

SİSTEMİK BİR "MORBUS ORMOND" OLGUSU

Dr. Vildan Karpuz*, Dr. François Joris*, Prof. Dr. Yusuf Kapancı*

ÖZET: 1966 yılından beri "Ormond Hastalığı" tipinde retroperitoneal fibroz göstermekte olan 67 yaşında erkek hastanın radyolojik tetkiklerinde polisiklik, bilateral plevra kalınlaşması gözlemlendi. Hastalığın seyri esnasında ayrıca sağ akciğer üst lobu apeksinde infiltrasyon tesbit edildi. Bu odaktan alınan dokunun histolojik incelemesi Ormond hastalığı tipinde retroperitoneal fibroza eşdeğer fibrotik bir doku ortaya koydu ve tanı "retroperitoneal fibrozun sistemik şekli" olarak kabul edildi. Tedavide kullanılan prednizon ve tamoxifen hastalığın tam remisyonunu sağladı.

ANAHTAR KELİMELEER: Retroperitoneal fibroz, akciğer fibrozu.

SUMMARY: A CASE OF GENERALIZED "MORBUS ORMOND": A 67-year old man, presented since 1966 a retroperitoneal fibrosis typical features of Ormond's disease. Chest X-ray showed a polycyclic bilateral thickening of the pleura. During the course of the disease, an infiltration in the apex of the upper lobe of right lung appeared. Histological examination showed fibrotic tissue typical of Ormond's disease in the pulmonary infiltrate. We diagnosed a systemic form of retroperitoneal fibrosis. Treatment with tamoxifen combined with prednison resulted in complete remission.

KEY WORDS: Retroperitoneal fibrosis, pulmonary fibrosis.

GİRİŞ

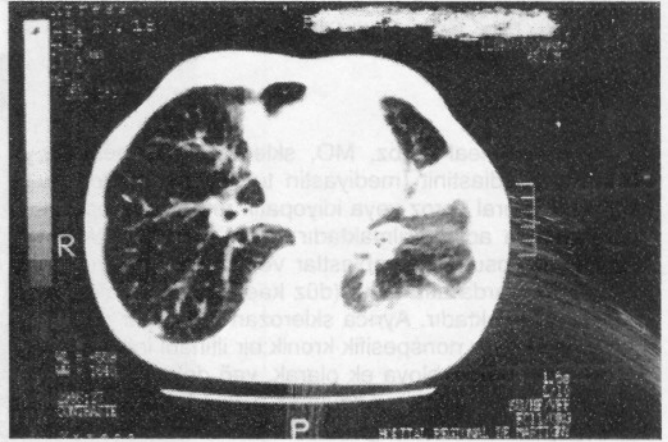
İdiyopatik retroperitoneal fibrozun ilk tanımı 1948'de Ormond tarafından yapıldı (1). Ormond, sırt ağrısı tarif eden, akut anüri ve anemi ile seyreden iki vaka tanıtarak, bu hastalık tablosuna "periüreterik fibroz" adını verdi. Ormond'dan önce 1757'de Hunter ve 1848'de Hallet üst vena kava'nın fibrotik bir doku ile obstrüksiyonunu gözlemişlerdi (2). Retroperitoneal fibroz veya "Morbus Ormond" (MO) retroperitonun fibrotik bir evrimi olup, sıklıkla üreter tıkanıklığına yol açarak malign bir retroperitoneal tümörün özelliklerini taklit eder. Fibroz, genellikle aorta ve alt vena kavayı (böbrek hizasından iliyak arterin dallandığı yeri) tutar. Fibrozun lateral uzantısı ise iliyopsoas kasının dış kenarlarına kadar ulaşır (3). Ayrıca, diyafram dışında, mediasten ve birçok organ tutulmasının gözlemlendiği yaygın sistemik fibroz olguları da mevcuttur (4,5,6). Ancak, akciğer ve plevranın birlikte tutuldukları olgular çok seyrek (7,8,9).

