

## RETROPERTİONEAL FİBROZİS

Dr. Sacit Yıldız\*      Dr. Recep Büyükalpelli\*\*      Dr. A. Faik Yılmaz\*\*\*

Retroperitoneal fibrozis (RPF), retroperitoneal bölgede gelişen ve üreterlerde obstrüksiyon yapması nedeniyle klinik önem gösteren fibrotik bir olaydır. Bazen bu bölgedeki ven ve arterleri de tutabilir.

RPF e genellikle orta ve ileri yaş grubunda rastlanır. Koep ve Zuidema literatürü gözden geçirdiklerinde RPF in 20 yaş öncesi ve 70 yaş sonrası çok ender görüldüğünü, en sıklıkla yaşamın 6. on yılında geliştiğini tespit etmişlerdir.<sup>1</sup> Bununla birlikte 15 yaş altında 13 RPF olgusu bildirilmiştir.<sup>2</sup> Erkek ve kadında görülme oranı ise 1.8 : 1 şeklindedir.

**Etiyoloji :** Migren tedavisinde uzun süre methysergide kullanımı sonucu RPF geliştiğine dair açık kanıtlar ortaya konulmuştur. Methysergide tedavisi alan hastalarda % 1 oranında RPF geliştiği<sup>3</sup> ve RPF nedenleri arasında methysergidenin % 12.4 oranında görüldüğü rapor edilmiştir.<sup>1</sup> Diğer ergot deriveleri, lysergic acid diethylamide (LSD), methyldopa (Aldomet), amfetaminler ve fenasetin RPF etiyojisinde suçlanan diğer ajanlardır.<sup>4-8</sup> Ergot derivelerinin RPF e yol açma şekli çok iyi bilinmemektedir. Bu konuda en yaygın olarak kabul edilen görüşe göre bu ajanlar bir hapten gibi fonksiyon göstererek aşırı duyarlılık veya otoimmün reaksiyona yol açmaktadırlar.<sup>9</sup> Bunu destekleyen görüşlerde idiyopatik RPF in sistemik otoimmün bir hastalığın belirtisi olabileceği öne sürülmüştür. Lipman ve çalışma grubu ile Zabetakis ve çalışma grubu RPF ile birlikte bir immün kompleks hastalık olan proliferatif glomerülo nefrit olguları bildirmişlerdir.<sup>10,11</sup> Methysergide ve LSD benzer kimyasal ajanlardır ve serotonin antagonisti olarak reseptörlere kompetitif inhibisyon yolu ile etki gösterirler. Bu nedenle

\* Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Doçenti.

\*\* Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

\*\*\* Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Uzmanı.

methysergide ve LSD kullananlarda endojen serotonin miktarında artış görülür. Bilindiği gibi karsinoid sendromda artmış serotonin düzeyleri fibrozise yol açmaktadır.

Ortopedik cerrahide total eklem replasmanı ve fraktüre vertebra fiksasyonunda methylmethacrylate sementi kullanımı sonucu retroperitoneal alanda fibrozis ile birlikte üreteral obstrüksiyon geliştiği bildirilmiştir.<sup>12,13</sup> RPF gelişmesinde ilaçlar dışında pek çok etiyolojik ajan öne sürülmektedir. Retroperitoneal bölgeye ait travmalarda oluşacak hematoma organizasyonu ile birlikte fibroziste gelişebilir. Henoch-Schönlein purpurasında retroperitoneal hemoraji olması bazı olgularda RPF atağını başlatabilir. Ülseratif kolit, perinefritik apse, retroçekal apandisit, rejional enterit ve pankreatitte retroperitoneal bölgede fibrozis gelişebilir. Actinomyces israelii'nin RPF e yol açtığı bildirilmiştir.<sup>14</sup> Daha önce geçirilmiş abdominal, pelvik ve retroperitoneal cerrahi girişimler sonrası RPF gelişmesi sözkonusudur.

