

La Fibrosi Retroperitoneale Idiopatica

[Paolo Greco, Augusto Vaglio, Lucio Manenti, Carlo Buzio](#)

Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi di Parma

INTRODUZIONE

La fibrosi retroperitoneale (FR) si può definire come una malattia del connettivo ed è caratterizzata dallo sviluppo di un tessuto fibro-infiammatorio a livello retroperitoneale (1, 2). La prima descrizione risale agli inizi del '900 e si attribuisce ad un urologo francese, Albarran (3), ma è ad Ormond che si ascrive il merito di aver dato dignità nosografica a questo processo patologico (4).

La FR è nel 75% dei casi idiopatica (FRI), nel rimanente 25% secondaria a infezioni, emorragie, radioterapia, interventi chirurgici, farmaci (e.g. derivati dell'ergot, beta-bloccanti, dopamino-agonisti, idralazina), neoplasie e malattie ematologiche (e.g. malattia di Erdheim-Chester) (1, 2, 5-11). Esistono anche forme di FR che si manifestano in associazione a malattie autoimmuni sistemiche (sclerodermia, lupus eritematoso sistemico, spondilite anchilosante, morbo di Crohn, etc...) ed a vasculiti sistemiche (panarterite nodosa, granulomatosi di Wegener, poliangeite microscopica, etc...); l'esordio delle malattie associate può essere sincrono o metacrono con la FR (12-20). La forma idiopatica può essere limitata al solo retroperitoneo oppure coinvolgere più distretti, presentandosi con pseudotumor orbitario, colangite sclerosante, tiroidite di Riedel, fibrosi mediastinica ed in questi casi la patologia viene definita come "fibrosclerosi multifocale" (21-31).

La FRI insieme agli aneurismi infiammatori dell'aorta addominale (AI) e alla fibrosi retroperitoneale perianeurismatica (FRP) viene inclusa nel contesto di quella entità anatomo-patologica introdotta da Parums e nota come Periaortite Cronica (PC) (19, 32). In termini istopatologici le tre forme si caratterizzano, solitamente, per la presenza di: aterosclerosi aortica avanzata, assottigliamento della tonaca media dell'aorta (per fenomeni elastolitici e perdita di cellule muscolari lisce) e soprattutto da un'intensa flogosi dell'avventizia costituita in prevalenza da cellule mononucleate, da un grado variabile di fibrosi avventiziale e periaortica (19, 32-37). Tuttavia, l'AI si caratterizza per la presenza della placca fibro-infiammatoria assieme alla dilatazione aneurismatica dell'aorta; la FRP per la presenza, oltre all'aneurisma aortico, di un interessamento delle strutture adiacenti da parte della placca che circonda le strutture vascolari; la FRI si caratterizza per la presenza del tessuto fibro-infiammatorio che coinvolge le strutture adiacenti in assenza di dilatazione dell'aorta (19, 32).

La FRI è una malattia rara, con incidenza annua stimata intorno a 1:100000/abitanti, colpisce più comunemente tra i 40 e i 60 anni e più frequentemente il sesso maschile (rapporto M: F = 2:1) (2, 5, 6).

ANATOMIA PATOLOGICA

Aspetti macroscopici

La FRI si presenta come una placca fibrosa, bianco-grigiastra, densa, localizzata il più delle volte a livello della biforcazione aorto-iliaca. Il margine anteriore generalmente rispetta il limite peritoneale ed è chiaramente delineato, il margine posteriore è meno nettamente definito e non può essere facilmente separato dalle strutture adiacenti (5). La placca per lo più si estende in senso cranio-caudale dall'origine dell'arteria renale alla pelvi; rara è l'estensione laterale ad interessare l'ilo renale, quella anteriore a coinvolgere il mesentere e il piccolo intestino e quella posteriore verso il midollo spinale (2, 6). La massa fibrotica, progredendo, finisce per avvolgere le strutture retroperitoneali e questo determina, in molti casi, la comparsa delle manifestazioni cliniche della malattia (1, 2, 5, 6, 8). Esistono comunque delle forme di FRI che si caratterizzano per una localizzazione atipica (38-45), come quelle a sede perirenale, periureterale o pelvica che arriva a mimare, nelle donne, dei tumori ginecologici.

