

## NEFROLOGO IN CORSIA

# La malattia di Ormond: una intrigante nefrouropatia ostruttiva



Rocco Manganelli<sup>1</sup>, Serena Manganelli<sup>2</sup>, Salvatore Iannaccone<sup>1</sup>, Walter De Simone<sup>1</sup>

(1) Struttura complessa Nefrologia e Dialisi.AO SG Moscati. Avellino

(2) IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri – Milano

Corrispondenza a: Rocco Manganelli; Via Campanè, 6 83100 Avellino; Tel:+39 3392014918 Mail: [rocco.manganelli@tin.it](mailto:rocco.manganelli@tin.it)

## Abstract

La Malattia di Ormond o Fibrosi Retroperitoneale idiopatica è caratterizzata dalla deposizione di tessuto fibro-infiammatorio nel retroperitoneo che si sviluppa attorno l'aorta addominale infrarenale e le arterie iliache, gli ureteri e la vena cava inferiore. Quando il tessuto aberrante avvolge e comprime gli ureteri causa nefrouropatia ostruttiva ed insufficienza renale che costituisce lo scenario di più comune osservazione clinica.

Il nefrologo è frequentemente consultato per decidere la diagnosi differenziale in pazienti con insufficienza renale acuta ed uropatia ostruttiva. Gli Ultrasuoni indirizzano il sospetto diagnostico di Fibrosi retroperitoneale che viene confermato da Tomografia computerizzata o Risonanza magnetica nucleare, ma il gold standard è la biopsia del tessuto patologico. L'obiettivo della terapia consiste nel rimuovere l'ostruzione ureterale ed evitare la progressione e le ricorrenze della malattia. Dopo il primo approccio urologico di decompressione ureterale con stents, viene iniziata la terapia medica generalmente a lungo termine. La chirurgia "open" è riservata come ultima risorsa in pazienti selezionati.

La patofisiologia della Malattia di Ormond è incerta. Per anni la malattia è stata considerata reattiva ad insulti locali e/sistemici con primario coinvolgimento dall'aorta addominale ma attualmente è classificata nel più ampio spettro della IgG4- Related- Disease, entità anatomo-clinica su base autoimmunitaria che può colpire quasi tutti i distretti dell'organismo. Questa ultima concezione ha gettato nuova luce sulla comprensione della patogenesi ed aperto nuove prospettive terapeutiche con l'uso degli agenti biologici.

Nel presente lavoro, sulla base di un nostro caso clinico paradigmatico di nefrouropatia ostruttiva bilaterale associata ad insufficienza renale acuta e dall'esame della letteratura recente, descriviamo l'approccio clinico e terapeutico alla Malattia di Ormond.

Parole chiave: IgG4-Related Disease, IgG4-related FRP, IgG4-unrelated FRP, infiltrato linfo-plasmacellulare, plasmablasti, risparmiatore di steroide

## The Ormond's disease: an intriguing obstructive nephrouropathy

Idiopathic retroperitoneal fibrosis also known as Ormond's disease is a rare disorder characterized by the development of fibrotic tissue in the retroperitoneum involving the abdominal aorta and iliac arteries, ureters and the inferior vena cava. The aberrant tissue may compress ureters leading to obstructive nephrouropathy and renal failure, which are the most common clinical manifestations of this condition. The nephrologist is often consulted to make differential diagnosis for acute renal failure and obstructive uropathy. Ultrasounds may suggest the disease and the diagnosis will be confirmed by computed tomog-

raphy or magnetic resonance, but biopsy is still the diagnostic gold standard. The aim of therapy is to remove the ureteral obstruction and prevent the progression and recurrence of the disease. After urine drainage by ureteral stents, medical long-term therapy is usually started whereas the open surgery is reserved as a last resort in selected patients. The pathophysiology of Ormond's disease is uncertain. For years the disease was considered reactive to local and/or systemic triggers with primarily involvement of abdominal aorta but at present is classified in the more broad spectrum of IgG4-Related Disease, clinical pathological entity on autoimmune basis that can affect almost all of the body districts. This last concept has shed light on the understanding of the pathogenesis and opened new therapeutic perspectives with the use of biological agents. In this paper, on the basis of our paradigmatic clinical case of bilateral obstructive nephrouropathy associated with acute renal failure and examining the recent literature, we describe the clinical and therapeutic approach to Ormond's disease.

Key words: IgG4-Related Disease, IgG4-related RPF, IgG4-unrelated RPF, lymphoplasmacytic infiltrate, plasmablasts, steroid-sparing

## Introduzione

La fibrosi retroperitoneale (FRP) fu descritta la prima volta nel 1905 da J. Albarran, un medico parigino di origini cubane [1], ma fu l'urologo americano J.K. Ormond che nel 1948 descrisse due casi dettagliati di fibrosi retroperitoneale [2], ed introdusse la nuova entità clinica di FRP idiopatica (FRPI) od Ormond's disease [3] [4]. Col progredire delle conoscenze, sempre nuovi agenti farmacologici, iatrogeni, infettivi, immunitari sono stati associati alla malattia (FRP secondaria) (Tabella 1), restringendo lo spettro delle FRP idiopatiche o da causa non conosciuta, che comunque rappresentavano i 2/3 dei casi [5] [6]. La FRPI è stata classificata nello spettro della Periaortite cronica (PC), entità anatomoclinica che comprende gli Aneurismi Infiammatori dell'aorta addominale e la Fibrosi Retroperitoneale Perianeurismatica [7]. La PC è caratterizzata istologicamente da flogosi avventiziale e fibrosi avventiziale e periaortica, che si espande ai tessuti retroperitoneali. In questo contesto Parums e Mitchinson fra gli anni '80 e '90 affermarono che la FRPI era la conseguenza di reazione autoimmune locale nei confronti di prodotti di ossidazione lipidica, LDL ossidate e ceroidi, della placca ateromasica [8] [9]. Successivamente, all'inizio del 2000, autori italiani ipotizzarono che, in almeno un subset di pazienti, la FRPI fosse la manifestazione di un disordine autoimmune sistemico, in cui una vasculite dei vasi vasorum della parete aortica promuoveva la flogosi che dall'avventizia si diffondeva nel retroperitoneo circostante. La frequente presenza di sintomi costituzionali, di autoanticorpi, e l'associazione con malattie immunitarie note (ad es. tiroidite autoimmune, vasculite dei piccoli vasi, psoriasi e sindrome di Sjögren) suffragava l'ipotesi "sistemica" della FRPI [10] [11] [11] (full text) [12]. Oggi sappiamo che parte delle FRP precedentemente definite idiopatiche appartengono allo spettro della IgG4-Related Disease (IgG4-RD), malattia immunitaria la cui caratteristica è l'infiltrazione nei tessuti di plasmacellule che esprimono la sottoclasse immunoglobulinica IgG4. Probabilmente la maggioranza, ma non tutte, delle FRPI ricadono nella categoria IgG4-RD e perciò in questo lavoro useremo i termini di IgG4-related ed IgG4-unrelated FRP, entrambe unificate nella FRP primaria (FRPp). Il termine FRP idiopatica è riferito alla IgG4-unrelated FRP (Tabella 2). Non tratteremo la FRP secondaria. La definizione di IgG4-Related Disease fu introdotta da Kamisawa et al. nel 2003, i quali, basandosi sulle casistiche precedenti riguardanti soprattutto la pancreatite autoimmune (PAI), riconobbero un link comune a condizioni autoimmunitarie apparentemente separate quali la PAI, la fibrosi retroperitoneale, la colangite sclerosante: un tessuto fibroinfiammatorio ricco in plasmacellule IgG4 positive che coinvolge l'organo interessato in cui il siero dei pazienti presenta non costantemente un aumento delle IgG4 sieriche [13] [14]. Sebbene le prime descrizioni di IgG4-RD riguardino il pancreas e le ghiandole salivari, oggi sappiamo

