

Léčba retroperitoneální fibrózy rituximabem, cyklofosfamidem a dexametazonem

následovaná udržovací léčbou rituximabem a dexametazonem dosáhla po 4 měsících vymizení patologické akumulace FDG i vymizení fibrotických hmot, přičemž kompletní remise stále trvá po 3 letech od zahájení léčby. Popis případu a přehled literatury.

Treatment of retroperitoneal fibrosis with rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone, followed by rituximab and dexamethasone maintenance, achieved disappearance of pathological PET accumulation of FDG and regression of fibrotic masses after 4 months of therapy and the patient is still in complete remission after 3 years. A case report and literature review.

Čermák A.¹, Foukal J.², Řehák Z.³, Adam Z.⁴, Keřkovský M.², Hruška L.⁵, Borský M.⁶, Doubek M.⁶, Vlažný J.⁷, Pavlovský Z.⁷, Chovancová Z.⁸, Boichuk I.⁴, Štokr M.⁴, Pour L.⁴, Koukalová R.³, Tomáška M.³, Král Z.³

¹ Urologická klinika LF MU a FN Brno

² Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

³ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

⁴ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁵ Oddělení zobrazovacích metod, SurGal Clinic s.r.o., Brno

⁶ Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁷ Ústav patologické anatomie LF MU a FN Brno

⁸ Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: Idiopatická retroperitoneální fibróza je charakterizovaná rozvojem periaortických a periiliakálních zánětlivých infiltrátů s výraznou fibrózou. Léčba rituximabem v kombinaci s glukokortikoidy je účinná, ale léčebné odpovědi nejsou dlouhodobé. U jiných nemocí byly srovnávány léčebné odpovědi dosahované dvojkombinací rituximab a glukokortikoidy s trojkombinací rituximab, cyklofosfamid a dexametazon, která dosáhla vždy delší a hlubší léčebné odpovědi. A proto jsme ji aplikovali i zde. **Případ:** Muž, 56 let, přišel s CT obrazem retroperitoneální fibrózy s unilaterální okluzí ureteru. Biopsie ložiska prokázala retroperitoneální fibrózu s histologickým nálezem onemocnění asociovaného s IgG4. Léčba prednizonem v dávce 1 mg/kg byla špatně tolerována. Proto byla změněna na trojkombinaci rituximabu 375 mg/m² v den 1., cyklofosfamidu 300 mg/m² v infuzi v den 1. a 15. a dexametazonu 20 mg v infuzi v den 1. a 15. v 28denním cyklu. **Výsledky:** Vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET/CT) s fluorodeoxyglukózou (FDG) po 4. měsíci léčby prokazovalo výrazný pokles akumulace FDG a vymizení fibrotické masy. Léčba trvala 8 měsíců a na ni navázala udržovací léčba, rituximab 1 000 mg a dexametazon 20 mg v 6měsíčních intervalech. Při PET/MR kontrole po 3 letech od zahájení léčby trvá vymizení dříve patrné fibrotické masy (kompletní remise). S aktivitou nemoci koreloval počet cirkulujících plazmablastů v periferní krvi. **Závěr:** Léčba retroperitoneální fibrózy kombinací rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu dosahuje velmi rychle vymizení patologické akumulace FDG a fibrotické retroperitoneální masy již po 4 měsících léčby.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematologická a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: adam.zdenek@fnbrno.cz,
cermak.ales@fnbrno.cz,
pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 6. 2024
Přijato/Accepted: 25. 7. 2024

doi: 10.48095/ccko2024354

Kontrolní PET/MR zobrazení po 3 letech od zahájení léčby potvrdilo kompletní remisi nemoci s vymizením patologické akumulace FDG a s kompletním vymizením dříve zřetelných fibrotických mas. Stále je ale nutná udržovací léčba rituximabem, jak lze odvodit z vzestupu počtu cirkulujících plazmablastů při prodloužení intervalu mezi aplikací rituximabu.

Klíčová slova

retroperitoneální fibróza – onemocnění asociované s IgG4 – rituximab – cyklofosfamid – cirkulující plazmablasty v periferní krvi

Summary

Background: Idiopathic retroperitoneal fibrosis is characterized by the development of inflammatory infiltrates with marked fibrosis along the large retroperitoneal vessels. Rituximab in combination with glucocorticoids constitute an effective therapy, but the responses are not long-lasting. In other similar situations, addition of cyclophosphamide to the combination achieved longer and deeper responses. This was the reason to use the triple combination in this case. **Case:** A 56-year-old man came with four weeks lasting abdominal pain with CT finding of retroperitoneal fibrosis with unilateral ureteral occlusion. Biopsy confirmed retroperitoneal fibrosis with histological findings of IgG4-associated disease. Treatment with prednisone was poorly tolerated. Therefore, the patient was switched to the combination of rituximab 375 mg/m² on day 1, cyclophosphamide 300 mg/m² in infusion in days 1 and 15, plus dexamethasone 20 mg in infusion on days 1 and 15, repeated in a 28-day cycle. **Results:** Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET/CT) examination after 4 months of treatment showed a marked decrease in FDG accumulation and complete disappearance of the fibrotic mass. After 8 months, the induction therapy was followed by maintenance therapy with rituximab 1,000 mg plus dexamethasone 20 mg in 6-month intervals. Control PET/MR examination after 3 years is consistent with complete remission. The number of circulating plasmablasts correlated with the disease activity. **Conclusion:** Treatment of retroperitoneal fibrosis with the tripple combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone achieved a very rapid disappearance of pathological FDG accumulation and fibrotic retroperitoneal mass, with complete disappearance achieved after 4 months of treatment. After 3 years of maintenance therapy, the disease is still in complete remission on PET/MR examination. We suggest to continue the maintenance therapy with rituximab because of some increase in the number of circulating plasmablasts after prolongation of the intervals between rituximab administration.

Key words

retroperitoneal fibrosis – IgG4-related disease – rituximab – cyclophosphamide – circulating plasmablasts

Úvod

Poznatky z oblasti imunity a chorob imunitou vyvolaných, a tím i jejich klasifikace, se rychle vyvíjejí a mění náš pohled na etiopatogenezi četných chorob. V minulém století jsme si pod termínem „imunitou způsobené nemoci“ představovali choroby způsobené protilátkovou (adaptivní) imunitou. Koncept autoinflamatorních chorob způsobených poruchou vrozené imunity byl popsán poprvé v roce 1999 [1]. A tak vznikla duální koncepce autoinflamatorních a autoimunitních chorob. To byly dva krajní póly a mezi ně byly umístěny choroby s komplexní etiologií autoimunitní i autoinflamatorní (např. spondylartritida či reaktivní artritida). Tyto představy ilustruje schéma 1, zveřejněné v časopisu *Autoimmune Review* v roce 2021 [2].

Idiopatickou retroperitoneální fibrózu a onemocnění asociované s IgG4 (IgG4-related disease – IgG4-RD) by v tomto schématu z roku 2021 bylo možné přiřadit ke skupině chorob se smíšenými poruchami imunity.

I tato klasifikace však byla postupně překonána a dnes se v kategorii imu-

nitně podmíněných chorob kromě starších kategorií autoimunitních a autoinflamatorních hovoří o inflamazopatiích, interferonopatiích, poruchách NFκB dráhy, monogenních vaskulitidách, poruchách zpracování antigenu, poruchách proteazomu a dalších molekulárně definovaných příčinách imunitních chorob. K imunitou mediovaným chorobám patří i IgG4-RD, Castlemanova choroba a také idiopatická retroperitoneální fibróza.

Pro lékaře nespécialistu na imunologii se tato diverzita příčin pomalu stává nepřehlednou. Nicméně schéma 1 umožňuje udělat si alespoň hrubou představu o komplexnosti těchto chorob, a proto je zde uvádíme.

Idiopatická retroperitoneální fibróza byla popsána v roce 1948 [3]. Podrobné poznání etiopatogeneze této nemoci však stále chybí. Byly sice popsány změny v tkáňové koncentraci jednotlivých cytokinů a predominantní výskyt u některých HLA skupin, ale to je zatím vše.

Ústup nemoci po kortikoidech, po rituximabu ale i po jiných formách bio-

logické léčby, která cílí na imunitní děje, je důkazem imunitní etiopatogeneze této nemoci [4]. Od roku 2012 víme, že může být asociována s IgG4-RD [4]. V domácí literatuře na souvislost retroperitoneální fibrózy s IgG4-RD jako první upozornili v roce 2013 Laco et al. a v roce 2015 Průcha et al. [5,6]. A tak v roce 2024 mluvíme o retroperitoneální fibróze asociované s IgG4-RD a o idiopatické retroperitoneální fibróze bez průkazu této asociace. Důležité je, že léčba obou těchto forem má stejná pravidla [4].

Retroperitoneální fibróza je jednou z široké palety příčin bolestí v bederní krajině. Tato poměrně vzácná diagnóza přivádí pacienty k lékařům často s bolestmi v průběhu ureteru, které se promítají jak do lumbální krajiny, tak i do levého či pravého hypogastria, mohou vyzařovat do oblasti třísla a u mužů i do varlete. Na cílené otázky pacient obvykle odpoví, že bolest má intermitentní až kolikovitý charakter, takže často vznikne podezření na litiázu v ureteru. Jak ilustrujeme v popisu případu, pečlivá anamnéza vedla k správnému nasměrování

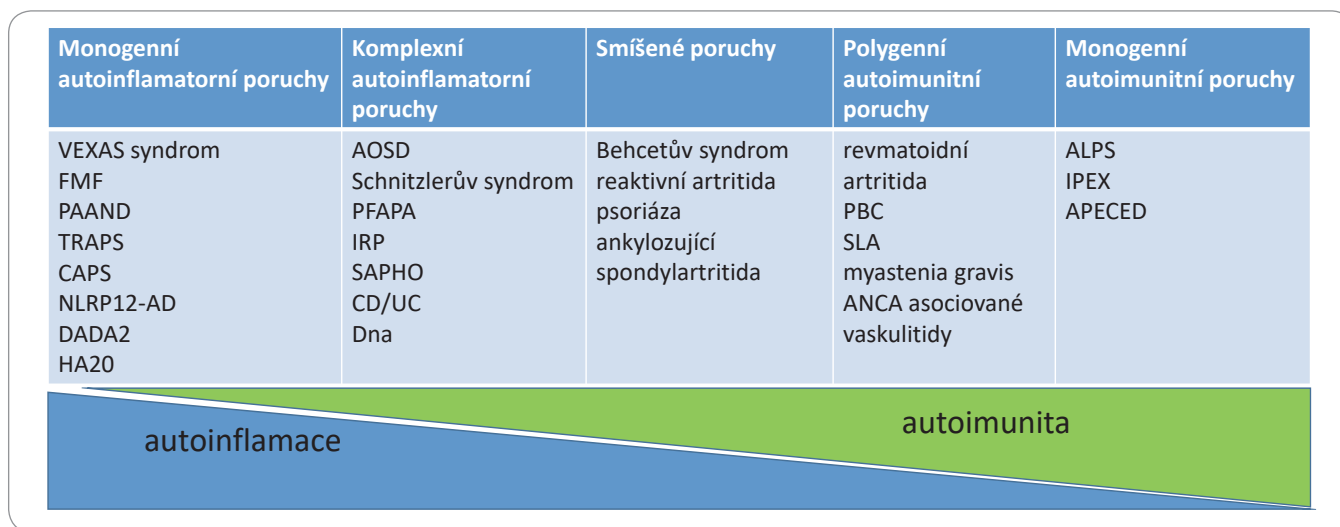


Schéma 1. Klasifikace imunitními reakcemi indukovaných chorob dle podílu poruchy vrozené a adaptivní imunity. Upraveno dle [2]. Rozdíly v projevech mohou odrážet variabilní roli autoimunitního a autoinflamatorních faktorů podílejících se na etiopatogenezi. Na obou stranách spektra jsou vzácné monogenní nemoci a mezi nimi polygenní choroby. Schéma obsahuje jen častější nemoci nikoliv všechny pro jejich vysoký počet

APECED – autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, AOSD – Stillova choroba dospělých, ALPS – autoimmune lymphoproliferative syndrome, CAPS – periodický syndrom asociovaný s kryopyrinem, CD – Crohnova choroba, DADA2 – deficiencie ADA2, FMF – familiární středomořská horečka, HA20 – haploinsuficience A20, IPEX – immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome, IRP – idiopatická rekurentní perikarditida, NLRP12-AD – autoinflamatorní onemocnění asociované s NLRP12, PAAND – autoinflamatorní onemocnění s neutrofilní dermatózou asociované s pyrinem, PBC – primární biliární cirhóza, PFAPA – periodická horečka s aftózní stomatitidou, faryngitidou a adenitidou, SAPHO – synovitida, akné, pustulóza, hyperostóza a osteitida, SLE – systémový lupus erythematodes, TRAPS – periodický syndrom asociovaný s TNF-receptorem, UC – ulcerózní kolitida, VEXAS – V = vakuoly, E = E1 enzym, X = vazba na X chromozom, A = autoinflamatorní onemocnění, S = somatické postižení.

pacienta do urologické péče. Retroperitoneální fibróze věnovali pozornost četní domácí autoři, urologové, nefrologové i revmatologové [7–12].