Aspetti microscopici

Il quadro istologico risulta differente in relazione allo stadio della malattia (1, 2, 5, 6, 8). Nelle fasi iniziali il tessuto è riccamente vascolarizzato ed edematoso e domina un'inflammatione cronica attiva: è caratteristico, infatti, il riscontro di un abbondante infiltrato infiammatorio costituito in prevalenza da linfociti, plasmacellule e macrofagi, con rari eosinofili e neutrofili disseminati all'interno di una rete lassa costituita da fibroblasti e fibre collagene (46, 47). L'infiltrato flogistico può essere sia di tipo diffuso, sia a localizzazione perivascolare (riscontrabile attorno ai vasa vasorum dell'avventizia aortica ed ai piccoli vasi retroperitoneali con aspetto nodulare e talvolta follicolare), ed in alcuni casi si associa ad infiltrazione della parete di questi vasi con franchi aspetti di vasculite necrotizzante (19). La caratterizzazione immunoistochimica di queste cellule ha permesso di evidenziare che gli infiltrati perivascolari sono costituiti principalmente da linfociti B CD20+ e da una minor quota di linfociti T (la maggior parte dei quali T CD4+) e di macrofagi CD68+ (19). Nelle fasi infiammatorie più precoci della malattia si possono individuare anche cellule istiocitarie, cellule giganti e formazioni granulomatose (48). Negli stadi più avanzati della malattia la placca fibro-infiammatoria diventa avascolare, acellulata, si ha ialinizzazione del collagene e comparsa di calcificazioni sparse (1, 2, 6, 19, 37).

PATOGENESI

La patogenesi della malattia è sconosciuta, sebbene siano state avanzate nel corso degli anni varie ipotesi. Alcuni Autori sostenevano che la FRI potesse essere conseguenza di uno spandimento emorragico nel retroperitoneo secondario a fissurazione dei vasi ivi localizzati, ovvero il risultato di una stasi o di uno stravasamento linfatico (49); entrambe queste ipotesi sono state poi negate da studi successivi (50). Una delle teorie più accreditate è

quella proposta da Parums, il quale afferma che la FRI è riconducibile ad una reazione autoimmune locale rivolta verso alcuni componenti delle placche ateromatose quali le LDL-ossidate ed il ceroide, polimero insolubile costituito da lipidi ossidati e proteine. Si ritiene che questi componenti siano sempre presenti nelle placche ateromatose, ma nei casi in cui si abbia danneggiamento della media (assottigliamento, fissurazione) i macrofagi, presenti a livello avventiziale, possano processarli e presentarli quali antigeni innescando una reazione immune sia di tipo umorale sia cellulo-mediato. Questa ipotesi è supportata dal riscontro di immunoglobuline G (IgG) e meno frequentemente M (IgM) nei pressi delle placche ateromatose in pazienti con FRI. Inoltre, in soggetti con FRI i livelli sierici di anticorpi contro il ceroide e le LDL-ossidate sono più alti che nei controlli (19, 51). Inoltre un'altra ipotesi sostiene che la FRI, più che una risposta autoimmune locale, sia la manifestazione locale di un disordine autoimmune sistemico e che un processo vasculitico dei piccoli e medi vasi della parete aortica e/o del retroperitoneo possa essere coinvolto nella patogenesi della malattia. Il processo vasculitico, estendendosi in senso centrifugo, potrebbe portare alla comparsa di FRI promuovendo la flogosi avventiziale e la reazione fibro-infiammatoria del retroperitoneo circostante. In alcuni casi, inoltre, il processo vasculitico, estendendosi centripetamente potrebbe favorire fenomeni aterosclerotici, assottigliamento della tonaca media e dilatazione aneurismatica dell'aorta. L'ipotesi che vede nella FRI la manifestazione di una malattia sistemica è supportata dal frequente riscontro, all'esordio, di sintomi costituzionali, di incremento degli indici aspecifici di flogosi e dalla frequente associazione tra FRI e malattie sistemiche del connettivo. D'altro canto, l'ipotesi "vasculitica" come momento patogenetico è sostenuta dal frequente riscontro di vasculite dei vasa vasorum e dei piccoli vasi retroperitoneali e dalla possibile associazione tra FRI e sindromi vasculitiche sistemiche (19, 36, 52-55).