Çalışmamızda akciğer tutulması ile karakterize olan ve tamoxifen-prednizon tedavisine iyi cevap veren yaygın bir MO olgusu tanıtılmaktadır.

OLGU SUNUMU

1989'da retroperitoneal fibroz tanısı konmuş 68 yaşında erkek hastada, o tarihten beri siklofosamid-siklosporin kombinasyonu tedavisi uygulanmaktaydı. Hastanın son muayenesi sırasında gerçekleştirilen toraks skanneri ve akciğer radyografisi ile, periferik bölgede daha belirgin olmak üzere plöral bir kalınlaşma, büllöz amfizem ve bronşektazi tesbit edildi (Resim 1). Ayrıca plöral ekografide epanşman gözlemlendi. Laboratuarda kan sedimentasyon hızı 82 mm, lökosit sayısı 7400/mm³ ve C-reaktif protein 99 mg/l olarak bulundu.

Plevra ve sağ akciğer üst lobundan alınan biyopsi örneklerinde değişik histolojik özellikler görülmekteydi; pariyetal plevrada önemli derecede fibrohiyalinoz ve küçük odaklar şeklinde lenfosit infiltrasyon, ayrıca plevra altında fibrozun



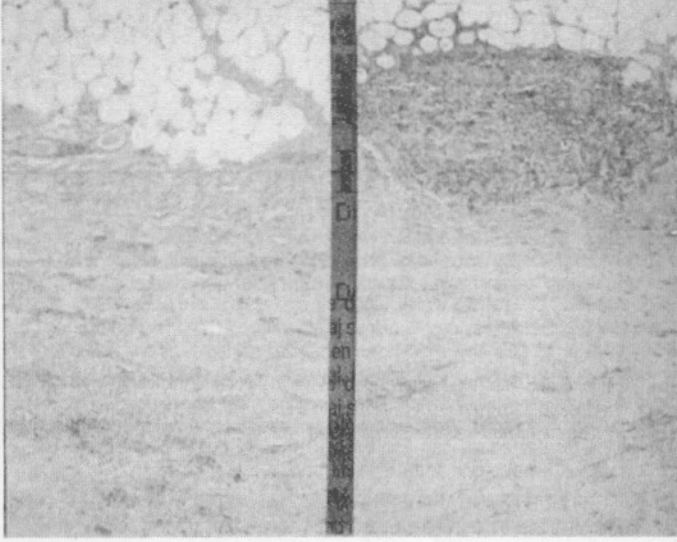
Resim 1: Mediastinal skannerde plöral kalınlaşma ve bronşektazi imajı.

eşlik ettiği yoğun ve perivasküler lenfosit infiltrasyon vardı. Bu tabloya belirgin bir fibroz eşlik etmekteydi (Resim 2).

Bu fibroz, akciğer parankimi içerisine doğru giderek azalan bir biçimde yayılım göstermekteydi. Fibroz, perilobüler septaları takip ediyor ve venaların etrafında halka oluşturmaya (Resim 3). Lenfosit infiltrasyon, akciğer parankimi içerisinde ve alveoler septumlarda perivasküler alanlardan daha fazla idi. Alveoler septumlarında kalınlaşma görülmekte olup, epitelial hücrelerinde proliferasyon mevcuttu (Resim 4). Ayrıca damar duvarında kalınlaşma gözlenmekteydi. Van Gieson-elastin boyası ile damar duvarlarında modifikasyonlar ve bazı küçük çaplı damarlarda, lenfosit infiltrasyonuna bağlı olarak harabiyet mevcuttu.

Immunohistokimyasal boyama yöntemi ile damar çevrelerinde B lenfositlerinin (CD +) hakim olduğu mikst bir infiltrasyon tesbit edildi. Buna karşılık alveoler septumlarında T lenfositleri (CD 3 +) çoğunlukta idi. Subplöral fibroz ve perivasküler fibrotik halkalarda bol miktarda alfa-aktin (düz kas) pozitif myofibroblastlar vardı (Resim 5). Bunun dışında dört tip kollagen boyası uygulandığında, fibrositleri oluşturan fibrillerin kollajen 1 ile boyandığı görüldü (Resim 6).