Radyoterapinin üreteral obstrüksiyona neden olduğu çok iyi bilinmektedir. Radyoterapiye sıklıkla serviks kanseri tedavisinde başvurulur. Üremi bu hastalardaki en büyük ölüm nedenidir. Serviks kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan ve üremiden ölen hastaların otopsilerinde % 24 ile 33 oranında rekürent tümör olmadığı ve fibrozise bağlı üreteral obstrüksiyon geliştiği bildirilmiştir.<sup>15</sup>

Pek çok olguda RPF e yol açabilecek herhangi bir etiyolojik ajan tespit edilemez. Bu tür olgular için «idiyopatik RPF» deyişi kullanılır.

**Histopatoloji :** RPF gros olarak rengi koyu sarı ile beyaz arasında değişen sert fibröz bir dokudur. Biyopsi örneklerinin büyük bir çoğunluğunda yoğun fibrotik kollajen alanlar ile hücreli inflamasyon görülür. İnflamatuvar komponent başlıca lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller ve polimorfonükleer lenfositlerden oluşmaktadır. Lipit yüklü makrofajlar ve histiyositler nadiren görülürler. Ayrıca vaskülit, perivaskülit, yağ nekrozu ve kalsifikasyonlara da rastlanabilir.

**Belirti ve bulgular :** RPF olgularında görülen semptomlar iki grupta toplanır : Erken dönemdeki belirti ve bulgular hastalığın kendisi ile, geç dönemdekiler ise obstrüktif üropati ve böbrek yetmezliği ile ilgilidir. Hastalığın erken dönemlerinde semptomlar subakut veya kronik inflamatuvar olaylar ile benzerlik gösterir. RPF e özgü ağrı kolik tarzında olmayıp künt niteliktedir.<sup>16</sup> Ağrı flank veya lumbosakral bölgeden başlayıp her iki alt abdominal kadrana, periumbilikal bölgeye veya testislere doğru yayılır. İlginç olarak ağrı bazen salisilatlar ile hafiflemesine karşın, narkotikler etkili ol-

mazlar. Hastalarda % 34.2 oranında sırt, % 34 oranında flank ve % 23.8 oranında abdominal ağrı görülür.<sup>1</sup>

Fibrotik olay ile birlikte vasküler kompresyona ait belirtiler ortaya çıkabilir. Pek çok hastada alt ekstremitelerde ödem görülebilir. Alt ekstremitelerdeki ağrı sırtüstü pozisyonda artarken, oturur pozisyonda azalma gösterir. Benzer şekilde alt ekstremitelerdeki nabızlarda da pozisyona göre bir değişiklik vardır. Hasta sırtüstü pozisyonda iken bu nabızlar zayıflar. Arteriyel oklüzyon ve yetmezlik çok ender olarak gelişir.

**Tanı :** RPF tanısı genellikle intravenöz pyelografi (IVP) ile konur. IVP de üreterlerin 1/3 orta kısmının mediale deviasyonu, L<sub>3</sub> veya L<sub>4</sub> seviyesinde üreterlerde darlık ve bunun proksimalinde hidroüreteronefroz görülmesi karakteristiktir. Bununla birlikte normal ürogramları olanların % 18'inde üreterlerin özellikle sağ tarafta normale göre daha medialde lokalize olduğu görülmüştür.<sup>17</sup> Ayrıca Persky ve Huns tipik radyolojik bulguları göstermeyen ve laparatomide biyopsi alınarak tanı konulan 5 RPF olgusu bildirmişlerdir.<sup>18</sup> Ürografik değişiklikler unilaterale veya bilaterale olabilir; bilaterale değişikliklerin tespit edildiği olgularda sıklıkla asimetri vardır.<sup>19</sup> Diğer bir radyolojik bulgu olarak RPF tanısı konulan hastaların yaklaşık üçte birinde ürografide böbreklerde fonksiyon görülmez.<sup>20</sup> Böbreklerin non-fonksiyone olduğu veya ileri derecede azotemik hastalarda ürogramlar tanıda yardımcı değildir. Bu tür hastalarda retrograd pyelografi yapılmalıdır. Obstrüksiyonun belirgin olduğu durumlarda bile 5 ve 6 no kateterler üreterlerden rahatlıkla geçer.