**Tabella 1.** Principali agenti che causano e/o si associano a forme secondarie di fibrosi retroperitoneale

<b>FRP secondaria</b>	
<i>Farmaci</i>	Alcaloidi dell'ergot (metisergide, ergotamina, bromocriptina); Agonisti della dopamina (pergolide, metildopa); $\beta$ -bloccanti; Idralazina; Fenacetina; Agenti biologici (infliximab, etanercept)
<i>Insulti retroperitoneali</i>	Emorragia; Radioterapia; Rottura di organi addominali; Manovre strumentali
<i>Infezioni</i>	Tubercolosi; Actinomicosi
<i>Disordini infiammatori ed immuno-mediati</i>	Aneurisma aorta addominale; vasculiti dei grandi e medi vasi; Malattie autoimmunitarie del connettivo (LES, AR)
<i>Cancro</i>	metastasi (mammella, polmone, sistema gastroenterico e genitourinario breast, lung, gastrointestinal, genitourinary); Linfoma; Sarcoma; Carcinoide
<i>Malattie granulomatose</i>	Sarcoidosi, Erdheim-Chester disease
<i>Miscellanea</i>	Endometriosi; Amiloidosi

che la malattia può colpire quasi ogni organo [15] [16] [17] (full text) (Tabella 3) e le casistiche della letteratura si arricchiscono di sempre nuove segnalazioni. La prevalenza stimata della IgG4-Related Disease nella popolazione giapponese, in cui la malattia è stata più studiata, è di 6/100000, l'età media 61,4 anni con netta prevalenza del sesso maschile (73%) [18] (full text). È probabile che la frequenza sia sottostimata a causa della scarsa familiarità dei medici con questa diagnosi.

## IgG4-Related FRP

L'incidenza della FRPI, secondo le casistiche olandesi, sarebbe 1,3/100000 per anno ed i maschi sono i più colpiti (M:F=2-3:1) intorno ai 60 anni [19] (full text). In assenza di studi epidemiologici su larga scala, non sappiamo con esattezza il numero delle FRP associate alla IgG4-disease. Brito-Zeron et al., esaminando le serie della letteratura con più di 10 pazienti, riportano una frequenza del 13% nelle serie non selezionate per organo (serie sistemiche) [20]. L'analisi retrospettiva dei casi inizialmente diagnosticati come idiopatici, ha di recente rilevato che almeno la metà di essi appartiene alla categoria IgG4-Related FRP. Ad esempio Koo et al. hanno retrospettivamente rivisto i vetrini istologici, arricchendoli con l'aggiunta di immunoistochimica per plasmacellule IgG4, in 19 pazienti "idiopatici" selezionati dal 2000 al 2013, e di questi 9 (47%) hanno mostrato una istopatologia in accordo con la diagnosi di IgG4-RD [21] (full text) [22].

## Istopatologia

L'istopatologia è la chiave per diagnosticare IgG4-related FRP. I tre aspetti patologici centrali sono: 1. Infiltrato denso linfo-plasmacellulare; 2. Fibrosi disposta almeno focalmente in

**Tabella 2.** Schema classificativo delle FRP: la FRP primitiva comprende le forme IgG4-related e forme IgG4-unrelated o idiopatiche

<b>Fibrosi Retroperitoneale (FRP)</b>
<b>Fibrosi Retroperitoneale Primitiva (FRPp)</b>
IgG4-related: appartenente allo spettro della IgG4-Related Disease (IgG4-RD)
IgG4-unrelated o FRP idiopatica (FRPI): eziologia non conosciuta
<b>Fibrosi Retroperitoneale Secondaria (FRPs)</b>
Causata da agenti eziologici identificabili

pattern storiforme; 3. Flebite obliterativa [17] (full text) (Figura 1).

La fibrosi storiforme è caratterizzata da una disposizione a vortice dei fibroblasti e delle cellule infiammatorie [23] [24]. La flebite obliterativa è definita dalla completa o parziale occlusione delle vene di medio calibro. L'infiltrato linfo-plasmacellulare è costituito da T-cells con aggregati sparsi di B-cells occasionalmente organizzati in centri germinativi e commisti a plasmacellule, che possono essere predominanti. Altre caratteristiche che, se presenti isolatamente, non sono né sensitive né specifiche per la diagnosi sono: flebite senza obliterazione del lume e frequenti eosinofili. Bisogna tenere ben presente alcuni aspetti: 1- il numero assoluto di plasmacellule IgG4-positiva deve essere valutato in accordo con il distretto colpito dalla malattia e nel caso del retroperitoneo deve essere superiore ad 8 plasmacellule IgG4-positiva/hpf; 2-la ratio fra plasmacellule IgG4/ IgG-positiva deve essere almeno il 40% [25].

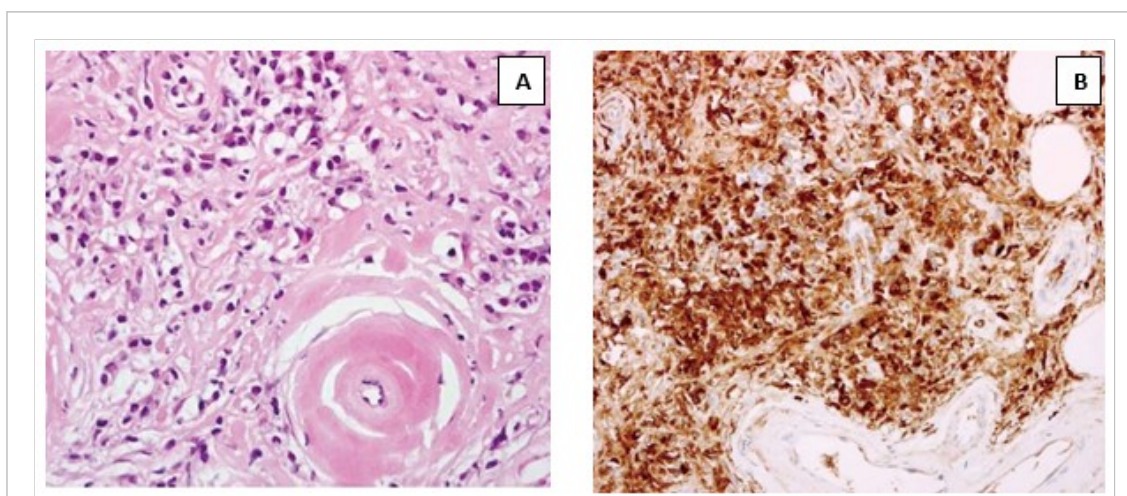
Sebbene l'alto numero di plasmacellule IgG4-positiva sia l'hallmark della malattia anche quando le concentrazioni sieriche sono normali, esso deve essere cautamente interpretato nell'appropriato contesto delle caratteristiche cliniche ed istopatologiche in quanto plasmacellule IgG4-positiva possono essere presenti anche in altri disordini infiammatori o neoplastici [26] [27]. Peraltro la diagnosi istopatologica può risultare difficile o non possibile nelle fasi avanzate della malattia in cui la fibrosi, prevalendo sull'infiltrazione infiammatoria, rende le caratteristiche istologiche meno specifiche. Questo spiega come molti casi di IgG4-related FRP, non patologicamente diagnosticabili, siano ascritti impropriamente alla categoria IgG4-unrelated FRP [28].

