

腹膜后纤维化(RPF)诊治的研究进展

武睿毅(综述) 王国民[△](审校)

(复旦大学附属中山医院泌尿外科 上海 200032)

【摘要】 腹膜后纤维化(retroperitoneal fibrosis,RPF)是一种以腹膜后纤维组织增生为特点的罕见病,常包绕腹主动脉、髂动脉并累及邻近的输尿管引起尿路梗阻和肾积水。RPF多为特发性的,也可为继发性的。部分特发性RPF属于IgG4相关疾病。其发病隐匿,表现多样,诊治较为困难。本文就RPF的流行病学、发病机制、病理学和临床特点,以及诊治的研究最新进展予以综述。

【关键词】 腹膜后纤维化(RPF); IgG4相关疾病(IgG4-RD); 肾积水; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R730.59 **【文献标志码】** B **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2020.01.009

Progress in diagnosis and treatment of retroperitoneal fibrosis (RPF)

WU Rui-yi, WANG Guo-min[△]

(Department of Urology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Retroperitoneal fibrosis (RPF) is a rare disease characterised by fibrous tissue proliferation in the retroperitoneum, which usually surrounds the abdominal aorta and the iliac arteries and entraps the neighbouring ureters causing obstructive uropathy and hydronephrosis. Retroperitoneal fibrosis is generally idiopathic, but can also be secondary. Some idiopathic RPF belongs to IgG4-related disease (IgG4-RD). RPF has insidious onset, diverse clinical manifestations and is difficult to diagnose and treat. This review focuses on the epidemiology, etiopathogenesis, pathological and clinical features, and the advances in the diagnosis and management of RPF.

【Key words】 retroperitoneal fibrosis (RPF); IgG4-related disease (IgG4-RD); hydronephrosis; diagnosis; treatment

腹膜后纤维化(retroperitoneal fibrosis,RPF)较少见,由于无特异性表现,且早期临床症状隐匿,较多患者以腹腔内空腔脏器受压所致梗阻症状起病,临床上因对其缺乏认识,易被医师所忽视。该病最容易受到压迫的是输尿管,导致尿路梗阻和肾积水,甚至肾功能衰竭,故此病的早期诊断和治疗对改善疾病预后尤为重要。本文将对RPF诊治研究进展作一介绍。

RPF分为特发性(iRPF)和继发性(sRPF)。iRPF最早于1948年由Ormond报道,无明确诱因,约占RPF的70%,是一种少见疾病,其发病率约1/

500 000~1/200 000^[1],而我国尚无相关的流行病学资料。iRPF好发年龄在40~60岁,但儿童和青少年也有发病^[2]。男女比例约为2~3:1,男性发病率高与动脉粥样硬化为男性高发有关。该病没有家族聚集发病倾向性。iRPF是以腹膜后组织慢性非特异性炎症和纤维化为病理特征的一类较少见的结缔组织病,以异常增生的纤维炎性包块包绕腹主动脉及其相邻结构如输尿管、下腔静脉等为特征。sRPF的发生有明确原因,如肿瘤、药物、外伤、炎症、放射性物质、子宫内膜异位症等,约占RPF的30%。

发病机制 iRPF的发病机制尚不明确,目前认

[△]Corresponding author E-mail:wang.guomin@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2020-01-02 16:39:47 网络首发地址:https://kns.cnki.net/KCMS/detail/31.1885.R.20191231.0849.046.html

