

Retroperitoneal Fibrosis

พงษ์พันธ์ สมบูรณ์
เพ็ชชรี พลมณี

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

บทนำ

Retroperitoneal Fibrosis เป็นภาวะที่มีการอักเสบ (inflammation) และพังผืด (fibrosis) เกิดขึ้นในช่องที่อยู่ด้านหลังเยื่อช่องท้อง (retroperitoneal space) ปัจจุบันยังไม่มีคำจำกัดความที่ชัดเจนสำหรับเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะนี้ ทำให้การตรวจวินิจฉัยค่อนข้างลำบาก อีกทั้งจากรายงานการศึกษาในอดีตเกี่ยวกับภาวะนี้ก็ยังมีความแตกต่างกัน การรายงานผลทางพยาธิวิทยาว่าพบพังผืดจากชั้นเนื้อที่ได้จากส่วนหลังเยื่อช่องท้อง (retroperitoneum) เพียงอย่างเดียวนั้นไม่เพียงพอต่อการวินิจฉัย สิ่งสำคัญคือต้องมีการตรวจพบทางรังสีวิทยาว่ามีการอักเสบรอบหลอดเลือดแดงเอออร์ตา (periaortitis) ด้วย ซึ่งมีภาวะต่างๆ ที่ทำให้เกิดลักษณะดังกล่าว¹ ได้แก่ inflammatory abdominal aortic aneurysm (IAAA), perianeurysmal retroperitoneal fibrosis, retroperitoneal fibrosis (RPF), Erdheim-Chester disease (ECD) และ immunoglobulin G4 (IgG4)-related disease ในรายงานของ retroperitoneal fibrosis ส่วนใหญ่นั้นจะหมายรวมถึงสามภาวะแรก ส่วน ECD นั้นถึงแม้จะมีลักษณะทางรังสีวิทยาค่อนข้างคล้ายกันแต่ลักษณะทางพยาธิวิทยาและอาการแสดงต่างออกไปอย่างชัดเจน ส่วนภาวะ IgG4-related disease นั้นเป็นกลุ่มโรคที่เพิ่งมีการรู้จักและพบภายหลังปี 2003 ว่าเป็นอีกภาวะหนึ่งที่ทำให้เกิด retroperitoneal fibrosis ได้เช่นกัน เพราะฉะนั้นจึงไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า IgG4-related disease นั้นได้ถูกรวมไว้ในการวิเคราะห์

รายงานในอดีตเกี่ยวกับ retroperitoneal fibrosis มากน้อยเพียงใดเนื่องจากยังไม่เป็นที่รู้จักในเวลานั้น

ปัจจุบันถือว่า retroperitoneal fibrosis เป็นส่วนหนึ่งของภาวะการอักเสบเรื้อรังรอบหลอดเลือดแดงเอออร์ตา (chronic periaortitis)² โดยทั่วไปแบ่งเป็นสองชนิดคือ ที่ไม่ทราบสาเหตุ และ ที่ทราบสาเหตุโดยสามารถพบเหตุที่อธิบายได้ เช่น ยา หรือมะเร็ง² รายงานแรกของภาวะนี้พบว่าเป็นสาเหตุของท่อไตอุดตันในปีค.ศ.1905 ต่อมาในปีค.ศ.1948 ได้มีรายงานกรณีคล้ายคลึงกันในผู้ป่วยสองรายโดย Ormond จึงเป็นที่รู้จักกันในชื่อ Ormond's disease^{2,3} โดยขณะนั้นพบว่าประมาณ 30% มีเหตุมาจากยาและมะเร็ง

เนื่องจากยังไม่มีความชัดเจนที่เป็นมาตรฐานชัดเจน การทบทวนภาวะ retroperitoneal fibrosis จึงได้จากการรวบรวมรายงานการศึกษาของภาวะที่มีลักษณะต่างๆ ดังนี้ กล่าวคือ มี soft tissue density รอบๆ หลอดเลือดแดงเอออร์ตาส่วนที่อยู่ใต้ไต (infrarenal aorta) หรือ iliac vessels ที่ตรวจพบจาก contrast enhanced computed tomography (CT) หรือ magnetic resonance imaging (MRI) การตรวจชิ้นเนื้อจาก retroperitoneum ไม่พบมะเร็ง และไม่พบลักษณะของ systemic, multicentric, fibrosis processing อย่างเช่นที่พบใน IgG4-related disease

ผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis มักมีอาการทางคลินิกเริ่มจากปวดข้างลำตัวและน้ำหนักลดโดยไม่มีสาเหตุอธิบายได้ พังผืดที่ตรวจพบทางรังสีวิทยามักเริ่มเป็นที่บริเวณรอบหลอดเลือดแดงเอออร์ตาใต้ไต (infrarenal aorta) และลุกลามลงด้านล่างไปยัง iliac bifurcation และทางด้านข้างไปทางขั้วไต (renal hilum) และโครงสร้างส่วนรอบๆ จนนำไปสู่การอุดตันของท่อไต (ureteral obstruction) และไตวายเฉียบพลันได้ในที่สุด ในอดีตที่ผ่านมารักษามุ่งเน้นไปที่การขยายท่อไตส่วนที่อุดตันผ่านทางผิวหนัง หรือการส่องกล้องกระเพาะปัสสาวะและใส่ท่อค้ำยัน (stent) ตามด้วยการทำ open หรือ laparoscopic ureterolysis ซึ่งอาจทำร่วมกับ omental wrapping หรือไม่ก็ได้ อย่างไรก็ตามในรายงานต่อมาระยะหลังพบความสำเร็จของการรักษาโดยวิธีไม่ผ่าตัดด้วยการใช้ยากดภูมิคุ้มกันต่างๆ เช่น prednisone,

cyclosporine, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil (MMF), infliximab, rituximab, colchicine และ selective estrogen receptor antagonist tamoxifen¹ การรักษาในปัจจุบันจึงเปลี่ยนจากการผ่าตัดมาเป็นการใช้ยาปรับระบบภูมิคุ้มกันแทน

ระบาดวิทยา

Idiopathic retroperitoneal fibrosis นั้นเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย จึงยังมีข้อมูลทางระบาดวิทยาน้อย ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ในช่วงอายุประมาณ 50-70 ปี (เฉลี่ย 54 ปี)⁴ พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ในอัตราส่วนประมาณ 1:1 ถึง 3:1 แล้วแต่รายงาน⁴⁻⁷ พบได้ในทุกเชื้อชาติเท่าๆ กัน สำหรับอุบัติการณ์นั้นไม่ชัดเจน เนื่องจากยังมีการศึกษาน้อย โดยข้อมูลจากฟินแลนด์พบได้ประมาณ 0.1 ต่อประชากร 100,000 คน และมีความชุกที่ 1.38 ต่อประชากร 100,000 คน⁸ ประมาณ 30% พบสาเหตุที่อธิบายได้ เช่น ยา มะเร็ง การติดเชื้อ การฉายรังสี หรือการผ่าตัด^{2,9}

ด้วยการเริ่มเป็นที่รู้จักมากขึ้นของโรคตับอ่อนอักเสบอโตอิมมูน (AIP) และ IgG4-related disease ทำให้เราทราบว่า ในอดีตผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น idiopathic retroperitoneal fibrosis นั้นจริงๆ แล้วหลายรายน่าจะมีสาเหตุจาก IgG4-related disease คือเป็นรอยโรคที่พบนอกตับอ่อนของ AIP^{9,10} อย่างไรก็ตามก็ดียังไม่มีข้อมูลทางระบาดวิทยามากพอที่จะสนับสนุนแนวคิดนี้อย่างชัดเจน ทำให้ยังไม่มีทราบบรรยากาศที่แท้จริงของ retroperitoneal fibrosis ที่เกิดจาก IgG4-related disease

Corradi และคณะ⁹ ตรวจพบ IgG4-positive cells ในผู้ป่วย idiopathic retroperitoneal fibrosis ทุกราย

Neild และคณะ¹¹ พบ IgG4-positive plasma cells จาก retroperitoneal tissues มากกว่า 20 cells/HPF ในผู้ป่วย idiopathic retroperitoneal fibrosis 7 ใน 9 ราย

Zen และคณะ¹⁰ พบระดับ serum IgG4 สูงขึ้นและมี extensive IgG4-positive plasma cell infiltration ในผู้ป่วย 10 รายจากทั้งหมด 17 ราย (59%)

ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น retroperitoneal fibrosis จากการตรวจชิ้นเนื้อ โดยทั้งหมดเป็นเพศชายอายุ 50 ปีหรือมากกว่า

Yamashita และคณะ¹² พบสัดส่วนของ IgG4-positive plasma cells ต่อ IgG-positive plasma cells ที่มากกว่า 20% ในผู้ป่วย 9 รายจาก 29 ราย (31%) และให้การวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่าเป็น IgG4-related retroperitoneal fibrosis

จากการศึกษาทั้งหลายข้างต้น พบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็น IgG4-related retroperitoneal fibrosis ต่อผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis ทั้งหมดนั้นแตกต่างกันไป โดยอยู่ระหว่าง 30-60% แต่เนื่องจากการศึกษาในกลุ่มเล็กๆ จึงควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในระดับที่ใหญ่ขึ้น

ในอีกด้านหนึ่ง การประเมินความชุกของ retroperitoneal fibrosis ที่พบร่วมใน IgG4-related disease นั้นได้จากการศึกษาผู้ป่วย AIP โดยพบ retroperitoneal fibrosis เกิดร่วมกับ AIP ประมาณ 10%

Takuma และคณะ¹³ ได้รายงานว่ามี retroperitoneal fibrosis ร่วมในผู้ป่วย AIP 4 รายจากทั้งหมด 56 ราย (7%) และพบว่ามี onset พร้อมกับ AIP 2 ราย นำมาก่อน AIP 1 ราย และอีก 1 รายพบหลังจากการทำ bypass surgery ในผู้ป่วย AIP ไปแล้ว 1 ปี

Hamano และคณะ¹⁴ พบ retroperitoneal fibrosis เกิดร่วมกับ AIP ในผู้ป่วย 8 รายจาก 64 ราย คิดเป็น 12.5% ในจำนวนนี้พบว่ามี onset ที่ไม่เป็นพร้อมกับ AIP 6 ราย โดยนำมาก่อน AIP 3 ราย และตามหลัง AIP 3 ราย

นอกจากนี้ยังพบ retroperitoneal fibrosis ร่วมกับโรคอื่นๆ ด้วย จากรายงานของ Ohta และคณะ¹⁵ พบ retroperitoneal fibrosis เกิดร่วมกับ IgG4-related sclerosing sialadenitis 1 ใน 10 ราย (10%) โดยรวมจากรายงานทั้งหมดพบ retroperitoneal fibrosis ประมาณ 10% ใน IgG4-related disease