CLINICA

Segni e sintomi

La FRI è una patologia subdola, a decorso inizialmente silente o comunque caratterizzata da disturbi che sono aspecifici, eterogenei, comuni ad altre malattie. Clinicamente si manifesta con sintomi sistemici, presenti sin dalle fasi iniziali della malattia, associati a segni e sintomi locali riconducibili all'intrappolamento delle strutture retroperitoneali (e.g. ureteri, vena cava, fibre nervose) da parte del tessuto fibrotico. Le manifestazioni sistemiche più comuni sono: astenia, facile affaticabilità, malessere generalizzato, febbricola, nausea, vomito, anoressia, calo ponderale cefalea, artralgie e mialgie. Fra le manifestazioni locali, più comune è il dolore al fianco, o in regione lombare o a livello addominale, che può essere di tipo costante, non modificabile con la posizione, o crampiforme, di tipo colico. Si possono osservare inoltre ipertensione, poliuria, nicturia, polidipsia, varicocele, idrocele, edema agli arti inferiori, trombosi venose profonde e tromboflebiti superficiali. Meno comuni sono l'ematuria, la claudicatio intermittens, l'oliguria e le alterazioni del tratto digestivo (1, 2, 5, 6, 56).

Indagini di laboratorio

Le più importanti anomalie che si riscontrano agli esami di laboratorio sono: aumento della VES, della proteina C reattiva, delle alfa-2 globuline, della ferritina, anemia (solitamente normocromica normocitica) e, nei casi di coinvolgimento delle vie escretrici urinarie, aumento degli indici di ritenzione azotata; meno comunemente si può avere leucocitosi, eosinofilia, trombocitosi, ipergammaglobulinemia, positività di fattore reumatoide, anticorpi antinucleo, anticitoplasma dei neutrofili, antimuscolo liscio, antitireoglobulina e antitireoperossidasi (2, 5, 6, 19, 52).

Indagini strumentali

Tra le indagini strumentali si possono considerare di primo livello l'ecografia addominale, l'urografia e la pielografia. L'ecografia è la metodica cui più comunemente ci si affida, in prima istanza, per valutare la possibile causa delle manifestazioni cliniche di presentazione della malattia. Essa può evidenziare una massa generalmente ipoecogena, retroperitoneale, prevertebrale, che spesso finisce per avvolgere le strutture localizzate nella porzione mediana del retroperitoneo lombosacrale (1, 5, 6). L'ecografia può evidenziare anche la presenza di idroureteronefrosi, dilatazione aneurismatica dell'aorta e con la tecnica color-doppler fenomeni stenotici e/o trombotici a livello dell'asse venoso iliaco-cavale. L'urografia può evidenziare ritardo nell'escrezione del mezzo di contrasto con idronefrosi mono o bilaterale, medializzazione degli ureteri (solitamente a livello del terzo distale ed eventualmente del terzo medio) con progressivo restringimento dell'uretere a livello di L4-L5 (5, 6). Altra indagine utile soprattutto nei pazienti con insufficienza renale è la pielografia ascendente, che può evidenziare la non distensibilità degli ureteri e la loro medializzazione (5, 6).

Le indagini strumentali di scelta per la diagnosi e la quantificazione della FRI sono la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica nucleare (RMN) (2, 5, 6, 57).

La TC, in genere, evidenzia una massa di densità paragonabile a quella del muscolo, di spessore variabile, che si estende, il più delle volte, dall'altezza dell'ilo renale alla pelvi e a "manicotto" avvolge aorta e/o vena cava e/o ureteri. Dopo somministrazione del mezzo di contrasto, questa mostra un enhancement di grado variabile in relazione allo stadio del processo patologico. L'enhancement è notevole nelle fasi iniziali della malattia per la ricca cellularità e vascolarizzazione della lesione; è scarso, invece, nelle fasi avanzate perchè la lesione è scarsamente cellulata e vascolarizzata (5, 6).

La RMN, in virtù delle sue capacità multiplanari, della migliore risoluzione di contrasto col tessuto molle e dell'uso di mezzo di contrasto non nefrotossico si tende a preferire alla TC. Solitamente si ha un segnale di intensità bassa o media alle immagini T1-pesate, di intensità variabile alle immagini T2-pesate (segnale intenso nelle fasi precoci per la ricca vascolarizzazione, l'aumentata permeabilità vasale e il notevole contenuto di acqua della lesione) (57).