Cílem tohoto článku je demonstrovat, že:

- intenzivní počáteční léčba s navazující udržovací léčbou antiCD20 protilátkou, rituximabem v kombinaci s cyklofosfamidem a dexamezonem vede k velmi rychlému poklesu akumulace fluorodeoxyglukózy (FDG) v ložisku, řádově v měsících, ale i k poměrně rychlému mizení fibrotických hmot v retroperitoneu, jak dokazuje připojená dokumentace. Na CT provedeném po 4 měsících léčby je popsána kompletní regrese. Ta byla potvrzena i PET/MR zobrazením v roce 2024.
- Cirkulující plazmablasty korelují s aktivitou této nemoci a mohou pomoci při rozhodování o délce udržovací léčby.

V následujícím textu přinášíme přehled informací o této velmi vzácné nemoci. Pacient podepsal standardní in-

formovaný souhlas v souladu s poslední Helsinskou deklarací, který byl vytvořen pro pacienty naší nemocnice.

Popis případu

Pacient, narozený v roce 1965 (56 let), doposud nebyl vážně nemocen a žádné léky dlouhodobě neužíval. Kolem Vánoc 2020 začal pociťovat křečovitě bolesti v pravém hypogastriu s vyzařováním do třísla a do pravé bederní krajiny. Intenzita bolesti v průběhu dne kolísala a s postupem času se zvyšovala. Při první návštěvě nízkoprahového příjmu nemocnice byly jeho bolesti mylně zhodnoceny jako lumbago, a pacient byl odeslán bez dalšího vyšetřování domů s doporučením neurologického vyšetření. Naštěstí jeho praktická lékařka analyzovala pečlivěji charakter bolestí a jejich průběh v čase, a tak z podrobné anamnézy vyvodila, že potíže odpovídají kolikovitým bolestem při ureterolitiáze. A proto pacienta poslala na urologii.

Urologové diagnostikovali sonograficky hydronefrózu na pravé straně.

Akutní CT zobrazení potvrdilo hydronefrózu bez obturující litiázy a odhalilo patologickou tkáň v retroperitoneu obklopující velké cévy a pravostranný ureter. Zavedený JJ stent obnovil drenáž ledviny. Kontrolní CT po zavedení JJ stentu, nyní již s aplikací kontrastní látky v březnu 2021, zviditelnilo patologický, postkontrastně se sytící infiltrát kolem bifurkace aorty a dolní duté žíly. Pravostranný ureter byl částečně do tohoto infiltrátu také zavzatý. Laparoskopicky byl odebrán materiál na histologii.

Komplexní vyšetření materiálu na patologii prokázalo všechny charakteristické znaky IgG4-RD. Imunohistochemické vyšetření popsalo velmi četné IgG4⁺ plazmocytů až 70/HPF (high power field neboli zorné pole při velkém rozlišení). V odebraném materiálu byla prokázána fibróza, byly přítomny denzní lymfoplazmocytní infiltráty a obliterativní flebitida, tedy všechny čtyři znaky, které vyžadují kritéria pro histologické stanovení diagnózy IgG4-RD. Proliferační index Ki67 byl 25 %.

Tab. 1. Indukční léčba onemocnění asociovaného s IgG4 s retroperitoneální fibrózou a hydronefrózou.

	Datum	Rituximab, celková dávka	Cyklofosfamid, celková dávka	Dexametazon, celková dávka
I. cyklus	11. 06. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
II. cyklus	08. 07. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
III. cyklus	05. 08. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
IV. cyklus	02. 09. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
V. cyklus	30. 09. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
VI. cyklus	26. 10. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
VII. cyklus	23. 11. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
VIII. cyklus	21. 12. 2021	800 mg	600 mg	20 mg

Udržovací léčba rituximabem 1 000 mg v infuzi a dexametazonem 20 mg v rámci premedikace

1. aplikace	19. 7. 2022	1 000 mg	0	20 mg
2. aplikace	21. 12. 2022	1 000 mg	0	20 mg
3. aplikace	03. 08. 2023	1 000 mg	0	20 mg
4. aplikace	30. 05. 2024	1 000 mg	0	20 mg

Vzhledem k tomu, že IgG4-RD může mít i vícečetná ložiska, bylo 2. 6. 2021 provedeno vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET/CT) s radiofarmakem FDG. Toto vyšetření zachytilo metabolicky aktivní infiltrát, který obkružoval kaudální část břišní aorty v oblasti bifurkace (maximální standardizovaná hodnota utilizace (SUV_{max}) = 16) a dále obkružoval odstup pravostranných společných ilických cév (SUV_{max} = 11). Kranálně infiltrát zasahoval do výše dolních okrajů ledvin, kaudálně k bifurkaci aorty. Obdobný metabolicky aktivní infiltrát byl v oblasti společných ilických tepen až po jejich bifurkaci. Vyjma tohoto nálezu nebyla v organismu prokázána další patologická ložiska s patologickou akumulací FDG.

Laboratorní vyšetření před léčbou neprokázalo žádné patologické odchylky. Krevní obraz byl zcela v normě, vč. nezvýšeného počtu eozinofilů.

Markery zánětu nebyly zvýšeny, pouze první hodnota CRP byla 11 mg/l a další byly již ve fyziologickém rozmezí (< 5 mg/l). Kvantitativní vyšetření imunoglobulinů bylo v normálním rozmezí, celkové IgG 11,70 (7,5–15,6) g/l, celkové IgA 2,68 (0,82–4,53) g/l, celkové IgM 1,85 (0,46–3,04) g/l a cel-

kové IgE 149 (0–100) kU/l). Koncentrace IgG4 v séru byla v normě 1,36 (0,08–1,40) g/l, což ovšem IgG4-RD nevyklučuje. Patologické však byly hodnoty cirkulujících plazmablastů.

Iniciální léčba byla založena na prednizonu v dávce 1 mg/kg, což u našeho pacienta bylo 80 mg/den. Pacient však prednizon v uvedené dávce začal brzy velmi špatně tolerovat, zvyšovaly se ranní glykemie, měl poruchy spánku a po 14 dnech léčby vůbec neustupovaly symptomy nemoci, spíše byly intenzivnější.

Pro závažné nežádoucí účinky léčby glukokortikoidy jsme přešli na léčebnou kombinaci, kterou s úspěchem používáme pro léčbu našich pacientů s IgG4-RD, ale i pacientů s multicentrickou Castlemannovou chorobou a kterou jsme dříve používali pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie.

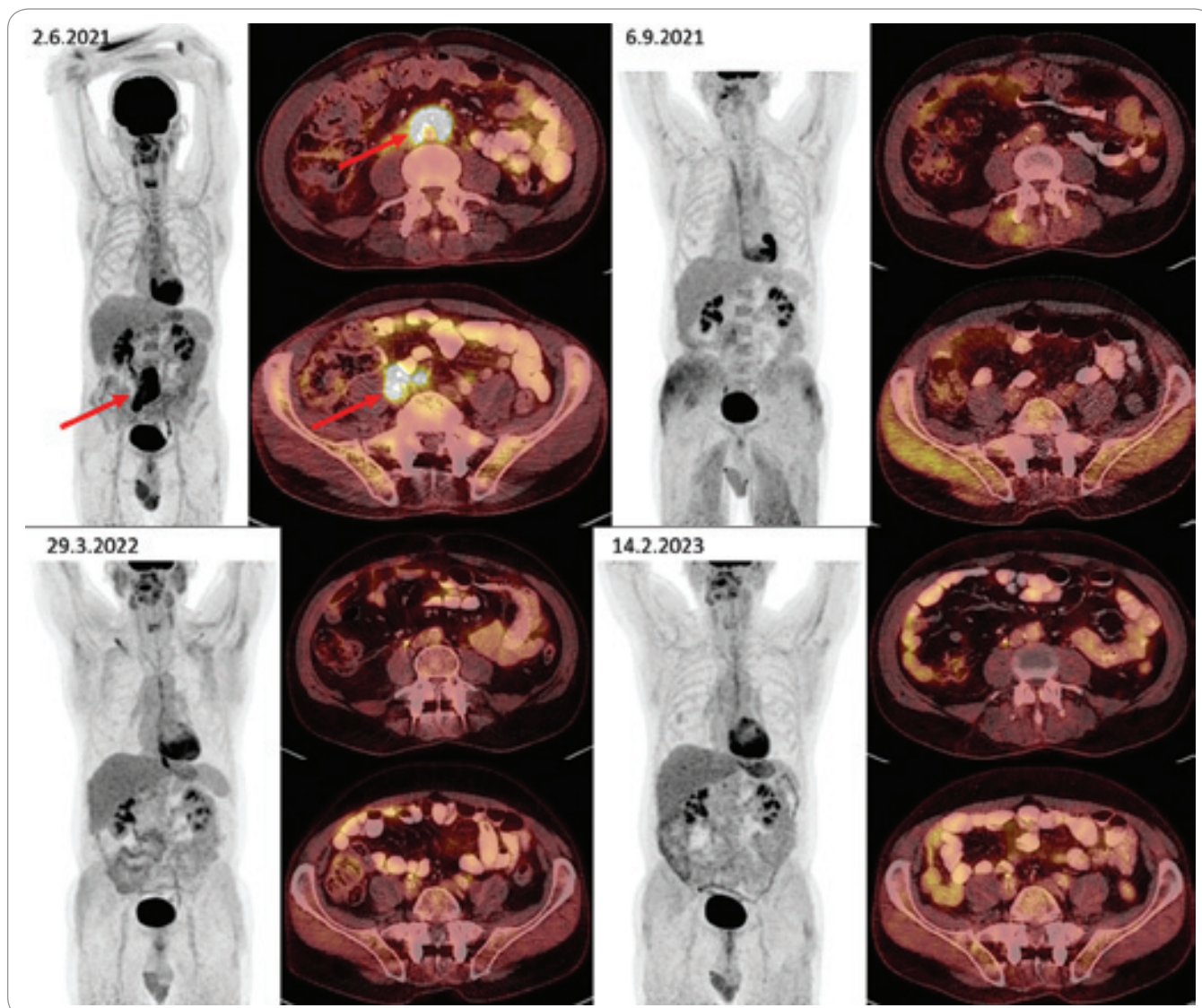
Pacient dostával rituximab v dávce standardně používané u lymfoproliferací (375 mg/m²) v infuzi 1× za 28 dní, nízkou imunosupresivní dávku cyklofosfamidu 300 mg/m² (600 mg celková dávka) v infuzi 1. a 15. den a dexametazon 20 mg v infuzi 1. a 15. den v 28denním cyklu. Prednizon jsme postupně vysadili. Data podávané léčby a použité dávky jsou

uvedeny v tab. 1. Rituximab byl podáván pouze 1. den cyklu, cyklofosfamid a dexametazon pak 1. a 15. den 28denního cyklu ve formě nitrožilní infuze.