Lenfanjiyografi RPF tanısında yapılabilecek bir diğer yöntemdir. Lenfanjiyografideki karakteristik görünümeler şunlardır:<sup>21</sup> 1) Paraaortik nodlardan boyanın geçişinde gecikme, 2) Lenfatiklerin 1 mm den daha fazla dilatasyonu, 3) Lenfatik akımın L<sub>3,4</sub> seviyesinde bloke olması ve 4) Mezenterik ve paraaortik nodlarda küçük dolma defektleri.

Ultrasonografi ve kompüterize tomografi yakın zamanlarda RPF tanısında değerli teknikler haline gelmiştir. Ultrasonografide merkezi promontorium üzerinde olan sefal olarak aortik bifurkasyona, kaudal olarak pelvis içerisine uzanan düzgün sınırlı ve relatif olarak eko-serbest bir kitle görülür.<sup>22</sup> Ultrasonografi tedaviye karşı cevabın ve böbrekteki hidronefrotik değişikliklerin takip edilmesinde kullanılabilir.<sup>22,23</sup> Kompüterize tomografi ile fibrozis daha detaylı olarak ortaya konabilir.<sup>24</sup>

Venografi alt ekstremitelerde belirgin ödem olduğunda venöz obstrüksiyon alanının tespit edilmesinde ve trombozis varlığının saptanmasında yardımcıdır. Arteriyel yetmezlik bulgusu olanlarda anjiyografi yapılabilir.

RPF tanısında yukarıdaki tekniklerin dışında subakut veya kronik inflamasyonu destekleyen laboratuvar tetkikleri yapılabilir, ancak bunlar diagnostik değillerdir. Sedimentasyon hızında yükselme % 9.9 oranında görülür.<sup>25</sup> Bazı olgularda lökositoz ve eoznofili görülebilir. Anemi % 13.6 oranında ortaya çıkar ve BUN yüksekliği ile orantılıdır.<sup>25,26</sup> Bunun yanısıra hastaların yaklaşık dörtte birinde laboratuvar bulgularında herhangi bir anormallik tespit edilemez.

**Tedavi :** RPF tedavisinde öncelikle hastanın kullandığı daha önce belirtilen etiyolojik ajanlar varsa hemen kesilmelidir. Minimal obstrüktif değişiklikler gösteren hastalarda bu tür ilaçların kesilmesinden sonra patoloji progresif olarak geriler.

RPF de steroid tedavisi konusunda çok geniş çalışmalar yapılmıştır. Steroidlerin özellikle hastalığın erken sellüler fazında geç fibrotik döneme göre daha etkin olduğu görülmüştür.<sup>27,28</sup> Steroid tedavisinde doz ve süre konusunda çok değişik görüşler vardır. Prednisone ve Prednisolone sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Başlangıçta yüksek dozda başlanır ve bu doz üç ay içerisinde giderek azaltılır.<sup>28-30</sup> Aşağıdaki durumlarda steroid tedavisine başlanmalıdır.<sup>28,29</sup> 1) Özellikle sistemik tutulum belirtisi olan veya büyük damarların ileri derecede olaya iştirak ettiği hastalarda cerrahi girişimden sonra ek olarak, 2) IVP de nonfonksiyone böbreği olan veya ileri derecede böbrek hasarı olan hastalarda properatif dönemde, 3) Çok yaşlı veya debil hastalarda ve 4) Postoperatif ipsilateral veya kontralateral rekürenslerde. Azotemi, oligouri veya anüri tespit edilen hastalarda üst üriner sistem drenajının sağlanması tedavide değerli bir ön adımdır. Bu amaç için üreteral kateterizasyon yeterlidir. Bu şekilde preoperatif dönemde böbrek fonksiyonlarının belirli ölçüde düzelmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin ayarlanması için zaman kazanılır. Genellikle olay bilateral olduğu için cerrahi girişimin orta hat insizyonla transabdominal olarak yapılması idealdir. Cerrahi girişim esnasında frozen section için fibrotik dokudan biyopsi alınmalıdır. Üreterler serbestleştirildikten sonra birkaç değişik uygulama yapılabilir: Üreterler intraperitoneal bölgeye alınabilir, laterale deviye edilebilir, retroperitoneal yağ dokusu veya omental yağ dokusu ile sarılabilir.<sup>31,32</sup> Üreterolizis olguların % 30'dan fazlasında etkili olmamakta ve % 10.5 oranında ipsilateral, % 18.4 oranında kontralateral rekürens görülmektedir.<sup>29,33</sup> Üreterolizisin başarısız kaldığı olgularda ototransplantasyon yapılabilir.<sup>34,35</sup> Bazen fibrotik doku üreterleri de tutabilir, bu durum genellikle üreterin küçük bir segmentinde görülür. Üreterdeki bu segment rezeke edildikten sonra üreteroüreterostomi yapılır.