อย่างไรก็ตาม แม้จะมีแนวคิดว่า IgG4-related disease ทำให้เกิดรอยโรคในหลายๆ อวัยวะ แต่ก็ยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดที่แน่นอน และยังไม่เป็นที่ทราบถึงลักษณะทางคลินิกที่จะบ่งชี้ถึงอวัยวะที่เป็นรวมถึง retroperitoneum ด้วยเช่นกัน

ปัจจัยเสี่ยง

มีการเสนอความเห็นถึงปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของ retroperitoneal fibrosis พบว่า ยาและสารหลายๆ ชนิด รังสี มะเร็ง และการติดเชื้อ อาจเป็นสาเหตุได้ (ตารางที่ 1)

ยาและสารต่างๆ

ยาที่มีการศึกษาและรายงานที่ดีที่สุดคือ methysergide และ ergotamine ยา methysergide ออกฤทธิ์ต้านเซโรโทนิน (serotonin antagonist) เป็นยาที่ใช้บ่อยในการรักษาไมเกรน เชื่อว่าการเพิ่มขึ้นของระดับเซโรโทนินในระบบหมุนเวียนโลหิตนำไปสู่การเกิดพังผืดของเยื่อหุ้มหัวใจ ปอด และ retroperitoneum ในรายงานเก่าๆ พบว่ายา methysergide อาจเป็นสาเหตุของ retroperitoneal fibrosis ถึง 12% อย่างไรก็ตามในปัจจุบันพบน้อยลงมากเนื่องจากการใช้ยา

ตารางที่ 1 Etiological factors of retroperitoneal fibrosis

Etiological factors	
Idiopathic RF	Frequency unknown
IgG4-related lesions	Frequency unknown
Secondary RF	
Drugs	Methysergide, ergotamine, hydralazine, bromocriptine, methyl dopa, phenacetin, β -blockers
Malignant diseases	Carcinoid, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, sarcomas, carcinomas of colon, prostate, breast, stomach
Infections	Tuberculosis, histoplasmosis, actinomycosis
Radiotherapy	Colon, pancreatic cancer, testicular seminoma
Surgery	Lymphadenectomy, colectomy, hysterectomy, aortic aneurysmectomy
Others	Exposure to asbestos, Histiocytosis, amyloidosis, trauma, barium enema

methysergide ลดลง¹⁶

สารที่เป็นอนุพันธ์ของ ergotamine สามารถกระตุ้นตัวรับเซโรโทนิน ทำให้มีการเพิ่มจำนวนของ myelofibroblasts และเกิดการสะสมของพังผืดได้เช่นกัน¹⁷

ยาอื่นๆ ที่อาจมีความสัมพันธ์กับ retroperitoneal fibrosis ได้แก่ β -blockers, methyldopa, phenacetin และ hydralazine¹⁸⁻²³ อย่างไรก็ตาม ยาเหล่านี้พบเป็นเพียง case report และไม่พบหลักฐานว่ามีความสัมพันธ์ชัดเจน

มีรายงานว่า การสัมผัสกับ asbestos มีความสัมพันธ์กับ retroperitoneal fibrosis จากรายงานการศึกษาในคนงานเพชรชาติประเทศฟินแลนด์ ซึ่งมีการตั้งสมมติฐานว่า asbestos สามารถเข้าไปยัง retroperitoneum ได้โดยผ่านทางเดินน้ำเหลืองของทางเดินอาหารหรือปอด เนื่องจากพบ asbestos ในอวัยวะอื่นๆ เช่น ไต และต่อมหมวกไตด้วย การศึกษา case control หนึ่งในผู้ป่วย 43 รายพบว่า ความเสี่ยงที่จะเกิด retroperitoneal fibrosis นั้นเพิ่มขึ้น 9 เท่าเมื่อมีการสัมผัสกับ asbestos ในปริมาณที่มากกว่า 10 fiber-years⁸

การฉายรังสี (external beam radiation)

พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิด fibrotic reaction ในหลายตำแหน่งของร่างกาย สำหรับการอธิบายถึงกลไกการเกิดที่ชัดเจนนั้นยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมแต่เชื่อว่าการฉายรังสีทำให้มีการเปลี่ยนแปลงไปสู่ระยะท้ายก่อนกำหนด (premature terminal differentiation) ของ fibroblasts ซึ่งนำไปสู่การสร้างคอลลาเจนที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษาหนึ่งในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis จำนวน 140 ราย พบว่า มีเพียง 2 รายที่มีประวัติได้รับการฉายรังสี 1 จึงทำให้ไม่เป็นที่แน่ชัดว่าการสัมผัสรังสีนั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงที่แท้จริงหรือเป็นเพียงประวัติในอดีตที่พบร่วมในผู้ป่วยบางราย

มะเร็ง

มะเร็งเป็นอีกปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่พบเป็นสาเหตุของ retroperitoneal fibrosis แบบทุติยภูมิ เกือบทั้งหมดที่มีสาเหตุจากมะเร็งนั้นเกิดจากการแพร่กระจายของ



มะเร็งมายัง retroperitoneal space แล้วเกิดการอักเสบ desmoplastic changes และ fibrotic reaction โดยรอบตามมา ดังนั้น จึงมีความจำเป็นที่จะต้องทำการตรวจร่างกายอย่างละเอียดรวมทั้งการตรวจคัดกรองมะเร็งที่เหมาะสมตามอายุ ในผู้ป่วยรายใหม่ทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น retroperitoneal fibrosis

ผู้ป่วยที่มีประวัติเดิมเป็นมะเร็งหรือทราบว่าเป็นมะเร็งนอกretroperitoneum อยู่ก่อนแล้ว รวมทั้งผู้ป่วยที่มาด้วยอาการหรือลักษณะทางภาพถ่ายรังสีที่ไม่ตรงไปตรงมา ควรได้รับการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจก่อนที่จะพิจารณาให้การรักษา

มะเร็งที่พบบ่อยใน retroperitoneal space ได้แก่ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งของระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ มะเร็งเต้านม²⁴

การติดเชื้อ

ส่วนมากเป็นการติดเชื้อที่แพร่กระจายมาจากอวัยวะข้างเคียง เช่น spinal หรือ paraspinal abscesses ในผู้ป่วยวัณโรค

พันธุกรรม

ยังมีข้อมูลจำกัดว่าพันธุกรรมเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด retroperitoneal fibrosis หรือไม่ พบรายงานของ retroperitoneal fibrosis ในผู้ป่วยที่เป็นฝาแฝดหรือเป็นพี่น้องกัน แต่รายงานเหล่านี้มีก่อนที่การตรวจทางรังสีวิทยาจะทำการแพร่หลายรวมทั้งยังไม่มี การย้อม immunofluorescence ทางพยาธิวิทยาที่จำเพาะต่อ IgG4 ในขณะนั้น ทำให้มีความไม่แน่นอนในการวินิจฉัย

ปัจจุบันยังไม่พบว่ามียารักษาการเกิด retroperitoneal fibrosis ในครอบครัว การตรวจจึงมุ่งเน้นไปที่ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมคือลักษณะทาง HLA serotypes การศึกษาของ Martorana และคณะ²⁵ ในผู้ป่วย 39 รายเทียบกับประชากรควบคุม 350 ราย พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมี HLA DRB1*03 ถึง 48.5% เทียบกับ 16% ในกลุ่มควบคุม พบ HLA B*08 ถึง 17.9% ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการอักเสบรอบหลอดเลือดแดงเอออร์ตาเรื้อรัง (chronic periaortitis) เทียบกับ 6.78% ในกลุ่มควบคุม ซึ่งความแตกต่างของทั้งสองกลุ่มข้างต้นมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังคงต้องทำการศึกษา

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนมากขึ้น

อาการและอาการแสดง

Retroperitoneal fibrosis ไม่มีอาการจำเพาะ (ตารางที่ 2) อาการที่พบได้ ได้แก่ ปวดท้องหรือปวดข้างลำตัว ปวดหลัง อ่อนเพลีย ไข้ และน้ำหนักลด โดยที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการปวด ซึ่งมีลักษณะปวดลึกๆ ในช่องท้องและบริเวณด้านข้างลำตัว อาจเป็นข้างเดียวหรือทั้งสองข้าง หรือปวดร้าวลงไปขาหนีบ อาการปวดมักคงที่และไม่สัมพันธ์กับการเคลื่อนไหว การถ่ายอุจจาระหรือปัสสาวะ

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการอ่อนเพลียอย่างชัดเจน ผู้ป่วยชายมักมีอาการปวดอัณฑะจากการมีถุงน้ำ (hydrocele) ร่วมด้วย ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีน้ำหนักลดอย่างมีนัยสำคัญซึ่งนำไปสู่การสืบค้นหาเหตุที่แท้จริงที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย^{24,26} อาจมีความดันโลหิตสูงที่ตรวจพบใหม่หรือที่เป็นอยู่ก่อนแล้วแย่งลงเนื่องจากหลอดเลือดไตถูกกดจากด้านนอกหรือเกิดจากภาวะไตวายเฉียบพลันซึ่งเป็นผลจากการอุดตันของท่อไต อันเนื่องมาจากพังผืดที่อยู่ล้อมรอบท่อไตและ inferior vena cava มักตรวจพบไตบวม (hydronephrosis) หรือขาบวมร่วมด้วย อาการขาบวมเกิดจากการที่หลอดเลือดดำถูกกดและมีการอุดตันของ venous outflow

ประมาณ 5-10% ของผู้ป่วยพบว่ามีภาวะหลอดเลือดดำของขาอุดตัน (deep venous thrombosis) หรือหลอดเลือดที่ปอดอุดตัน (pulmonary embolism) ถ้า

ตารางที่ 2 Symptoms on presentation with retroperitoneal fibrosis

Symptoms	% of Patients	References
Pain	86-100	4, 26
Hypertension	40-57	4
Fatigue	25-52.9	4, 24, 26
Weight loss	40-50	4, 24
Hydrocele	17-29	4
Deep venous thrombosis/pulmonary embolism	6-14	4, 24

รอยโรคมีความเกี่ยวข้องกับหลอดเลือด superior mesenteric, inferior mesenteric หรือ iliac vessels ร่วมด้วยอาจพบอาการและอาการแสดงจากภาวะ arterial insufficiency ของ mesenteric หรือ lower extremity ได้เช่นกัน