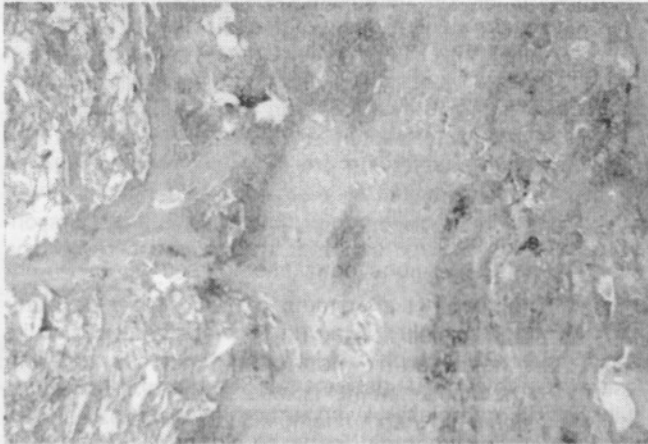
* Département de Pathologie, Institut Central des Hospitaux Valaisans, Sion, İsviçre



Resim 2: Pleura altında fibroz ve buna eşlik eden yoğun lenfositler infiltrasyon (HE x 100)

TARTIŞMA

Retroperitoneal fibroz, MO, sklerozan retroperitonit, sklerozan mediastinit (mediastin tutulması söz konusu ise), periüreteral fibroz veya idiyopatik retroperitoneal fibroz olarak da adlandırılmaktadır (10, 11). Bu hastalığın histolojik tablosunda fibroblastlar ve bizim bulgularımıza göre bol miktarda alfa-aktin (düz kas) pozitif miyofibroblastlar bulunmaktadır. Ayrıca sklerozan tarzda bir nedbeleşme, lenfositler nonspesifik kronik bir iltihabi infiltrasyon gözlenir (12). Bu tabloya ek olarak, yağ dokusu nekrozu odaklarına da rastlanır. Olguların 3/4'ünden fazlasında MO idiyopatiktir. MO'nun görülme oranı erkeklerde kadınlardan iki kez daha fazla olup, ortalama görülme yaşı 50'dir (13). Hastalığın sekonder formları, ergotamin deriveleri kullanımı sonrasında (14), renal karsinom (15) ve renal anjiyolipom ile birlikte (16), seyrek olarak da ışın tedavisinden sonra (17) görülmüştür.

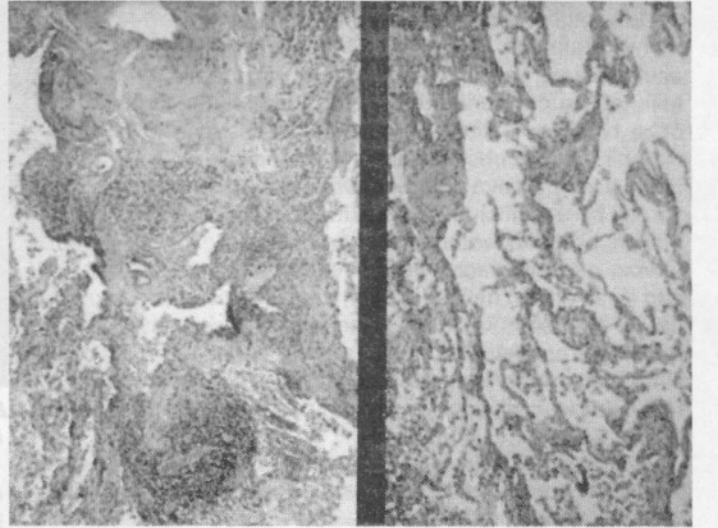


Resim 3: Perilobüler septaları takip eden ve venalar etrafında balık oluşturan fibroz (HE x 100)