为可能属于系统性自身免疫性疾病。粥样硬化斑块中发现氧化的低密度脂蛋白和脂样脂可能是刺激炎症反应的抗原。主动脉中层变薄破坏,释放氧化脂质,由巨噬细胞递呈于T细胞和B细胞,进而激活自身炎症反应^[1,3]。先以原发性主动脉周围炎起病,继而引起主动脉周围组织的纤维化炎症反应。iRPF有全身症状,免疫抑制治疗有效,这些也都支持系统性自身免疫性疾病的理论。RPF通常作为一个孤立的疾病出现,近些年随着对IgG4相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)的认识更深入,发现部分iRPF与IgG4-RD密切相关。IgG4-RD是一类免疫介导的纤维炎症性疾病,可侵犯全身多器官,临床表现异质性较强,如部分自身免疫性胰腺炎、Mikulicz's病、Riedel's甲状腺炎、间质性肾炎、RPF等^[4-5]。IgG4-RPF约占iRPF患者的30%~60%。

目前研究还认为, IgG4-RD由多种因素参与,包括遗传易感性、环境(微生物感染和分子模拟机制)、自身免疫、固有免疫和适应性免疫系统功能失衡等。Martorana等^[6]证实iRPF与HLA-DRB1*03等位基因有关。研究表明,由HLA变体编码的不同氨基酸残基可能使HLA分子结构易于递呈自身抗原。HLA-DR β 的位置74从较常见的中性氨基酸丙氨酸或谷氨酰胺变为带正电的亲水性精氨酸(Arg74)修饰后,其肽结合槽三维结构能够将T细胞受体更紧密地结合在肽-HLA-DR β 复合体上,从而促进自身抗原的递呈^[7]。这些发现提示iRPF是一种自身免疫性疾病,由可触发疾病的自身抗原的递呈导致发病。

sRPF可与服用药物、肿瘤、感染、放疗、外伤及手术等因素有关^[1,8-10]。(1)药物:是引起sRPF最常见原因,见于报道的药物有服用美西麦角及其他麦角生物碱类、 β 肾上腺素能拮抗剂、非那西丁、胍苯哒嗪、甲基多巴、氨基丙苯、芬那卡因等。药物引起RPF的具体机制不明。(2)肿瘤:恶性肿瘤也是引起sRPF的常见原因,其中又以淋巴瘤和胃肠道肿瘤(如直肠癌、胃癌、胰腺癌)较常见,肾癌、膀胱癌、肺癌、多发性骨髓瘤、甲状腺癌、宫颈癌、精囊横纹肌肉瘤、后腹膜神经母细胞瘤、乳腺癌、睾丸精原细胞瘤等也有报道。(3)感染:结核、组织胞浆菌病、放线菌和霉菌感染等可引起sRPF。(4)其他:放疗、外伤、手术可引起sRPF。

病理学特点 RPF大体所见似一层灰白色或

黄褐色光滑致密团块,坚硬如石,包裹腹膜后结构,可侵犯腰大肌和输尿管。腹膜后纤维化主要以远端主动脉为中心,沿其延伸,纤维化一般在肾门与髂骨岬之间,好发于L4~L5水平,但也可发展至肠系膜、脊柱、胰、脾、十二指肠、卵巢、心包、胸膜、肺、肝门等部位。组织学上,RPF表现为一个随病程变化的非特异性炎症过程。在早期阶段,表现为活跃的慢性炎症反应,镜下可见大量淋巴细胞、浆细胞、单核细胞、巨噬细胞、少量嗜酸细胞以及成纤维细胞。巨噬细胞主要在炎症反应少的部位,常可见嗜脂细胞。在疾病发展过程中可见大量成纤维细胞、毛细血管增生和胶原样物质形成。晚期可见纤维组织玻璃样变、增厚的胶原样物质,细胞和血管少见,偶见钙化。腹膜后纤维化的进展过程,即从慢性炎症到纤维化形成,可在患者身上同时出现^[1,10]。

IgG4-RPF具有3种特征性的组织病理学表现:

(1)受累和主动脉及周围软组织中大量炎症细胞(淋巴细胞和浆细胞为主)浸润;(2)纤维化(如典型的席纹状纤维化);(3)微静脉管壁内及其周围炎症细胞浸润,管腔纤维性闭塞,导致闭塞性静脉炎。IgG4-RPF显微镜下表现类似于iRPF,但IgG4-RPF易见闭塞性静脉炎。尽管IgG4+浆细胞也可在iRPF组织中找到,但IgG4-RPF的IgG4+浆细胞占IgG+浆细胞的比例高于40%^[5,11]。