อาการทางข้อ จากการศึกษาของ Vaglio และคณะ²⁷ พบความสัมพันธ์ระหว่างการอักเสบรอบหลอดเลือดแดงเออร์ตา กับโรคทางรูมาตિકที่เกิดร่วมกัน ผู้ป่วยอาจมีอาการปวดตามข้อร่วมด้วย ทั้งแบบ inflammatory และ noninflammatory arthritis

สำหรับผู้ป่วย IgG4-related retroperitoneal fibrosis นั้นจะมีลักษณะอาการต่างออกไป ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมาด้วยอาการกึ่งเฉียบพลัน (subacute)²⁸ ส่วนใหญ่มีอาการทางคลินิกที่เป็นไม่มากนัก มักไม่มีไข้หรือการเพิ่มขึ้นของ inflammatory markers จึงทำให้ส่วนมากได้รับการวินิจฉัยโดยบังเอิญจากการตรวจพบทางรังสีวิทยาหรือการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ แม้อาจพบว่ามีอาการได้ในอวัยวะหลายระบบ แต่ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ต่อม้ำลาย submandibular glands และ parotid glands ตับอ่อน และหลอดเลือดแดงเออร์ตา นอกจากนี้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักมีประวัติภูมิแพ้เรื้อรัง เช่น asthma หรือ eczema²⁹

ภาวะต่อม้ำเหลืองโตพบได้ทั้งใน IgG4-related disease และ retroperitoneal fibrosis แต่พบบ่อยกว่าในภาวะแรก ทั้งสองภาวะอาจมีอาการทางไทรอยด์ร่วมด้วยผ่านทางการสะสมของ IgG4 หรือการสร้าง anti-thyroid antibodies

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ไม่มีการตรวจทางโลหิตวิทยาที่จำเพาะเจาะจงต่อภาวะ retroperitoneal fibrosis อย่างไรก็ตามก็มักตรวจพบเม็ดเลือดขาวสูงขึ้น พบระดับ ESR หรือ CRP สูงขึ้น (พบได้ 50-100%)^{4,6,24,30} ซึ่งบ่งบอกถึงการอักเสบเฉียบพลัน ตรวจพบโลหิตจางที่มีการติดสีและขนาดของเม็ดเลือดแดงปกติ (normochromic normocytic anemia) ได้บ่อยถึง 25-50%⁴⁻⁶ พบค่าการทำงานของไตที่ผิดปกติในรายที่มีการอุดตันของท่อไต หนึ่งในสี่ถึงสองในสามพบว่า antinuclear antibodies ให้ผลบวก^{4,30} มีรายงานการตรวจพบ autoantibodies อื่นๆ อีกหลายชนิด ได้แก่ anti-thyroid antibod-



ies 31%, anti-smooth-muscle antibodies 14%, rheumatoid factor 14% และ perinuclear หรือ cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) 10%³¹

ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ IgG4-related disease นั้นสามารถตรวจวัดระดับ IgG4 ซึ่งจะพบว่ามีความสูงขึ้นได้ถึง 70% จากผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยด้วยชิ้นเนื้อ²⁸ ส่วนภาวะโลหิตจางหรือการเพิ่มขึ้นของค่าบ่งชี้การอักเสบนั้นพบได้ไม่บ่อย อาจตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้เนื่องจาก IgG4-related disease ทำให้เกิด tubular interstitial nephritis นอกจากนี้ยังพบ eosinophilia ได้บ่อยใน IgG4-related disease ซึ่งมักไม่พบใน retroperitoneal fibrosis^{28,32}

พยาธิสรีรวิทยา

เนื่องจากยังไม่มีความชัดเจนทางคลินิกของ retroperitoneal fibrosis จึงมีเพียงสมมติฐานเกี่ยวกับกระบวนการเกิดภาวะนี้ และโดยที่ยังไม่มีการศึกษาในสัตว์ทดลองจึงทำให้ยังไม่ทราบพยาธิสรีรวิทยาที่แน่ชัด กลไกรูปแบบแรกที่ได้จากการสังเกตคือ การตีบแข็ง (atherosclerosis) ของหลอดเลือดแดงเอออร์ตาส่วนที่อยู่ในช่องท้อง เนื่องจากพบร่วมได้บ่อย อย่างไรก็ตามก็ยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่พบลักษณะดังกล่าว จึงเกิดสมมติฐานอื่นๆ เพื่ออธิบายเพิ่มเติม

Atherosclerosis Model

ถูกตั้งขึ้นในช่วงปี 1980 โดย Michinson และ Parums³³ จากการสังเกตพบส่วนของหลอดเลือดแดงเอออร์ตาที่ได้รับผลกระทบนั้นมักมีการตีบแข็งที่รุนแรง การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์พบว่าปฏิกิริยาการอักเสบที่เกิดขึ้นจาก atherosclerosis นั้นไม่ได้จำกัดอยู่เพียงชั้นในสุด (intimal layer) ของหลอดเลือด แต่ยังลุกลามมาถึงชั้นกลาง (media layer) และชั้นนอก (adventitial layer) ด้วย และเกิดการกระตุ้นทางภูมิคุ้มกันจากการที่ macrophages นำเสนอ antigen ซึ่งในที่นี้คือ low density lipoprotein (LDL) ที่ถูก oxidized และ ceroid ต่อ T และ B cells จนนำไปสู่การอักเสบโดยรอบหลอดเลือดแดงเอออร์ตาและเกิดพังพืดตามมาในที่สุด

ยังมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าพบ ceroid-laden macrophages ที่ชั้นนอกของหลอดเลือดและต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง รวมทั้ง T และ B cells ที่พบในชั้นกลางของหลอดเลือดก็มี markers ที่แสดงถึงการถูกกระตุ้นและเพิ่มจำนวน และยังพบ serum IgM และ IgG antibodies ต่อ oxidized LDL และ ceroid ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีการอักเสบเรื้อรังรอบเอออร์ตา (chronic periaortitis) แต่ไม่พบในประชากรควบคุม³⁴

Autoimmune Model

พบหลักฐานถึงความสัมพันธ์กับโรคในกลุ่มอโรคโตอิมมูน (autoimmune diseases) โดยมีรายงานพบลักษณะการอักเสบของหลอดเลือดคล้ายกันกับที่พบใน polyarteritis nodosa³⁵ มีการตรวจพบ HLA DRB1*03 allele ในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis ซึ่ง allele นี้พบในผู้ป่วยโรคอโรคโตอิมมูนต่างๆ ได้แก่ type 1 diabetes mellitus, myasthenia gravis และ systemic lupus erythematosus (SLE) ได้บ่อยเช่นกัน³⁶ นอกจากนี้ยังตรวจพบ autoantibodies หลายชนิดในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis³¹ และยังมีรายงานผู้ป่วยหลายรายที่มี retroperitoneal fibrosis ร่วมกับโรคทางอโรคโตอิมมูน เช่น seropositive inflammatory arthritis, ankylosing spondylitis (AS), SLE และ ANCA-associated vasculitis^{27,30,37-39}

IgG4-Related Disease

ตั้งแต่ปี 2003 เป็นต้นมาได้พบความสัมพันธ์ของ IgG4 molecule ต่อการเกิดโรคในอวัยวะหลายระบบทั่วร่างกาย⁴⁹⁻⁶² โดยในคนปกติจะตรวจพบโมเลกุลของ IgG4 เพียง 5% ของอิมมูโนโกลบูลินที่ไหลเวียนทั้งหมด⁴⁰ ในโรคกลุ่ม IgG4-related diseases สันนิษฐานว่าเริ่มจากมีการกระตุ้น T-helper 2 (Th2)-positive cells จาก autoimmunity นำไปสู่กระบวนการอักเสบผ่านทาง interleukin (IL)-4, IL-5, IL-10 และ IL-13²⁸ หรืออาจมีเหตุใดๆ ที่ไปกระตุ้น T-regulatory (Treg) cells ซึ่งเชื่อว่าจะนำไปสู่การอักเสบจากการสร้าง IL-10 ตามมาด้วยการเพิ่มขึ้นของ B

cells ที่สร้าง IgG4 และ transforming growth factor β (TGF- β)^{41,42} โดยเชื่อว่า TGF- β เป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิดพังผืดในภาวะนี้ไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า IgG4 ที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นแอนติบอดีที่ไปทำลายเนื้อเยื่อโดยตรง หรือเป็นเพียงผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นโดยสิ่งกระตุ้นที่ยังไม่ทราบ

ในปัจจุบันมีแนวคิดสนับสนุนจากการที่พบ IgG4 related disease ลู่การรับรู้โดยทั่วไปว่า retroperitoneal fibrosis นั้นเป็นส่วนหนึ่งของภาวะนี้

แนวคิดแรกเริ่มมาจากประสบการณ์และงานวิจัยเกี่ยวกับโรคตับอ่อนอักเสบอโตอิมมูน (autoimmune pancreatitis; AIP) โดย AIP นั้นเริ่มมีรายงานมาจากประเทศญี่ปุ่นและต่อมาพบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ IgG4 ในปี 2002 Hamano และคณะ⁴³ รายงานการพบ IgG4-positive plasma cells ทั้งที่ตับอ่อนและรอยโรคที่พบหลังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วย AIP ที่มี retroperitoneal fibrosis ร่วมด้วย นอกจากนี้ใน AIP ยังพบภาวะอื่นๆ อีกได้แก่ sclerosing cholangitis, sclerosing sialadenitis และอีกหลายรอยโรคนอกตับอ่อน การศึกษาทาง histopathology ของรอยโรคเหล่านี้พบ infiltration ของ IgG4-positive plasma cells เหมือนกับที่พบที่รอยโรคของตับอ่อน

ต่อมาแนวคิดของ IgG4-related sclerosing disease จึงได้ถูกเสนอโดย Kamisawa และคณะ^{44,45} ใน consensus meeting จึงมีการแนะนำให้ใช้ชื่อ IgG4-related disease และเสนอเกณฑ์การวินิจฉัยของภาวะนี้^{46,47} มีรายงานการพบ retroperitoneal fibrosis เป็นรอยโรคนอกตับอ่อนของ AIP มากขึ้นเรื่อยๆ จึงอาจถือได้ว่า retroperitoneal fibrosis เป็น typical lesion ของ IgG4-related disease แต่เนื่องจากเป็นภาวะที่พบได้น้อยมากและแนวคิดของ IgG4-related disease ยังถือว่าเป็นเรื่องใหม่ รวมถึงยังไม่มีหลักฐานที่มาสสนับสนุนสมมติฐานนี้ หรือมีอยู่เพียงการศึกษาในกลุ่มเล็กๆ เท่านั้น