### KAYNAKLAR

- 1 — Koep, L. and Zuidema, G.D. : The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. *Surgery*, 81:250, 1977.
- 2 — Chan, S.L., Johnson, H.W. and McLoughlin, M.G. : Idiopathic retroperitoneal fibrosis in children. *J. Urol.*, 122:103, 1979.
- 3 — Graham, J.R., Suby, M.I., LeCompte, P.R. and Sarowisky, N.L. : Fibrotic disorders associated with methylsergide therapy for headache. *N. Eng. J. Med.*, 274:359, 1977.
- 4 — Stecker, J.F., Jr., Rawls, H.P., Devine, C.J. and Devine, P.C. : Retroperitoneal fibrosis and ergot derivatives. *J. Urol.*, 112:30, 1974.
- 5 — Aptekar, R.G. : Possible effects of LSD. *N. Eng. J. Med.*, 283:765, 1970.
- 6 — Iversen, B.M., Norduke, E. and Tnunold, S.L. : Retroperitoneal fibrosis during treatment with methyl dopa. *Lancet*, 2:302, 1975.
- 7 — MacGregor, G.A., Jones, N.F., Barraclough, M.A., Wing, A.M., and Cranston, W.I. : Ureteric stricture with analgesic nephropathy. *Brit. Med. J.*, 2:271, 1973.
- 8 — Lewis, C.T., Molland, E.A., Marshall, V.R., Tresidder, G.C. and Blandy, J.P. : Analgesic abuse, ureteric obstruction and retroperitoneal fibrosis. *Brit. Med. J.*, 2:76, 1975.
- 9 — Weiss, J.M. and Hinman, J., Jr. : Reversible retroperitoneal fibrosis with ureteral obstruction associated with ingestion of sansert. *J. Urol.*, 95:771, 1966.
- 10 — Lipman, R.L., Johnson, B., Berg, G. and Shapiro, A.P. : Idiopathic retroperitoneal fibrosis and probable systemic lupus erythematosus. *JAMA*, 196:1022, 1966.
- 11 — Zabetakis, P.M., Novichi, R.K., Matarese, R.A. and Michelis, M.F. : Idiopathic retroperitoneal fibrosis : a systemic connective tissue disease. *J. Urol.*, 122:100, 1979.
- 12 — Persky, L., Kursh, E.D., Feldman, S. and Resnick, M.I. : Extrinsic obstruction of the ureter. In : *Campbell's Urology*, fifth ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1986 p. 579.
- 13 — Fiore, A., Addonizio, J.C., Katz, S. and Choudhury, M. : Methylmethacrylate upper ureteral obstruction. *Urology*, 27:454, 1986.
- 14 — Willscher, M.K., Mozden, P.C. and Olsson, C.A. : Retroperitoneal fibrosis with ureteral obstruction secondary to *Actinomyces israeli*. *Urology*, 12:569, 1978.
- 15 — Perry, C.P., Massey, F.M., Moore, T.N. and Erickson, C.A. : Treatment of irradiation injury to the ureter by ileal substitution. *Obstet. Gynecol.*, 46 : 517, 1975.