**Tabella 3.** Principali manifestazioni cliniche della IgG4-related disease in relazione all'organo coinvolto

Pancreas	Pancreatite autoimmune tipo 1
Vie biliari	Colangite sclerosante, colecistite
Ghiandole salivari	Scialoadenite sottomandibolare, Parotite
Occhio	Pseudotumor infiammatorio dell'orbita, Miosite orbitale, Dacrioadenite
Linfonodi	Linfoadenopatia localizzata o generalizzata
Rene	Nefrite tubulointerstiziale, Glomerulonefrite membranosa
Retroperitoneo	Fibrosi retroperitoneale
Polmoni e pleure	Polmonite interstiziale, Pseudotumor infiammatorio polmonare, Pleurite nodulare
Aorta	Aortitis/periaortite
Tiroide	Tiroidite di Riedel, Tiroidite di Hashimoto variante fibrosa
Ipofisi	Ipofisite
Prostata	Prostatite
Mammella	Mastite nodulare
Sistema nervoso centrale	Pachimeningite ipertrofica
Sistema nervoso periferico	Infiammazione perineurale
Cuore	Pericardite
Naso	Fibrosi angiocentrica eosinofila
Cute	Placche eritematose, papule e noduli sottocutanei

## Caso clinico

Maschio caucasico di anni 63, viene ricoverato presso la nostra divisione di Nefrologia a causa di insufficienza renale acuta con diuresi conservata. Il paziente è sofferente di diabete mellito da una ventina di anni in terapia insulinica, iperteso. I farmaci assunti sono insulina ad azione rapida in tre somministrazioni giornaliere, ACE inibitori, betabloccanti. La storia clinica del paziente è indicativa di dolore gravativo in sede lombare che il paziente riferisce essere presente da circa due mesi ed alleviato dalla somministrazione occasionale di anitinfiammatori. Gli esami di laboratorio all'ingresso: urea 137 mg/dl, glicemia 184 mg/dl, creatinina 4 mg/dl, sodiemia 140mEq/L, kaliemia 4,8mEq/L. L'emocromo è normale ad eccezione di anemia normocromica normocitica con HgB pari a 10,5 gr/L. Gli indici infiammatori [velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C-reattiva (PCR)], sono normali, l'autoimmunità ed i markers tumorali sono risultati negativi. L'esame di urine evidenzia una lieve proteinuria che all'analisi quantitativa delle 24h è pari a 80 mg. L'ecografia dell'apparato urinario mostra una uretero-idronefrosi di 2° grado bilaterale; vescica e prostata, nei limiti della metodica eseguita per via sovrapubica, nella norma. La ripetizione dell'esame dopo lo svuotamento vescicale, non evidenzia riduzione dell'uretero-idronefrosi ed il residuo vescicale è nullo. L'esame ecografico dell'addome viene allargato allo studio dell'aorta addominale e della vena cava inferiore. Viene rivelata una massa omogenea a contorni lobulati ipo-isoecogena rispetto ai tessuti circostanti indicativa di fibrosi retroperitoneale (Figura 2). Il sospetto ecografico viene convalidato dalla successiva TC (tomografia computerizzata) addominale eseguita senza contrasto (Figura 3). Il dosaggio nefelometrico della sottoclasse IgG4 presenta valori pari a 250 mg/dl (vn 8-140 mg/dl). In 3° giornata gli urologi appongono stents ureterali bilaterali. In 5° giornata il paziente presenta brividi scuotenti e febbre 39 °C ed il controllo ecografico svela risoluzione dell'idronefrosi del rene sinistro e quadro di idronefrosi immodificato a destra (Figura 4). L'urocoltura rivela conta microbica significativa di *Acinetobacter baumannii* multiresistente e viene iniziata terapia con colistina 1 milione di UI x 3 volte al giorno. In 15° giornata viene rimosso lo stent ureterale dx e posizionata nefrostomia Double J, ben funzionante. Dopo 20 giorni il paziente viene dimesso con valori di urea: 60 mg/dl e creatinina: 1,6 mg/dl, urine sterili. Viene iniziata terapia con Tamoxifene 20 mg due volte al giorno. L'iter diagnostico dovrà essere completato in occasione di un nuovo ricovero con l'esecuzione di TC con contrasto assieme a biopsia TC-guidata della massa retroperitoneale.



**Figura 1.**

A- Fibrosi e reazione infiammatoria con densa infiltrazione linfo-plasmacellulare. B- Immunoistochimica: l'infiltrazione cellulare è rappresentata da linfociti e plasmacellule IgG4- positive. (autorizzato da: Hara N et al., World J Gastroenterol 2014 November 28)

Commento al caso clinico

Il caso clinico è paradigmatico della più comune presentazione clinica della FRP: nefrouropatia ostruttiva associata a vari gradi di insufficienza renale preceduta da sintomatologia vaga ed aspecifica. Esso illustra l'importanza di un'indagine di primo livello (US) nel suggerire il sospetto diagnostico, che deve essere mantenuto alto in presenza di un quadro

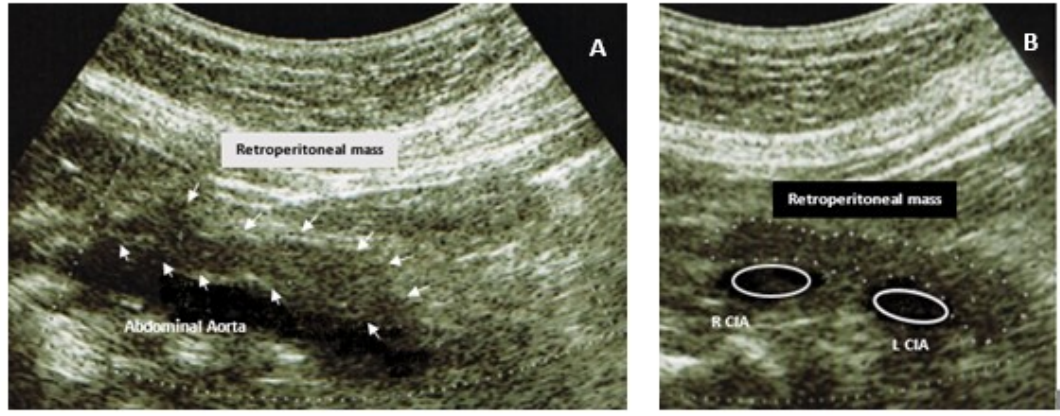


Figura 2. US addome. A- Long-axis US dell'aorta infrarenale. Massa ipoecoica che si estende fino alla biforcazione aortica. Short-axis US a livello della biforcazione aortica. Massa ipoecoica che copre il carrefour aortoiliaco. CIA: common iliac artery; R: Right; L: Left

