

La fibrosi retroperitoneale idiopatica

P. Greco¹, A. Vaglio¹, L. Manenti¹, D. Corradi², S. Ferretti³, P. Cortellini³, F. Ferrozzi⁴, C. Buzio¹

¹Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione

²Dipartimento di Patologia e Medicina di Laboratorio, Università di Parma

³Unità Operativa di Urologia, Parma

⁴Unità Operativa di Diagnostica per Immagini "Figlie S. Camillo", Cremona

Idiopathic retroperitoneal fibrosis

Retroperitoneal fibrosis is an uncommon disease, characterized by the replacement of normal retroperitoneal tissue with fibrosis and/or chronic inflammation. In two thirds of the cases retroperitoneal fibrosis is idiopathic (IRF), whereas in the remaining ones it is secondary/associated to cancer, infections, drugs, autoimmune disease and vasculitis.

IRF appears as a dense, fibrous plaque that usually arises between the level of the lower aorta and the common iliac arteries. As the plaque progresses, it engulfs the adjacent structures (e. g., ureters). In its early stages IRF is characterized by a rich infiltrate of lymphocytes, plasma cells and macrophages interspersed within fibroblasts and collagen bundles. In its advanced stages it becomes relatively avascular and acellular with abundant collagen bundles and scattered calcifications.

The pathogenesis is unknown: some Authors suggest that IRF is a consequence of a local autoimmune reaction against atherosclerotic plaque antigens whereas others propose that it is the manifestation of a systemic autoimmune disease.

The presenting signs and symptoms are non-specific; systemic manifestations (fever, anorexia, weight loss), often associated with local symptoms, are usually found to be related to the entrapment of retroperitoneal structures. The most common local symptom is lumbar and/or abdominal pain.

The treatment can be surgical and/or medical: the former is required when obstructive complications are present; the latter, associated or not with surgery, can significantly improve the outcome of IRF patients and usually modifies the natural history of the disease.

Steroids and tamoxifen are the most used drugs, whereas other agents such as azathioprine, methotrexate and cyclosporine are usually given to non-responder patients. (G Ital Nefrol 2004; 21: 132-8)

KEY WORDS: Retroperitoneal fibrosis, Vasculitis, Chronic periaortitis, Acute renal failure, Steroids, Tamoxifen

PAROLE CHIAVE: Fibrosi retroperitoneale, Vasculiti, Periaortite cronica, Insufficienza renale acuta, Steroidi, Tamoxifene

Commento dell'Editore

La Fibrosi Retroperitoneale è terreno di confine tra l'Urologia e la Nefrologia. Il Nefrologo può trovarsi di fronte alla conseguenza più grave di questa sindrome, che è l'insufficienza renale acuta o cronica. Sintomi meno eclatanti sono il dolore lombare e/o addominale e la febbre.

La terapia medica è basata sull'uso di steroidi e/o tamoxifene in prima istanza e altri farmaci nei casi resistenti. Nei casi più gravi la terapia è chirurgica.

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 è di Albarran ma ad Ormond si ascrive il merito di aver dato dignità nosografica alla patologia.

La FR è nel 75% dei casi idiopatica (FRI), nel rimanente 25% può essere secondaria a infezioni, emorragie, farmaci