- 16 — Srinivas, V. : Retroperitoneal fibrosis. *Can. J. Surg.*, 27:111, 1984.
- 17 — Saldino, R.M. and Palubinskas, A.J. : Medial placement of the ureter : a normal variant which simulate retroperitoneal fibrosis. *J. Urol.*, 107 : 582, 1972.
- 18 — Persky, L., Huns, J.C. : Atypical manifestations of retroperitoneal fibrosis *J. Urol.*, 111:340, 1974.
- 19 — Minford, J.E., Davies, P. The urographic appearances in acute and chronic retroperitoneal fibrosis, *Clin. Radiol.*, 35:51, 1984.
- 20 — Lalli, A.F. Retroperitoneal fibrosis and inapparent obstructive uropathy, *Radiology*, 122:339, 1977.
- 21 — Webb, A.J. and Edwards-Dawson, P.: Non-malignant retroperitoneal fibrosis *Br. J. Surg.*, 58:508, 1967.
- 22 — Sanders, R.C., Duff, T., McLoughlin, M.G. et al. Sonography in the diagnosis of retroperitoneal fibrosis, *J. Urol.*, 118:944, 1977.
- 23 — Jacobson, J.B. and Redman, H.C.: Ultrasound findings in a case of retroperitoneal fibrosis, *Radiology*, 113:423, 1974.
- 24 — Feinstein, R.S., Gatewood, O.M.B., Goldman, S.M., et al Computerized tomography in the diagnosis of retroperitoneal fibrosis, *J. Urol.*, 126:255, 1981.
- 25 — Packham, D.A. and Yates-Bell, J.G.: The symptomatology and diagnosis of retroperitoneal fibrosis, *Brit. J. Urol.*, 40:207, 1968.
- 26 — Slug, P.H. and Kunkel, R.S. : Complications of methysergide therapy, *JAMA*, 213:297, 1970.
- 27 — Ochsner, M.G., Brannan, W., Pond, H.S. et al. Medical therapy in idiopathic retroperitoneal fibrosis, *J. Urol.*, 114:700, 1975.
- 28 — Ross, J.C. and Goldsmith, H.J. The combined surgical and medical treatment of retroperitoneal fibrosis, *Br. J. Surg.*, 58:422, 1971.
- 29 — Moody, T.E. and Vaughan, E.D., Jr. : Steroids in the treatment of retroperitoneal fibrosis, *J. Urol.*, 121:109, 1979.
- 30 — Arap, S., Denes, F.T. and Menezes de Goes, G. Steroid therapy in idiopathic retroperitoneal fibrosis : report of two successful cases, *Eur. Urol.*, 11:352, 1985.
- 31 — Turner-Warwick, R. The use of omental pedicle graft in urinary tract reconstruction, *J. Urol.*, 116:341, 1976.
- 32 — Tiptaft, R.C., Costello, A.J., Paris, A.M.I. et al.: The long-term follow-up of idiopathic retroperitoneal fibrosis, *Brit. J. Urol.*, 54:620, 1982.
- 33 — Cooksey, G., Powell, P.H., Singh, M. Yeater, W.K.: Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a long-term review after surgical treatment, *Br. J. Urol.*, 54:628, 1982.
- 34 — Palleschi, J. and Mc Aninch, J.W.: Renal autotransplantation for retroperitoneal treatment, *Br. J. Urol.*, 54:628, 1982.
- 34 — Palleschi, J. and Mc Aninch, J.W. Renal autotransplantation for retroperitoneal fibrosis, *J. Urol.*, 125:408, 1981
- 35 — Linke, C.A. and May, A.G.: Autotransplantation in retroperitoneal fibrosis, *J. Urol.*, 107:196, 1972.