Metodica di esteso utilizzo in ambito oncologico e recentemente venuta alla ribalta per lo studio delle malattie infiammatorie ed in particolare delle arteriti dei grossi vasi è la tomografia ad emissione di positroni (PET) con il ^{18}F -Fluorodeossiglucosio (^{18}F -FDG). Il principio alla base della metodica è la competizione di un analogo del glucosio, il deossiglucosio marcato con il ^{18}F , con il glucosio stesso normalmente utilizzato dalle cellule quale fonte di energia (58-66). La ^{18}F -FDG-PET è utilizzata per valutare principalmente l'attività metabolica della FRI, dato che può essere ricavato solo indirettamente dalla valutazione del contrast-enhancement alla TC o alla RMN o dall'intensità di segnale alle immagini T2-pesate della RMN. Tale metodica è utile anche nella valutazione del paziente dopo il trattamento medico e negli eventuali casi di recidiva della FRI; inoltre, essendo la PET un esame whole-body, questa consente di rilevare ulteriori sedi coinvolte nella malattia (fibrosi multifocale) e la presenza di altre lesioni infiammatorie, infettive o neoplastiche associate.

Tutte le indagini descritte non permettono di formulare sempre e con certezza la diagnosi; per cui, nei casi più dubbi, si ricorre alla biopsia (sotto guida TC o durante intervento chirurgico). I prelievi devono essere profondi e multipli per evitare che cellule neoplastiche eventualmente presenti sfuggano alla valutazione (43).

PROGNOSI

La FRI è una malattia caratterizzata da una pesante prognosi *quoad valetudinem* e *quoad vitam* se non diagnosticata per tempo o se non trattata adeguatamente. Ciò deriva dalla possibilità che il processo fibrotico ha, crescendo, di avviluppare le strutture presenti nel retroperitoneo o di svilupparsi in altri distretti dell'organismo configurando il quadro della fibrosclerosi multifocale. Le più frequenti cause di *exitus* risultano essere le complicanze dell'insufficienza renale post-ostruttiva (1, 56). Meno comune è l'*exitus* per altre cause: embolia polmonare da trombosi venosa profonda; complicanze cardiache, cerebrali da ipertensione arteriosa; complicanze gastrointestinali (epatopatia cronica da colangite sclerosante, occlusioni, amiloidosi); complicanze renali (e.g. da ipertensione arteriosa, glomerulonefrite); crisi tireotossica o grave ipotiroidismo fino al coma mixedematoso per interessamento tiroideo (67-73). D'altro canto, in letteratura sono riportati, seppur molto raramente, casi di risoluzione spontanea della FRI (74-77). La prognosi è estremamente favorevole nei pazienti che si sottopongono a trattamento chirurgico e/o medico; soprattutto nei pazienti sottoposti a terapia farmacologica, infatti la maggior parte presenta riduzione o risoluzione entro tempi più o meno brevi della sintomatologia, riduzione e ritorno nel range di normalità degli indici di flogosi, regressione della massa fibrotica, netto miglioramento della qualità di vita. Inoltre, un adeguato trattamento chirurgico o la pronta istituzione di una terapia medica permette in molti casi di risolvere le complicanze renali della nefropatia ostruttiva (1, 2, 56).

TERAPIA

Obiettivo della terapia è la riduzione o la scomparsa della massa fibrotica retroperitoneale, che può comportare un miglioramento clinico globale ed una riduzione o risoluzione dei fenomeni ostruttivi a carico delle strutture coinvolte; inoltre, dato il carattere cronico-recidivante della FRI, ulteriore obiettivo della terapia è ridurre la frequenza di recidiva (6).

Tuttora esistono controversie relativamente al tipo di terapia da attuare nei pazienti con FRI (2, 78), ma il follow-up a lungo termine della malattia ha dimostrato che la FRI dopo approccio chirurgico può progredire con il coinvolgimento di strutture anche non interessate in fase preoperatoria. Da qui l'importanza di un prolungato follow-up e di una terapia medica adiuvante (79).

Tra i farmaci utilizzati, gli steroidi giocano un ruolo di primo piano perchè determinano riduzione dell'infiltrato infiammatorio, della massa fibrosa periaortica, della sua consistenza e aderenza alle strutture circostanti e attenuazione o addirittura risoluzione dei sintomi sistemici legati alla malattia (80-85). Sono più efficaci nelle fasi precoci della FRI, quando predomina l'aspetto infiammatorio, e possono risultare risolutivi da soli (25, 43). Si usano anche nel post-operatorio per bloccare la progressione della malattia. L'uso di questi farmaci è però empirico, non esistono studi prospettici e/o randomizzati volti a chiarire il dosaggio da utilizzare e la durata della terapia (80, 84).