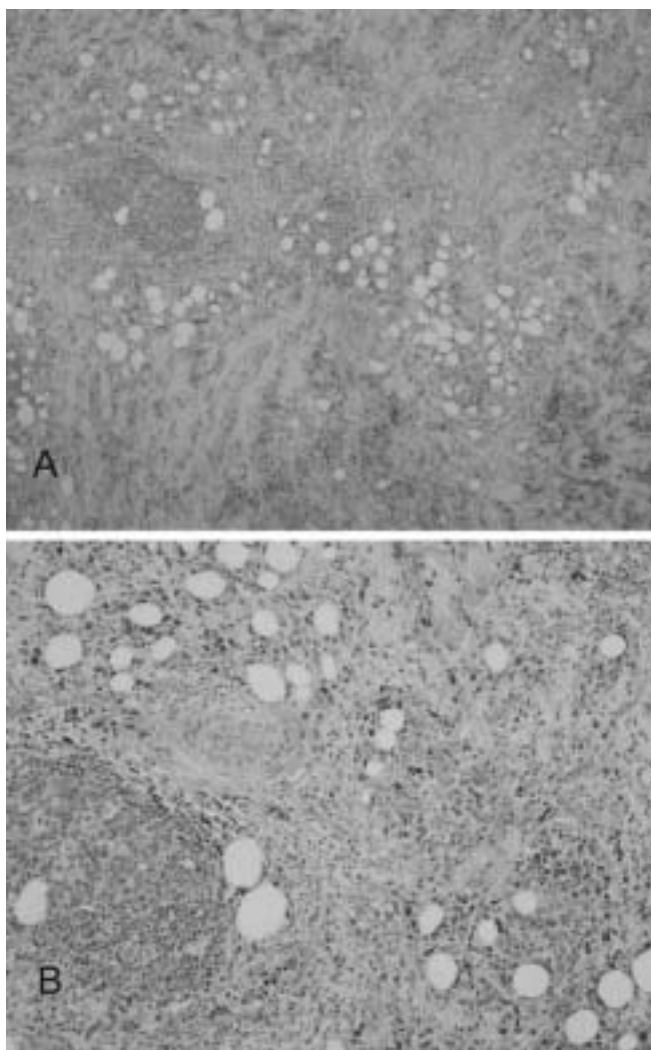


Fig. 1 - Tessuti molli retroperitoneali con intensa reazione fibrosante costituita da fibre collagene con infiltrato infiammatorio di tipo diffuso e perivascolare composto da linfociti, plasmacellule, macrofagi e rari granulociti eosinofili (A, ematossilina-eosina, 4x; B, ematossilina-eosina, 10x).

(e.g. derivati dell'ergot, beta-bloccanti, dopamino-agonisti, idralazina), neoplasie maligne (1-5). Esistono anche forme di FR che si manifestano in associazione a malattie autoimmuni (e.g. lupus eritematoso sistemico, spondilite anchilosante, sclerodermia, morbo di Crohn) ed a vasculiti sistemiche (e.g. granulomatosi di Wegener, panarterite nodosa, poliangeite microscopica); l'esordio delle malattie associate può essere sincrono o metacrono con la FR (6-8). Sono inoltre riportate in letteratura associazioni della FR con nefriti tubulo-interstiziali (9) e con vari tipi di glomerulonefrite (10-12): fra queste, le più frequentemente segnalate sono la glomerulonefrite rapidamente progressiva (talvolta ANCA-positiva) e la glomerulonefrite membranosa, ma vi sono

anche casi di glomerulonefrite a lesioni minime e membrano-proliferativa.

La FRI può essere limitata al solo retroperitoneo oppure coinvolgere più distretti, presentandosi con tiroidite di Riedel, fibrosi mediastinica, pseudotumor orbitario, colangite sclerosante e in questi casi la patologia viene definita come "fibrosclerosi multifocale" (13, 14).

La FRI è stata inclusa nel contesto di quell'entità anatomo-patologica introdotta da Parums e nota come Periaortite Cronica (15), che comprende anche gli Aneurismi Infiammatori (AI) dell'aorta addominale e la Fibrosi Retroperitoneale Perianeurismatica (FRP); la Periaortite Cronica si caratterizza istopatologicamente per la presenza di aterosclerosi aortica avanzata, assottigliamento della tonaca media dell'aorta e soprattutto per un'intensa flogosi dell'avventizia associata a gradi variabili di fibrosi avventiziale e periaortica (7, 15-17).

Tuttavia gli AI si caratterizzano 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.

La FRI ha un'incidenza annua di circa 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, 3).