继发于恶性肿瘤的RPF组织学上与iRPF常难分辨,仅通过纤维团块中岛样分布的癌细胞确认。

临床表现 RPF早期症状隐匿,呈非特异性。在进展期的临床表现常为邻近脏器、血管、神经受压或受累的症状,故易造成临床上的误诊^[1,5]。

疼痛 疼痛是最常见的临床症状,多为钝痛,呈持续性,与活动或体位无关。患者主诉疼痛位于胁腹部和/或腰骶部,并可放射至下腹部和腹股沟区。累及胸主动脉者还可出现胸部钝痛等。非甾体类镇痛药的止痛效果通常优于麻醉类镇痛药。虽然疼痛在疾病早期与输尿管梗阻关系不大,但大多数患者在行输尿管梗阻松解术后,疼痛症状也随之改善。

全身症状 包括体重减轻、乏力、食欲下降、恶心、呕吐、发热、高血压等。高血压可为急性、慢性,个别病例有报告为恶性高血压,多因梗阻性肾病导致肾素水平升高所致。

泌尿系症状 腹膜后纤维化可向上延伸至肾门,包裹肾静脉导致肾静脉压力升高,引发肉眼血尿。外源性压迫输尿管或影响其蠕动可引起近端

扩张积水、继发感染,产生腰痛、尿急、尿频等,双侧输尿管受压则导致肾功能不全。iRPF累及输尿管的比例达到80%~100%,而肾功能衰竭是RPF最常见和最严重的晚期并发症。

下肢水肿 肿块压迫下腔静脉和/或髂血管引起,可导致深静脉血栓形成。

其他偶见表现 腹膜后纤维化向近端可延伸至小肠、结肠、肠系膜、胆道和纵隔等部位,造成肠梗阻、大便习惯的改变(如腹泻、便秘)、黄疸、主动脉阻塞等症状。若累及门静脉或脾静脉,可致门静脉高压,出现食管胃底静脉曲张和腹水。若纤维化至后腹膜或肠系膜淋巴回流受阻,能引起蛋白丢失性肠病或吸收障碍。纤维化向远端亦可延伸至精索累及阴囊,引起阴囊肿胀。

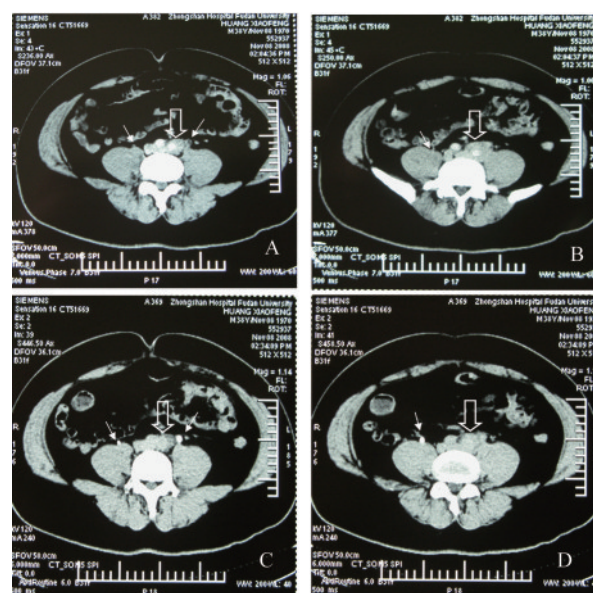
体征 无特异性体征,腹部和直肠包块相对多见。发生肾盂积水或继发感染,可有肾区叩痛。