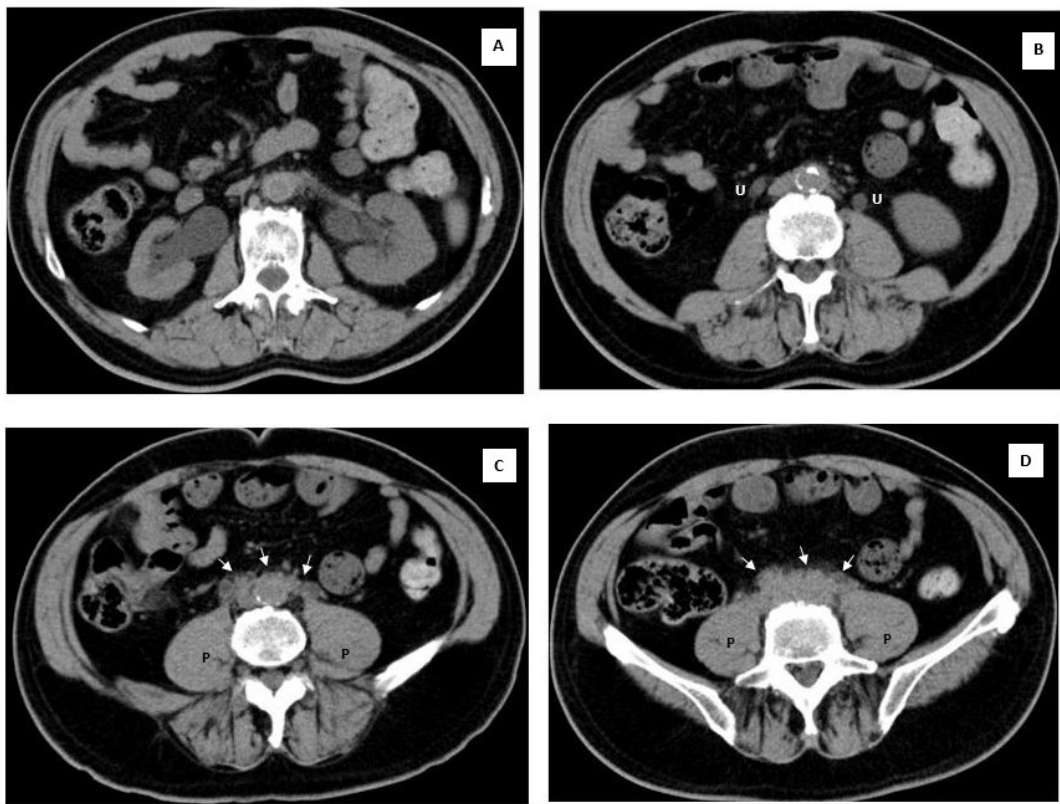


Figura 3. TC senza contrasto. Immagini in direzione cranio-caudale da A a D. A- Idronefrosi bilaterale. B- Ureteri "free" non ancora avvolti dalla fibrosi. C- Iniziale wrapping fibrotico degli ureteri e dell' aorta addominale. D- Massa retroperitoneale isodensa fra i muscoli psoas. U: uretere; P: psoas

ecografico di uretero-idronefrosi bilaterale, non spiegabile con le comuni cause urologiche di ostruzione urinaria “bassa”. Nei limiti della sensibilità gli US svelano una massa retroperitoneale confermata con TC. Gli elevati valori sierici di IgG4 suggeriscono la diagnosi di IgG4-Related FRP, che dovrà essere confermata da TC con contrastografia e biopsia della massa retroperitoneale, rimandate a causa della sopravvenuta sepsi delle vie urinarie. Nell’attesa si è scelto di iniziare terapia con tamoxifene (TMX), preferendolo ai corticosteroidi a causa della malattia diabetica sottostante.

## Sintomi

L’esordio clinico della FRP è aspecifico: dolore gravativo e costante ai fianchi, al dorso o all’addome, raramente di tipo colico. Nel tempo si manifestano sintomi legati all’intrappolamento delle strutture retroperitoneali specialmente ostruzione ureterale con conseguente insufficienza renale di vario grado presente nel 42%-95% dei casi. Più raro l’edema agli arti inferiori dovuto alla compressione delle strutture linfatiche o della vena cava inferiore oppure causato da trombosi venosa profonda. Il coinvolgimento dei vasi gonadici può causare edema scrotale o varicocele, dei vasi mesenterici, costipazione. Molto rara la claudicatio o la sindrome Leriche dovuta all’intrappolamento aorto-iliaco. La malattia è accompagnata da sintomi sistemici in relazione alla sua natura infiammatoria: astenia, artromialgie, febbre, anemia, anoressia, nausea, perdita di peso [6] [29].

## Laboratorio

Elevazione dei reattanti della fase acuta (VES e PCR) sono presenti dal 50 al 90% a seconda delle serie considerate [19] (full text) [30] (full text) e correlano secondo alcuni autori con l’attività di malattia e la risposta alla terapia [31]. Secondo altri non sono utili predittori della risposta al trattamento, sebbene si associno a sintomi sistemici più gravi all’esordio della FRP in confronto ai soggetti che presentano valori nella norma; essi riflettono l’infiammazione piuttosto che l’estensione della malattia [32] (full text).

Non sono descritte specifiche attività autoanticorpali, ma è abbastanza frequente il riscontro di anticorpi comuni ad altre condizioni autoimmunitarie. Gli ANAs si riscontrano in circa il 60% e con variabile frequenza sono positivi gli ASMAs, Fattore reumatoide, Anticorpi anti-tireoglobulina/tireoperossidasi, di regola a basso titolo. Questi ultimi autoanticorpi possono riflettere la presenza contemporanea della Tiroidite di Riedel, disordine ghiandolare fibrotico oggi classificato nella IgG4- Related Disease. Gli ANCA sono riscon-



trati nei casi associati a Granulomatosi con Poliangioite ed alla Poliangioite microscopica [10]. L'assay per i livelli sierici di IgG4 è raccomandato per diagnosticare la fibrosi retroperitoneale, ma alti titoli sono osservati soltanto nel 60-70% dei casi dei pazienti con IgG4-RD. Di recente è stato dimostrato che la specificità delle elevate concentrazioni di IgG4 è bassa (60%) ma migliora al 91%, se si aumenta il cut-off delle IgG4 sieriche del doppio rispetto ai valori normali. L'innalzamento del cut-off causa d'altra parte una inaccettabile caduta della sensibilità al 35% [33]. Inoltre in questo studio il 22% dei pazienti senza IgG4-Related Disease, presentava concentrazioni sieriche aumentate più del doppio rispetto al normale. In sintesi, le concentrazioni sieriche di IgG4 consistentemente alte, di 6-8 volte superiori ai limiti normali (ca 0,80- 1,40 mg/dl), suggeriscono fortemente la diagnosi, ma concentrazioni basse o normali non la escludono [34] (full text) [35]. Molte malattie sistemiche come le vasculiti (Granulomatosi con Poliangioite e sindrome di Churg Strauss), il cancro pancreatico, malattie biliari, bronchiectasie, possono presentare incrementi delle IgG4 sieriche anche se più lievi [36] (full text). Bisogna infine considerare che i test nefelometrici per IgG4 possono dare risultati falsamente bassi in presenza di eccesso dell'antigene misurato (in questo caso IgG4) in quanto viene impedita la flocculazione. L'artefatto, denominato effetto prozona, può verificarsi in pazienti che hanno concentrazioni di IgG4 molte volte superiori ai limiti normali e può essere prevenuto con opportune diluizioni del campione del siero [37] (full text). Queste osservazioni indicano che le IgG4 sieriche hanno scarso valore come marker diagnostico di malattia. Invece, elevati livelli di plasmablasti misurati con citofluorimetria, come descritto appresso, possono rappresentare un biomarker di malattia perché sono elevati nella grande maggioranza di pazienti con attiva IgG4- RD e si riducono velocemente con il trattamento [38]. L'esame delle urine è solitamente normale, raramente può essere osservata ematuria e piuria. Nel caso di proteinuria nefrosica o ipocomplementemia dobbiamo sospettare la contemporanea localizzazione renale di IgG4- Related Disease sottoforma Glomerulonefrite membranosa o Nefrite Tubulointerstiziale, rispettivamente.

## Imaging

L'ultrasonografia (US) è l'indagine di primo livello, la TC e la risonanza magnetica nucleare (RM) sono gli strumenti diagnostici di elezione. L'US è routinariamente usata per una diagnosi rapida e pratica della idronefrosi causata dalla compressione fibrotica ureterale. Gli US possono in molti casi rivelare una massa omogenea ipoecogena fusiforme che circonda parzialmente i vasi retroperitoneali, ma la loro sensibilità diagnostica è scarsa a causa degli artefatti dovuti al gas ed alla peristalsi intestinale [39] [40] (full text). Kamper et al., in accordo con la tipica localizzazione lombare della FRP, sono riusciti ad osservare il coinvolgimento ecografico della biforcazione aortica in tutti i 35 pazienti studiati, dei vasi iliaci in più dell'80% e l'estensione della fibrosi fino a livello delle arterie renali nel 45% [41]. Moderne tecniche US come la Tissue Harmonic Imaging (THI) consentono una migliore qualità delle immagini ed hanno significativi vantaggi nella diagnosi ecografica di routine [42].