Anatomia patologica

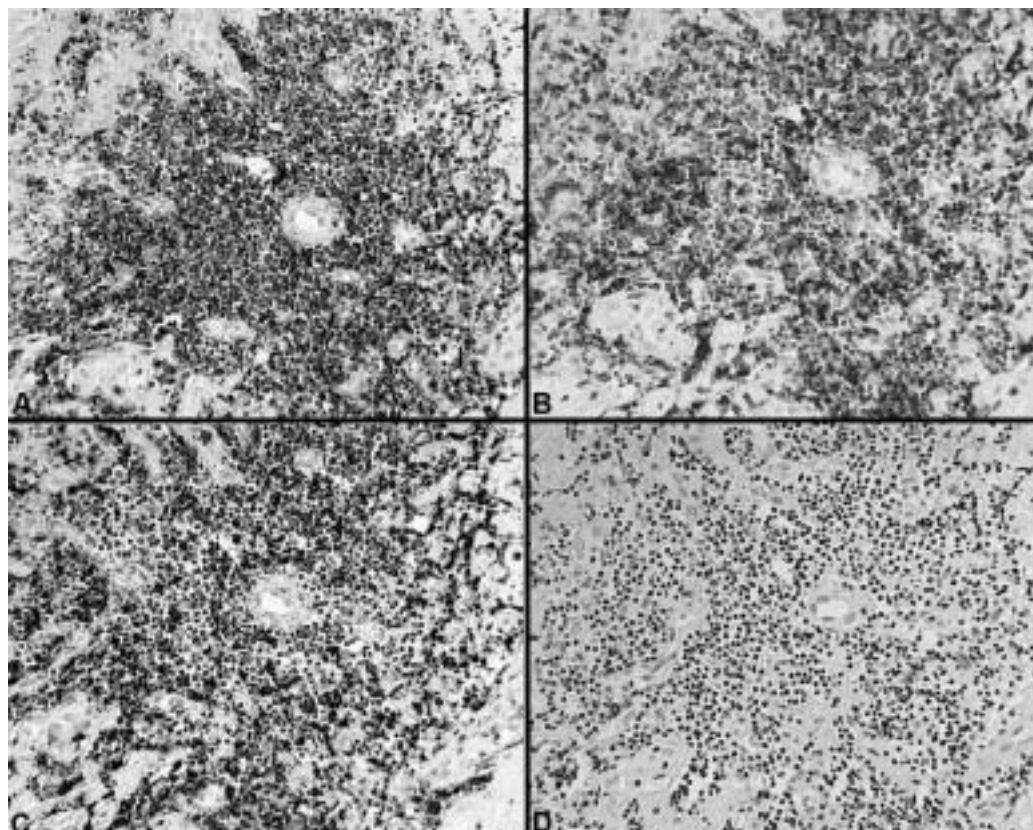
Aspetti macroscopici

La FRI si presenta come una massa fibrosa, bianco-grigiastro, localizzata il più delle volte tra l'origine delle arterie renali e la biforcazione delle iliache comuni. La FRI progredendo può avviluppare le strutture retroperitoneali quali ad esempio gli ureteri e il duodeno (1-5). Esistono comunque delle forme di FRI che si caratterizzano per una localizzazione atipica, come quelle a sede perirenale, periureterale o pelvica (18).

Aspetti microscopici

Il quadro istologico risulta differente in relazione allo stadio della malattia (1-5). Nelle fasi iniziali il tessuto è riccamente vascolarizzato ed edematoso e domina un'infiammazione cronica attiva. L'infiltrato infiammatorio, su di uno sfondo di fibroblasti e fibre collagene dense, è costituito in prevalenza da linfociti, plasmacellule e macrofagi con qualche granulocita eosinofilo e neutrofilo (19) (Fig. 1); il pattern infiammatorio può essere di tipo perivascolare (in alcuni casi addirittura si

Fig. 2 - Analisi immuno-istochimica di un infiltrato perivascolare retroperitoneale. A: CD45RO (elementi linfoidei). B: CD4 (linfociti T CD4+). C: CD20 (linfociti B). D: CD68 (macrofagi).



osserva infiltrazione della parete vasale con franchi aspetti di vasculite necrotizzante) o di tipo diffuso (7). La caratterizzazione immunoistochimica 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 CD4+) e di macrofagi (CD68+) (7) (Fig. 2). La componente infiammatoria di tipo diffuso mostra, di solito, una quota simile di linfociti T e B.