Altro farmaco utilizzato è il tamoxifene, antiestrogeno impiegato nel trattamento delle forme ormonosensibili del tumore mammario, che si è rivelato efficace anche per le forme neoplastiche non ormonosensibili e per i tumori desmoidi, che condividono con la FRI l'aumentata attività degli elementi mesenchimali (86-96). Si ipotizza che il farmaco agisca indipendentemente dalla via convenzionale legata ai recettori estrogenici riducendo la produzione di peptidi che controllano la crescita cellulare quali l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1) ed il transforming growth factor- β (TGF- β) con effetto antinfiammatorio e antifibrosante. Anche relativamente al tamoxifene non esistono studi e/o linee guida circa la modalità di utilizzazione (dosi, tempi, uso in monoterapia o in associazione con altri farmaci). Numerose segnalazioni hanno dimostrato l'efficacia di tale farmaco utilizzato sia in monoterapia sia in associazione ai glucocorticoidi; inoltre, il tamoxifene è stato anche utilizzato con buoni risultati nei pazienti non-responder agli steroidi. Altri farmaci impiegati nel trattamento della FRI sono gli immunosoppressori quali azatioprina, micofenolato, ciclosporina e methotrexate, i quali però essendo gravati da maggiori effetti collaterali, sono in genere riservati ai pazienti che non traggono beneficio dalle altre terapie (97-99).

Il trattamento chirurgico permette di risolvere le complicanze ostruttive della FRI ma non modifica la storia naturale della malattia. Inoltre, la chirurgia può essere estremamente difficoltosa a causa del tenace imbrigliamento delle strutture da parte della FRI (80, 81). Nei casi di coinvolgimento ureterale, la terapia chirurgica può consistere nell'ureterolisi con introperitonealizzazione degli ureteri ed omentoplastica, nell'ureterocutaneostomia o nella resezione di un segmento ureterale con anastomosi termino-terminale; talvolta si ricorre a manovre non chirurgiche quali il posizionamento di tubi nefrostomici e di stent ureterali per via endoscopica, che nella maggior parte dei casi sono seguite da una terapia

medica adiuvante (2, 5, 6). In alcuni casi, infine, il ricorso alla chirurgia è necessario per risolvere quadri di occlusione intestinale (72, 73) o fenomeni compressivi che riguardano altri organi (6, 71).

Bibliografia

- 1) Vivas I, Nicolas AI, Elduayen B et al. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestations. *Br J Radiol* 2000; 73: 214-222.
- 2) Gilkeson GS, Allen NB. Retroperitoneal fibrosis: a true connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 23-38
- 3) Albarran J. Retention renale par periureterite. Liberation externe de l'uretere. *Assoc Fr Urol* 1905; 9: 511
- 4) Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol* 1948; 59: 1072.
- 5) Amis ES. Retroperitoneal fibrosis. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 321-329.
- 6) Kottra JJ, Dunnick NR. Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin North Am* 1996; 34: 1259-1275
- 7) Serratrice J, Granel B, De Roux C et al. "Coated aorta": a new sign of Edheim-Chester disease. *J Rheumatol* 2000; 27: 1550-1553
- 8) Katz R, Golijanin D, Pode D et al. Primary and postoperative retroperitoneal fibrosis experience with 18 cases. *Urology* 2002; 60: 780-783
- 9) Sakai D, Murakami M, Kawazoe K, Tsutsumi Y. Ileal carcinoid tumor complicating carcinoid heart disease and secondary retroperitoneal fibrosis. *Pathol Int* 2000; 50: 404-411.
- 10) Hofbauer LC, Magerstadt RA, Heufelder AE. Hepatitis C related cryoglobulinemia associated with retroperitoneal fibrosis. *J Rheumatol* 1996; 23: 554-557.
- 11) Rodriguez-Hernandez MJ, Viciano P, Cordero E et al. Retroperitoneal fibrosis in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1998; 158: 301-302
- 12) Izzedine H, Servais A, Launay-Vacher V, Deray G. Retroperitoneal fibrosis due to Wegener's granulomatosis: a misdiagnosis as tuberculosis. *Am J Med* 2002; 113: 164-166.
- 13) Bezza A, Maghraoui AE, Ghadouane M et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and ankylosing spondylitis. A new case report. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 502-505
- 14) Azais I, Roblot P, Barrier J et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and ankylosing spondylitis. *Rev Rhum Ed Fr* 1993; 60: 367-370.
- 15) Hashimoto S, Fujii W, Takahashi T et al. Pulmonary hyalinizing granuloma with hydronephrosis. *Intern Med* 2002; 41: 463-466.
- 16) Mouzas IA, Anezinis P, Karampekios S et al. Retroperitoneal fibrosis during the course of ulcerative colitis. A single coincidence? *Dig Liver Dis* 2001; 33: 587-590.
- 17) Blockmans D, Baeyens H, Von Loon R et al. Periaortitis and aortic dissection due to Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 161-164.
- 18) Chevet D, Rivalan J, Rebibou JM et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and HLA antigens. *Nephron* 1996; 73: 495
- 19) Vaglio A, Corradi D, Manenti L et al. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med* 2003; 114: 454-462.
- 20) Okada H, Takahira S, Sugahara S et al. Retroperitoneal fibrosis and systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1300-1302.
- 21) Hellstrom HR, Perezstable EC. Retroperitoneal fibrosis with disseminated vasculitis and intrahepatic sclerosing cholangitis. *Am J Med* 1966; 40: 184-187
- 22) Laitt RD, Hubscher SG, Buckels JA et al. Sclerosing cholangitis associated with multifocal fibrosis: a case report. *Gut* 1992; 33: 1430-1432
- 23) Hamano H, Kawa S, Ochi Y et al. Hydronephrosis associated with fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359: 1403-1404.
- 24) Van Hoe L, Oyen R, Gryspeerdt S. Case report: pseudotumoral pelvic retroperitoneal fibrosis associated with orbital fibrosis. *Br J Radiol* 1995; 68: 421-423
- 25) Chutaputti A, Burrell MI, Boyer JL. Pseudotumor of the pancreas associated with retroperitoneal fibrosis: a dramatic response to corticosteroid therapy. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1155-1158