Na tuto dobře tolerovanou léčbu jsme pak navázali dle mezinárodního doporučení udržovací léčbou, rituximab v celkové dávce 1 000 mg + dexametazon 20 mg v infuzi v šestiměsíčních intervalech. Mezi třetí a čtvrtou aplikací se neplánovaně prodloužil interval a hned se to odrazilo na vzestupu počtu cirkulujících plazmablastů.

Účinek léčby jsme sledovali laboratorně monitorováním cirkulujících plazmablastů a také zobrazovacími technikami FDG-PET/CT vyšetřením a FDG-PET/MR zobrazením.

V červnu roku 2021, před zahájením léčby popisovanou trojkombinací, která vystřídala předchozí léčbu prednizonem, bylo významné reziduum retroperitoneální fibrotické masy v korelaci s vysokou metabolickou aktivitou při FDG-PET/CT vyšetření. V rámci něj bylo provedeno i kontrastní CT vyšetření, na kterém je ložisko dobře zřetelné. Na dalším PET/CT z 6. 9. 2021 je významná regrese ložiska fibrózy i v CT obraze, nicméně jde o nativní low-dose CT zobrazení, na kterém je skutečně trochu slo-



Obr. 1. Vývoj retroperitoneální fibrózy při zobrazení metodou FDG-PET/CT. Pacient s ložiskem retroperitoneální fibrózy s histologicky prokázanou diagnózou onemocnění asociovaného s IgG4. Šipkami jsou označeny kranální a kaudální porce metabolicky aktivní infiltrace v retroperitoneu obkružující kaudální část břišní aorty, oblast bifurkace a dále odstup pravostranných společných ilických cév (v infiltrátu je zavzat pravostranný močovod s JJ stentem). Pacient byl léčen rituximabem, dexametazonem a cyklofosfamidem. Po léčbě a v kontrolních vyšetřeních PET/CT tato metabolicky aktivní infiltrace zaniká. Další akumulace radiofarmaka v rámci variant fyziologického zobrazení.

FDG – fluorodeoxyglukóza

žitější odlišit případné reziduum např. od cévních struktur.

K největší regresi tedy došlo v rozmezí června a září 2021. Následovalo CT vyšetření s kontrastní látkou z října 2021, ze kterého pochází námi vybrané obrázky. Zde by se dalo spekulovat maximálně o nějakém minimálním lemovitém reziduu, jehož odlišení je spíše již nad možnosti dané metody, každopádně významné (měřitelné) reziduum zde není vidět, podobně jako u násle-

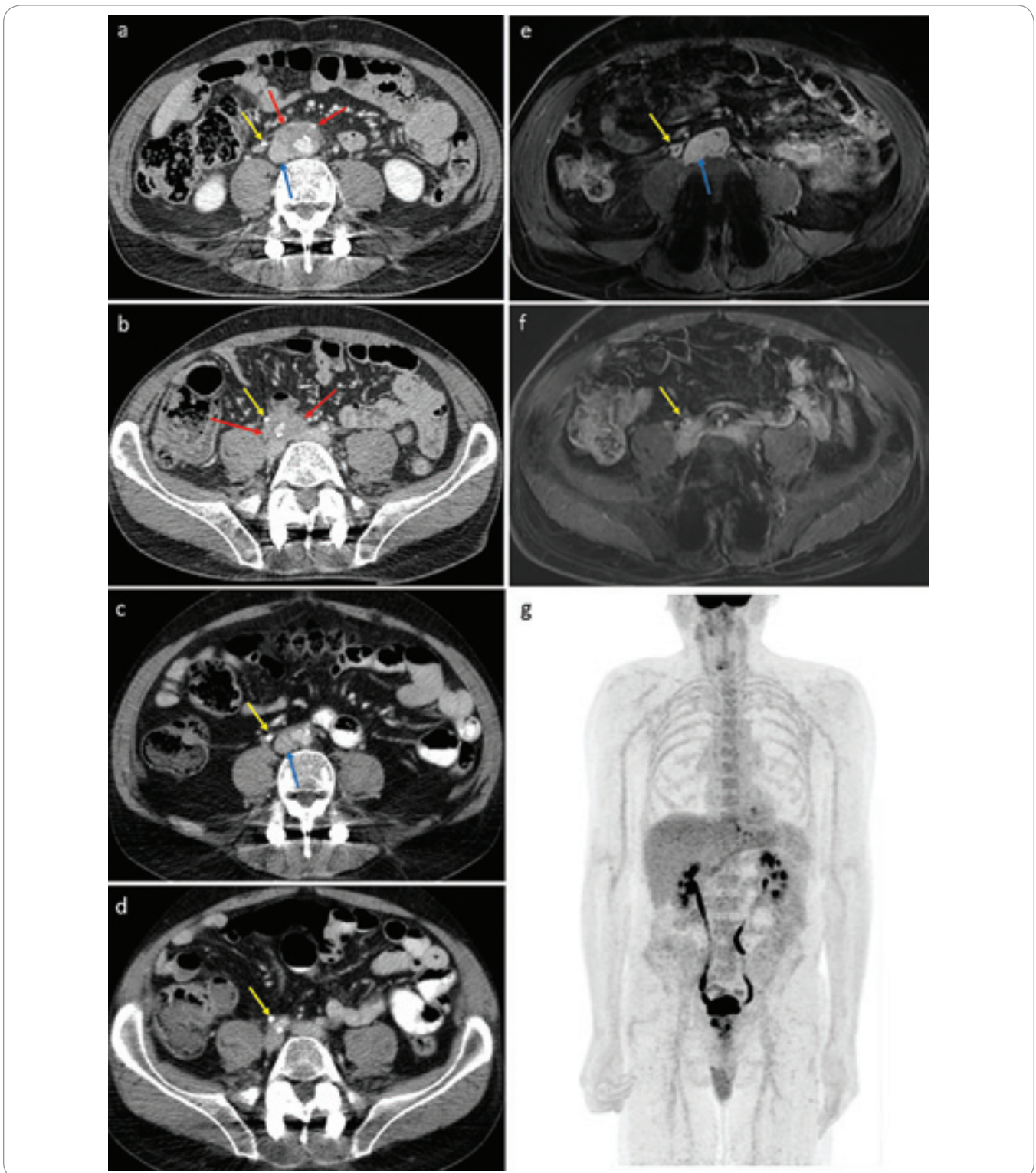
dujících vyšetření vč. PET/CT z února 2023 a PET/MR. Jinými slovy, jde o maximální regresi, jakou lze vůbec očekávat.

Závěry těchto vyšetření dokládají obr. 1–4. Složený obr. 1 dokumentuje stav před léčbou a vývoj při léčbě z pohledu FDG-PET/CT zobrazení. Složený obr. 2 zobrazuje stav před léčbou a vývoj při léčbě metodou CT s kontrastem a metodou PET/MR zobrazení. Obr. 3 a 4 dokumentují totální vymizení infiltrátu při posledním PET/MR zobrazení.

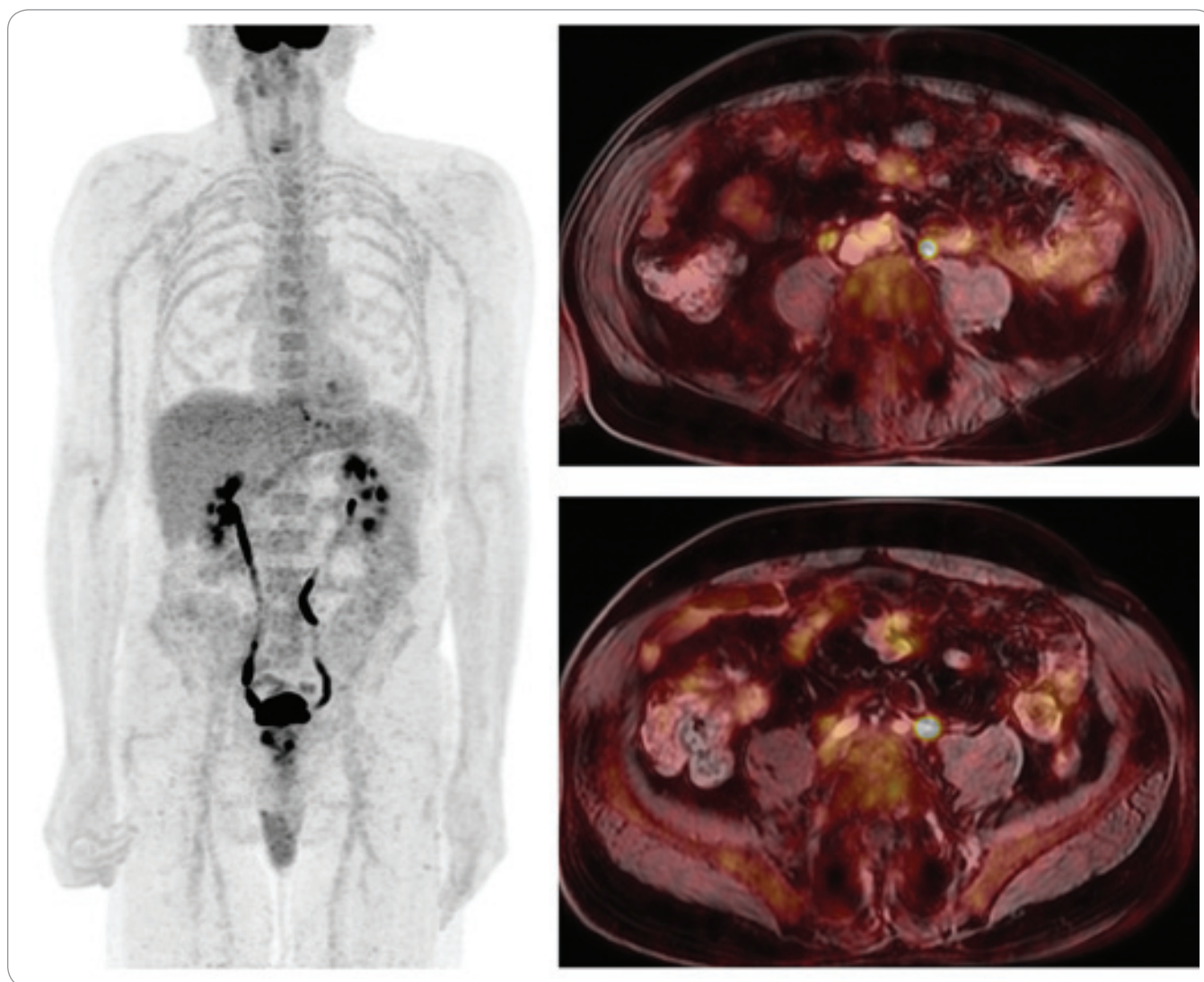
Koncentrace podtřídy IgG4 nebyla vstupně zvýšená, a tak jsme ji dále nevyšetřovali. Pro sledování aktivity nemoci jsme vyšetřovali pouze počet cirkulujících plazmablastů metodou průtokové cytometrie (tab. 2).