Negli stadi più avanzati della malattia la massa fibro-infiammatoria diventa meno vascolarizzata, ricca in fibre collagene dense a ridotta componente fibroblastica e con moderato infiltrato infiammatorio, in parte di tipo diffuso e in parte perivascolare, a prevalente componente linfo-plasmacellulare. Possono coesistere aree cronizzate ed aree con parziale riacutizzazione (1, 2, 4).

Patogenesi

La patogenesi della malattia è sconosciuta, sebbene siano state avanzate varie ipotesi.

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 ceramide. Questa ipotesi è supportata dal riscontro, in pazienti con FRI, sia di IgG ed IgM nei pressi delle placche ateromatose che di livelli sierici di anticorpi contro il ceramide e le LDL-ossidate più alti che nei controlli (20).

Un'altra ipotesi, da noi avanzata, sostiene che la FRI sia, almeno in alcuni pazienti, la manifestazione di un disordine autoimmune sistemico e che un processo vasculitico dei *vasa vasorum* della parete aortica e/o dei piccoli e medi vasi del retroperitoneo possa essere coinvolto nella patogenesi della malattia (7). 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; 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 di sintomi costituzionali, di incremento degli indici aspecifici di flogosi, dalla presenza in molti casi di vasculite dei *vasa vasorum* e dei piccoli vasi retroperitoneali e dalla possibile associazione tra FRI e connettivi o sindromi vasculitiche sistemiche (7, 11).

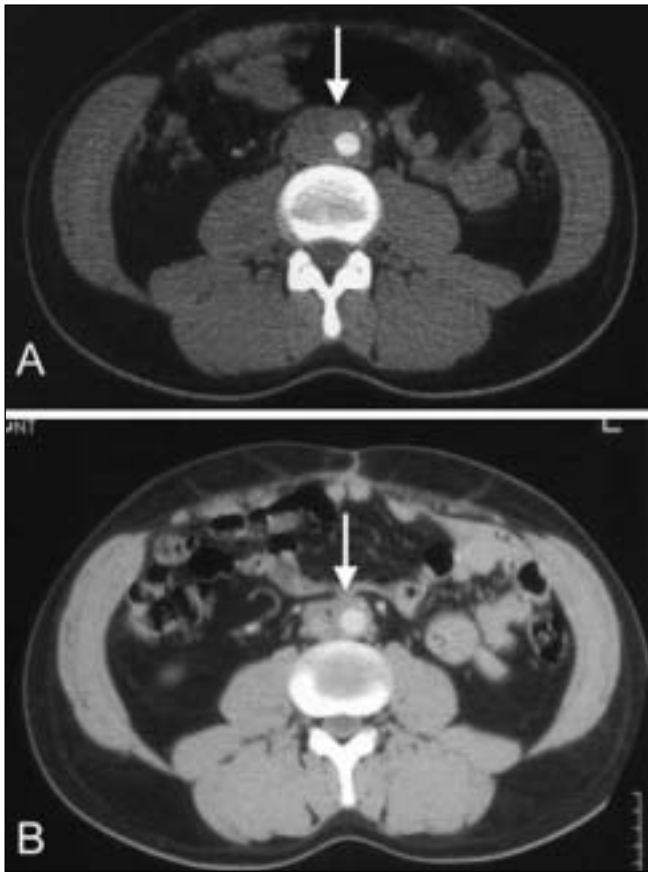


Fig. 3 - TC addome-pelvi con mezzo di contrasto in un paziente con fibrosi retroperitoneale idiopatica; si osserva la presenza di un voluminoso manico-cotto periaortico (freccia) all'esordio della malattia (A) e la sua riduzione dopo 9 mesi di terapia con prednisone (B).