- 26) Nakamura Y, Kohzaki S, Suyama N et al. Systemic idiopathic fibrosis with inflammatory pulmonary lesions. *Br J Radiol* 1997; 70: 956-958
- 27) Sekine S, Nagata M, Watanabe T. Chronic sclerosing sialoadenitis of the submandibular gland associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Pathol Int* 1999; 49: 663-667
- 28) Carton RW, Wong R. Multifocal fibrosclerosis manifested by vena caval obstructions and associated with vasculitis. *Ann Intern Med* 1969; 70: 81-86
- 29) Tutuncu NB, Erbas T, Bayraktar M, Gedik O. Multifocal idiopathic fibrosclerosis manifesting with Riedel's thyroiditis. *Endocr Pract* 2000; 6: 447-449
- 30) Braun J, Schuldes H, Berkefeld J et al. Panhypopituitarism associated with severe retroperitoneal fibrosis. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 273-276
- 31) Drieskens O, Blockmans D, Van Den Bruel A, Mortelmans L. Riedel's thyroiditis and retroperitoneal fibrosis in multifocal fibrosclerosis. Positron emission tomographic findings. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 413-415
- 32) Parums DV. The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology* 1990; 16: 423-431.
- 33) Mitchinson MJ. Chronic periaortitis and periarteritis. *Histopathology* 1984; 8: 589-600
- 34) Mitchinson MJ. The pathology of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Clin Pathol* 1970; 23: 681-689
- 35) McMahon JN, Davies JD, Scott DJ et al. The microscopic features of inflammatory abdominal aortic aneurysms: discriminant analysis. *Histopathology* 1990; 16: 557-564.
- 36) Numano F. Vasa vasorum, vasculitis and atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2000; 75: S1-S8.
- 37) Ramshaw AL, Roskell DE, Parums DV. Cytokine gene expression in aortic adventitial inflammation associated with advanced atherosclerosis (chronic periaortitis). *J Clin Pathol* 1994; 47: 721-727.
- 38) Shakhapur S, Zammit-Maempel I, Elliott ST. Pelvic fibrosis. *Clin Radiol* 2002; 57: 150.
- 39) Cantu MG, Martinetti E, Perego P et al. Retroperitoneal fibrosis localised to the pelvis, imitating a gynaecologic tumor. *BJOG* 2003; 110: 224-226
- 40) Buyil L, Oosterlinck W, Verstraete K, Villeirs G. An unusual case of unilateral periureteral retroperitoneal fibrosis. *Clin Radiol* 2003; 58: 492-494
- 41) Rabii R, Benjelloun M, Benlemlih A et al. (in process citation). *Ann Urol* 2003; 37: 90-92
- 42) Fujisawa M, Higashi Y, Tanaka H et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A case of unilateral lesions. *Hinyokika Kyo* 1993; 39: 451-454.
- 43) Yamada H, Komatsu R, Nagae H et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis with duodenal obstruction successfully treated with corticosteroids. *Intern Med* 1998; 37: 592-598
- 44) Marinoni M, Boccasanta P, Venturi M et al. Retroperitoneal fibrosis: unusual localization. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 973-977.
- 45) Hashmi R, Uetani M, Hayashi K et al. Case report. Pelvic fibrosis - a rare variant of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Radiol* 2000; 55: 722-724
- 46) Hughes D, Buckley PJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis is a macrophage-rich process. Implications for its pathogenesis and treatment. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 482-490
- 47) Parums DV, Choudhury RP, Shields SA, Davies AH. Characterisation of inflammatory cells associated with "Idiopathic retroperitoneal fibrosis". *Br J Urol* 1991; 67: 564-568
- 48) Demko TM, Diamond JR, Groff J. Obstructive nephropathy as a result of retroperitoneal fibrosis: a review of its pathogenesis and associations. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 684-688
- 49) Barile C, Merlo M, Pegoraro M, Ferrero F. Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta. *Minerva Cardioangiol* 1990; 38: 397-400
- 50) Rijbroek A, Moll FL, von Dijk HA et al. Inflammation of the abdominal aortic aneurysm wall. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 41-46
- 51) Parums DV, Chadwick DR, Mitchinson MJ. The localisation of immunoglobulin in chronic periaortitis. *Atherosclerosis* 1986; 61: 117-123.
- 52) Vaglio A, Manenti L, Allegri L et al. ANCA-positive periaortic vasculitis: does it fall within the spectrum of vasculitis? *J Intern Med* 2002; 251: 268-271
- 53) Lindell OI, Sariola HV, Lehtonen TA. The occurrence of vasculitis in perianeurysmal fibrosis. *J Urol* 1987; 138: 727-729
- 54) Kuwana M, Wakino S, Yoshida T, Homma M. Retroperitoneal fibrosis associated with aortitis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1245-1247
- 55) Kaipainen-Seppanen O, Jantunen E, Kuusisto J, Marin S. Retroperitoneal fibrosis with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Rheumatol* 1996; 23: 779-781