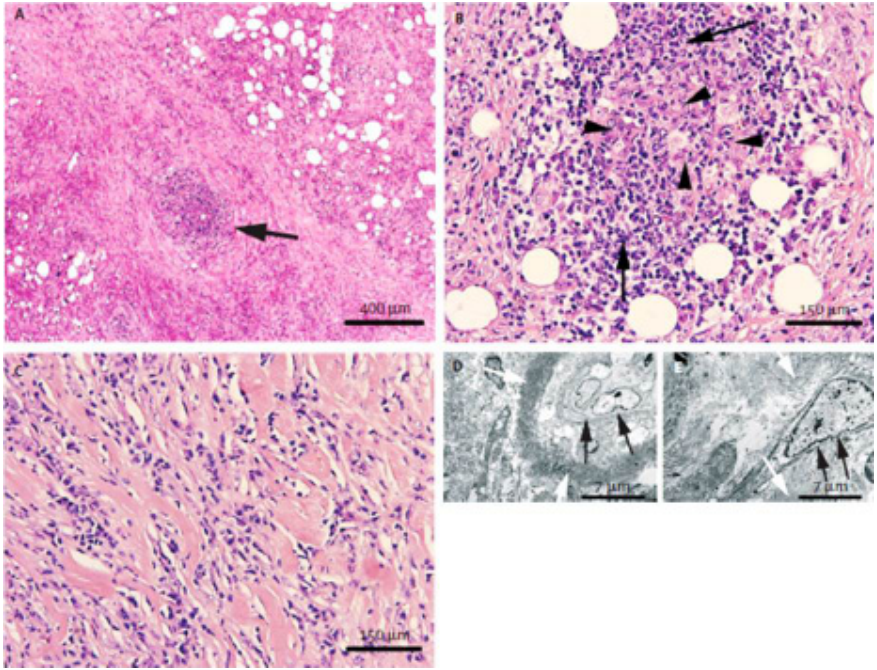
การศึกษาหนึ่งในกลุ่มผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis พบว่ามีผู้ป่วยเพียงส่วนหนึ่งเท่านั้นที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยของ IgG4-related disease จากการตรวจพบการเพิ่มขึ้นของจำนวน IgG4 plasma cells ในรอยโรคที่มีการอักเสบ⁴⁸ นอกจากนี้ความชุกของ retroperitoneal fibrosis ที่เป็นจาก IgG4 related และ

ความแตกต่างทางคลินิกของ retroperitoneal fibrosis ที่เป็นจาก IgG4 related กับ non-IgG4 related นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด Stone และคณะ²⁸ ได้สรุปว่า ประมาณ 55% ของผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis มีสาเหตุจาก IgG4-related disease อย่างไรก็ตามก็ยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อยเกี่ยวกับ IgG4-related retroperitoneal fibrosis ซึ่งส่วนมากนั้นก็ได้มาจากรายงานการศึกษาของ AIP จึงมีความจำเป็นที่ต้องทำการตัดชิ้นเนื้อมาตรวจวินิจฉัยเพื่อศึกษาบทบาทที่แท้จริงของ IgG4 ใน idiopathic retroperitoneal fibrosis ต่อไป

พยาธิวิทยา

ลักษณะที่เห็นได้ด้วยตาเปล่าของ retroperitoneal fibrosis จะเป็นเนื้อสีเทาขาว (gray-white hard material) ปกคลุมหลอดเลือดแดงเอออร์ตาที่อยู่ใต้ท่อไต (infrarenal aorta) ลุกลามลงทางด้านล่างไปยัง iliac bifurcation จนถึง proximal iliac vessels³⁴ ส่วนน้อยอาจพบการลุกลามขึ้นทางด้านบนได้ แต่จะไม่สูงกว่าระดับของหลอดเลือดไต (renal vessels) เมื่อเวลาผ่านไปจะมีการลุกลามออกไปทางด้านข้างและกดหลอดเลือดดำใหญ่ inferior vena cava ทำให้บางครั้งพบหลอดเลือดอุดตัน (thrombosis) และมี collateral formation การขยายออกทางด้านข้างจะเกิดอย่างต่อเนื่องจนการอักเสบลุกลามไปถึงท่อไต (ureters) และเบียดท่อไตเข้ามาทางด้านใน

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (**ภาพที่ 1**) พบ fibroinflammatory infiltrate โดยส่วนที่เป็นพังผืด (fibrosis) ประกอบด้วย spindle cells และ fibers bands ซึ่งย้อมติด α -type I collagen antibody และส่วน inflammatory infiltrate นั้นประกอบด้วย CD3, CD4 และ CD8 T lymphocytes, CD20 B lymphocytes, macrophages และ CD138 plasma cells⁴⁹ เซลล์อักเสบเหล่านี้พบได้โดยรอบและแทรกเข้าไปที่ชั้นด้านนอก (adventitia) ของหลอดเลือดเล็กๆ บางครั้งพบ necrosis คล้ายคลึงกับ small vessel vasculitis และพบการรวมกลุ่มกันอย่างหลวมๆ ของ lymphocytes, macrophages และ eosinophils ทั่วๆ ในพังผืด ผังของหลอดเลือดแดงเอออร์ตาพบว่ามี atherosclerotic changes ของผนังชั้นใน (intima)



ภาพที่ 1 Microscopic appearance of idiopathic retroperitoneal fibrosis. **A** = sclerotic tissue with chronic inflammatory infiltrate; pattern is both diffuse and nodular (arrow). **B** = perivascular inflammatory aggregate mainly consisting of mononuclear cells and scattered eosinophils (arrowheads=small retroperitoneal vessels; arrows=mononuclear cells). **C** = diffuse mononuclear cell inflammatory infiltrate interspersed within thick and abundant collagen bundles. **D** and **E** = electron micrograph of idiopathic retroperitoneal fibrosis: in D collagen fibers (white arrows) form a band around small retroperitoneal vessel (black arrows); in E spindle-shaped fibroblast (black arrows) surrounded by dense collagen fibers (white arrows).

มีการบางลงของผนังชั้นกลาง (media) และการอักเสบของผนังชั้นนอก (adventitial inflammation) ในรายที่พบ plasma cells ที่เป็น IgG4 positive มากกว่าครึ่งหนึ่งของ plasma cells ทั้งหมดนั้นมีรายงานการพบ lymphoid follicle formation และ significant eosinophilic infiltrate ร่วมด้วย นอกจากนี้ เมื่อมีการลุกลามไปทางด้านข้าง พบว่า มีการแทรกซึมเข้าไปถึงชั้นนอกของท่อไตแต่ไม่ถึงเยื่อ

บุตันไน (endothelium sparing)²⁸

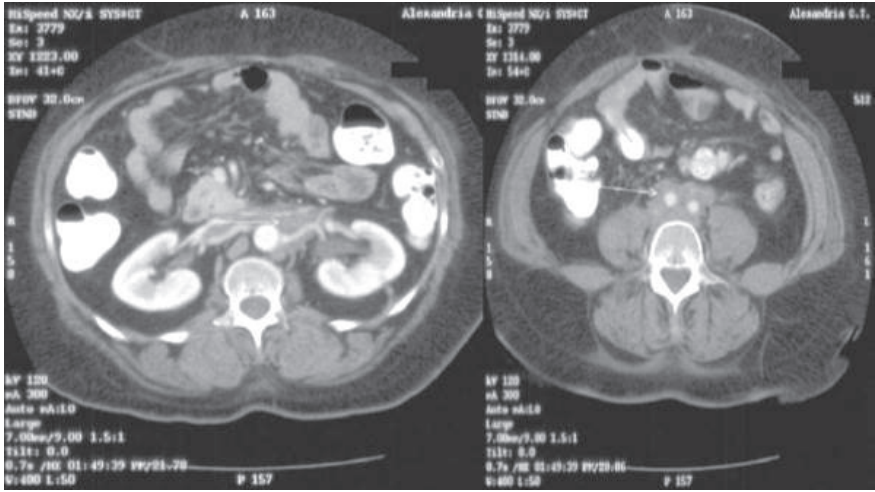
การตรวจทางพยาธิวิทยาในรายที่สงสัยว่าเป็น IgG4-related retroperitoneal fibrosis นั้นจะพบลักษณะของ diffuse fibrosis, infiltration of IgG4-positive plasma cells, obliterative phlebitis, eosinophilic infiltration และมี formation ของ lymphoid follicles โดย Zen และคณะ¹⁰ รายงานว่าลักษณะ obliterative phlebitis นั้นพบได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่เป็น IgG4-related retroperitoneal fibrosis เทียบกับกลุ่ม non-IgG4-related retroperitoneal fibrosis อย่างไรก็ดี เนื่องจากผู้ป่วยมักไม่ได้รับการผ่าตัดและการตัดชิ้นเนื้อ retroperitoneum มาตรวจนั้นทำได้ค่อนข้างยาก จึงไม่บ่อยที่จะได้ชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยา ในทางคลินิกการวินิจฉัยมักได้จากภาพถ่ายรังสี เช่น CT scan หรือ MRI การตรวจระดับ serum IgG4 และการพบรอยโรคอื่นๆ เช่น AIP

ลักษณะทางรังสีวิทยา

การตรวจทางรังสีวิทยานั้นมีความจำเป็นในการวินิจฉัยและติดตามการรักษาผู้ป่วย ในอดีตการฉีดสารทึบรังสีเพื่อดูท่อไต (IVP) หรือ retrograde urograms นั้นถือเป็น gold standard โดยที่ต้องพบ triad คือ hydronephrosis, medial deviation และ extrinsic compression ต่อท่อไต (ureters) จึงจะวินิจฉัยเป็น retroperitoneal fibrosis ในปัจจุบันการทำ contrast CT หรือ MRI ได้เข้ามาแทนที่การตรวจแบบเดิมซึ่งมีความไวต่ำ

Contrast-enhanced CT scan

จะพบ soft-tissue density รอบหลอดเลือดแดงเออร์ตาและอาจลุกลามตั้งแต่หลอดเลือดไตไปถึง proximal iliac arteries (ภาพที่ 2) โดยใน arterial phase นั้นใช้ประเมินส่วนของ aorta, abdominal branches และ iliac vessels ได้ดี โดยสามารถวัดขนาดของเออร์ตาได้อย่างแม่นยำ ดูการโป่งพอง (aneurysmal dilation) และการตีบแคบของหลอดเลือดได้ รวมถึงใช้ประเมินขนาดของ soft tissue mass ที่อยู่รอบเออร์ตา ส่วนใน venous phase จะให้ข้อมูลของการตีบ



ภาพที่ 2 Computed tomography (CT) scan of abdomen and pelvis with intravenous contrast. Arrows indicate soft-tissue density surrounding renal arteries, aorta, and iliac arteries.