Test di verifica

1) La FRI è localizzata per lo più:

- Tra l'origine dell'arteria renale e la biforcazione delle iliache comuni
- Tra l'origine delle arterie iliache comuni e le arterie femorali
- Tra l'aorta toracica e l'arteria mesenterica superiore

2) Qual è l'ipotesi patogenetica della FRI più accreditata:

- Patogenesi infettiva
- Patogenesi autoimmune
- Patogenesi vascolare

3) L'infiltrato cellulare in corso di FRI evidenzia prevalenza di:

- Polimorfonucleati
- Linfociti/macrofagi
- Fibroblasti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Clinica

La FRI è una patologia subdola, a decorso inizialmente silente o comunque caratterizzata da disturbi aspecifici.

Clinicamente si manifesta con sintomi sistemici (astenia, facile affaticabilità, malessere generalizzato, febbre, nausea, vomito, anoressia, calo ponderale, cefalea, artralgie e mialgie), che possono essere presenti sin dalle fasi iniziali della malattia, associati a segni e sintomi locali riconducibili all'intrappolamento degli ureteri e di altre strutture retroperitoneali (varicocele, idrocele, edema agli arti inferiori, trombosi venose profonde e tromboflebiti superficiali); la manifestazione locale più frequente è il dolore lombare o addominale, di tipo continuo, non modificabile con la posizione, o crampiforme, di tipo colico (1-4).

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, anemia (solitamente normocromica normocitica) e, nei casi di coinvolgimento delle vie escrettrici urinarie, aumento degli indici di ritenzione azotata. Talvolta si può avere leucocitosi, eosinofilia, trombocitosi, ipergammaglobulinemia e positività del fattore reumatoide; più raramente risultano positivi gli anticorpi antinucleo, gli anticorpi anticitoplasma dei neutrofilii e gli anticorpi antimuscolo liscio. Nei casi in cui alla FRI si associ una tiroidite autoimmune si riscontra frequentemente la positività degli anticorpi antitireoglobulina e antitireoperossidasi (2-4, 7, 11, 21).

Indagini strumentali

Tra le indagini strumentali si può considerare di primo livello l'ecografia addominale. 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 che avviluppa le strutture localizzate nella porzione mediana del retroperitoneo lombosacrale. Le indagini di scelta per la diagnosi e la quantificazione della FRI sono la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica nucleare (RMN) (2-4).

La TC, in genere, evidenzia una massa di densità paragonabile a quella del muscolo, di spessore variabile, ed a localizzazione periaorto-cavale (Fig. 3). Dopo somministrazione del mezzo di contrasto, questa mostra un enhancement di grado variabile in relazione allo stadio del processo patologico. L'enhancement è intenso nelle fasi iniziali della malattia e scarso nelle fasi avanzate (3, 4).

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 della malattia).

Nei casi di interessamento ureterale, si possono eseguire anche l'urografia e la pielografia ascendente; l'urografia può evidenziare ritardo nell'escrezione del mezzo di contrasto con idronefrosi mono o bilaterale, associata a medializzazione degli ureteri e a loro progressivo restringimento; nei casi di insufficienza renale conclamata, all'urografia viene preferita la pielografia ascendente.

La biopsia retroperitoneale si utilizza nei casi dubbi, i prelievi devono essere profondi e multipli per evitare che un'eventuale neoplasia sfuggano alla valutazione.