诊断 由于RPF的症状隐匿,表现缺少特异性;RPF是一种进展性疾病,故需结合实验室、影像学及病理学各项指标进行综合评价,尽早明确诊断并开始治疗。

实验室检查 常见的异常指标包括红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)增快、C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)升高、中度白细胞升高、贫血、 γ 球蛋白增高、肾功能不全等。其中以ESR升高最为突出,并且会随病情缓解而下降,是评价疾病活动和治疗效果的指标之一。血清IgG4水平升高(>135 mg/dL)是诊断IgG4-RD的依据之一,但仅51%的患者可见。而且,血清IgG4水平升高并非IgG4-RD的特异性指标,也可见于过敏性皮炎、天疱疮、哮喘、恶性肿瘤及Castleman's病等^[5,12]。

影像学检查 包括超声检查、静脉肾盂造影(intravenous pyelography, IVP)、CT、MRI、放射性核素检查等。超声检查可发现肾盂输尿管积水,有时可发现包绕腹主动脉、下腔静脉及输尿管的低回声团块。如肾功能正常,可行IVP和增强CT检查。IVP典型表现为双侧输尿管在梗阻平面(多位于第4~5腰椎水平)光滑地变细,中段输尿管向内侧偏斜,梗阻部位以上的肾盂和输尿管扩张^[1,10]。CT表现为主动脉周围软组织肿块,增强后肿块强化程度与疾病的不同阶段有关,早期呈显著强化,晚期强化不明显,有时病变包裹输尿管及周围血管,导致肾盂积水。如果肾功能明显减退,可以行逆行输尿管肾盂造影(图1-3)^[13]。MRI可显示病变在T1WI

上呈低信号,在T2WI上因不同病程有不同信号强度,早期呈高信号,晚期表现为低信号。在RPF中,特发性与非特发性者在影像上并无本质的区别,但良性者对周围脏器均表现为包裹,而恶性者可侵及周围组织且进展迅速,部分文献报道在增强CT和MRI的T2WI上,病灶密度或信号不均常提示恶性,但不够敏感,明确诊断仍有赖于活检^[1,10]。近年来研究发现,利用PET/CT示踪剂FDG也可在除肿瘤细胞外的中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等炎性细胞中聚集的特性来诊断RPF,其不仅能较好显示病变的范围,而且与疾病活动度具有较好的关联性,可评估药物治疗后的效果;对于恶性肿瘤引起的继发性RPF,其有助于发现恶性肿瘤的原发灶。因此,PET/CT在RPF的诊断和鉴别诊断方面具有明显的优势,并可应用于已有明显肾功能不全的患者^[9,14]。如果怀疑一侧肾脏无功能,制定手术计划前还需要做核素肾图了解分肾功能。



A and B are the arterial phases of enhanced CT, C and D are the renal pelvis phases of the corresponding planes of A and B. A and C show that the soft tissue mass of the peritoneum envelops the iliac vessels, and the left ureter is significantly dilated. B and D show that the soft tissue mass of the retroperitoneum in the lower plane has completely wrapped the left ureter, which prevents the contrast agent from entering the narrow ureter. Hollow arrows indicate retroperitoneal mass, solid arrows indicate ureter. Reproduced from WU RY, WANG GM, SUN Li-an, *et al.* Relationship between retroperitoneal fibrosis and hydronephrosis and its diagnosis and treatment 2011^[13], with permission from *Chinese Journal of Clinical Medicines*.