และการอุดตันของหลอดเลือดดำใหญ่ รวมถึงขนาดและตำแหน่งของ collateral และใช้ดูก้อนที่อยู่รอบ iliac vessels ได้ดี

ลักษณะอื่นๆ ที่ตรวจพบเพิ่มเติม ได้แก่ ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงไต (regional adenopathy) ถ้าตรวจไม่พบก้อนเนื้อเยื่อบริเวณใต้ไต (infrarenal) หรือรอบข้างไต (perirenal) เลย หรือพบว่ามีก้อนที่ตำแหน่งอื่นๆ ในช่องท้องหรืออุ้งเชิงกรานร่วมด้วย ให้สงสัยว่าการวินิจฉัย retroperitoneal fibrosis นั้นอาจไม่ถูกต้อง ควรต้องพิจารณาตัดชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยา

ภาวะอื่นๆ ที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก CT scan คือ Erdheim-Chester disease (ECD) ซึ่งเป็นรูปแบบหนึ่งของ non-Langerhans cell histiocytosis ที่พบได้น้อยมากและมักได้รับการวินิจฉัยผิดว่าเป็น retroperitoneal fibrosis เนื่องจากก้อนเนื้อเยื่อบริเวณรอบๆ เออร์ตาที่พบนั้นมีความคล้ายคลึงกันมาก ลักษณะที่ชี้แยกกันจาก CT scan คือ การพบเนื้อเยื่ออักเสบหรือก้อนที่รอบข้างไต ทั้งสองข้าง (bilateral perirenal soft-tissue inflammation or mass) ซึ่งมักไม่

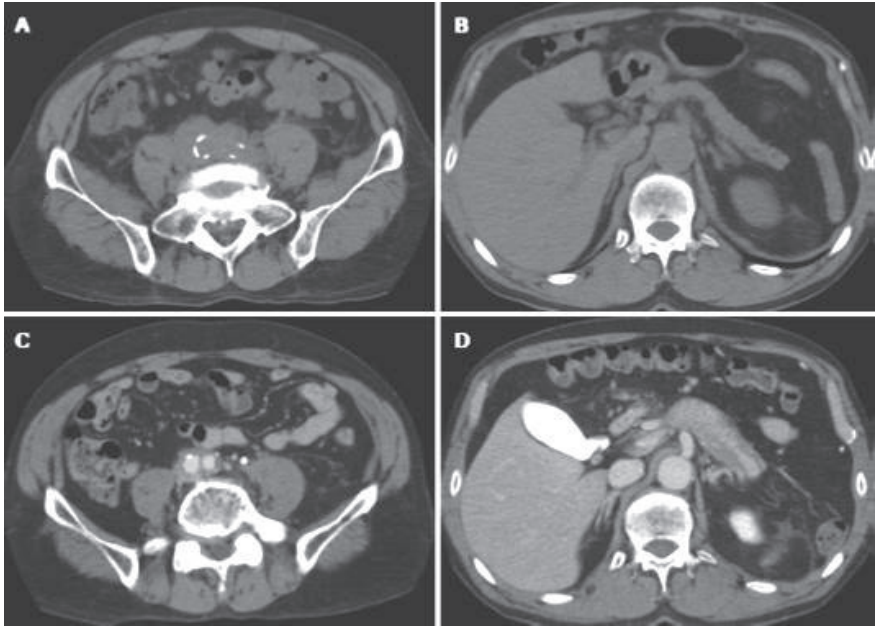
พบใน retroperitoneal fibrosis และการตรวจ Tc-99 bone scan ซึ่งพบได้ผลบวกมากกว่า 90% ในผู้ป่วย ECD โดยมักจะพบ significant uptake ที่ long bones ของ lower extremity

สำหรับ IgG4-related retroperitoneal fibrosis นั้น มักถูกตรวจพบจากการภาพถ่ายรังสีในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ เช่น CT scan ในระหว่างทำการ work up ของ AIP ในรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AIP อยู่ก่อนแล้วและมี onset ของ retroperitoneal fibrosis เกิดขึ้นพร้อมๆ กันหรือเกิดขึ้นขณะมีการกำเริบ (relapse) ของ AIP นั้น การวินิจฉัยมักทำได้ง่ายโดยการตรวจพบลักษณะทางภาพถ่ายรังสีดังกล่าวข้างต้น ร่วมกับพบระดับ serum IgG4 สูง แต่ในผู้ป่วยบางรายมี onset ของ retroperitoneal fibrosis นำมาก่อนหรือตามหลัง onset ของ AIP ซึ่ง CT scan ไม่พบความผิดปกติที่ตับอ่อน (ภาพที่ 3) ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจระดับ serum IgG4 ในผู้ป่วย idiopathic retroperitoneal fibrosis ด้วย หากพบว่ามียกระดับสูงควรให้การรักษาและติดตามแบบ IgG4-related disease

นอกจากนี้ retroperitoneum ยังเป็นตำแหน่งที่มักตรวจพบเนื้องอกอื่นๆ เช่น malignant lymphoma, desmoid fibromatosis และ liposarcoma ได้อีกด้วย จึงต้องวินิจฉัยแยกโรคและภาวะต่างๆ เหล่านี้ด้วยเสมอ^{2,9} และแม้จะพบได้้น้อยมาก แต่บางครั้งอาจต้องแยกจากการลุกลามของมะเร็งตับอ่อนไปยังบริเวณรอบๆ superior mesenteric artery ด้วย

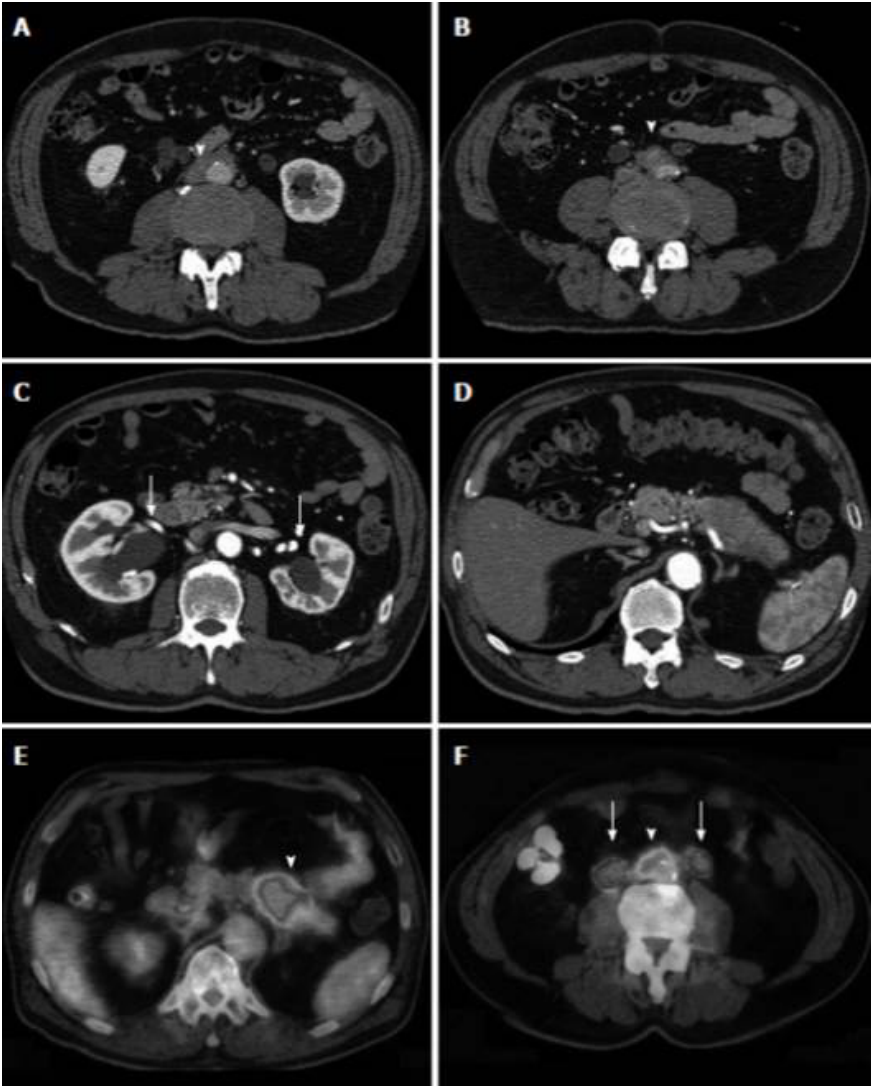
MRI

เป็นอีกทางเลือกหนึ่งนอกจาก CT ในการวินิจฉัย retroperitoneal fibrosis มีข้อดีคือผู้ป่วยไม่ต้องสัมผัสรังสี ลดความเสี่ยงการบาดเจ็บของไตจากสารทึบรังสี แต่ข้อเสียคือราคาสูงกว่า ใช้เวลานานกว่า และการแปลผลขึ้นอยู่กับความเชี่ยวชาญในสถาบันนั้นๆ ลักษณะที่ตรวจพบคือบริเวณที่เป็น hypointense ใน T1-weighted images และ hyperintense ใน T2-weighted images ในระยะแรกๆ ของโรคหรือขณะที่โรคกำลังดำเนิน (active) อยู่^{2,50} แต่จะพบเป็น hypointense ใน T2-weighted images ในระยะท้ายของโรค



ภาพที่ 3 Retroperitoneal fibrosis occurring before onset of AIP. **A, B:** Soft tissue surrounding abdominal aorta was diagnosed with retroperitoneal fibrosis without pancreatic abnormality. **C, D:** Swelling of pancreas with high serum IgG4 was diagnosed with AIP with improvement of retroperitoneal fibrosis after discontinuation of prednisolone treatment.

การศึกษาของ Mirault และคณะ⁵¹ ได้รายงานลักษณะสำคัญที่แตกต่างกันของ MRI ระหว่าง idiopathic retroperitoneal fibrosis (RPF) กับ retroperitoneal fibrosis จากมะเร็ง (malignancy) ที่เป็นอยู่ก่อนแล้ว (m-RPF) พบว่าขอบเขตของพังผืดที่ขึ้นไปสูงกว่าระดับหลอดเลือดแดงของไตและลงมาต่ำกว่า aortic bifurcation นั้นพบได้บ่อยกว่าใน m-RPF อย่างมีนัยสำคัญ (47% vs 0%; $P=0.001$) ส่วนขอบเขตของพังผืดที่พบอยู่ด้านหลังของหลอดเลือดแดงเอออร์ตานั้นพบได้มากกว่าใน RPF (5 vs 2 mm; $P=0.03$) และการมี medial deviation ของท่อไตนั้นพบได้น้อยกว่าใน m-RPF (24% vs 83%; $P=0.001$)



ภาพที่ 4 Typical retroperitoneal fibrosis associated with AIP. **A** and **B**: Soft tissue (arrow) surrounds abdominal aorta and common iliac artery; **C**: Bilateral hydronephrosis (arrows); **D**: Swelling and capsule-like rim in body and tail of pancreas. **E**, **F**: FDG PET high uptake in body and tail of pancreas (arrowhead) and in the retroperitoneal fibrosis lesions (arrowhead) surrounding common iliac artery, arrows indicate dilated urinary ducts).