Prognosi

La FRI è una malattia caratterizzata da un'infausta prognosi *quoad valetudinem et vitam* se non diagnosticata per tempo o se non trattata adeguatamente. Le più frequenti cause di *exitus* risultano essere le complicanze dell'insufficienza renale (1, 22). Il coinvolgimento renale è nella maggior parte dei pazienti conseguenza dell'intrappolamento degli ureteri da parte della massa fibrotica ma in alcuni casi sono coinvolti o associati altri meccanismi di danno. In letteratura, infatti, sono riportati casi di insufficienza renale acuta secondaria all'uso di FANS (spesso assunti dai pazienti con FRI a causa della frequente sintomatologia algica) e/o antibiotici o alla somministrazione di mezzo di contrasto; inoltre, l'insufficienza renale può essere sostenuta anche dalla presenza di glomerulonefrite (in particolare la glomerulonefrite rapidamente progressiva) che in alcuni casi si associa alla FRI (10-12, 23). Altre cause, meno comuni, di *exitus* sono l'embolia polmonare da trombosi venosa profonda degli arti inferiori, le complicanze cardiache, cerebrali e renali da ipertensione arteriosa e quelle gastrointestinali da ileo meccanico.

La prognosi è estremamente favorevole nei pazienti che si sottopongono a trattamento chirurgico e/o soprattutto al trattamento medico. La maggior parte dei pazienti trattati farmacologicamente presenta riduzione o risoluzione della sintomatologia, degli indici di flogosi e regressione della massa fibrotica con miglioramento della qualità di vita.

In letteratura sono riportati, raramente, casi di risoluzione spontanea della FRI (24).

Test di verifica

4) Qual è il quadro clinico di più frequente riscontro nei pazienti affetti da FRI:

- Addominalgia, febbre, anoressia, malessere, anemia
- Addominalgia, poliuria, eritrocitosi, ipertensione
- Addominalgia, febbre superiore ai 38 °C, leucocitosi

5) Nel corso di FRI, l'insufficienza renale acuta è nella maggior parte dei casi di tipo:

- Pre-renale
- Renale
- Post-renale

6) Quale indagine tra le seguenti è da considerare di scelta per la diagnosi e la quantificazione della FRI:

- Ecografia
- Urografia/Rx addome in bianco
- TC e/o RMN.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Terapia

Obiettivo della terapia è la riduzione/scomparsa della massa fibrotica retroperitoneale e, dato il carattere cronico-recidivante della FRI, la riduzione della frequenza di recidiva (4).

Tuttora esistono controversie relativamente al tipo di terapia da attuare nei pazienti con FRI.

La FRI dopo approccio chirurgico può progredire con il coinvolgimento di strutture anche non interessate in fase preoperatoria. Da qui l'importanza di una terapia medica adiuvante e di un prolungato follow-up (25).

Tra i farmaci utilizzati, gli steroidi giocano un ruolo di primo piano perché determinano riduzione dell'infiltrato infiammatorio, della massa fibrosa, della sua consistenza e aderenza alle strutture circostanti e risoluzione o almeno attenuazione dei sintomi sistemici legati alla malattia (26). Sono più efficaci nelle fasi precoci della FRI, possono risultare risolutivi da soli e, nel post-operatorio, bloccare la progressione della malattia.

Altro farmaco è il tamoxifene, antiestrogeno non steroideo utilizzato nel trattamento medico del tumore mammario, e rivelatosi efficace anche nella terapia dei tumori desmoidi, che condividono con la FRI l'aumentata attività degli elementi mesenchimali (27). Si ipotizza che il farmaco agisca anche indipendentemente dalla via convenzionale anti-estrogenica, inducendo apoptosi e riducendo la produzione di peptidi quali l'insulin-like growth factor-1 ed il transforming growth factor- β , che controllano la crescita e la differenziazione cellulare, la deposizione di matrice extracellulare e l'angiogenesi.

Relativamente al tamoxifene, così come per gli steroidi, però, non esistono studi prospettici randomizzati o retrospettivi che forniscano linee guida circa la modalità di utilizzazione del farmaco (dosi, tempi, uso in monoterapia o in associazione con altri farmaci). Esistono solo diverse segnalazioni circa l'efficacia di tale farmaco utilizzato in monoterapia o in associazione ai glucocorticoidi oppure nei pazienti non-responder agli steroidi.