La TC consente di valutare la morfologia, la sede e l'estensione della massa fibrotica, gli effetti da essa provocati sugli organi e le strutture vascolari adiacenti e di verificare la compromissione di altri organi colpiti dalla IgG4- Related Disease [43]. La fibrosi si manifesta tipicamente sottoforma di massa retroperitoneale isodensa rispetto ai muscoli circostanti con confini ben delimitati ma irregolari. Di regola essa giace anteriormente e lateralmente all'aorta addominale risparmiandone la faccia posteriore senza causarne la dislocazione. Inizialmente la FRP tende a svilupparsi lungo l'aorta e le arterie iliache, estendendosi nel retroperitoneo per coinvolgere gli ureteri e la vena cava inferiore (VCI); la sua estensione caudo-craniale fino alle arterie renali può ricoprire i vasi mesenterici [44] [45]. Quando è somministrato il contrasto, il grado di enhancement correla con l'attività del processo fi-



brotico. Un enhancement avido è suggestivo di lesione attiva in cui prevale ipercellularità ed edema da infiammazione, generalmente tipico delle fasi iniziali della malattia, mentre uno scarso enhancement caratterizza la FRP negli stadi avanzati con sclerosi prevalente [46]. La CT e la RM sono altamente sensibili nel rivelare le modificazioni delle dimensioni della massa e pertanto utili nel follow-up per valutare la risposta alla terapia. Alcune caratteristiche radiologiche sono state evocate come segni di malignità della fibrosi retroperitoneale (effetto massa con dislocazione dell'aorta e VCI, lateralizzazione ureterale, spostamento anteriore dell'aorta), ma non hanno dimostrato specificità diagnostica [47].

La RM, rispetto alla CT, presenta una migliore risoluzione di contrasto che consente un'ottimale definizione dei tessuti circostanti la massa [48]. Il segnale nelle immagini T1-weighted ha caratteristiche simili agli altri processi fibrotici con tendenza verso la bassa intensità. Nelle immagini T2-weighted, l'intensità del segnale è variabile poiché riflette il grado di infiammazione: alta negli stadi attivi della malattia, ridotta intensità nelle fasi quiescenti. L'enhancement del gadolinio rispecchia il grado di attività infiammatoria osservato nelle immagini T2-weighted: l'infiammazione attiva è riconosciuta dal segnale T2 ad alta intensità e dal precoce ed avido enhancement del contrasto. Le lesioni con prevalente fibrosi hanno comportamento opposto [49].

La Positron emission tomography (PET) è una modalità di imaging funzionale usata diffusamente in oncologia, ma recenti evidenze hanno sottolineato il ruolo potenziale della PET in molte malattie infiammatorie e fra queste la FRP. Le cellule infiammatorie hanno elevato uptake e metabolismo del glucosio, identificato dalla somministrazione dell'analogo del glucosio, Fluorine-18-fluorodeoxyglucose (18F-FDG). La (18F-FDG) PET dimostra un elevato uptake se nella massa fibrotica è presente infiammazione attiva, mentre negli stadi con prevalente fibrosi, è usualmente ridotto o assente. La sensibilità dell'indagine nell'evidenziare e quantificare l'attività metabolica della massa retroperitoneale è molto alta mentre la sua bassa specificità non la rende utile alla distinzione fra lesioni di natura benigna o maligna [50] (full text) [51] (full text).

## Terapia chirurgica

Il trattamento urologico iniziale consiste nel posizionamento di stents ureterali per consentire la decompressione degli ureteri ostruiti. Se gli stents non possono essere tecnicamente inseriti o nel caso non consentano adeguato deflusso di urine, viene allestita la nefrostomia percutanea. L'associazione con terapia medica va iniziata precocemente e se il trattamento è efficace nel ridurre il volume della massa, è possibile in alcuni casi la rimozione degli stents dopo alcuni mesi [52] (full text). La chirurgia "open", Ureterolisi, è indicata nei pazienti in cui la terapia medica è inefficace e nei casi con grave intrappolamento ureterale [53] [54] (full text) [6]. L'intervento di ureterolisi rappresenta la soluzione definitiva dell'ostruzione ureterale e del danneggiamento della funzione renale che ad esso consegue, ma è impegnativo potendo richiedere procedure aggiuntive simultanee come il reimpianto ureterale in vescica con flap di Boari o anche sostituzione ureterale con anse intestinali [55]. La tecnica chirurgica, non standardizzata, prevede la trasposizione degli ureteri al di fuori del tessuto fibrotico e la loro inclusione in tessuto sano sia peritoneale (intraperitonealizzazione) sia più di frequente nel grasso omentale (omentoplastica) per preservarne la vascolarizzazione [56] [57]. L'ureterolisi non sempre previene il ripetersi dell'ostruzione ureterale ed è associata con una sostanziale morbilità: leakage ureterale, tromboembolie, fibrosi ricorrente, fistola urinaria sono riportati con frequenza dell'8-16%.

Le procedure mini-invasive, ureterolisi laparoscopica o robot-assistita, sono una opzione eccellente con risultati del tutto paragonabili all'intervento tradizionale con significativi

vantaggi di minor tempo di ospedalizzazione e di minor ricorso a emotrasfusioni [58] [59] [60] (full text) [61]. Styn riporta tassi di successo simili con ureterolisi “open” e con ureterolisi laparoscopica (rispettivamente 87.5% vs 93.8%, differenza statisticamente non significativa) e tasso di complicazioni sovrapponibili [62].

## Ruolo della biopsia

L'esame microscopico dei campioni prelevati dal tessuto patologico è necessario per la diagnosi di FRP e per escludere tumori maligni retroperitoneali che hanno un simile pattern di sclerosi e/o proliferazione linfocitaria (Tabella 4). Il linfoma è il più frequente cancro retroperitoneale ed il linfoma non-Hodgkin è più comune del linfoma di Hodgkin [63]. Il campione biotico deve essere “adeguato” per consentire la diagnosi istologica. È importante che le biopsie siano multiple ed eseguite in profondità poiché in genere le lesioni maligne sono caratterizzate da piccoli nuclei di cellule diffusamente disperse nel circostante stroma fibroconnettivale [64]. Nel corso della chirurgia “open” il chirurgo facilmente può praticare biopsie multiple, ma in casi selezionati può essere ugualmente appropriato ottenere le biopsie in corso di laparotomia [65] [66]. Nella serie di Corradi et al. i campioni retroperitoneali erano ottenuti durante laparotomia per ureterolisi in 16/24 pazienti (67%), laparotomia esplorativa in cinque (21%) e laparoscopia esplorativa in tre (12%) [30] (full text). Le biopsie percutanee sono considerate diagnosticamente meno efficaci [30] (full text) [67] e generalmente vengono praticate con guida TC, meno di frequente sono US-guidate. L'aspirazione di cellule con ago sottile può essere non diagnostica in relazione alla distribuzione “a chiazze” della fibrosi, e solo cinque casi di FRP diagnosticati con questa tecnica sono riportati in letteratura [68] [69].

## Terapia medica

Data la carenza di trials randomizzati e controllati e/o studi prospettici, l'appropriata terapia della FRP non è standardizzata, ma i corticosteroidi (CS) sono considerati il trattamento di prima linea in relazione alla loro efficacia antinfiammatoria ed all'effetto sulla riduzione della sintesi di collagene. Uno schema prevede la somministrazione di prednisone high-dose (1 mg/Kg), per il primo mese quindi riduzione delle dosi di 5-10 mg in 3-4 mesi e in maniera discontinua dopo 1-2 anni [70] (full text). La risposta terapeutica è alta (80-90%) ma le recidive sono frequenti [71] [52] (full text). Un lavoro riporta buoni risultati con prednisone in 122 di 147 casi FRP (83%), con recidive in 55 (16%), la maggior parte entro