- 56) Baker LR, Mallinson WJ, Gregory MC et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A retrospective analysis of 60 cases. *Br J Urol* 1987; 60: 497-503
- 57) Engelken JD, Ros PR. Retroperitoneal MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1997; 5: 165-178
- 58) Schirmer M, Calamia KT, Klauser A et al. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, a new explorative perspective. *Exp Gerontol* 2003, 38: 463-470
- 59) Schirmer M, Calamia KT, Wenger M et al. Do we need ¹⁸F-FDG-positron emission tomography as functional imaging technique for diagnosis large vessel arteritis. *Clin Exp Rheumatol* in press.
- 60) Tso E, Flamm SD, White RD et al. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1634-1642.
- 61) Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000; 108: 246-249.
- 62) De Winter F, Petrovic M, Van de Wiele C et al. Imaging of giant cell arteritis. Evidence of splenic involvement using FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 633-634.
- 63) Kubota K, Yamada K, Yoshioka S et al. Differential diagnosis of idiopathic fibrosis from malignant lymphadenopathy with PET and F-¹⁸ fluorodeoxyglucose. *Clin Nucl Med* 1992; 17: 361-363.
- 64) Blockmans D, Van Moer E, Dehem J et al. Positron emission tomography can reveal abdominal periaortitis. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 211-212.
- 65) Taaleb K, Kaiser KP, Wieler H. Elevated uptake of F-18 FDG in PET scans in nonmalignant disease. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 939-940.
- 66) Nabi HA, Zubeldia JM. Clinical applications of (18)F-FDG in oncology. *J Nucl Med Technol* 2002; 30: 3-9.
- 67) Das D, Brigg J, Brown CM. Hypertensive encephalopathy in a patient with retroperitoneal fibrosis. *Postgrad Med J* 1999; 75: 730-731
- 68) Hosaka N, Ito M, Taki Y et al. Amyloid A gastrointestinal amyloidosis associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis. Report of a rare autopsy case and review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 735-738
- 69) Katz SM, Bates O, Yudis M et al. Immune complex glomerulonephritis in a case of retroperitoneal fibrosis. *Am J Clin Pathol* 1977; 67: 436-439
- 70) Iwahashi C, Nakajima H, Handa Y et al. Retroperitoneal fibrosis and immune-complex glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2001; 55: 400-403
- 71) Tanuma Y, Yooko A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis with large vessel thrombosis. *Hinyokika Kyo* 2002; 48: 539-543
- 72) Hughes PM, Desai S, Mosley JG. Case report: large bowel strictures in retroperitoneal fibrosis. *Clin Radiol* 1993; 47: 282-284
- 73) Jun BM, Lee EY, Yoon YJ et al. Retroperitoneal fibrosis with duodenal stenosis. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 371-374
- 74) Arai Y, Taniguchi T, Kaku S. Computerized tomography in the diagnosis and follow-up of retroperitoneal fibrosis. *Hinyokika Kyo* 1985; 31: 1609-1617
- 75) Robbe IJ, Dixon AK. Spontaneous resolution of ureteric obstruction in perianeurysmal retroperitoneal fibrosis. *Br J Radiol* 1984; 57: 92-95
- 76) Pierre S, Cordy PE, Razvi H. Retroperitoneal fibrosis: a case report spontaneous resolution. *Clin Nephrol* 2002; 57: 314-319
- 77) Sherman C, Winchester P, Brill PW, Mininberg D. Childhood retroperitoneal fibrosis. *Pediatr Radiol* 1988; 18: 245-247
- 78) Speziale F, Sbarigia E, Grossi R et al. Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta involving the ureters: is combined treatment really necessary? *J Urol* 2001; 165: 27-31.
- 79) von Fritschen U, Malzfeld E, Clasen A, Kortmann H. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: a postoperative course of retroperitoneal fibrosis. *J Vasc Surg* 1999; 30: 1090-1098.
- 80) Baskerville PA, Blakeney CG, Young AE, Browse NL. The diagnosis and treatment of peri-aortic fibrosis ("inflammatory" aneurysms). *Br J Surg* 1983; 70: 381-385.
- 81) Hedges AR, Bentley PG. Resection of inflammatory aneurysm after steroid therapy. *Br J Surg* 1986; 73: 374.
- 82) Hautekeete ML, Babany G, Marcellin P et al. Retroperitoneal fibrosis after surgery for aortic aneurysm in a patient with periarteritis nodosa: successful treatment with corticosteroids. *J Intern Med* 1990; 228: 533-536.