FDG PET scan

การทำ ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) scans ในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis จะพบ uptake ที่ periaortic soft tissue density (ภาพที่ 4) ถ้าตรวจพบ increased activity ในหลายตำแหน่ง ควรนึกถึงโรคที่มีอาการในหลายระบบ เช่น IgG4-related disease, ECD หรือ malignancy มากกว่า

การทำ PET scan ยังอาจใช้ติดตามการรักษาเพื่อดูเนื้อเยื่อที่เหลือว่ายังคงมีการอักเสบดำเนินอยู่หรือไม่ เพื่อใช้เป็นตัวชี้ถึงความจำเป็นที่จะต้องให้ยาเคมีบำบัดต่อไป แต่เนื่องจากการตรวจ PET scan มีค่าใช้จ่ายสูง การติดตามผู้ป่วยจึงมักใช้ลักษณะทางคลินิกที่จะบ่งบอกถึงการดำเนินโรคเช่น โลหิตจาง หรือใช้ค่าที่บ่งบอกถึงการอักเสบเช่น ESR และ CRP ทดแทนมากกว่า

Radioisotopic Mag-3 scans

เป็นเครื่องมือการตรวจที่มีประโยชน์มากทั้งในการประเมินเบื้องต้นและการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อเนื่องในระยะยาวในรายที่ retroperitoneal fibrosis เกิดร่วมกับ การอุดตันของทางเดินปัสสาวะ โดยดูที่ excretion phase ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจควรจะต้องมี glomerular filtration rate (GFR) ที่ดีเพียงพอที่จะขับไอโซโทปจาก renal parenchyma ไปยัง collecting system ได้ โดยควรมีค่าไม่ต่ำกว่า 25 mL/min ในขั้นตอนการตรวจควรให้ยา furosemide ทางหลอดเลือดดำในช่วง diuresis phase ด้วย หลังจากนั้นจึงคำนวณค่าครึ่งชีวิตของการขับออก (excretion half-time; $T_{1/2}$) จากไตแต่ละข้าง ซึ่งค่าครึ่งชีวิตนี้แตกต่างกันบ้างแล้วแต่เกณฑ์วิธีที่ใช้ในการตรวจและค่าปกติของแต่ละศูนย์ที่ทำการตรวจ โดยทั่วไปค่าครึ่งชีวิตควรน้อยกว่า 10 นาที การอุดตันบางส่วน (partial obstruction) มักมีค่าประมาณ 11-20 นาที และค่ามากกว่า 20 นาทีนั้นเข้าได้กับการอุดตันอย่างสมบูรณ์ (complete obstruction)

การตรวจอื่นๆ เช่น ultrasound ซึ่งมักทำเป็นอย่างแรกเนื่องจากทำได้ง่าย และ non invasive โดยทั่วไปจะพบลักษณะเป็น hypo- หรือ iso-echoic mass

ล้อมรอบ aorta อย่างไรก็ดีพบว่ามีความไว (sensitivity) ค่อนข้างต่ำ และมักจะใช้ประโยชน์ในการดูว่ามี hydronephrosis ร่วมด้วยหรือไม่มากกว่า ส่วนการทำ urogram นั้นมีประโยชน์ในการใช้ดูขอบเขตและตำแหน่งของท่อไตที่ถูกกดหรือมีการอุดตัน แต่อาจไม่ได้ประโยชน์ถ้าผู้ป่วยได้รับการใส่ stent ที่ท่อไตทั้งสองข้างอยู่ก่อนแล้ว

การรักษา

แม้ในปัจจุบันยังมีการถกเถียงกันเกี่ยวกับการจำแนกประเภท (classification) และพยาธิสรีรวิทยาของ retroperitoneal fibrosis แต่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าพยาธิวิทยาของภาวะนี้คือการอักเสบที่ดำเนินไปสู่การเกิดพังผืด ถ้าไม่ได้รับการรักษากระบวนการอักเสบและพังผืดจะนำไปสู่การอุดตันของท่อไตในที่สุด และอาจมีการสูญเสียหน้าที่การทำงานของไตได้ ฉะนั้นเป้าหมายของการรักษาคือหยุดกระบวนการอักเสบ ทำให้พังผืดลดลง และป้องกันการบาดเจ็บเรื้อรังของไตจากการอุดตันของท่อไต โดยทั่วไปมักต้องให้การรักษาในรายที่มีอาการทางคลินิก เช่น อ่อนเพลีย น้ำหนักลด ปวดท้องหรือปวดหลัง รวมทั้งผู้ป่วยที่มีภาวะไตบวม (hydronephrosis) หรือไตวายเฉียบพลันจากการอุดตันของท่อไต (ureteral obstruction)⁵² ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการอาจใช้วิธีการตรวจติดตามเป็นระยะ

การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

ไม่มียากดภูมิคุ้มกันชนิดใดที่มีการศึกษาว่าดีกว่าชนิดอื่นๆ ในการรักษา retroperitoneal fibrosis การทบทวนการศึกษาในอดีตนั้นอาจแปลผลได้ยากเนื่องจากส่วนมากทำในผู้ป่วยกลุ่มเล็กๆ อีกทั้งรูปแบบของ retroperitoneal fibrosis ในแต่ละการศึกษาก็ค่อนข้างแตกต่างกัน รวมถึงเกณฑ์ที่ใช้ในการคัดเลือกผู้ป่วยและ primary end points ก็ไม่ตรงกัน จนถึงปัจจุบันมีเพียงการศึกษาเดี่ยวที่เป็น randomized controlled trial (RCT) และหลายการศึกษาเป็น prospective case series^{7,52,53} ส่วนที่เหลือเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective series) และ case reports ยากดภูมิคุ้มกันที่มีข้อมูลมากที่สุดคือ corticosteroids, tamoxifen

และ MMF

การรักษาที่เป็น first line ของ retroperitoneal fibrosis ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดก็ตามคือการใช้ยา corticosteroids เป็นที่ทราบกันดีว่า corticosteroids มีฤทธิ์ต้านการอักเสบและใช้รักษาภาวะที่มีการอักเสบจากหลายสาเหตุในเกือบทุกอวัยวะของร่างกาย นอกจากนี้ยังพบว่า มีฤทธิ์จำกัดในการต้านการเกิดพังผืด (limited antifibrotic properties) อย่างเช่นในภาวะ nonviral autoimmune hepatic fibrosis นั้นพบว่า prednisolone ช่วยทำให้โรคสงบและมีลักษณะทาง histology ดีขึ้น ยาในระดับสูงใช้ในการรักษาภาวะพังผืดในปอดโดยมีอัตราการตอบสนองที่ 10-40%⁵⁴

สำหรับการรักษา retroperitoneal fibrosis นั้นรายงานเกือบทั้งหมดใช้ corticosteroid อย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นๆ เนื่องจากมีราคาถูกและออกฤทธิ์เร็วในการลดการอักเสบ ผู้ป่วยจะรู้สึกว่ามีอาการดีขึ้น มีระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้น และมีค่าบ่งชี้การอักเสบลดลงภายใน 4-6 สัปดาห์ ยังไม่มีการศึกษาถึงขนาดยาที่เหมาะสมที่สุดในการรักษา การศึกษาหนึ่งที่เป็น RCT ทำในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis จำนวน 36 รายนำมาสุ่มโดยการให้ prednisolone อย่างเดียวหรือให้ร่วมกับ tamoxifen โดยเริ่มให้ prednisolone 1 mg/kg/d เป็นเวลาหนึ่งเดือนหรือจนกระทั่งมีอาการทางคลินิกสงบลง แล้วสุ่มให้ prednisolone ต่อแล้วค่อยๆ ลดขนาดยาลงในระยะเวลา 7 เดือน หรือเปลี่ยนเป็นให้ tamoxifen เป็นเวลา 7 เดือน โดยกำหนดให้ภาวะสงบของโรคคือ มีอาการทั่วไปดีขึ้นและค่า ESR/CRP กลับมาปกติ พบว่าผู้ป่วยเพียง 6% ในกลุ่มที่ได้ prednisolone มีอาการกำเริบ (relapse) ขณะรับการรักษา เทียบกับกลุ่มที่ได้ tamoxifen ที่สูงถึง 39% และเมื่อตรวจติดตามไปหลังจากหยุดการรักษาแล้วพบว่ามีอาการกำเริบในกลุ่มที่ได้ prednisolone 11.8% เทียบกับ 18.2% ในกลุ่มที่ได้ tamoxifen โดยขนาดของก้อนรอบเอว ออร์ตาเล็กลงมากกว่าชัดเจนในกลุ่มที่ได้ prednisolone แต่ไม่มีความแตกต่างกันของระยะเวลาการเอา stent ออกจากท่อไต โดยสรุปประสิทธิภาพของ prednisolone ในการป้องกันกำเริบเป็นซ้ำของ retroperitoneal fibrosis นั้นดีกว่า tamoxifen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵²

นอกจากนี้ยังมีรายงานอีกหลายกรณีผู้ป่วยที่ประสบผลสำเร็จในการรักษาด้วย tamoxifen^{10,72-74} มีการศึกษาไปข้างหน้าการศึกษาหนึ่งในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis จำนวน 55 รายที่ได้รับการรักษาด้วย tamoxifen ในขนาด 20 mg รับประทานวันละสองครั้งเพียงอย่างเดียว โดยมี primary end points คือ มีอาการทางคลินิกดีขึ้นใน 6 สัปดาห์ ก้อนรอบเอออร์ตามีขนาดคงที่หรือลดลงภายในระยะเวลา 4 เดือน ร่วมกับต้องมีขนาดลดลงภายในระยะเวลา 8 เดือน และการอุดตันของท่อไตดีขึ้นพอที่จะเอา stent ออกได้ พบว่ามีผู้ป่วย 65% ที่ได้ primary end points ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ อ่อนเพลีย และความต้องการทางเพศลดลงในผู้ป่วยชาย ประมาณ 32% ของผู้ป่วยที่ได้ end points มีอาการกำเริบ โดยระยะเวลาตั้งแต่หยุดการรักษาจนอาการกำเริบอยู่ที่ 26 เดือน เมื่อรวมผู้ป่วยที่ไม่ได้ end points ตั้งแต่แรกกับผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบพบว่าโดยรวมแล้วการตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี ทำให้การใช้ tamoxifen เพียงอย่างเดียวในการรักษานั้นไม่เป็นที่น่าพอใจนัก⁵³