MO patogeneğinde kronik bir periaortitin yattığına dair deliller vardır. Bu tabloda ateromatöz değişiklikler gösteren aortada lipid taşıyıcı materyale karşı gelişmiş oto-allerjik bir reaksiyonun rol oynadığı öne sürülmektedir. Yağda çözülme lipidler periaortik doku içerisine girerek, çoğunlukla IgG'lerin rol aldığı bir immun cevap oluşturmaktadır (18). Histolojik araştırmalar oto-immun bir etiyoloji için daha önemli ip uçları ele vermektedirler: örneğin makrofajların sitokin oluşturarak fibroblastları stimüle ettikleri ve MO'nun patogeneğinde anahtar rolü oynadıkları gösterilmiştir (19).

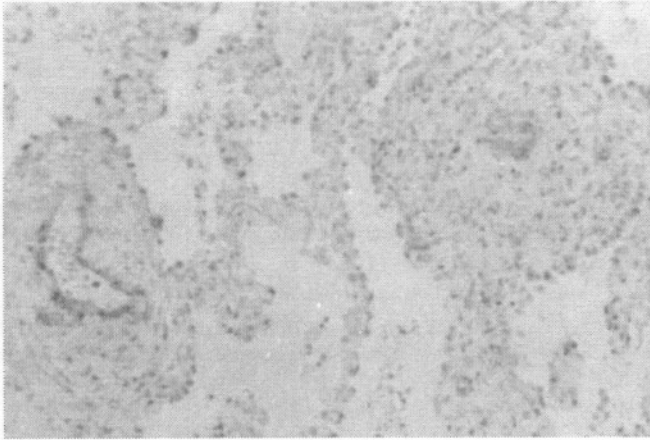
Laboratuarda göze çarpan başlıca bulgular sedimantasyon hızının artması (100 mm/saat üzeri), Rheuma faktörünün pozitif olması ve serum Ig seviyesinin yüksekliği (20). Ayrıca olguların büyük bir kısmında anemi de gözlenmektedir. İki taraflı üreter tıkanıklığı ile birlikte görülen ve hidronefroz ile sonuçlanan böbrek yetmezliği de diğer bulgulardandır.

Klinikte sırt ve karın ağrısına ek olarak testis ağrısı da mevcuttur (21). MO'nun teşhisine yardımcı olan yöntemlerden biri de bilgisayarlı tomografidir. Manyetik rezonans tomografisi özellikle malign olgular için daha uygun görülmektedir (22).



Resim 4: Alveolar septumların kalınlaşma, perivasküler ve interstisyel lenfositler infiltrasyon (HE x 100)

MO'nun ayırıcı tanısında, neoplazik oluşumlardan "fibrosarkom" ve reaktif karakterdeki patolojilerden "nodüler fasitis" akla getirilmelidir. MO'nun nadir bir hastalık olması ve sistemik şeklinin daha da seyrek görülmesinden dolayı, bu hastalığın tedavisi ile ilgili araştırmalar son derece seyrektir. 1981'de 451 retroperitoneal olgunun yer aldığı bir seride bu hastalığın tedavisi incelenmiştir (23): cerrahi tedavi ve buna ek olarak kortikosteroid tedavisi özellikle öngörülmektedir. Kortikosteroidlere dirençli vakalarda Azatiyoprin ve siklofosamid kullanılmaktadır (24). Yeni ve ilgili bir gözlem de Tamoxifen'in fibrozu geriletmesidir (25). Obstrüksiyon varlığında, genel kanının aksine, cerrahi girişim her zaman seçilecek bir yöntem değildir (26).