Nyní, v průběhu udržovací léčby, je pacient téměř bez subjektivních potíží. Má sice stále laboratorní hematurii, ta snad ale ustane po definitivním odstranění stentu.

Protože délka udržovací léčby není nikde přesně definována, bude rozho-



Obr. 2. Vývoj retroperitonální fibrózy dokumentovaný zobrazením CT s kontrastem a zobrazením PET/MR. Vývoj infiltrátu na CT a PET/MR. Horní řada – úroveň bifurkace aorty, dolní řada – úroveň společných ilických cév; a, b) CT břicha před léčbou – 3/2021: a) sytící se infiltrát (červené šipky) kolem aorty a před dolní dutou žilou (modrá šipka), zavedený stent v pravém močovodu (žlutá šipka); b) sytící se infiltrát (červené šipky) kolem společných ilických cév vpravo, ventrálně dosahuje ke kličce ilea a pravému močovodu se stentem (žlutá šipka), vlevo dosahuje k levé společné ilické žíle; c, d) CT břicha po zahájení léčby – 10/2021: kompletní vymizení infiltrátu, pravý močovod se stentem (žlutá šipka), dolní dutá žíla (modrá šipka); e, f, g) PET/MR v průběhu léčby – 3/2024: e, f) cílené postkontrastní MR prokazuje vymizení původního infiltrátu, pravý močovod se stentem (žlutá šipka), dolní dutá žíla (modrá šipka); g) PET/MR bez zvýšené aktivity v místě původního infiltrátu.



Obr. 3. Poslední PET/MR zobrazení dokumentující totální vymizení infiltrátu (3/2024). Vlevo PET– nadále bez zvýšené aktivity v místě původního infiltrátu; vpravo – fúze PET + MR, v úrovni bifurkace aorty i společných ilických tepen již bez infiltrátu.

dování o jejím pokračování či ukončení založeno na počtu cirkulujících plazmablastů v periferní krvi.

Nicméně při prodloužení intervalu udržovací léčby vidíme vzestup cirkulujících plazmablastů, což signalizuje trvalou tendenci k reaktivaci nemoci.

Vývoj nemoci na FDG-PET/CT zobrazení dokumentuje obr. 1.

Diskuze

Definice nemoci a její incidence

Retroperitoneální fibróza je termín používaný pro nález fibrotických retroperitoneálních infiltrátů, které často způsobují obstrukci ureteru. Původní název má tato nemoc po urologovi, který ji popsal již v roce 1948, Ormondova choroba [3].

Klasické dřívější členění bylo na idiopatickou formu, která činila > 75 % všech případů, a na sekundární, u níž lékaři předpokládali určité zevní vyvolávající příčiny. Průkaz souvislosti zevních příčin se vznikem retroperitoneální fibrózy však nebyl etiopatofyziologický, ale jen epidemiologický [4]. Po roce 2012, kdy byla rozpoznána, popsána a definována nová jednotka IgG4-RD, se retroperitoneální fibróza rozčlenila na:

- retroperitoneální fibrózu s průkazem IgG4-RD;
- idiopatickou retroperitoneální fibrózu bez průkazu IgG4-RD [5–7].

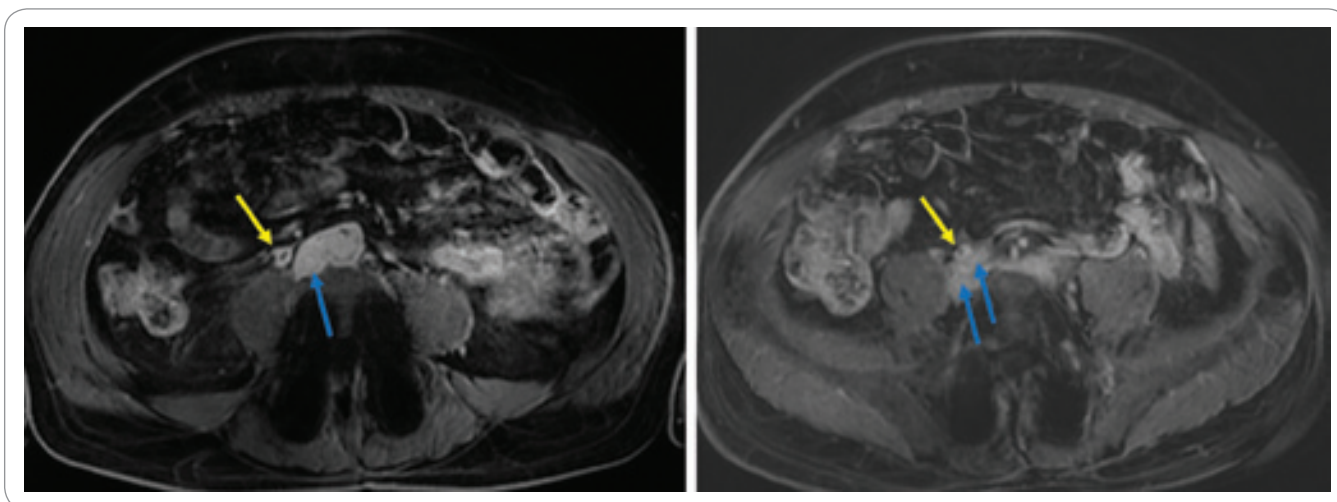
Zásadní je, že léčba je stejná jak u retroperitoneální fibrózy s prokázanou aso-

ciací s IgG4-RD, tak i u retroperitoneální fibrózy bez tohoto průkazu [4].

Incidence této nemoci není v ČR zmapována. Zahraniční prameny uvádějí incidenci 0,1–1,3 případu/100 000 osob. Poměr mužů a žen je 2 : 1 až 3 : 1. Nemoc je nejčastěji diagnostikována ve věku 55–60 let [3,9].

Patofyziologie nemoci

Retroperitoneální fibróza, ať již s průkazem asociace, či bez průkazu asociace s IgG4-RD, je imunitní choroba vedoucí k tvorbě fibrotizujícího zánětlivého infiltrátu, který postihuje adventicii abdominální aorty a ilických arterií a přechází na okolní retroperitoneum. Histologické vyšetření odebraného vzorku tkáně od-



Obr. 4. Poslední PET/ MR zobrazení dokumentující totální vymizení infiltrátu (3/2024), MR cíleně v portovenózní fázi. Horní snímek – úroveň bifurkace aorty, bez infiltrátu kolem aorty a dolní duté žíly (modrá šipka), pravý ureter se stentem (žlutá šipka); dolní snímek – úroveň společných ilických cév, bez infiltrátu kolem společných ilických cév vpravo (modré šipky), pravý ureter se stentem (žlutá šipka).

Tab. 2. Vývoj cirkulujících plazmablastů v periferní krvi, stanovený průtokovou cytometrií a vývoj koncentrace IgG.

Datum	Počet plazmablastů/ml, (fyziologické hodnoty v periferní krvi < 650/ml)	Koncentrace IgG, g/l (fyziologické rozmezí 7–16 g/l)
01. 06. 2021	6 700	11,30
08. 07. 2021	1 520	8,50
03. 09. 2021	378	7,40
27. 10. 2021	416	6,68
24. 01. 2023	3 000	8,9
30. 05. 2024	2 160	9,37
30. 05. 2024	aplikace rituximabu 1 000 mg v infuzi	
06. 06. 2024	570	

povídá kombinaci chronického zánětu s fibrotizací. Proto byl také použit termín chronická periaortitida, která může zahrnovat i zánětlivá aneurysmata abdominální aorty a perianeurysmatickou fibrózu. Zánětlivé infiltráty obsahují četné lymfocyty, plazmatické buňky a makrofágy. Tyto fibrotizující záněty byly patologiím známy již dávno.

Klinické příznaky a laboratorní nálezy

Bolesti

Pravidelně je tato nemoc provázena bolestí v bederní oblasti, případně bolestí břicha, kterou pacienti často lokalizují do průběhu ureteru neboli do levého

či pravého hypogastria. Někdy je bolest pocíťována i v třísle. Bolesti jsou obvykle tupé, nejsou ovlivnitelné změnou polohy, často jsou intenzivněji pocíťovány v noci. Postižení ureteru může občas imitovat koliku [3–12]. Systémové zánětlivé příznaky provázejí jen některé případy této nemoci [9], náš pacient je neměl.

Urologické příznaky

K urologickým příznakům patří bolesti varlete, hydrokéla, případně varikokéla. Varikokéla je důsledkem komprese spermatické žíly retroperitoneální fibrózou [9], ale ten stejný příznak může signalizovat tumor ledviny s trombotizací renální a spermatické žíly!

Pokud je tento proces limitovaný na periaortální oblast, tak ke kompresi ureteru nemusí dojít, pokud proces postihuje oblast periiliakální, tak ke kompresi ureteru dochází. Někdy může postižení dalšího ureteru následovat roky od počátku nemoci [5–12]. Pokud nemoc není včas léčena, tak může být dokonce příčinou ileózního stavu, jak popsali čeští chirurgové.

Cévní příznaky a další komplikace

Pokud při retroperitoneální fibróze dojde i k postižení cév a ke tvorbě aneurysmat v oblasti břišní aorty a ilických arterií, je třeba tato aneurysmata sledovat a případně léčebně zasáhnout [9]. IgG4-RD může imitovat maligní choroby, jak bylo popsáno v Klinické onkologii [13].

Histologická kritéria IgG4-RD

IgG4-RD nemá jednoznačný marker, jehož přítomnost či nepřítomnost by rozhodovala, zda je, či není nemoc přítomna. Proto byla přijata kritéria, která pomáhají histologické závěry zařadit do tří kategorií, na jistou nebo pravděpodobnou chorobu IgG4-RD a na nálezy nedostačující pro potvrzení této nemoci. Nepotvrzení této nemoci neznamená její vyloučení.

V literatuře se u IgG4-RD popisuje charakteristický histologický nálezy, který zahrnuje storiformní (rohožovitě uspořádanou) fibrózu, obliterativní flebitidu

Tab. 3. Bostonská kritéria pro onemocnění asociované s IgG4 [14].**1. Nález vysoce suspektní pro IgG4 asociovanou chorobu**

Jsou přítomny minimálně 2 z 3 následujících histologických znaků:

- denzní lymfoplazmocytární infiltrát;
- fibróza, obvykle storiformní;
- obliterativní flebitida.

A zároveň:

- poměr plazmocytů: > 40 % IgG4+/IgG;
- počet IgG4+ plazmocytů v jednom HPF: množství IgG4+ plazmocytů je orgánově specifické, pohybuje se v rozmezí 10–200/HPF.

2. Nález pravděpodobně svědčící o onemocnění asociovaném s IgG4

Nejsou přítomny všechny histologické znaky.

Obvykle přítomen pouze 1 histologický znak (typicky denzní lymfoplazmocytární infiltrát) a požadované množství IgG4+ plazmocytů.

Pro potvrzení diagnózy jsou vyžadovány další laboratorní a radiologické nálezy:

- IgG4 v séru > 135 ml/dl;
- případné poškození dalších orgánů.

3. Nález nedostatečný pro stanovení onemocnění asociovaného s IgG4

- V případě, že nález nesplňuje ani jednu z předchozích kategorií;
- tento nález však nevylučuje přítomnost IgG4 asociované choroby – mohou být přítomny odběrové artefakty, nereprezentativní vzorek či pokročilé stadium fibrózy.