ยาอีกชนิดหนึ่งที่พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาคือ mycophenolate mofetil (MMF) ร่วมกับการให้ prednisolone ขนาดต่างๆ MMF นั้นออกฤทธิ์ยับยั้ง inosine monophosphate dehydrogenase ซึ่งจะไปขัดขวางการตอบสนองของ B และ T cells และยังสามารถทำให้พังผืดลดลงได้ในสัตว์ทดลอง จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis จำนวน 28 รายที่ได้รับการรักษาด้วย MMF ร่วมกับสเตียรอยด์ขนาดต่างๆ โดยให้ prednisolone 40 mg เป็นเวลา 30 วัน และลดขนาดลง 10 mg ในแต่ละเดือน ร่วมกับ MMF 1,000 mg รับประทานวันละสองครั้งต่อเนื่องไปจนกระทั่งการอุดตันของท่อไตดีขึ้นเป็นเวลา 6 เดือนแล้วหรือให้นานเป็นเวลา 6 เดือนหลังจากที่มีอาการดีขึ้นและขนาดก้อนรอบเอออร์ตาลดลง 25% เทียบกับก่อนรักษาในรายที่ไม่มีการอุดตันของท่อไต โดยรวมแล้วผู้ป่วยได้รับการรักษานานประมาณ 29.3 เดือน พบว่าอาการทาง systemic ดีขึ้น และค่าการอักเสบกลับมามากติในผู้ป่วยทุกราย ผู้ป่วย 89% มีขนาดก้อนลดลงมากกว่า 25% ในรายที่มีการอุดตันของท่อไตพบว่า 86% สามารถเอา stent ออกได้ เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเป็น African American ซึ่งอาจเป็นผลจากการมี

rapid metabolism ของยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยรวมมีผู้ป่วยเพียง 7% เท่านั้นที่มีอาการกำเริบ อาจเนื่องจากได้รับการรักษาเป็นระยะเวลาที่นานกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น

นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ยาอื่น ๆ ในการศึกษาแบบย้อนหลังขนาดเล็กและ case reports หลายรายงาน โดยพบความสำเร็จในการรักษาด้วย cyclosporine, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide และ colchicines^{40,41,55-57} เมื่อไม่นานมานี้มีรายงานถึงความสำเร็จในการรักษาด้วย immunologic agents ได้แก่ infliximab และ rituximab ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรับประทานยากดภูมิคุ้มกัน^{29,58}

สำหรับการรักษา IgG4-related retroperitoneal fibrosis ในการศึกษาของ Zen และคณะ¹⁰ พบว่าการรักษา retroperitoneal fibrosis ด้วยสเตียรอยด์นั้นได้ผลดีโดยไม่ขึ้นกับว่ามี IgG4-related disease ร่วมด้วยหรือไม่ และไม่ขึ้นกับระดับของ serum IgG4 สเตียรอยด์ยังใช้เป็นการรักษามาตรฐานใน AIP⁵⁹ ข้อบ่งชี้ในการให้ยาคือ มีอาการ เช่น obstructive jaundice จาก sclerosing cholangitis, abdominal pain และ hydronephrosis จาก retroperitoneal fibrosis⁶⁰ ดังนั้นจึงแนะนำให้รักษาด้วยสเตียรอยด์ในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis ที่มี AIP ร่วมด้วยซึ่งก็คือ IgG4-related retroperitoneal fibrosis นั้นเอง ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้นคือ 30-40 mg/d (0.6 mg/kg per day)⁵⁹ โดยมักมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี ผู้ป่วยส่วนใหญ่รอยโรคที่ตับอ่อนและ retroperitoneal fibrosis จะดีขึ้นหลังจากเริ่มให้การรักษา Fujimori และคณะ⁶¹ รายงานผลการรักษาในจำนวนผู้ป่วย 8 รายพบว่ามีอาการทางคลินิกดีขึ้นถึง 7 ราย ส่วนอีก 1 รายนั้นไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างไรก็ตามแม้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์มักมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีแต่ก็มีผู้ป่วยบางรายที่ไม่ตอบสนอง ยังไม่ทราบถึงกลไกการเกิด steroid resistance ที่ชัดเจน และเป็นการยากที่จะทำนายถึงประสิทธิผลของสเตียรอยด์ก่อนให้การรักษา ในการศึกษาของ Zen และคณะ¹⁰ พบว่าผู้ป่วยหนึ่งรายที่ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์มีการกลับเป็นซ้ำถึงสองครั้ง อย่างไรก็ตามพบว่าอาการของโรคสงบลง (remission) หลังให้สเตียรอยด์กลับไปใหม่ ในบางรายการกลับเป็นซ้ำ



เกิดหลังจากหยุดยา ในรายอื่นๆ พบว่าอาจไม่สามารถเอา ureteral stent ออกได้ เนื่องจากตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี ฉะนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อที่จะประเมินผลการรักษาและการพยากรณ์โรคในระยะยาวในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis แม้จะมีรายงานการใช้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ในผู้ป่วย IgG4-related disease ที่พบมีการกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ แต่ก็ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนในการใช้ยาต่างๆ เหล่านี้⁶²⁻⁶⁴

การรักษาด้วยการผ่าตัด

การรักษาด้วยการผ่าตัดในรายที่ท่อไตถูกกดเบียดโดยอาจทำร่วมกับการให้ corticosteroids หรือไม่ก็ได้นั้นเป็นการรักษาหลักใน retroperitoneal fibrosis แต่เดิมข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดคือการพบหลักฐานทางภาพถ่ายรังสีที่แสดงว่ามี การอุดตันของท่อไต หรือมีการทำงานของไตแยกลง ในปัจจุบันการรักษาเปลี่ยนมาเป็นการรักษาด้วยยาเป็นหลัก ทำให้ข้อบ่งชี้สำหรับการผ่าตัดเปลี่ยนไปจากเดิม โดยมักใช้เป็น second line หลังจากไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางอายุรกรรม รวมถึงในรายที่มีข้อห้ามในการให้ยาหรือไม่ต้องการที่จะได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลานาน

นอกจากนี้แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยควรจะต้องมีความรู้ความเข้าใจในการดูแลรักษาภาวะท่อไตอุดตัน ชนิดของ stent ที่ใช้ ภาวะแทรกซ้อน และระยะเวลาในการเปลี่ยน stent การใส่ ureteral stent ส่วนมากมักทำผ่านทางกล้องส่องกล้องกระเพาะปัสสาวะ (cystoscopy) ข้อมูลในปัจจุบันพบว่าการใช้ท่อโลหะนั้นเพิ่มอัตราความสำเร็จของการรักษาในรายที่มีการกดเบียดของท่อไตจากภายนอกอย่างมากจากมะเร็งในส่วนหลังช่องท้องหรือมะเร็งบริเวณอุ้งเชิงกราน⁶⁵ แต่ยังไม่มียังข้อมูลในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis ภาวะแทรกซ้อนจากการใส่ stent ได้แก่ การติดเชื้อ อากาศปวดเวลาปัสสาวะ การอุดตันของ stent ด้วยแคลเซียมหรือตะกอนแร่ธาตุต่างๆ ซึ่งมีผลต่อ patency ของ stent และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเปลี่ยนหรือเอา stent ออก โดยทั่วไปแนะนำให้เปลี่ยน stent ทุกสามเดือนจนกระทั่งสามารถเอาออกได้

การใส่ nephroureteral stent (NUS) ซึ่งมีรูด้านข้าง (side holes) ผ่านทางผิวหนัง (percutaneous) ไปยัง renal pelvis ลงไปตามท่อไตจนไปถึง

กระเพาะปัสสาวะ มักใช้ในระยะเวลาแรกเมื่อได้รับการวินิจฉัยโดยเฉพาะในรายที่มีขอบเขตการกดเบียดท่อไตอย่างกว้างขวาง ข้อดีของ NUS คือสามารถระบายปัสสาวะออกมาได้ก่อน เมื่อพิจารณาแล้วว่าท่อไตเริ่มเปิดมากขึ้นเพียงพอที่จะสามารถใส่ internal stent ได้แล้วค่อยทดลอง clamp NUS ที่อยู่ด้านนอก และลองดู antegrade flow ถ้าสำเร็จให้วาง internal stent ด้วย guide wire ผ่านทาง NUS

Percutaneous nephrostomy (PCN) tubes นั้นส่วนมากมักสงวนไว้ใช้ในรายที่มีกรกดเบียดท่อไตจากทางด้านนอกที่รุนแรง และยังไม่ปลอดภัยพอที่จะใส่ internal stent หรือ NUS ผู้ป่วยที่ใส่ PCN ควรได้รับการประเมินเพื่อเปลี่ยนเป็น internal stent เป็นระยะ

เมื่อขนาดของก้อนรอบหลอดเลือดแดงเออร์ตาเล็กลงและไม่พบการกดเบียดท่อไตจากภาพถ่ายรังสีแล้ว ควรพิจารณาเอา stent ออกอย่างถาวร โดยมีคำแนะนำให้ทดลองเอาออกเพียงข้างเดียวก่อนในรายที่ใส่ทั้งสองข้างควรติดตามดูอาการ ปริมาณปัสสาวะ ตรวจ creatinine และ potassium เป็นระยะ ถ้าไม่พบลักษณะที่บ่งชี้ว่ามีการอุดตันให้ทำ Mag-3 nuclear scan เมื่อครบ 14 วัน ถ้าพบการขับปัสสาวะปกติค่อยเอา stent ข้างที่เหลือออก ในระหว่างนี้อาจพบลักษณะการอุดตันบางส่วนได้เพราะท่อไตบวมเนื่องจากกรใส่ stent เป็นระยะเวลาานาน กรณีที่ยังพบการอุดตันบางส่วนอยู่ให้ทำการตรวจดังกล่าวซ้ำในอีกสองสัปดาห์ ถ้ายังพบอีกให้พิจารณาการใส่ stent ใหม่อีกครั้ง¹