图1 病例1

Fig 1 Patient 1

抗(rituximab, RTX)、英夫利昔单抗或托珠单抗^[9,18]。RTX是针对存在于B淋巴细胞表面的CD20抗原的嵌合抗体。循环B细胞是产生IgG4的浆细胞的前体,RTX可导致循环B细胞的消耗^[18]。

手术不仅有助于明确iRPF的诊断以排除潜在的恶性肿瘤,还可有效解除输尿管的受压、梗阻情况。适应证:(1)不能明确诊断iRPF的患者,可作为初次治疗。术中需探查腹腔及腹膜后的脏器及组织,并作肿块的深部活检,送快速冰冻切片和常规石蜡切片以除外恶性肿瘤等疾病。(2)已有肾功能衰竭或双侧严重肾积水,经保守治疗(经皮肾造瘘或放置输尿管支架管)联合药物治疗失败者。目前最常采用的手术方案是输尿管松解术(包括开放、腹腔镜或机器人手术)^[10,13,20]。开放手术建议选择经腹腔的正中切口,以便同时处理双侧的输尿管。虽然术前评估时肾积水可以是单侧的,但由于通常疾病进展是双侧的,故仍主张行双侧的输尿管松解术。手术要求输尿管从纤维团块中全长游离松解,松解后的输尿管要求重新定位放置,避免被纤维团块再次包裹。目前,通常采用的方式是输尿管腹腔化,即在输尿管后方关闭腹膜,使其位于腹腔内。对于范围较广的RPF,还可以在腹腔内进一步用大网膜包裹输尿管,大网膜既可以防止输尿管再次受到外源性压迫,又能为广泛游离的输尿管提供血供。如输尿管周围的腹膜后纤维化范围广泛,无法松解输尿管,可以行自体肾移植术。

小结 RPF较少见,早期症状隐匿,缺乏特异性临床表现,且病因复杂,需要注意iRPF和sRPF的鉴别,确诊仍有赖于活检,以便采用不同的治疗。目前,iRPF的发病机制还不明确,但近些年随着对IgG4-RD的认识提高,临床上更需重视iRPF的鉴别诊断。对于iRPF可以通过糖皮质激素等治疗和外科干预缓解症状,解除输尿管梗阻,保存肾功能。因此,进一步探索RPF的发病机制,将有助于寻找新的治疗途径;有条件的医疗机构应开展多学科诊治团队讨论决策诊治方案,使患者获益。

参 考 文 献

- [1] VAGLIO A, SALVARANI C, BUZIO C. Retroperitoneal fibrosis[J]. *Lancet*, 2006, 367(9506): 241-251.
- [2] MILLER OF, SMITH LJ, FERRARA EX, et al. Presentation of idiopathic retroperitoneal fibrosis in the pediatric population[J]. *J Pediatr Surg*, 2003, 38(11): 1685-1688.
- [3] CORRADI D, MAESTRI R, PALMISANO A, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(6): 742-753.
- [4] LIAN L, WANG C, TIAN JL. IgG4-related retroperitoneal fibrosis: a newly characterized disease[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(11): 1049-1055.
- [5] UMEHARA H, OKAZAKI K, MASAKI Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011[J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1): 21-30.
- [6] MARTORANA D, VAGLIO A, GRECO P, et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1*03: another clue to an autoimmune origin[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 55(1): 126-130.
- [7] MARTORANA D, MÁRQUEZ A, CARMONA FD, et al. A large-scale genetic analysis reveals an autoimmune origin of idiopathic retroperitoneal fibrosis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(5): 1662-1665.
- [8] ALBERTI C. Drug-induced retroperitoneal fibrosis: short aetiopathogenetic note, from the past times of ergot-derivatives large use to currently applied bio-pharmacology[J]. *G Chir*, 2015, 36(4): 187-191.
- [9] ROSSI GM, ROCCO R, ACCORSI BUTTINI E, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and its overlap with IgG4-related disease[J]. *Intern Emerg Med*, 2017, 12(3): 287-299.
- [10] URBAN ML, PALMISANO A, NICASTRO M, et al. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: a diagnostic approach[J]. *Rev Med Interne*, 2015, 36(1): 15-21.
- [11] UMEHARA H, OKAZAKI K, NAKAMURA T, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease-combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria[J]. *Mod Rheumatol*, 2017, 27(3): 381-391.
- [12] DESHPANDE V, ZEN Y, CHAN JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease[J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(9): 1181-1192.
- [13] 武睿毅, 王国民, 孙立安, 等. 腹膜后纤维化与肾积水发生关系的临床研究[J]. *中国临床医学*, 2011, 18(3): 371-373.
- [14] GROZDIC MILOJEVIC IT, MILOJEVIC B, SOBIC-SARANOVIC DP, et al. Impact of hybrid molecular imaging in retroperitoneal fibrosis: a systematic review[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(2): 179-187.
- [15] CHOI YK, YANG JH, AHN SY, et al. Retroperitoneal fibrosis in the era of immunoglobulin G4-related disease[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2019, 38(1): 42-48.