Tabella 4. Tumori retroperitoneali

Tumori retroperitoneali	
Tumori maligni	Linfoma
	Sarcoma
	GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor)
	Tumore a cellule germinali
Tumori benigni	Lipoma
	Tumori neurogenici (schwannoma, neurofibroma)
	Paraganglioma
	Teratoma
Tumore desmoide	

anno dall'inizio della terapia; otto pazienti rispondevano alla reintroduzione dello steroide [72] (full text). Se il trattamento corticosteroidico è controindicato, il farmaco di seconda linea è il tamoxifene (TMX) associato al prednisone o da solo in monoterapia. Il TMX, antian-drogeno non steroideo, possiede azione antifibrotica in quanto, inibendo i growth factors pro-fibrotici, riduce la sintesi di collagene e la proliferazione fibroblastica [73]. Nell'unico RCT riportato dalla letteratura, Vaglio e coll. hanno comparato l'efficacia del prednisone (dose iniziale 0,5 mg/Kg) versus TMX (0,5 mg/Kg) in 36 pazienti inizialmente trattati con prednisone high-dose per 1 mese, come terapia d'induzione. Se era ottenuta la remissione, i pa-zienti erano randomizzati ad assumere prednisone in monoterapia (n = 18) oppure TMX in monoterapia (n = 18) per un periodo di 8 mesi. Dopo 26 mesi di osservazione, le ricadute nei pazienti che assumevano prednisone erano molto inferiori (17%) in confronto al braccio con TMX (50%) [74]. Un altro studio, retrospettivo [75], ha invece messo a confronto due gruppi di pazienti che avevano assunto fin dall'inizio o solo CS o solo MTX, indipendentemente dall'induzione con CS. L'efficacia nel prevenire le recidive e l'ottenimento dell'outcome (mi-glioramento dei segni e sintomi, regressione della massa documentata con TC, definitiva ri-mozione di stents o nefrostomie) era migliore con monoterapia corticosteroidica rispetto a quella con TMX, sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa. Nonostante la minore efficacia e la minore capacità nel prevenire le ricadute, il TMX ha il vantaggio di un profilo di rischio inferiore rispetto alla terapia a lungo termine con CS, e gli eventi av-versi più comuni comprendono disturbi dell'umore, vampate di calore nelle donne, affatica-mento, dolore osseo e muscolare, diminuzione della libido negli uomini. Nell'esperienza di Brand e coll. con TMX in monoterapia, 2/31 pazienti hanno manifestato tromboembolia pol-monare e trombosi venosa profonda ed un altro la comparsa di cisti ovarica [76] (full text). Queste osservazioni indicano che il tamoxifene è una appropriata alternativa ai CS in casi selezionati e nei pazienti recidivanti.

Una valida opzione nei "relapsing" è rappresentata dal metotrexate (MTX). Alberici et al. hanno valutato la risposta al trattamento in 14 pazienti "relapsing" dopo somministrazione di MTX alle dosi di 15-20 mg a settimana più prednisone a basse dosi di mantenimento. Dopo un anno 11 casi (79%) erano in remissione, ma alla sospensione del trattamento il rischio di ricadute era maggiore [77]. Gli eventi avversi da MTX a questi dosaggi, soprattutto epa-tossicità e mielosoppressione possono essere pericolosi nei pazienti con ridotta funzione renale.

Il Micofenolato mofetil (MMF) appare un farmaco promettente nel trattamento della FRP poiché, associato al prednisone, comporterebbe un alto tasso di remissione e non frequenti recidive [78] (full text) [79] [80]. Il MMF è ben tollerato ed associa l'azione inibente sui Lin-fociti T e B a quella antifibrotica, ampiamente provata in studi sulla fibrosi polmonare. Nella serie di 31 pazienti (in terapia con prednisone gradualmente ridotto in sei mesi associato a MMF 2 grammi al giorno per una durata media di 23,2 mesi), Scheel and coll. hanno docu-mentato riduzione del 50% della massa retroperitoneale in 1/4 dei pazienti ed un tasso di recidive del 9,6% [81].

Altri immunosoppressivi: ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamide, sono stati sperimentati con successo specialmente come agenti risparmiatori dello steroide (steroid-sparing) [82] (full text) [54] (full text) [83]. Reports di casi isolati di PFRI refrattaria riferiscono buone risposte al trattamento con gli agenti biologici: rituximab (anticorpo monoclonale anti-CD20), infliximab (anticorpo monoclonale anti-TNF- $\alpha$ ), and tocilizumab (anticorpo mono-clonale anti-recettore interleuchina-6) [84] [85] [86] (full text).

Il management medico della FRP diagnosticata come IgG4-related segue le raccomanda-zione terapeutiche formulate di recente da un *panel consensus* di esperti mondiali [87] (full text). Vanno sottolineati tre aspetti emersi dal *consensus*: A- I Corticosteroidi sono i farmaci

preferiti come trattamento iniziale a meno che non siano presenti controindicazioni; B- poiché in molti pazienti la risposta al trattamento non è mantenuta nel tempo, alcuni ma non tutti i pazienti richiedono una combinazione di CS ed un agente immunosoppressivo convenzionale in funzione di steroid-sparing (es.: MMF AZA MTX etc) all'inizio del trattamento; C- La deplezione delle B-cells rappresenta un approccio steroid-sparing efficace anche in quei pazienti in cui il trattamento con agenti steroid-sparing convenzionali non è stato coronato da successo. Carruthers nel suo studio open-label su pazienti con IgG4-RD ad alto rischio di recidive o refrattari, ha valutato prospetticamente la risposta terapeutica del RTX alle dosi di 1000 mg a distanza di due settimane in 30 pazienti in cui 3 FRP. Dopo sei mesi il 96% presentava "sustained disease response", definita dalla riduzione di almeno 2 punti dell'IgG4-RD Responder Index (che si portava da una media di 12 a 2,1) e dal mancato ricorso agli steroidi. Inoltre, per il 73% dei pazienti, il punteggio PGA (Global Physician Assessment), un'altra misura della riduzione dell'attività di malattia, si azzerava dopo 6 mesi. Otto partecipanti sono dovuti ricorrere all'aggiunta di prednisone nel corso del trial per raggiungere il controllo della malattia e di questi solo tre rimanevano in CS fra il 6° e il 12° mese di osservazione. In un anno il 13% dei pazienti era stato ritrattato con RTX a causa di recidive [88]. I dati confermano l'efficacia del RTX nel controllo della malattia indipendentemente dal ricorso allo steroide.

Gli studi sulla deplezione delle B-cells indotta da RTX hanno gettato nuova luce sulla patogenesi della malattia per molti punti ancora oscura. La risposta della malattia alla deplezione di CD20+ B-cells con RTX convalida l'ipotesi che le B-cells giochino un ruolo importante nella patogenesi [28] [89] (full text). È probabile che processi antigene mediati, conducano all'espansione di specifiche B-cells, che con l'aiuto di T-helper cells, facilitano la sintesi di IgG4 risultandone una espansione clonale di plasmablasti e plasmacellule IgG4 positive [90] [91] [92]. I plasmablasti, che sono elementi intermedi nella filiera delle B-cells, fra B-cells CD20+ e plasmacellule, esprimono in superficie IgG4 ma non CD20. In IgG4- Related Disease, i plasmablasti hanno vita breve programmata e vanno incontro ad apoptosi dopo pochi giorni di intensa secrezione anticorpale. La terapia con RTX causa rapida deplezione dei plasmablasti igG4+ a vita breve, ed essi non possono essere rapidamente rimpiazzati perché i loro precursori B-cells CD20+ sono soppressi. Oggi sappiamo che IgG4-RD è associata ad aumentati livelli circolanti di plasmablasti e che una buona risposta al RTX è contrassegnata dalla riduzione di questi ultimi mentre le ricadute si associano ad aumentati livelli di plasmablasti. Per questo i plasmablasti sono considerati un biomarker di diagnosi e di attività della IgG4- Related Disease migliore rispetto alle IgG4 sieriche [93] [94] (full text) [38].