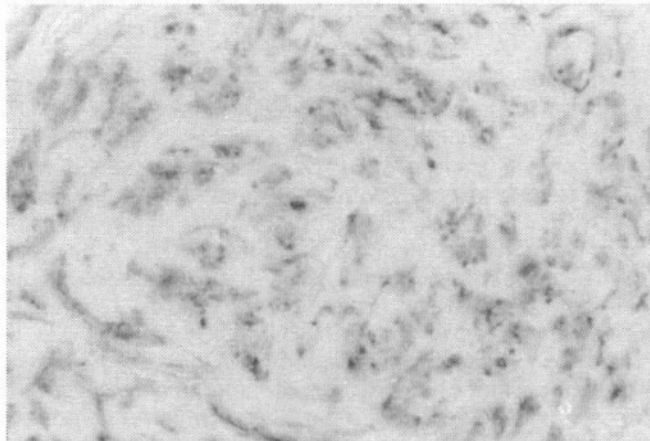


Resim 5: Perivasküler fibrotik baskalarda alfa aktin pozitif miyofibroblastlar (HE x 200)

Literatürde MO ile ilgili çeşitli çalışmalara rastlamaktayız. Ancak bu hastalığın sistemik şeklinin seyrekliği dikkat çekmektedir. Kısa bir süre önce Nichi ve ark. retroperitoneal fibroz ve plevra tutulmasının birlikte görüldüğü bir olgu yayınlamıştır (27). 1995'de Kohler ve ark. 'na ait akciğer ve böbrek tutulmasının birlikte görüldüğü sistemik bir MO olgusu mevcuttur (9). Daha önce de belirttiğimiz gibi 1976'dan bu yana akciğer ve plevranın birlikte tutulduğu yalnızca 3 olgu gözlenmiştir (7, 8, 9).

Bizim olgumuzda hastalık 1989'da retroperitoneal fibroz şeklinde başlamıştı. Bu tablonun ve akciğerlerdeki aktüel lezyonun tamamen benzerlik göstermesi sistemik bir hastalığın delili olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada, interstisyel ve perivasküler lenfosit infiltrasyonun birlikte görüldüğü, plevra altı akciğer fibrozuna sahip çok nadir bir olgu söz konusudur. Ayrıca daha önce çok az denenmiş olan tamoxifenin tedaviyi olumlu yönde etkilemesi konuya yeni bir bakış açısı getirmektedir (25).

Olgumuzda rastlanan fibrotik alanlardaki füziform hücrelerin, nodüler fasitide olduğu gibi miyofibroblastlara benzerliği dikkati çeken bir diğer bulgudur (28). Kollajenlerin, özellikle kollajen 1 sentezinin, bazı şartlarda miyofibroblast yönünde farklılaşmış fibroblastlar tarafından gerçekleştirildiği gösterilmiştir (29).



Resim 6: Fibroblastları oluşturan fibrillerde kollajen 1 çökmesi.

Bu farklılaşmada ve kollajen 1 sentezinde, kısmen T-lenfositlerinden oluşan sitokinlerin aracı rol oynadığı söylenmektedir (30). Buna karşılık MO'daki fibrozda, özellikle damar çevrelerinde yerleşmiş ve immün bir reaksiyon kanısı uyandıran, T tipinde lenfositler bir infiltrasyon izlenmektedir. Diğer taraftan miyofibroblastlarda çarpıcı bir proliferasyon ve kollajen 1 çökmesi söz konusudur. Bu durumda, sitokinlerin ürünü olan uyarılmış T-lenfositlerinin, immunolojik bir olayı takiben, fibroblastların miyofibroblastlara değişme süreci başlattığı ve böylece kollajen 1 sentezinin gerçekleştiği teorisi ortaya atılabilir. Ancak, sadece bir olgu sunumu çerçevesinde bu ilginç fenomenin araştırılması oldukça güçtür ve daha ileri çalışmalar gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