HPV – high power field (zorné pole mikroskopu při největším zvětšení)

a denzní lymfoplazmocytární infiltrát se zvýšeným množstvím IgG4+ plazmocytů.

Vzhledem k tumoriformnímu charakteru těchto lézí připadají diferenciativně diagnosticky v úvahu mimo jiné zejména mezenchymální tumory, např. inflamatorní myofibroblastický tumor.

Pro diagnostiku IgG4-RD byla přijata kritéria, dle nichž lze zařadit histologické nálezy do tří kategorií:

- vysoce suspektní;
- pravděpodobný;
- nález nedostatečný pro stanovení IgG4-RD.

Těmto kritériím se říká Bostonská kritéria, podle města, v němž se konala konference, na níž byla tato kritéria přijata [14]. Uvádíme je v tab. 3.

Základem diagnostiky je mimo jiné průkaz IgG4 v plazmocyttech a procentuální počet plazmocytů s pozitivitou IgG4 ze všech plazmocytů (IgG4+/IgG+). Pokud je poměr IgG4+/IgG+ plazmocytů > 40 %, je splněno jedno důležité kritérium IgG4-RD.

V našem případě byla splněna kritéria kategorie 1: nález vysoce suspektní pro IgG4-RD. Imunohistochemické vyšetření popsalo velmi četné IgG4+ plaz-

mocyty (až 70/HPF) a dále všechny tři charakteristické znaky pro IgG4-RD: fibrózu, denzní lymfoplazmocytární infiltrát a obliterativní flebitidu [14], jak ilustruje obr. 5.

Uvedená Bostonská kritéria se jeví jako zcela jasná. Bohužel nejsou jediná. Na mezinárodní přijetí kandidovala společná kritéria Evropské a Americké revmatologické společnosti z roku 2020 [15,16]. V roce 2024 byla zveřejněna nová japonská kritéria [17], která vychází z původních Bostonských kritérií z roku 2012. Tato exploze kritérií signalizuje obtížnost správného rozpoznání této nemoci [18,19]. Ale i při existenci více kritérií pro IgG4-RD se autoři většiny publikací o retroperitoneální fibróze shodují, že kolem 50 % případů retroperitoneální fibrózy má prokazatelné znaky IgG4-RD [20–24]. Nenaplnění těchto histologických kritérií však neznamená, že etiopatogeneze je odlišná. Účinnost stejné léčby v případech retroperitoneální fibrózy s naplněnými či nenaplněnými kritérii IgG4-RD signalizuje podobnou imunitní etiopatogenezi.

Histopatologii retroperitoneální fibrózy se podrobně zabývají články psané našimi předními patology dr. Ka-

marádovou [5], prof. Hermanovou a prof. Plankem [25–28].

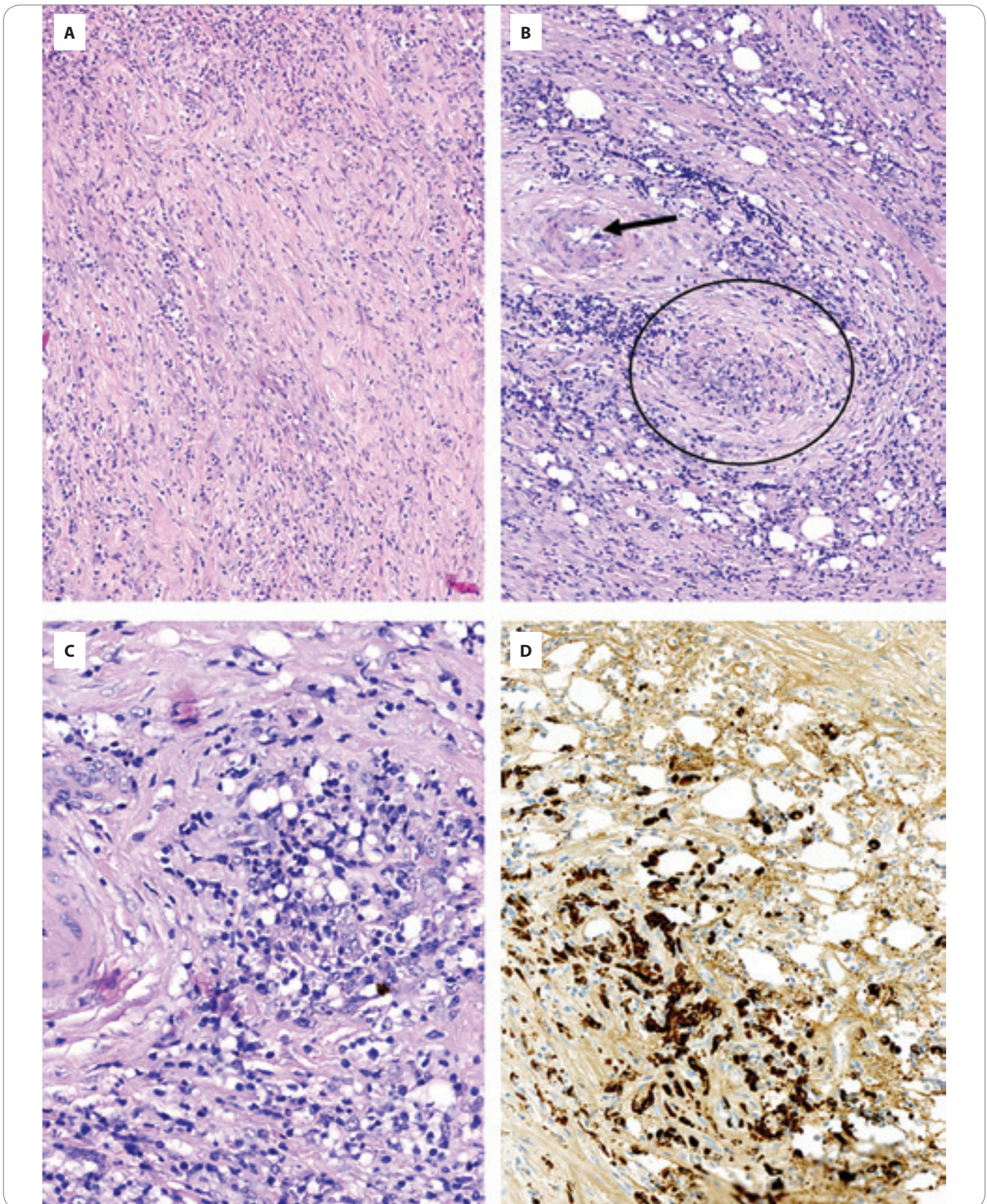
Laboratorní nálezy a markery IgG4-RD

Sedimentace erytrocytů a hodnota CRP jsou zvýšeny u nadpolovičního počtu pacientů. Vysoké hodnoty CRP jsou provázány intenzivními systémovými příznaky. Vývoj těchto parametrů nekoreluje s vývojem fibrotického ložiska. A ani k časné detekci relapsu nelze použít tyto laboratorní parametry systémové zánětlivé reakce (CRP či sedimentace) [5–12]. Pacienti, kteří splní morfologickou diagnózu IgG4-RD, mohou mít zvýšené laboratorní markery této choroby, podtřídu IgG4 a počet cirkulujících plazmablastů, které pak lze používat pro sledování aktivity nemoci.

U popisované nemoci bývají často také patologické hodnoty antinukleárních protilátek, protilátek proti štítné žláze nebo pozitivní průkaz revmatoidního faktoru bez jednoznačné signifikance [29–31].

Podtřída IgG4

V současnosti není známa příčina vzestupu koncentrace IgG4 u IgG4-RD, a tak je pochopitelná tendence nazývat tento jev epifenomenem. Také IgE bývá často



Obr. 5. Histologické znaky onemocnění asociovaného s IgG4. A) Storiformní (rohožovitá) fibróza; B) obliterativní flebitida: elipsa označuje obliterovanou vėnu, stěna i lumen cėvy jsou prostoupeny lymfoplazmocytární zánětlivou celulizací, šipkou je v blízkosti vėny je označena arterie bez obliterace (arterie jsou u onemocnění asociovaného s IgG4 postiženy méně často); C) fibróza s denzním lymfoplazmocytárním infiltrátem; D) imunohistochemický průkaz četných IgG4⁺ plazmocytů (barveny hnědě).

Tab. 4. Sumarizace klinických projevů retroperitonální fibrózy ze čtyř velkých klinických studií.

Klinické projevy nemoci	Mayo Clinic, Rochester (n = 185) [45]	Johns Hopkins University, Baltimore (n = 48) [46]	Schweitzer Hospital, Dordrecht (n = 53) [47]	University Hospital, Parma (n = 210) [48]
průměrný věk v době stanovení diagnózy	58	54	64	58
muži (%)	61	54	77	70
systémové symptomy (%)	27	60	92	66
abdominální bolesti (%)	38	94	92	81
testikulární projevy, bolesti, varikokéla, hydrokéla (%)	13	27	46	51
zácpa (%)	12	NA	30	28
otoky dolních končetin (%)	13	23	8	15
klaudikace (%)	2	NA	11	12
hydronefróza (%)	57	67	55	72
unilaterální (%)	25	21	40	29
bilaterální (%)	32	46	15	43
renální atrofie (%)	8	NA	21	30

NA – není analyzováno

vyšší, zvláště u pacientů s eozinofilii, zatímco IgA a IgM jsou v normě či jen nepatrně vyšší.

Dle analýzy zveřejněné v roce 2023 provází zvýšení podtřídy IgG4 chronické choroby různých orgánů (21,7 %), revmatické imunitní nemoci (19,4 %), bakteriální infekce (11,5 %) a maligní tumory (5,2 %), zatímco pouze ve 3,2 % ze všech případů zvýšení sérové koncentrace IgG4 nad horní fyziologickou hranici bylo příčinou IgG4-RD [32].

Takže mírné zvýšení podtřídy IgG4 nad fyziologickou hranici provází četné choroby, ne pouze IgG4-RD.

Výrazný vzestup nad fyziologickou hranici však obvykle provází již jen IgG4-RD. Wang et al. ve své epidemiologické studii navrhuje optimální cut-off hodnotu IgG4 3,35 g/l, zatímco horní hranice fyziologické hodnoty je 1,4 g/l [32].

Při analýze osob s hodnotou IgG4 nad 3,34 g/l byla senzitivita a specifita 96 % a 71 %. Nicméně připouští se také stanovení diagnózy IgG4-RD na základě histologie bez zvýšené hodnoty IgG4 v séru [32]. Podobné zkušenosti popisují i domácí publikace [33–36].

Plazmablasty v periferní krvi, marker aktivity nemoci

Aktivitu nemoci lze hodnotit i pomocí vyšetření průtokovou cytometrií, kdy stanovujeme absolutní počet cirkulujících plazmablastů. Plazmablasty jsou charakterizovány svým imunofenotypem CD19^{low}20-27⁺⁺38⁺⁺45⁺138^{low}, který je odlišuje od CD19⁺45^{dim}138⁺⁺ plazmocytů, a jejich přítomnost v periférii zdravých jedinců je pod 650 buněk na ml. Zvýšení absolutního počtu cirkulujících plazmablastů pak může ukázat na některá imunitou vyvolaná onemocnění, jako jsou např. revmatoidní artritida či Sjögrenův syndrom. V případech IgG4-RD se jedná povětšinou o zvýšení nad hladinu 900 plazmablastů na ml plné krve. Wallace et al. uvádějí medián počtu plazmablastů pacientů s aktivní IgG4-RD 4 698/ml s rozptylem 610–7 954. U zdravých kontrolních osob zvýšení plazmablastů nedetekovali [15,16].