## Follow-up

Il monitoring del paziente con FRPI va prolungato per un periodo indeterminato di tempo poiché sono state segnalate recidive della malattia a distanza di dieci anni dall'interruzione della terapia. In genere i tests di laboratorio (parametri renali, reattanti della fase acuta ed IgG4), assieme all'imaging della massa retroperitoneale (con TC o RM) vengono rivalutati a distanza di 3-6 mesi. Nel corso dell'follow-up è cruciale la valutazione del grado di attività di malattia sia per valutare la risposta al trattamento sia per rafforzare o cambiare terapia se la malattia permane attiva. Il monitoring clinico-strumentale frequentemente non si accorda con l'attività di malattia [5]. Infatti nei pazienti apparentemente responsivi al trattamento, ripetute TC o RM nel corso del follow-up spesso rivelano tessuto retroperitoneale che può essere tanto fibrotico ed inattivo quanto nascondere un'inflammatione residua clinicamente occulta, suggestiva per malattia ricorrente [46] [95] [50] (full text). La FDG-PET rilevando uptake di 18F-FDG minimo o assente nel caso di sclerosi inattiva oppure aumentata avidità del tracciante in caso di inflammatione della massa residua, risolve il dilemma.

L'utilizzo della FDG-PET e della tecnica ibrida positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) sono stati proposti per il monitoring di routine della FRPI, ma ulteriori studi che ne stabiliscano l'utilità in rapporto al costo-beneficio diagnostico sono necessari [96] [97].

## Conclusioni

È necessario essere consapevoli di questa non frequente malattia per consentire la diagnosi precoce necessaria per evitare conseguenze irreversibili sulla funzione renale da parte della ostruzione ureterale.

La diagnosi di massa retroperitoneale viene stabilita dagli studi per imaging (CT, RM, PET), ma non sempre la radiologia, assieme ai segni clinici e di laboratorio, permette di differenziare la FRP da altre malattie retropancreatiche. Pertanto punto centrale dell'approccio diagnostico diviene la biopsia del tessuto patologico utile sia per la diagnosi differenziale, sia per la confermare le forme di FRP primitive associate ad IgG4-Disease, in cui il quadro immuno-istopatologico, pur essendo specifico, richiede sempre di essere correlato alla clinica per rafforzarne il valore diagnostico.

La FRP risponde bene ai corticosteroidi, ma la tendenza a recidivare alla sospensione del trattamento è una sfida per il clinico particolarmente in considerazione dell'età relativamente avanzata di comparsa della FRP e delle comorbidità associate, che rendono la terapia a lungo termine indesiderabile. Un approccio terapeutico steroid-sparing fino dall'inizio della malattia risulta vantaggioso ed in quest'ottica il trattamento B-cells depletivo appare promettente, ma sono necessari ulteriori studi.

Mentre l'approccio chirurgico è riservato a casi selezionati di FRP, è sentito il bisogno di approfondire il ruolo di marcatori biologici, che contrassegnando le fasi di esacerbazione e progressione della malattia, aiutino il clinico nella scelta della strategia terapeutica più opportuna.

---

## Bibliografia

[1] Albarran J. Retention renale par periure'te'rite'. Liberation externe de l'uretere. *Assoc Fr Urol* 1905; 9: 511.

[2] ORMOND JK Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *The Journal of urology* 1948 Jun;59(6):1072-9

[3] ORMOND JK Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an established clinical entity. *JAMA* 1960 Nov 19;174:1561-8

[4] ORMOND JK Idiopathic retroperitoneal fibrosis: Ormond's syndrome. *Henry Ford Hospital medical bulletin* 1962 Mar;10:13-20

[5] Gilkeson GS, Allen NB Retroperitoneal fibrosis. A true connective tissue disease. *Rheumatic diseases clinics of North America* 1996 Feb;22(1):23-38

[6] Vaglio A, Salvarani C, Buzio C et al. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet (London, England)* 2006 Jan 21;367(9506):241-51

[7] Pipitone N, Vaglio A, Salvarani C et al. Retroperitoneal fibrosis. Best practice & research. *Clinical rheumatology* 2012 Aug;26(4):439-48

[8] Parums DV The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology* 1990 May;16(5):423-31

[9] Parums DV, Chadwick DR, Mitchinson MJ et al. The localisation of immunoglobulin in chronic periaortitis. *Atherosclerosis* 1986 Aug;61(2):117-23

[10] Vaglio A, Corradi D, Manenti L et al. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *The American journal of medicine* 2003 Apr 15;114(6):454-62

[11] Vaglio A, Manenti L, Allegri L et al. ANCA-positive periaortic vasculitis: does it fall within the spectrum of vasculitis? *Journal of internal medicine* 2002 Mar;251(3):268-71 (full text)

[12] Famularo G, Palmisano A, Afeltra A et al. Retroperitoneal fibrosis associated with psoriasis: a case series. *Scandinavian journal of rheumatology* 2009 Jan-Feb;38(1):68-9

[13] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *Journal of gastroenterology* 2003;38(10):982-4

- [14] Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H et al. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *The American journal of gastroenterology* 2003 Dec;98(12):2811-2
- [15] Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V et al. IgG4-related disease. *Annual review of pathology* 2014;9:315-47
- [16] Stone JH IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Seminars in diagnostic pathology* 2012 Nov;29(4):177-90
- [17] Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2012 Sep;25(9):1181-92 (full text)
- [18] Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T et al. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *International journal of rheumatology* 2012;2012:358371 (full text)
- [19] van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine* 2009 Jul;88(4):193-201 (full text)
- [20] Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev.* 2014 Dec;13(12):1203-10
- [21] Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine* 2013 Mar;92(2):82-91 (full text)
- [22] Koo BS, Koh YW, Hong S et al. Clinicopathologic characteristics of IgG4-related retroperitoneal fibrosis among patients initially diagnosed as having idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Modern rheumatology* 2015 Mar;25(2):194-8
- [23] Cheuk W, Chan JK IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Advances in anatomic pathology* 2010 Sep;17(5):303-32
- [24] Smyrk TC Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Current opinion in rheumatology* 2011 Jan;23(1):74-9
- [25] Zen Y, Onodera M, Inoue D et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *The American journal of surgical pathology* 2009 Dec;33(12):1833-9
- [26] Sato Y, Kojima M, Takata K et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. *Journal of clinical pathology* 2010 Dec;63(12):1084-9
- [27] Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A et al. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *Journal of clinical pathology* 2011 Mar;64(3):237-43
- [28] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S et al. IgG4-related disease. *Lancet (London, England)* 2015 Apr 11;385(9976):1460-71
- [29] Li KP, Zhu J, Zhang JL et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis (RPF): clinical features of 61 cases and literature review. *Clinical rheumatology* 2011 May;30(5):601-5
- [30] Corradi D, Maestri R, Palmisano A et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney international* 2007 Sep;72(6):742-53 (full text)
- [31] Palmisano A, Vaglio A Chronic periaortitis: a fibro-inflammatory disorder. *Best practice & research. Clinical rheumatology* 2009 Jun;23(3):339-53
- [32] Pelkmans LG, Aarnoudse AJ, Hendriksz TR et al. Value of acute-phase reactants in monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Jul;27(7):2819-25 (full text)
- [33] Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2015 Jan;74(1):14-8
- [34] Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2015 Sep;67(9):2466-75 (full text)
- [35] Fox RI, Fox CM IgG4 levels and plasmablasts as a marker for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Annals of the rheumatic diseases* 2015 Jan;74(1):1-3
- [36] Ryu JH, Horie R, Sekiguchi H et al. Spectrum of Disorders Associated with Elevated Serum IgG4 Levels Encountered in Clinical Practice. *International journal of rheumatology* 2012;2012:232960 (full text)
- [37] Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN et al. Brief Report: spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2014 Jan;66(1):213-7 (full text)
- [38] Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Annals of the rheumatic diseases* 2015 Jan;74(1):190-5
- [39] Moussavian B, Horrow MM Retroperitoneal fibrosis. *Ultrasound quarterly* 2009 Jun;25(2):89-91
- [40] Kamper L, Brandt AS, Ekamp H et al. The potential role of modern US in the follow-up of patients with retroperitoneal fibrosis. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)* 2014 Jan-Feb;20(1):3-8 (full text)
- [41] Hohl C, Schmidt T, Haage P et al. Phase-inversion tissue harmonic imaging compared with conventional B-mode ultrasound in the evaluation of pancreatic lesions. *European radiology* 2004 Jun;14(6):1109-17
- [42] Amis ES Jr Retroperitoneal fibrosis. *AJR. American journal of roentgenology* 1991 Aug;157(2):321-9
- [43] Brun B, Laursen K, Sørensen IN et al. CT in retroperitoneal fibrosis. *AJR. American journal of roentgenology* 1981 Sep;137(3):535-8
- [44] Vivas I, Nicolás AI, Velázquez P et al. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestations. *The British journal of radiology* 2000 Feb;73(866):214-22
- [45] Cronin CG, Lohan DG, Blake MA et al. Retroperitoneal fibrosis: a review of clinical features and imaging findings. *AJR. American journal of roentgenology* 2008 Aug;191(2):423-31
- [46] Caiafa RO, Vinuesa AS, Izquierdo RS et al. Retroperitoneal fibrosis: role of imaging in diagnosis and follow-up. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2013 Mar-Apr;33(2):535-52