- [16] BOMMEL EFVAN, PELKMANS LG, DAMME HVAN, *et al.* Long-term safety and efficacy of a tamoxifen-based treatment strate long-term safety and efficacy of a tamoxifen-based treatment strategy for idiopathic retroperitoneal fibrosis gy for idiopathic retroperitoneal fibrosis [J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(5): 444-450.
- [17] ROUSSEL E, CALLEMEYN J, MOERKERCKE WVAN. Standardized approach to idiopathic retroperitoneal fibrosis: a comprehensive review of the literature [J]. *Acta Clin Belg*, 2019; 1-6. doi: 10.1080/17843286.2019.1609152. [Epub ahead of print]
- [18] RUNOWSKA M, MAJEWSKI D, PUSZCZEWICZ M. Retroperitoneal fibrosis-the state-of-the-art [J]. *Reumatologia*, 2016, 54(5): 256-263
- [19] STONE JH, ZEN Y, DESHPANDE V. IgG4-related disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(2): 539-551.
- [20] CRISTIAN S, CRISTIAN M, CRISTIAN P, *et al.* Management of idiopathic retroperitoneal fibrosis from the urologist's perspective [J]. *Therap Adv Urol*, 2015, 7(2): 85-99.

(收稿日期: 2019-06-14; 编辑: 王蔚)

(上接第 36 页)

- [2] ALEXANDRE GP, SQUIFFLET JP, DE BRUYERE M, *et al.* Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts [J]. *Transplant Proc*, 1987, 19(6): 4538-4542.
- [3] SONNENDAY CJ, WARREN DS, COOPER M, *et al.* Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(8): 1315-1322.
- [4] TYDEN G, KUMLIEN G, FEHRMAN I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab [J]. *Transplantation*, 2003, 76(4): 730-731.
- [5] GARCIA DE MATTOS BARBOSA M, CASCALHO M, PLATT JL. Accommodation in ABO-incompatible organ transplants [J]. *Xenotransplantation*, 2018, 25(3): e12418.
- [6] OKUMI M, UNAGAMI K, FURUSAWA M, *et al.* Once-daily vs twice-daily tacrolimus for de novo living kidney transplantation patients including ABO/HLA compatible and incompatible: A randomized trial [J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(12): e13423.
- [7] MORATH C, ZEIER M, DÖHLER B, *et al.* ABO-incompatible kidney transplantation [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 234.
- [8] 王毅. ABO 血型不相容亲属活体肾移植临床诊疗指南 2017 版 [J]. 中华移植杂志(电子版), 2017, 11(4): 193-200.
- [9] LEE J, LEE JG, KIM S, *et al.* The effect of rituximab dose on infectious complications in ABO-incompatible kidney transplantation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(6): 1013-1021.
- [10] 王显丁, 邱阳, 宋涂润, 等. ABO 血型不相容亲属活体肾移植 14 例报告 [J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(6): 348-52.
- [11] TOBIAN AA, SHIREY RS, MONTGOMERY RA, *et al.* Therapeutic plasma exchange reduces ABO titers to permit ABO-incompatible renal transplantation [J]. *Transfusion*, 2009, 49(6): 1248-1254.

(收稿日期: 2019-07-15; 编辑: 张秀峰)