- Ormond JK. Bilateral üreteral obstruction due to envelopment and compression by inflammatory retroperitoneal process. J Urol, 59: 1072-1079, 1948.
- Barret NR. Idiopathic mediastinal fibrosis. Br J Surg, 46: 207-211, 1958.
- Lepor H, Walsh PC. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. J Urol, 122: 1-6, 1979.
- Sassa H, Kondo J, Sone T et al. A case of idiopathic retroperitoneal fibrosis with chronic pericarditis. Ann Intern Med, 31: 414-47, 1992.
- Hershkovitz M, Fogari R, Chandra M. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: implications for a systemic disorder. Clin Exp Rheumatol, 1: 157-160, 1983.
- Partington PF. Diffuse idiopathic fibrosis. Am J Surg, 101: 239-244, 1957.
- Beyeler S. Fibrosclerose multifocale. Schweiz Med Wochenschr, 108:1141-1151, 1978.
- Bonnet C, Arnaud M, Bertin P et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis with systemic manifestation. J Rheumatol, 21:360-2, 1994.
- Kohler HP, Laeng RH, Egger C et al. Systemische fibrose (generalisierte Form des Morbus Ormond). Schweiz Med Wochenschr, 125:2131-2136, 1995.
- Lattes R. Tumors of the soft tissue. In: Atlas of tumor pathology. Second series, Fascicle 1/revised. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1-30, 1982.
- Enzinger FM, Weiss SW: Soft tissue tumors. St. Louis: CV Mosby, 102-162, 1988.
- Webb AJ. Cytological studies in retroperitoneal fibrosis. Br J Surg, 54:375-381, 1967.
- Koep L, Zuidema GD. The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. Surgery, 81:250-257, 1977.
- Stecker JF, Rawls HP, Devine CJ et al. Retroperitoneal fibrosis and ergot derivatives. J Urol, 112:30-32, 1974.
- Fromowitz FB, Miller F. Retroperitoneal fibrosis as host response to papillary renal cell carcinoma. Urology, 38: 259-263, 1991.
- Szentgyorgyi E, Kondas J, Dioszeghy G. A case of retroperitoneal fibrosis associated with renal angiomyolipoma. Orv Heti, 132: 1365-1367, 1991.
- Moul JW. Retroperitoneal fibrosis following radiotherapy for stage 1 testicular seminoma. J Urol, 147: 124-126, 1992.
- Parums D, Mitchinson MJ. Demonstration of immunoglobulin in the neighbourhood of advanced atherosclerotic plaques. Atherosclerosis, 211-216, 1981.
- Hugles D, Buckley PJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis is a macrophage-rich process. Implication for its pathogenesis and treatment. Am J Surg Pathol, 17: 482-490, 1993.
- Gomes VF, Chantada AV, Sousa EA et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: combined steroid and endourologic treatment. Acta Urol Esp, 16:17-24, 1992.
- Mitchinson MJ. Aortic disease in idiopathic retroperitoneal and mediastinal fibrosis. J Clin Pathol, 25: 287-293, 1972.
- Rominger MB, Kenney PJ. Perirenal involvement by retroperitoneal fibrosis: the usefulness of MRI to establish diagnosis. Urol Radiol, 13: 173-176, 1992.
- Wagenknecht LV, Hardy JC. Value of various treatment for retroperitoneal fibrosis. Eur Urol, 7:193-200, 1981.
- Van Bommel EF, van Spengler J, van der Hoven B et al. Retroperitoneal fibrosis: report of 12 cases and review of the literature. Neth J Med, 39: 338-345, 1991.
- Clark CP, Vanderpool D, Preskitt JT. The response of retroperitoneal fibrosis to tamoxifen. Surgery, 109:502-506, 1991.
- Aulenti V, Taher B, Simeone C et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. Arch Ital Urol Nefrol Androl, 65:63-66, 1993.
- Nishi K, Myou S, Ooka T et al. A case of pleural involvement by idiopathic retroperitoneal fibrosis. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 31: 876-880, 1993.
- Schurich W, Seemayer TA, Gabbiani G. Myofibroblast. In: Sternberg SS, editor. Histology for pathologists. New York: Raven, 109, 1992.
- Zhan K, Rehder MD, Phan SH. Myofibroblasts and their role in lung collagen gene expression during pulmonary fibrosis. Am J Pathol, 145:114-125, 1994.
- Kapancı Y, Gabbiani G. Contractile cells in pulmonary alveolar tissue. The Lung: Scientific Foundations, 4th ed. by RG Crystal, JB West et al. Lipicott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.