Altri farmaci impiegati nel trattamento della FRI sono l'azatioprina, il micofenolato, la ciclosporina e il methotrexate, i quali essendo gravati da maggiori effetti collaterali, sono in genere riservati ai pazienti che non traggono beneficio dalle altre terapie (28-30).

Il trattamento chirurgico è volto alla risoluzione delle complicanze ostruttive ma in genere non ha l'obiettivo di ottenere una riduzione volumetrica della massa; inoltre, esso non modifica la storia naturale della malattia e spesso è estremamente difficoltoso a causa del tenace imbrigliamento delle strutture retroperitoneali.

Nei casi di coinvolgimento ureterale con idroureteronefrosi si ricorre, al posizionamento di stent pielo-ureterali o di tubi nefrostomici seguiti da terapia medica adiuvante (2-4). Talvolta è necessario procedere ad ureterolisi con intraperitonealizzazione degli ureteri oppure, ad avvolgimento a manicotto degli ureteri isolati con omento, più raramente si ricorre all'ureterocistoneostomia.

Test di verifica

7) La terapia medica della FRI:

- a. Modifica la storia naturale della malattia
- b. è inutile
- c. deve necessariamente associarsi a terapia chirurgica

8) I farmaci usati in prima istanza nella terapia della FRI sono:

- a. Steroidi
- b. Immunosoppressori
- c. Tamoxifene

9) Il trattamento chirurgico della FRI mira a:

- a. risolvere le complicanze ostruttive
- b. ridurre la massa fibrotica
- c. asportare completamente la massa retroperitoneale.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Riassunto

La Fibrosi Retroperitoneale è una rara malattia del connettivo, caratterizzata dallo sviluppo di un tessuto fibroinfiammatorio a livello retroperitoneale. Nei due terzi dei pazienti la fibrosi retroperitoneale è idiopatica (FRI), mentre nei restanti casi può essere secondaria o associata a tumori, infezioni, uso di farmaci, a malattie autoimmuni ed a vasculiti sistemiche.

La FRI si presenta come un "manicotto" di tessuto fibroinfiammatorio a localizzazione periaorto-iliaca; nelle fasi iniziali il tessuto è edematoso, vascularizzato con un intenso infiltrato infiammatorio costituito in prevalenza da cellule mononucleate all'interno di una rete lassa di fibro-

blasti e collagene, mentre nelle fasi più avanzate è meno vascularizzato, meno cellulato, con ialinizzazione del collagene e calcificazioni sparse.

La patogenesi è controversa, alcuni Autori suggeriscono che la FRI sia conseguenza di una reazione autoimmune locale nei confronti di alcuni componenti delle placche aterosclerotiche mentre altri ritengono che possa trattarsi della manifestazione locale di un processo autoimmune sistemico.

All'esordio, la malattia può presentarsi clinicamente con manifestazioni sia sistemiche (febbre, astenia, anoressia, calo ponderale) che locali, conseguenti all'intrappolamento delle strutture retroperitoneali: il sintomo locale più comune è rappresentato dal dolore lombare e/o addominale.

La terapia può essere sia chirurgica che farmacologica: la prima è finalizzata alla risoluzione delle complicanze ostruttive della malattia, la seconda, associata o meno alla chirurgia, può migliorare l'outcome dei pazienti. La terapia medica si basa essenzialmente sull'uso di steroidi e/o tamoxifene, mentre altri farmaci quali ciclosporina, micofenolato e azatioprina si utilizzano nei pazienti non-ponder.