- 83) Moroni G, Farricciotti A, Cappelletti M, Ponticelli C. Retroperitoneal fibrosis and membranous nephropathy. Improvement of both diseases after treatment with steroids and immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1303-1305.
- 84) Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, Hanash K. Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J Urol* 2002; 168: 550-555.
- 85) Feild C, Arnold W, Gloster ES et al. Steroid therapy as treatment for idiopathic fibrosis of the retroperitoneum and mediastinum. *Pediatrics* 1986; 78: 936-938
- 86) Kovacs T, Besznyak I, Koves I, Petri K. Ormond's disease. *Acta Chir Hung* 1995; 35: 339-350
- 87) Dedeoglu F, Rose CD, Athreya BH et al. Successful treatment of retroperitoneal fibrosis with tamoxifen in a child. *J Rheumatol* 2002; 28: 1693-1695.
- 88) Loffeld RJ, von Weel TF. Tamoxifen for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 1993; 341: 382
- 89) Chang PH, Pervaiz S, Battaglino M et al. Synergy between preactivated photofrin-II and tamoxifen in killing retrofibroma, pseudomyxoma and breast cancer cells. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1034-1039
- 90) Recloux P, Weiser M, Piccart M, Sculier JP. Ureteral obstruction in patients with breast cancer. *Cancer* 1988; 61: 1904-1907
- 91) Benson JR, Baum M. Tamoxifen for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 1993; 341: 836
- 92) Spillane RM, Whitman GJ. Treatment of retroperitoneal fibrosis with tamoxifen. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 515-516
- 93) Ozener C, Kiris S, Lawrence R et al. Potential beneficial effect of tamoxifen in retroperitoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2166-2168.
- 94) Tonietto G, Agresta F, Della Libera D, Bittesini L. Treatment of idiopathic fibrosis by tamoxifen. *Eur J Surg* 1997; 163: 231-235.
- 95) Bourouma R, Chevet D, Michel F et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with tamoxifen. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2407-2410.
- 96) al-Musawi D, Mitchenere P, al-Akraa M. Idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with tamoxifen. *Br J Urol* 1998; 82: 442-443.
- 97) Grotz W, von Zedtwitz I, Andre M, Schollmeyer P. Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. *Lancet* 1998; 352: 1195.
- 98) Marzano A, Trapani A, Leone N et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 427-428.
- 99) Scavalli AS, Spadaro A, Ricciari V et al. Long-term follow-up of low-dose methotrexate therapy in one case of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Rheumatol* 1995; 4: 481-484