Celkem u 36 % pacientů s prokázanou IgG4-RD byla koncentrace podtřídy IgG4 v normě, ale počet plazmablastů byl zvýšený s podobnými hodnotami jako u pacientů se zvýšením koncentrace

IgG4. Flow-cytometrická detekce plazmablastů v krvi poskytuje nejsenzitivnější modalitu pro diagnostiku IgG4-RD. Uvádí se senzitivita 95 % a specifita 82 % při použití hranice 900 plazmablastů/ml [37].

Při aktivní IgG4-RD jsou obvykle výrazně zvýšeny počty plazmablastů v periferní krvi, z nichž většina bývá IgG4⁺, a to i při nezvýšené koncentraci podtřídy IgG4 [38–41].

Anti-CD20 léčiva (rituximab) depletující zralé B-lymfocyty nepřímo snižují hladinu CD20 negativních plazmablastů, které z nich vznikají. Avšak tato léčba má jen omezený dosah do lymfatických uzlin, a hladina plazmablastů se proto může po čase opět zvýšit [42,43].

Bylo prokázáno, že aktivita IgG4-RD stanovená pomocí cirkulujících plazmablastů koreluje s aktivitou nemoci detekovatelnou metodou FDG-PET/CT [44].

Přehled příznaků a laboratorních nálezů

Pro ilustraci projevů retroperitonální fibrózy a její provázejících laboratorních nálezů jsme tato data extrahovali ze čtyř velkých studií [45–48] do tab. 4.

Léčba

Léčba retroperitoneální fibrózy se postupně vyvíjí. Urologická léčba má za cíl obnovit drenáž ledviny a odstranit obstrukci ureteru. Pokud lze, používají urologové JJ stent. V případech, kdy stentem nelze vyřešit drenáž ledviny, je nutná nefrostomie [9]. Tento přehled je zaměřen na medikamentózní léčbu, vývoj urologických léčebných postupů popisuje Fedorko [9]. Medikamentózní léčbu můžeme rozdělit do tří kategorií:

- léčba glukokortikoidy v monoterapii;
- léčba glukokortikoidy v kombinaci s imunosupresivou;
- léčba glukokortikoidy v kombinaci s anti-CD20 protilátkou;
- léčba dalšími biologickými léky.

Glukokortikoidy, cytostatická imunosupresiva (cyklofosfamid, metotrexát, azathioprin) a nová imunosupresiva typu cyklosporinu a mykofenolátu

Glukokortikoidy v monoterapii byly dlouho léčbou volby, dnes jsou nahrazovány kombinovanou léčbou. Náznaky na dávky glukokortikoidů se různí. Obvykle se používal prednizon v iniciační dávce 0,6–1,0 mg/kg/den. Tato dávka byla jen velmi pomalu snižována s cílem dostat se na dávku 5–7,5 mg/den (dle jiných autorů 2,5–5 mg/den) až po 6–9 měsících velmi pozvolného snižování dávky. Iniciační dávka prednizonu 0,6–1,0 mg/kg/den se obvykle podává 2–4 týdny a snižuje se o 5 mg každé 1–2 týdny až na udržovací dávku (2,5–5 mg/den), která se podává po dobu 2–3 měsíců [49].

Jiné léčebné schéma doporučuje iniciační dávku prednizonu 1 mg/kg/den po dobu 1 měsíce a v případě léčebné odpovědi následné postupné snižování v 2.–4. měsíci na cílovou dávku 10 mg/den ve 4. měsíci léčby. A tato dávka je pak v dalších 6 měsících postupně snižována do vysazení.

Léčebná odpověď byla definována jako zmenšení průměru patologické masy o 50 % a zlepšení laboratorních ukazatelů o 50 %, pokud byly patologické. Pokud se podařilo výše uvedenou léčbu realizovat bez redukce dávek, byl počet léčebných odpovědí mezi 75–95 %. Pokud je léčebná odpověď do-

statečná a fibrotické masy ustoupí natolik, že vymizí komprese ureteru, pak je možno pokusit se odstranit stent [50].

Přehled starších prací, v nichž bylo použito klasických imunosupresiv, metotrexát, azathioprin a cyklofosfamid, byl v domácí literatuře již publikován [51–53]. Z těchto prací vyplynulo, že uvedené léky (metotrexát, cyklofosfamid, azathioprin, mykofenolát mofetil a cyklosporin) potencují účinek prednizonu, což umožňuje zásadní redukci prednizonu a zkrácení doby jeho podávání.

Kombinace kortikoidů s uvedenými léky se považovala před érou rituximabu za optimální léčbu s menšími nežádoucími účinky, než provázejí monoterapii prednizonem [4,9,12,29,30]. Žádná studie však neřešila, který z citovaných léků považovat do kombinace za nejvhodnější.

Anti-CD20 monoklonální protilátka – rituximab

Idiopatická retroperitoneální fibróza je autoimunitní choroba a v její patogenezi hrají důležitou roli B-lymfocyty. A proto se v posledních letech dostává do popředí léčba protilátkou proti antigenu CD20, který je vysoce exprimován na B-lymfocytech (anti-CD20 protilátka rituximab). Tento lék cíleně ničí B-lymfocyty, které se podílejí tvorbou cytokinů na rozvoji fibroinflatorního procesu. Rituximab sice obecně tlumí B-buněčnou imunitu podobně jako glukokortikoidy, ale má podstatně méně nežádoucích účinků (užší spektrum působení) než glukokortikoidy. První publikace popisující příznivý účinek rituximabu u pacienta s chronickou periaortitidou a retroperitoneální fibrózou se objevila v roce 2012 [54]. Následně se objevily další publikace, které formou popisů případů potvrzují léčebný přínos rituximabu u pacientů s IgG4-RD anebo s idiopatickou retroperitoneální fibrózou [55–58].

Od roku 2018 se v odborné literatuře začaly objevovat klinické studie testující rituximab u retroperitoneální fibrózy, související či nesouvisející s IgG4-RD.

Bostonská studie

První a zatím největší studie byla provedena a publikována autory z Bostonu [59].

Do studie bylo zařazeno 26 pacientů s retroperitoneální fibrózou. Z těchto 26 pacientů bylo 19 hodnoceno jako retroperitoneální fibróza související s IgG4-RD a 7 pacientů bylo hodnoceno jako idiopatická retroperitoneální fibróza. Všichni pacienti byli léčeni rituximabem. Celkem 19 (73 %) dostávalo rituximab v monoterapii a zbytek v kombinaci s glukokortikoidy. Rituximab byl podáván v celkové dávce 1 000 mg ve 14denních intervalech, min. 2× po sobě, vždy s premedikací obsahující metylprednizolon 100 mg, antihistaminika a acetaminofen 650 mg. Všechny 19 pacientů s rituximabem v monoterapii si před léčbou stěžovalo na bolesti. Tyto bolesti po léčbě pominuly. U 25 léčebných bylo provedeno opakované radiografické vyhodnocení, u 22 (88 %) došlo k radiografickému zlepšení (zmenšení infiltrátu). Z 10 pacientů, kteří měli zavedený stent do ureteru a/nebo perkutánní nefrostomie, se podařilo u 4 (40 %) odstranit stent či nefrostomii. Léčebné odpovědi byly u pacientů s kombinovanou léčbou rituximabem a glukokortikoidy podobné jako u pacientů s rituximabem v monoterapii. Tato studie potvrdila účinek rituximabu u pacientů s retroperitoneální fibrózou i v monoterapii, a to jak s prokázanou asociací s IgG4-RD, tak u idiopatické retroperitoneální fibrózy. Čím delší je interval od zavedení ureterálního stentu do zahájení léčby, tím menší je pravděpodobnost, že se po léčbě podaří stent odstranit [59]. Práce však neuvádí dlouhodobé sledování po léčbě!

Kanadská studie

Druhou retrospektivní studii hodnotící přínos rituximabu, tentokrát pouze pro pacienty s idiopatickou retroperitoneální fibrózou, publikovala Boyeva et al. z Kanady [60]. U všech 10 pacientů byla zobrazovacími vyšetřeními potvrzena regrese rozměrů fibrotických infiltrátů. Autoři této studie však upozorňují na otázky, které stále čekají za zodpovězení. Udržovací léčba rituximabem předejde recidivám, ale není jasné, jak dlouho by měla být podávána [60].

Italská studie

Třetí studie, která byla do roku 2024 publikována, je z Florencie [61]. Do této studie bylo zařazeno dokonce 20 nemoc-

ných s idiopatickou retroperitoneální fibrózou bez průkazu souvislosti s IgG4-RD. Autoři opět prokázali velmi dobrou toleranci rituximabu a vysoký počet léčebných odpovědí [61].

Francouzské studie

První celonárodní francouzská studie analyzovala celkem 156 pacientů registrovaných v jejich databázi. Z nich 33 bylo léčeno rituximabem. Klinikou léčebnou odpověď zaznamenali u 29 z 31 hodnocených (93,5 %). Při mediánu sledování 24,8 měsíce nemoc relabovala u 13 z 31 pacientů s léčebnou odpovědí s mediánem intervalu 19 měsíců od poslední aplikace rituximabu. Tato studie jako první hodnotila i udržovací léčbu a prokázala absenci relapsu při důsledném používání udržovací léčby. Proto autoři studie jednoznačně doporučují udržovací léčbu, jejíž benefit převažuje zvýšené riziko infekcí, které s sebou udržovací léčba rituximabem přináší kvůli hypogamaglobulinemii, a opět poukazují na zatím nevyřešenou otázku „jak dlouho“ [62].

Na ni navazuje menší studie z revmatologického centra, v rámci níž sledovali 13 pacientů. Léčbu rituximabem hodnotili metodou FDG-PET/CT a potvrdili jak vymizení akumulace FDG, tak zmenšení průměru retroperitoneální masy v průměru ze 72 mm na 52 mm. Po léčbě rituximabem se také zmenšil počet pacientů s hydronefrózou z 11 na 6 [63]. V této studii však také chybí dlouhodobé sledování.

Zkušenosti s novějšími anti-CD20 monoklonálními protilátkami

Rituximab je hodnocen i dalšími autory menších studií či popisů případů jako vhodný lék pro tuto chorobu [64–66].

Po úspěchu rituximabu v léčbě lymfoproliferativních chorob byly uvedeny na trh další anti-CD20 monoklonální protilátky – ofatumumab a obinutuzumab. V poslední době je hlavně obinutuzumab považován za nejúčinnější anti-CD20 protilátku pro léčbu low-grade lymfoproliferací a je v této indikaci používán [67].

Do května 2024 však vyšla pouze jedna publikace popisující použití ofatumumabu [68] u retroperitoneální fibrózy.

Překvapivě není žádná publikace, která by popsala použití obinutuzumabu, i když by měl být účinnější než předchozí anti-CD20 monoklonální protilátky, alespoň u low-grade lymfoproliferací.

Z citovaných publikací vyplývá, že rituximab (obecně anti-CD20 protilátky) jsou pro nemocné s idiopatickou retroperitoneální fibrózou velkým přínosem. Nicméně účinnost monoterapie rituximabem je časově limitovaná a vyžaduje udržovací léčbu, jak prokázali a doporučili v roce 2017 autoři francouzské studie [62] a náš případ.

Tocilizumab a infliximab

V procesu vzniku retroperitoneální fibrózy má důležitou úlohu interleukin 6. A proto byla u rezistentních případů testována léčba tocilizumabem. V roce 2023 jsou k dispozici čtyři publikace popisující její léčebný efekt převážně u refrakterních aortitid [69–72].

Přínos infliximabu pro retroperitoneální fibrózu zatím byl popsán a potvrzen pouze v jediné publikaci, které vyšla v roce 2012 [73].