การตรวจติดตามในระยะยาว

ดังที่กล่าวมาแล้วว่า retroperitoneal fibrosis นั้นมีอัตราการกลับเป็นซ้ำค่อนข้างสูง^{52,53} ผู้ป่วยจึงควรได้รับการตรวจติดตามไปตลอดชีวิตหลังหยุดการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน โดยตรวจค่าการทำงานของไต ความเข้มข้นของเม็ดเลือด รวมถึงค่าการอักเสบทุกเดือนในช่วงหกเดือนแรก หลังจากนั้นติดตามทุกสามเดือน1 แนะนำผู้ป่วยให้รีบมาพบแพทย์ถ้ากลับมามีอาการปวดหรือน้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ

บทสรุป

Retroperitoneal fibrosis เป็นความผิดปกติที่ยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริง โดยพบมีลักษณะของ fibroinflammation เกิดขึ้นใน retroperitoneal tissue รอบ infrarenal aorta และลุกลามไปส่วนข้างเคียง ไม่มีอาการจำเพาะเจาะจง การวินิจฉัยนั้นอาศัยภาพถ่ายรังสีเป็นหลักซึ่งยังใช้ในการติดตามผลการรักษาด้วย จากการศึกษามากขึ้นเรื่อยๆ จึงเริ่มมีการรู้จัก retroperitoneal fibrosis ว่าส่วนหนึ่งนั้น เป็นรอยโรคที่พบได้นอกตับอ่อนของโรคตับอ่อนอักเสบอโตอิมมูน (AIP) และพบร่วมในกลุ่ม IgG4-related disease ได้ประมาณ 10% ซึ่งในกรณีนี้สามารถเกิดได้ โดยมี onset ที่แตกต่างกันไปจากรอยโรคอื่นๆ ใน IgG4-related disease รวมถึง AIP ด้วย จึงมีคำแนะนำให้ตรวจ IgG4 assay ในการวินิจฉัย หากมีระดับ IgG4 สูงควรรักษาและตรวจติดตามเช่นเดียวกับ IgG4-related disease การรักษาหลักคือการใช้ corticosteroids โดยไม่ขึ้นกับสาเหตุ โดยมีการตอบสนองต่อการรักษาค่อนข้างดี

อย่างไรก็ตาม โดยภาพรวมแม้จะมีการรวบรวมการศึกษาที่ผ่านมามากขึ้น แต่ความเข้าใจใน retroperitoneal fibrosis นั้นยังคงมีค่อนข้างน้อย ทั้งในด้านการจำแนกประเภท พยาธิสรีรวิทยา และการรักษาที่เหมาะสม เนื่องจากในแต่ละการศึกษาหนึ่งยังไม่มีความชัดเจนที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน มีผู้ป่วยจำนวนน้อย และมี end points ของการรักษาที่แตกต่างกัน ทำให้ความรู้ในการให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมนั้นยังคงมีจำกัด ในอนาคตควรต้องมีการให้คำจำกัดความที่เป็นมาตรฐานสากลและเน้นการทำ multicenter RCT เพื่อที่จะได้การรักษาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดและสามารถพยากรณ์โรคในระยะยาวได้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Scheel PJ Jr, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:365-81.
2. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet.* 2006;367:241-51.



3. Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol.* 1948;59:1072-9.
4. Scheel PJ Jr, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine (Baltimore).* 2009;88:202-7.
5. Li KP, Zhu J, Zhang JL, Huang F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis (RPF): clinical features of 61 cases and literature review. *Clin Rheumatol.* 2011;30:601-5.
6. Gomez Garcia I, Sanchez Castano A, Romero Molina M, Rubio Hidalgo E, Garcia Betancourth N, Labra Gonzalez R, et al. Retroperitoneal fibrosis: single-centre experience from 1992 to 2010, current status of knowledge and review of the international literature. *Scand J Urol.* 2013;47:370-7.
7. Scheel PJ Jr, Feeley N, Sozio SM. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis: a case series. *Ann Intern Med.* 2011;154:31-6.
8. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, Honkanen E, Mets_rinne K, Saha H, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet.* 2004;363:1422-6.
9. Corradi D, Maestri R, Palmisano A, Bosio S, Greco P, Manenti L, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int.* 2007;72:742-53.
10. Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:1833-9.
11. Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, Connolly JO. Hyper-IgG4 disease: report and characterization of a new disease. *BMC Med.* 2006;4:23.
12. Yamashita K, Haga H, Mikami Y, Kanematsu A, Nakashima Y, Kotani H, et al. Degree of IgG4+ plasma cell infiltration in retroperitoneal fibrosis with or without multifocal fibrosclerosis. *Histopathology* 2008;52:404-9.
13. Takuma K, Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Igarashi Y. Metachronous extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Intern Med.* 2010;49:529-33.
14. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J*



- Gastroenterol. 2006;41:1197-205.
15. Ohta N, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Saito F, Kakehata S, et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related sclerosing sialadenitis. *Laryngoscope*. 2012;122:572-7.
 16. Koep L, Zuidema GD. The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. *Surgery*. 1977;81:250-7.
 17. Lepage-Savary D, Vallieres A. Ergotamine as a possible cause of retroperitoneal fibrosis. *Clin Pharm*. 1982;1:179-80.
 18. Ahmad S. Association of metoprolol and retroperitoneal fibrosis. *Am Heart J*. 1996;131:202-3.
 19. Doherty CC, McGeown MG, Donaldson RA. Retroperitoneal fibrosis after treatment with atenolol. *Br Med J*. 1978;2:1786.
 20. Rimmer E, Richens A, Forster ME, Rees RW. Retroperitoneal fibrosis associated with timolol. *Lancet*. 1983;1:300.
 21. Lewis CT, Molland EA, Marshall VR, Tresidder GC, Blandy JP. Analgesic abuse, ureteric obstruction, and retroperitoneal fibrosis. *Br Med J*. 1975;2:76-8.
 22. Ahmad S. Methyldopa and retroperitoneal fibrosis. *Am Heart J*. 1983;105:1037-8.
 23. Waters VV. Hydralazine, hydrochlorothiazide and ampicillin associated with retroperitoneal fibrosis: case report. *J Urol*. 1989;141:936-7.
 24. Brandt AS, Kamper L, Kukuk S, Haage P, Roth S. Associated findings and complications of retroperitoneal fibrosis in 204 patients: results of a urological registry. *J Urol*. 2011;185:526-31.
 25. Martorana D, Vaglio A, Greco P, Zanetti A, Moroni G, Salvarani C, et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1*03: another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Rheum*. 2006;55:126-30.
 26. Vivas I, Nicolas AI, Velazquez P, Elduayen B, Fernandez-Villa T, Martinez-Cuesta A. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestations. *Br J Radiol*. 2000;73:214-22.
 27. Vaglio A, Palmisano A, Ferretti S, Alberici F, Casazza I, Salvarani C, et al. Peripheral inflammatory arthritis in patients with chronic periaortitis: report of



- five cases and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:315-8.
28. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539-51.
 29. Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1136-9.
 30. Vaglio A, Corradi D, Manenti L, Ferretti S, Garini G, Buzio C. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med*. 2003;114:454-62.
 31. Vaglio A, Greco P, Corradi D, Palmisano A, Martorana D, Ronda N, et al. Autoimmune aspects of chronic periaortitis. *Autoimmun Rev*. 2006;5:458-64.
 32. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2006;367:241-51.
 33. Mitchinson MJ. Retroperitoneal fibrosis revisited. *Arch Pathol Lab Med*. 1986;110:784-6.
 34. Parums DV, Brown DL, Mitchinson MJ. Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med*. 1990;114:383-7.
 35. Ormond JK. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a discussion of the etiology. *J Urol*. 1965;94:385-90.
 36. Klein J, Sato A. The HLA System. *N Engl J Med*. 2000;343:782-6.
 37. Lichon FS, Sequeira W, Pilloff A, Skosey JL. Retroperitoneal fibrosis associated with systemic lupus erythematosus: a case report and brief review. *J Rheumatol*. 1984;11:373-4.
 38. LeBlanc CM, Inman RD, Dent P, Smith C, Babyn P, Laxer RM. Retroperitoneal fibrosis: an extraarticular manifestation of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002;47:210-4.
 39. De la Iglesia Martinez F, Grana Gil J, Gomez Veiga F, Rodriguez Garcia J, Gomez Rodriguez N, Atanes Sandoval A. The association of idiopathic retroperitoneal fibrosis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1992;19:1147-9.
 40. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispen T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:469-77.



41. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology*. 2007;45:1538-46.
42. Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, et al. Circulating naive and CD4+CD25 high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2008;36:133-40.
43. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet*. 2002;359:1403-4.
44. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38:982-4.
45. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol*. 2006;41:613-25.
46. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539-51.
47. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22:21-30.
48. Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1833-9.
49. Corradi D, Maestri R, Palmisano A, Bosio S, Greco P, Manenti L, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int*. 2007;72:742-53.
50. Vivas I, Nicolás AI, Velázquez P, Elduayen B, Fernández- Villa T, Martínez-Cuesta A. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestations. *Br J Radiol*. 2000;73:214-22.
51. Mirault T, Lambert M, Puech P, Argatu D, Renaud A, Duhamel A, et al. Malignant retroperitoneal fibrosis: MRI characteristics in 50 patients. *Medicine (Balti-*



- more). 2012;91:242-50.
52. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, Maggiore U, Ferretti S, Cobelli R, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:338-46.
 53. van Bommel EF, Pelkmans LG, van Damme H, Hendriksz TR. Long-term safety and efficacy of a tamoxifen-based treatment strategy for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur J Intern Med*. 2013;24:444-50.
 54. Paz Z, Shoenfeld Y. Antifibrosis: to reverse the irreversible. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38:276-86.
 55. Marzano A, Trapani A, Leone N, Actis GC, Rizzetto M. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:427-8.
 56. Scavalli AS, Spadaro A, Ricciari V, Ricciuti GP, Taccari E, Marini M, et al. Long-term follow-up of low-dose methotrexate therapy in one case of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Rheumatol*. 1995;14:481-4.
 57. Vega J, Goecke H, Tapia H, Labarca E, Santamarina M, Martinez G. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with colchicine and steroids: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:628-37.
 58. Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L, Pipitone N, Versari A, Boiardi L, et al. Efficacy of infliximab in a patient with refractory idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:776-8.
 59. Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2007;42 Suppl 18:50-58.
 60. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009;58:1504-7.
 61. Fujimori N, Ito T, Igarashi H, Oono T, Nakamura T, Niina Y, et al. Retroperitoneal fibrosis associated with immunoglobulin G4-related disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:35-41.
 62. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large



- US center. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2295-306.
63. Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Voitot H, et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:151-6.
64. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology.* 2008;134:706-15.
65. Abbasi A, Wyre H, Ogan K. Use of full-length metallic stents in malignant ureteral obstruction. *J Endourol.* 2013;27:640-5.