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano il Dott. P. Schianchi e il Dott. R. Cobelli per il loro aiuto nella preparazione delle immagini.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Carlo Buzio

Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione

Università degli Studi di Parma

Via Gramsci, 14

43100 Parma

e-mail: carlo.buzio@unipr.it

Bibliografia

1. Vivas I, Nicolas AI, Velazquez P et al. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestations. *Br J Radiol* 2000; 73: 214-22.
2. Gilkeson GS, Allen NB. Retroperitoneal fibrosis: a true connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 23-38.
3. Amis ES. Retroperitoneal fibrosis. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 321-9.
4. Kottra JJ, Dunnick NR. Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin North Am* 1996; 34: 1259-75.
5. Katz R, Golijanin D, Pode D, Shapiro A. Primary and postoperative retroperitoneal fibrosis experience with 18 cases. *Urology* 2002; 60: 780-3.
6. Blockmans D, Baeyens H, Von Loon R, et al. Periaortitis and aortic dissection due to Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 161-4.
7. Vaglio A, Corradi D, Manenti L et al. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med* 2003; 114: 454-62.
8. Okada H, Takahira S, Sugahara S et al. Retroperitoneal fibrosis and systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1300-2.
9. Igbokwe UO, Barnard SM, Marshall RJ, Parry RG. Interstitial nephritis associated with perianeurysmal retroperitoneal fibrosis. *Clin Nephrol* 2003; 60: 201-4.
10. Iwahashi C, Nakajima H, Handa Y, et al. Retroperitoneal fibrosis and immune-complex glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2001; 55: 400-403.
11. 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: 268-27.
12. 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: 1303-5.
13. Laitt RD, Hubscher SG, Buckels JA, et al. Sclerosing cholangitis associated with multifocal fibrosis: a case report. *Gut* 1992; 33: 1430-2.
14. Tutuncu NB, Erbas T, Bayraktar M, Gedik O. Multifocal idiopathic fibrosclerosis manifesting with Riedel's thyroiditis. *Endocr Pract* 2000; 6: 447-9.
15. Parums DV. The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology* 1990; 16: 423-31.
16. Mitchinson MJ. Chronic periaortitis and periarteritis. *Histopathology* 1984; 8: 589-600.
17. Numano F. Vasa vasorum, vasculitis and atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2000; 75: S1-8.
18. Buyil L, Oosterlinck W, Verstraete K, Villeirs G. An unusual case of unilateral periureteral retroperitoneal fibrosis. *Clin Radiol* 2003; 58: 492-4.
19. Parums DV, Choudhury RP, Shields SA, Davies AH. Characterisation of inflammatory cells associated with "Idiopathic retroperitoneal fibrosis". *Br J Urol* 1991; 67: 564-8.
20. Parums DV, Chadwick DR, Mitchinson MJ. The localisation of immunoglobulin in chronic periaortitis. *Atherosclerosis* 1986; 61: 117-23.
21. Sakemi T, Tomiyoshi Y, Yano H, et al. Retroperitoneal fibrosis with perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies and a longitudinally extended periaortic soft-tissue structure on CT. *Nephron* 1998; 78: 218-20.
22. Baker LR, Mallinson WJ, Gregory MC, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A retrospective analysis of 60 cases. *Br J Urol* 1987; 60: 497-503.
23. Moroni G, Greloni G, Podda G. Acute renal failure in a single kidney with previous obstruction. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1713-5.
24. Pierre S, Cordy PE, Razvi H. Retroperitoneal fibrosis: a case report of spontaneous resolution. *Clin Nephrol* 2002; 57: 314-9.
25. von Fritschen U, Malzfeld E, Clasen A, Kortmann H. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: a postoperative course of retroperitoneal fibrosis. *J Vasc Surg* 1999; 30: 1090-8.
26. Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, Hanash K. Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J Urol* 2002; 168: 550-5.
27. Loffeld RJ, von Weel TF. Tamoxifen for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 1993; 341: 382.
28. Grotz W, von Zedtwitz I, Andre M, Schollmeyer P. Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. *Lancet* 1998; 352: 1195.
29. Marzano A, Trapani A, Leone N, et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 427-8.
30. Scavalli AS, Spadaro A, Riccieri V, et al. Long-term follow-up of low-dose methotrexate therapy in one case of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Rheumatol* 1995; 4: 481-4.