Sirolimus

Sirolimus je běžně používán v transplantární medicíně pro potlačení rejekce transplantátu. Sirolimus prokázal svůj přínos také v léčbě četných autoimunitních nemocí, vč. systémového lupus erythematodes, juvenilní idiopatické artritidy a primárního antifosfolipidového syndromu.

V roce 2023 byla publikována první práce popisující přínos sirolimu pro osm pacientů s retroperitoneální fibrózou hospitalizovaných v Pekingu. Pomocí zobrazovacích vyšetření byl prokázán ústup fibrózních změn nejméně o polovinu. K červnu 2024 je to první publikovaný přínos sirolimu pro léčbu retroperitoneální fibrózy [74]. Sirolimus je často používán pro léčbu retroperitoneální lymfangioleiomyomatózy.

Udržovací léčba a sledování IgG4-RD

IgG4-RD má vysokou frekvenci recidiv i po dosažení remise nemoci, a to je důvodem, proč se začala aplikovat udržovací léčba. Dříve to byla léčba glukokortikoidy, nyní je v této indikaci doporučována udržovací léčba rituxima-

bem [75]. Proto jsme tento postup použili i u našeho pacienta.

Léčba kombinací rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu

Retroperitoneální fibróza je velmi vzácný imunitní proces, jehož jádrem jsou nemaligní lymfocyty. Proto léčba cílila na tyto nemaligní lymfocyty původně monoterapií prednizonem, později kombinací prednizonu s cyklofosfamidem, která se osvědčila, a dalšími imunosupresivy [76–78]. Proto je logické tuto kombinaci použít a přidat k ní jako třetí účinný lék rituximab (případně jinou novou anti-CD20 monoklonální protilátku).

Vzhledem k vzácnosti retroperitoneální fibrózy, a tedy i limitovaným zkušenostem s její léčbou je přínosné přihlédnout ke zkušenostem získaným při léčbě jiných chorob, v nichž mají lymfocyty také zásadní etiopatologickou roli.

Kombinace rituximabu s cyklofosfamidem a dexametazonem je již roky používaná jak pro některá low-grade maligní lymfoproliferativní onemocnění, tak pro nemaligní nemoci s lymfocytární proliferací imunitní etiologie. U Waldenströmovy makroglobulinemie, indolentní low-grade lymfoproliferace, byla srovnávána léčba monoterapií rituximabem s kombinovanou léčbou se závěrem, že remise po rituximabu v monoterapii mají kratší trvání než v případě rituximabu v kombinaci s dalšími léky. Progression free survival (PFS), přežití bez progresu, bylo po monoterapii rituximabem 14–23 měsíců, zatímco po kombinaci rituximabu s alkylačním cytostatikem bendamustinem 65 měsíců. Proto se monoterapie rituximabem u Waldenströmovy makroglobulinemie doporučuje jen v případě závažné neutropenie či trombocytopenie [79,80].

Rituximab v kombinaci s cyklofosfamidem používáme již léta pro léčbu Castlemanovy nemoci. Pouze v jednom případě Castlemanovy nemoci jsme podali rituximab v monoterapii bez cyklofosfamidu, protože mladá pacientka plánovala graviditu. Remise po rituximabu měla jen krátké trvání, jak dokládáme v citované práci laboratorními ukazateli [81]. V případech, kdy jsme pro pacienty s Castlemanovou chorobou použili kombinovanou léčbu, rituximab,

cyklofosfamid a dexametazon, měla remise delšího trvání [82,83].

Imunitní etiologii s tvorbou reaktivních lymfocytů má také IgG4-RD. První případ této nemoci jsme léčili uvedenou trojkombinací od roku 2016 a zveřejnili formou popisu případu v roce 2018. U popsané pacientky však nemoc opakovaně relabovala a nyní je na pravidelné udržovací léčbě rituximabem v 6měsíčních intervalech [84].

IgG4-RD má dnes již svá oficiální doporučení pro léčbu, která vyšla i v domácím písemnictví [52], a jednou z alternativ je, vyjma kombinace rituximabu a glukokortikoidů, opět trojkombinace rituximabu s cyklofosfamidem a dexametazonem a následná udržovací léčba anti-CD20 monoklonální protilátkou [19,19,52,53].

Takže pacienta jsme léčili v souladu s tímto nejnovějším mezinárodním doporučením.

Vycházejíce z našich zkušeností s léčbou imunitních chorob typu Castlemanovy choroby a IgG4-RD s různými formami manifestací, rozhodli jsme se i v případě retroperitoneální fibrózy s morfologickým obrazem IgG4-RD použít kombinaci rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu, která je velmi dobře tolerována. Za mnoho let, co ji používáme, jsme se setkali pouze s jedním případem intolerance cyklofosfamidu u mladší ženy s Castlemanovou chorobou. Tento problém jsme vyřešili použitím bendamustinu místo cyklofosfamidu. Je možné, že díky této trojkombinaci došlo k velmi rychlému mizení fibrotických hmot již v prvním roce od zahájení léčby.

Na základě našich zkušeností s léčbou vybraných imunitních chorob typu Castlemanovy nemoci, IgG4-RD a případně nemoci chladových aglutininů upřednostňujeme podávání rituximabu v kombinaci s dexametazonem a alkylačním cytostatikem typu cyklofosfamidu také pacientům s retroperitoneální fibrózou a po ukončení léčby pak následnou udržovací léčbu rituximabem. V současnosti je to nejučinnější dostupná léčba.

Závěr

1) Léčba retroperitoneální fibrózy obvykle vyžaduje instrumentální urologickou diagnostiku a léčbu a trvalé

sledování na ambulanci urologie. 2) Medikamentózní léčba se postupně vyvíjela od monoterapie prednizonelem přes kombinace prednizonu s klasickým cytostatickými imunosupresivy, později byla použita do kombinace i nová imunosupresiva. 3) V posledních letech je základním lékem pro tuto nemoc rituximab a jeho kombinace. Na našem pracovišti považujeme za optimální kombinaci rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu, která má potenciál dosáhnout delšího trvání léčebné odpovědi než dvojkombinace rituximabu a glukokortikoidů. 4) Nemoc má tendenci k recidivě, proto je na místě monitorování aktivity nemoci a podávání udržovací léčby. Jak dlouho ji podávat, není jasné, v našem případě se řídíme dle vývoje počtu cirkulujících plazmablastů v periferní krvi. 5) Pro sledování pacientů je optimální PET zobrazení, ať již FDG-PET/CT, či FDG-PET/MR. Dále lze použít specifické laboratorní markery (počet cirkulujících plazmablastů a koncentrace podtřídy IgG4), pokud jsou v době stanovení diagnózy patologické [32,87,88]. 6) Pokud po přerušení udržovací léčby rituximabem dochází k vzestupu laboratorních markerů nemoci, je třeba medikamentózní léčbu obnovit. 7) PET/MR (resp. jeho MR část) poskytne v tomto případě srovnatelně kvalitní zobrazení jako plnohodnotné CT s aplikací kontrastní látky (provedené v rámci PET/CT) a je určitě lepší než low-dose CT v rámci PET/CT, navíc s nižší radiační zátěží. PET/MR tedy u těchto pacientů může být dobrou volbou pro sledování s přesnějším zobrazením reziduálních fibrotických hmot než FDG-PET/CT s low-dose CT zobrazením.

Dedikace

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit: MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a Institucionální aktivity MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Literatura

- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97(1): 133–144. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7.
- Betrains A, Staels F, Schrijvers R et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev* 2021; 20(4): 102774. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102774.
- Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol* 1948; 59(6): 1072–1107. doi: 10.1016/S0022-5347(17)69482-5.

- Raglianti V, Rossi GM, Vaglio A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an update for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(10): 1773–1781. doi: 10.1093/ndt/gfaa083.
- Laco J, Podhola M, Kamarádová K et al. Idiopathic vs. secondary retroperitoneal fibrosis: a clinicopathological study of 12 cases, with emphasis to possible relationship to IgG4-related disease. *Virchows Arch* 2013; 463(5): 721–730. doi: 10.1007/s00428-013-1480-7.
- Průcha M, Kolombo I, Štádl P. Ormond's disease – IgG4-related disease. *Prague Med Rep* 2015; 116(3): 181–192. doi: 10.14712/23362936.2015.57.
- Němec P, Rybníčková S, Fabián P et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an unusual cause of low back pain. *Clin Rheumatol* 2008; 27(3): 381–384. doi: 10.1007/s10067-007-0736-5.
- Němec P, Rybníčková S, Fabián P et al. Idiopatická retroperitoneální fibróza: méně častá příčina bolestí dolní části zad. Použití tamoxifenu v terapii onemocnění. *Ces Revmatol* 2008; 16(1): 23–29.
- Fedorko M, Krhovský M. Perirenální retroperitoneální fibróza. *Urol Pro Praxi* 2009; 10(5): 299–301.
- Kašík J, Kolombo I, Pořš J et al. Primární retroperitoneální fibróza – morbus Ormond. *Urol Pro Praxi* 2008; 9(3): 128–132.
- Sobotka R, Hanuš T. Primární retroperitoneální fibróza. *Urol Pro Praxi* 2006; 7(4): 156–159.
- Pulcer J, Staněk R, Kokoř T et al. Fokální Ormondova choroba (idiopatická retroperitoneální fibróza). *Urol Pro Praxi* 2015; 16(Suppl A): 30–31.
- Chovančová Z, Filipenský P, Rotnáglová S et al. IgG4 immunoglobulin subclass and related pathological conditions or how to effectively imitate cancer disease. *Klin Onkol* 2022; 35(1): 20–31.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25(9): 1181–1192. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(1): 77–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(1): 7–19. doi: 10.1002/art.41120.
- Mizushima I, Morikage N, Ito E et al. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related periaortitis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis (IgG4PA/RPF) 2018, and proposal of a revised 2023 version for IgG4-related cardiovascular/retroperitoneal disease. *Circ J* 2024; doi: 10.1253/circj.CJ-24-0026.
- Adam Z, Zeman D, Čermák A et al. IgG4-related disease. Clinical manifestation differential diagnosis and recent International Diagnostic Criteria for IgG4-related disease. *Vnitř Lek* 2022; 68(5): E4–E19. doi: 10.36290/vnl.2022.070.
- Adam Z, Pour L, Zeman D. Vzácné choroby provázené hypermaglobulinémií a zánětlivými projevy. Praha: Grada 2022.
- Marvisi C, Accorsi Buttini E, Vaglio A. Aortitis and periaortitis: the puzzling spectrum of inflammatory aortic diseases. *Presse Med* 2020; 49(1): 104018. doi: 10.1016/j.lpm.2020.104018.
- Nikiphorou E, Galloway J, Fragoulis GE. Overview of IgG4-related aortitis and periaortitis. A decade since their first description. *Autoimmun Rev* 2020; 19(12): 102694. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102694.
- Palmisano A, Urban ML, Corradi D et al. Chronic periaortitis with thoracic aorta and epiaortic artery involvement: a systemic large vessel vasculitis? *Rheumatology* 2015; 54(11): 2004–2009. doi: 10.1093/rheumatology/kev225.

