJ, Yan Y, Zhou B, Lan TF, Wang XY, Li CS.* Retroperitoneal fibrosis: a retrospective clinical data analysis of 30 patients in a 10-year period. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128(6): 804-10.
69. *Scheel PJ Jr, Feeley N, Sozio SM.* Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis: a case series. *Ann Intern Med* 2011; 154(1): 31-6.
70. *Maritati F, Corradi D, Versari A, Casali M, Urban ML, Buzio C, et al.* Rituximab therapy for chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1262–4.
71. *Vaglio A, Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L, Pipitone N, Macchioni P, et al.* Interleukin-6 as an inflammatory mediator and target of therapy in chronic periaortitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65:2469–75.
72. *Wagenknecht LV, Hardy JC.* Value of various treatments for retroperitoneal fibrosis. *Eur Urol* 1981; 7: 193-200.
73. *Rhen T, Cidlowski JA.* Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1711-23.

74. *Ponticelli C*. Glucocorticoids and immunomodulating agents. In: Ponticelli C, Glasscock R, editors. Treatment of Primary Glomerulonephritis. Second edition. USA: Oxford clinical nephrology series; 2009: 47-123.
75. *Moroni G, Dore R, Colini P*. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Nephrol* 2005; 18(6): 794-808.
76. *Fry AC, Singh S, Gunda SS, et al*. Successful use of steroids and ureteric stents in 24 patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: A retrospective study. *Nephron - Clin Pract* 2008; 108: 213-220.
77. *Harreby M, Bilde T, Helin P, Meyhoff HH, Vinterberg H, Nielsen VA*. Retroperitoneal fibrosis treated with methylprednisolon pulse and disease-modifying antirheumatic drugs. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 28(3): 237-42.
78. *Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, Zink A, Buttgerit F*. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1119-24.
79. *Grotz W, Von Zedtwitz I, Andre M, Schollmeyer P*. Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. *Lancet* 1998; 352(9135): 1195.
80. *Appel AS, Appel GB*. An update on the use of mycophenolate mofetil in lupus nephritis and other primary glomerular diseases. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2009;5(3):132-42.
81. *Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J*. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med*. 1994;154(1):97-101.
82. *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.
83. *Gonçalves RG, Biato MA, Colosimo RD, Martinusso CA, Pecly ID, Farias EK, et al*. Effects of mycophenolate mofetil and lisinopril on collagen deposition in unilateral ureteral obstruction in rats. *Am J Nephrol* 2004; 24(5): 527-36.
84. *Morath C, Schwenger V, Beimler J, Mehrabi A, Schmidt J, Zeier M, et al*. Antifibrotic actions of mycophenolic acid. *Clin Transplant* 2006; 20 Suppl 17: 25-9.
85. *Plastiras SC, Vlachoyiannopoulos PG, Tzelepis GE*: Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in scleroderma. *Rheumatology* 2006; 45:1572.

86. *Jois RN, Kerrigan D, Scott I.* Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology* 2007; 46(4): 717-8.
87. *Khalil F, Mir MA, Venuto RC.* Mycophenolate mofetil in the treatment of retroperitoneal fibrosis. *Clin Rheumatol* 2008; 27(5): 679-81.
88. *Swartz RD, Lake AM, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf JS Jr.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a role for mycophenolate mofetil. *Clin Nephrol* 2008; 69(4): 260-8.
89. *McEvoy GK*, editor. AHFS drug information 2011. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2011.
90. *Cogan E, Fastrez R.* Azathioprine. An alternative treatment for recurrent idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Arch Intern Med* 1985; 145(4):753-5.
91. *Ha YJ, Jung SJ, Lee KH, Lee SW, Lee SK, Park YB.* Retroperitoneal Fibrosis in 27 Korean Patients: Single Center Experience. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 985-90.
92. *McKendry RJR.* Purine analogues. In: *Second Line Agents in the Treatment of Rheumatic Diseases.* Dixon J, Furst BE, editors. New York: Marcel Decker; 1991: 223-37.
93. *Heidenreich A, Derakhshani P, Neubauer S, Krug B.* Treatment outcomes in primary and secondary retroperitoneal fibrosis. *Urologe A* 2000; 39(2): 141–8.
94. *Woodson LC, Dunnette JH, Weinshilboum RM.* Pharmacogenetics of human thiopurine methyltransferase: kidney-erythrocyte correlation and immunotitration studies. *J Pharmacol Exp Ther.* 1982;222(1):174-81.
95. *Kyle V, Cawston TE, Hazleman BL.* Erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in the assessment of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis on presentation and during follow up. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 667–71.
96. *Cantini F, Salvarani C, Olivieri I.* Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the diagnosis of polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 1998;128: 873–4.
97. *Hind CR, Savage CO, Winearls CG et al.* Objective monitoring of disease activity in polyarteritis by measurement of serum C reactive protein concentration. *B Med J* 1984; 288: 1027–30.
98. *Park JR, Jones JG, Hazleman BL.* Relationship of the erythrocyte sedimentation rate to acute phase proteins in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 493–5.

99. *Kalsch AI, Csernok E, Munch D et al.* Use of highly sensitive Creactive protein for followup of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2010; 37: 2319–25.
100. *Salvarani C, Cantini F, Niccoli L et al.* Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: a prospective followup study. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 33–8.
101. *Magrey MN, Husni ME, Kushner I, et al.* Do acute-phase reactants predict response to glucocorticoid therapy in retroperitoneal fibrosis?. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 674–679.
102. *Scheel PJ Jr, Feeley N.* Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory and radiographic presentation. *Medicine* 2009; 88(4): 202-7.
103. *McPherson RA, Matthew R. Pincus MR.* Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. 254-5.
104. *Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al.* A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604–12.
105. *Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH.* Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology.* 2013;268(3):719-728.
106. *Moudy TE, Vaughan ED Jr.* Steroids in the treatment of retroperitoneal fibrosis. *J Urol* 1979; 121(1): 109-11.
107. *Brandt A.S, Kamper L, Kukuk S, Haage P, Roth S.* Tamoxifen monotherapy in the treatment of retroperitoneal fibrosis. *Urol Int* 2014; 93: 320–5.
108. *Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboun RM.* Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(2):149-54.
109. *Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC, Collie-Duguid ES, Reid DM.* Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med.* 1998;129(9):716-8.

110. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011 ; 89(3): 387–91.