23. Martorana D, Marquez A, Carmona FD et al. A large-scale genetic analysis reveals an autoimmune origin of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142(5): 1662–1665. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.045.
24. Rossi GM, Rocco R, Accorsi Buttini E et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and its overlap with IgG4-related disease. *Intern Emerg Med* 2017; 12(3): 287–299. doi: 10.1007/s11739-016-1599-z.
25. Kučera M. Lokalizované fibrotické procesy. *Ref Vyb Revmatol* 1999; 39(1): 36–40.
26. Kučera M, Kratochvíl P. Lokalizované fibrotické procesy (onemocnění), léčebné možnosti. *Ref Vyb Revmatol* 2000; 40(4): 273–277.
27. Hermanová M. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Vnitr Lek* 2011; 57(5): 439–440.
28. Michaligová A, Plank L, Ježková A et al. Morbus Ormond (idiopathic retroperitoneal fibrosis). *Vnitr Lek* 2011; 57(5): 511–515.
29. Cronin CG, Lohan DG, Blake MA et al. Retroperitoneal fibrosis: a review of clinical features and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(2): 423–431. doi: 10.2214/AJR.07.3629.
30. Mizushima I, Kawano M. Renal involvement in retroperitoneal fibrosis: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2021; 14: 279–289. doi: 10.2147/IJNRD.S239160.
31. Švihra J, Študent V. Retroperitoneálna fibróza. *Urol Pro Praxi* 2016; 17(1): 14–16.
32. Wang H, Wang C, Wan Q et al. Roles of IgG4 and IgG4/IgG ratio to IgG4-related disease in patients with elevated serum IgG4 level. *Clin Rheumatol* 2023; 42(3): 793–800. doi: 10.1007/s10067-022-06413-7.
33. Dítě Z, Novotný I, Kala Z et al. Pozitivita imunoglobulinu IgG4 v krevním séru u osob s karcinomem slinivky břišní. *Gastroent Hepatol* 2012; 66(3): 187–190.
34. Slavičková J, Laštovička J. Elevace sérového imunoglobulinu G4 a diagnostika IgG4-asociované nemoci. *Alergie* 2018; 20(2): 98–102.
35. van der Gugten G, DeMarco ML, Chen LYC et al. Resolution of spurious immunonephelometric IgG subclass measurement discrepancies by LC-MS/MS. *Clin Chem* 2018; 64(4): 735–742. doi: 10.1373/clinchem.2017.282319.
36. Kawa S, Skold M, Ramsden DB et al. Serum IgG4 concentration in IgG4-related disease. *Clin Lab* 2017; 63(9): 1323–1337. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.170403.
37. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 190–195. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233.
38. Lanzillotta M, Della-Torre E, Stone JH. Roles of plasmablasts and B cells in IgG4-related disease: implications for therapy and early treatment outcomes. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 401: 85–92. doi: 10.1007/82_2016_58.
39. Wang Y, Zhao Z, Gao D et al. Clinical value of plasmablasts in predicting disease relapse in patients with IgG4-related disease. *Clin Rheumatol* 2023; 42(1): 135–143. doi: 10.1007/s10067-022-06339-0.
40. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(3): 679–687. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.034.
41. Lin W, Zhang P, Chen H et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 25. doi: 10.1186/s13075-017-1231-2.
42. Kamburova EG, Koenen HJ, Borgman KJ et al. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am J Transplant* 2013; 13(6): 1503–1511. doi: 10.1111/ajt.12220.
43. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(9): 2466–2475. doi: 10.1002/art.39205.
44. Berti A, Della-Torre E, Gallivanone F et al. Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-related disease. *Rheumatology* 2017; 56(12): 2084–2092. doi: 10.1093/rheumatology/kex234.
45. Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(4): 297–303. doi: 10.4065/mcp.2010.0663.
46. Scheel PJ Jr, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine* 2009; 88(4): 202–207. doi: 10.1097/MD.0b013e3181afc439.
47. van Bommel EF, Jansen I, Hendriks TR et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinico-radiologic presentation. *Medicine* 2009; 88(4): 193–201. doi: 10.1097/MD.0b013e3181afc420.
48. Vaglio A, Maritati F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(7): 1880–1889. doi: 10.1681/ASN.2015101110.
49. van Bommel EF, Siemes C, Hak LE et al. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(5): 615–625. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.02.268.
50. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M et al. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarthritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(4): R156. doi: 10.1186/ar4671.
51. Adam Z, Čermák A, Petrášová H et al. Successful therapy of retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related disease with rituximab, cyclophosphamide and glucocorticoids followed by maintenance therapy with rituximab. *Vnitr Lek* 2023; 69(3): E4–E15. doi: 10.36290/vnl.2023.035.
52. Adam Z, Dastych M, Čermák A et al. Therapy of immunoglobulin IgG4 related disease (IgG4-RD). *Vnitr Lek* 2022; 68(6): E15–E22. doi: 10.36290/vnl.2022.086.
53. Adam Z, Pour L, Stork M et al. Onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4 – klinické projevy a léčba. *Farmakoterapie* 2021; 17(3): 448–458.
54. Maritati F, Corradi D, Versari A et al. Rituximab therapy for chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(7): 1262–1264. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201166.
55. Almqadadi M, Al-Dulaimi M, Perepletchikov A et al. Rituximab for retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related disease: a case report and literature review. *Clin Nephrol Case Stud* 2018; 6: 4–10. doi: 10.5414/CNCS109321.
56. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1171–1177. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206605.
57. Dedinská I, Svetlík D, Adamicova K et al. Treatment of Ormond disease and idiopathic membranous glomerulonephritis by using rituximab. *Iran J Kidney Dis* 2016; 10(5): 332–335.
58. Hamdan A, Moeen Z, Tariq H et al. An interesting case of immunoglobulin G4-related retroperitoneal fibrosis treated with rituximab. *Cureus* 2021; 13(9): e17940. doi: 10.7759/cureus.17940.
59. Wallwork R, Wallace Z, Perugino C et al. Rituximab for idiopathic and IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Medicine* 2018; 97(42): e12631. doi: 10.1097/MD.00000000000012631.
60. Boyeva V, Alabsi H, Seidman MA et al. Use of rituximab in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *BMC Rheumatol* 2020; 4: 40. doi: 10.1186/s41927-020-00140-9.
61. Urban ML, Maritati F, Palmisano A et al. Rituximab for chronic periaortitis without evidence of IgG4-related disease: a long-term follow-up study of 20 patients. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(3): 433–434. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216258.
62. Ebbo M, Grados A, Samson M et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* 2017; 12(9): e0183844. doi: 10.1371/journal.pone.0183844.
63. Oztas M, Altun I, Ayla AY et al. Rituximab in the management of retroperitoneal fibrosis: a single tertiary rheumatology care center experience. *Int J Rheum Dis* 2023; 26(9): 1714–1721. doi: 10.1111/1756-185X.14798.
64. Fenaroli P, Maritati F, Vaglio A. Into clinical practice: diagnosis and therapy of retroperitoneal fibrosis. *Curr Rheumatol Rep* 2021; 23(3): 18. doi: 10.1007/s11926-020-00966-9.
65. Dattani R, Barwick TD, El Wardany G et al. An international patient-centred study of retroperitoneal fibrosis. *QJM* 2022; 115(3): 148–154. doi: 10.1093/qjmed/hcaa327.
66. Chellappan A, Bhawane A, Sharma A et al. IgG4-related kidney disease: a diagnostic conundrum successfully treated with steroids and rituximab. *Cureus* 2024; 16(1): e52000. doi: 10.7759/cureus.52000.
67. Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Obinutuzumab a bendamustin dosáhly u pěti pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií hlubší léčebné odpovědi než předchozí linie léčby. *Acta Med* 2023; 12(5–7): 58–61.
68. Hanazono A, Sanpei Y, Shimada H et al. Remission of idiopathic retroperitoneal fibrosis by ofatumumab as a disease-modifying therapy for multiple sclerosis. *eNeurologicalSci* 2022; 29: 100428. doi: 10.1016/j.ensci.2022.100428.
69. Benucci M, Damiani A, Li Gobbi F et al. Jaccoud's arthropathy, an unusual manifestation of idiopathic retroperitoneal fibrosis: rapid improvement of symptoms after tocilizumab treatment. *Reumatismo* 2017; 69(2): 88–91. doi: 10.4081/reumatismo.2017.968.
70. Perrotta FM, Fici M, Guerra G et al. Chronic periaortitis with retroperitoneal fibrosis successfully treated with first line tocilizumab monotherapy: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 Suppl 103(1): 226–227.
71. Vaglio A, Catanoso MG, Spaggiari L et al. Interleukin-6 as an inflammatory mediator and target of therapy in chronic periaortitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65(9): 2469–2475. doi: 10.1002/art.38032.
72. Loricera J, Blanco R, Castaeda S et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(3 Suppl 82): 579–89.
73. Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L et al. Efficacy of infliximab in a patient with refractory idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(5): 776–778.
74. Gao H, Liu S, Mai Y et al. Combined therapy of prednisone and mTOR inhibitor sirolimus for treating retroperitoneal fibrosis. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(5): 688–697. doi: 10.1136/ard-2022-223736.
75. Campochario C, Della-Torre E, Lanzillotta M et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4-related disease. *Eur J Intern Med* 2020; 74: 92–98. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.029.
76. Binder M, Uhl M, Wiech T et al. Cyclophosphamide is a highly effective and safe induction therapy in chronic periaortitis: a long-term follow-up of 35 patients with chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(2): 311–312. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200148.
77. Kohler HP, Laeng RH, Egger C et al. Systemic fibrosis (generalized form of Ormond's disease). Report of a case which achieved complete remission with cyclophosphamide and corticosteroids. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125(44): 2131–2136.
78. Colomer Rubio E, Blanes Gallego A, Carbonell Biot C et al. Mesenteric panniculitis with retroperitoneal involvement resolved after treatment with intravenous cyclophosphamide pulses. *Am Med Interna* 2003; 20(1): 31–33.
79. Fotiou D, Theodorakakou F, Kastiris E. Monoclonal antibody-based therapies for Waldenström's mac-

roglobulinemia. *Leuk Res Rep* 2022; 17: 100324. doi: 10.1016/j.lrr.2022.100324.

80. Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Waldenström's macroglobulinemia – clinical symptoms and review of therapy yesterday, today and tomorrow. *Klin Onkol* 2023; 36(3): 177–191. doi: 10.48095/ccko2023177.

81. Adam Z, Zeman D, Chodacki A et al. et al. Therapy of Castleman's disease with siltuximab – case report and review of literature. *Klin Onkol* 2023; 36(4): 320–329.

82. Adam Z, Szturz P, Krejčí M et al. Treatment of 14 cases of Castleman's disease: the experience of one centre and an overview of literature. *Vnitr Lek* 2016; 62(4): 287–298.

83. Adam Z, Řehák Z, Adamová Z et al. Multicentric Castleman's disease. Symptoms, diagnostics and therapy. *Vnitr Lek* 2022; 68(1): 41–53.

84. Adam Z, Chovancová Z, Nová M et al. Remission of the disease associated/related with immunoglobulin IgG4 accompanied by multiple lymphadenopathy after treatment with rituximab and dexamethasone: a case report. *Vnitr Lek* 2018; 64(3): 290–299.

85. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020; 8(6): 637–666. doi: 10.1177/2050640620934911.

86. On W, Huggett MT. European Guideline on IgG4-related digestive disease: UEG and SGF evidence-based recommendations. *Frontline Gastroenterol* 2021; 13(2): 171–174. doi: 10.1136/flgastro-2021-101884.

87. Němec P, Řehák Z, Fabián P et al. The use of positron emission tomography (18F-FDG PET) in diagnosing chronic periaortitis. *Vnitr Lek* 2008; 54(11): 1093–1099.

88. Tatoglu MT, Uslu H, Ibisoglu E. The value of (18)F-FDG PET/CT in diagnosis and evaluation of response to treatment in retroperitoneal fibrosis. *Nuklearmedizin* 2021; 60(5): 381–382. doi: 10.1055/a-1429-2237.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 10.9.2024 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.