- [47] Arrivé L, Hricak H, Tavares NJ et al. Malignant versus nonmalignant retroperitoneal fibrosis: differentiation with MR imaging. *Radiology* 1989 Jul;172(1):139-43
- [48] Lee JK, Glazer HS Controversy in the MR imaging appearance of fibrosis. *Radiology* 1990 Oct;177(1):21-2
- [49] Brooks AP, Reznick RH, Webb JA et al. Magnetic resonance imaging in idiopathic retroperitoneal fibrosis: measurement of T1 relaxation time. *The British journal of radiology* 1990 Nov;63(755):842-4
- [50] Piccoli GB, Consiglio V, Arena V et al. Positron emission tomography as a tool for the 'tailored' management of retroperitoneal fibrosis: a nephro-urological experience. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010 Aug;25(8):2603-10 (full text)
- [51] Vaglio A, Versari A, Fraternali A et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and followup of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Arthritis and rheumatism* 2005 Feb 15;53(1):122-5 (full text)
- [52] Fry AC, Singh S, Gunda SS et al. Successful use of steroids and ureteric stents in 24 patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective study. *Nephron. Clinical practice* 2008;108(3):c213-20 (full text)
- [53] Monev S Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prompt diagnosis preserves organ function. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2002 Feb;69(2):160-6
- [54] Moroni G, Gallelli B, Banfi G et al. Long-term outcome of idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with surgical and/or medical approaches. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Sep;21(9):2485-90 (full text)
- [55] Cristian S, Cristian M, Cristian P et al. Management of idiopathic retroperitoneal fibrosis from the urologist's perspective. *Therapeutic advances in urology* 2015 Apr;7(2):85-99
- [56] Loison G, Almeras C, Chartier-Kastler E et al. [Ureterolysis: technique, indications]. *Annales d'urologie* 2005 Feb;39(1):1-9
- [57] Varkarakis IM, Jarrett TW. Retroperitoneal fibrosis. *AUA Update Series* 2005;24:18-23.
- [58] Stifelman MD, Shah O, Mufarrij P et al. Minimally invasive management of retroperitoneal fibrosis. *Urology* 2008 Feb;71(2):201-4
- [59] Mufarrij PW, Lipkin ME, Stifelman MD et al. Robot-assisted ureterolysis, retroperitoneal biopsy, and omental wrap: pilot series for the treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Journal of endourology* 2008 Aug;22(8):1669-75
- [60] Stein RJ, Patel NS, Quinn K et al. Laparoscopic ureterolysis with omental wrap for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *BJU international* 2010 Sep;106(5):703-7 (full text)
- [61] Duchene DA, Winfield HN, Cadeddu JA et al. Multi-institutional survey of laparoscopic ureterolysis for retroperitoneal fibrosis. *Urology* 2007 Jun;69(6):1017-21
- [62] Styn NR, Frauman S, Faerber GJ et al. University of Michigan surgical experience with ureterolysis for retroperitoneal fibrosis: a comparison of laparoscopic and open surgical approaches. *Urology* 2011 Feb;77(2):339-43
- [63] Chen L, Kuriakose P, Hawley RC et al. Hematologic malignancies with primary retroperitoneal presentation: clinicopathologic study of 32 cases. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2005 May;129(5):655-60
- [64] Higgins PM, Aber GM Idiopathic retroperitoneal fibrosis--an update. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* 1990;8(4):206-22
- [65] Baker LR, Mallinson WJ, Gregory MC et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A retrospective analysis of 60 cases. *British journal of urology* 1987 Dec;60(6):497-503
- [66] Higgins PM, Bennett-Jones DN, Naish PF et al. Non-operative management of retroperitoneal fibrosis. *The British journal of surgery* 1988 Jun;75(6):573-7
- [67] Heidenreich A, Derakhshani P, Neubauer S et al. [Treatment outcomes in primary and secondary retroperitoneal fibrosis]. *Der Urologe. Ausg. A* 2000 Mar;39(2):141-8
- [68] Dash RC, Liu K, Sheafor DH et al. Fine-needle aspiration findings in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Diagnostic cytopathology* 1999 Jul;21(1):22-6
- [69] Stein AL, Bardawil RG, Silverman SG et al. Fine needle aspiration biopsy of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Acta cytologica* 1997 Mar-Apr;41(2):461-6
- [70] Urban ML, Palmisano A, Nicastro M et al. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: a diagnostic approach. *La Revue de medecine interne* 2015 Jan;36(1):15-21 (full text)
- [71] van Bommel EF, Siemes C, Hak LE et al. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 May;49(5):615-25
- [72] van Bommel EF Retroperitoneal fibrosis. *The Netherlands journal of medicine* 2002 Jul;60(6):231-42 (full text)
- [73] van Bommel EF, Pelkmans LG, van Damme H et al. Long-term safety and efficacy of a tamoxifen-based treatment strategy for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *European journal of internal medicine* 2013 Jul;24(5):444-50
- [74] Vaglio A, Palmisano A, Alberici F et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2011 Jul 23;378(9788):338-46
- [75] van der Bilt FE, Hendriksz TR, van der Meijden WA et al. Outcome in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with corticosteroid or tamoxifen monotherapy. *Clinical kidney journal* 2016 Apr;9(2):184-91
- [76] Brandt AS, Kamper L, Kukuk S et al. Tamoxifen monotherapy in the treatment of retroperitoneal fibrosis. *Urologia internationalis* 2014;93(3):320-5 (full text)
- [77] Alberici F, Palmisano A, Urban ML et al. Methotrexate plus prednisone in patients with relapsing idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2013 Sep 1;72(9):1584-6
- [78] Adler S, Lodermeier S, Gaa J et al. Successful mycophenolate mofetil therapy in nine patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008 Oct;47(10):1535-8 (full text)
- [79] Swartz RD, Lake AM, Roberts WW et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a role for mycophenolate mofetil. *Clinical nephrology* 2008 Apr;69(4):260-8
- [80] Scheel PJ Jr, Feeley N, Sozio SM et al. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis: a case series. *Annals of internal medicine* 2011 Jan 4;154(1):31-6

- [81] Scheel PJ Jr, Sozio SM, Feeley N et al. Medical management of retroperitoneal fibrosis. Transactions of the American Clinical and Climatological Association 2012;123:283-90; discussion 290-1
- [82] Marzano A, Trapani A, Leone N et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. Annals of the rheumatic diseases 2001 Apr;60(4):427-8 (full text)
- [83] Binder M, Uhl M, Wiech T et al. Cyclophosphamide is a highly effective and safe induction therapy in chronic periaortitis: a long-term follow-up of 35 patients with chronic periaortitis. Annals of the rheumatic diseases 2012 Feb;71(2):311-2
- [84] Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L et al. Efficacy of infliximab in a patient with refractory idiopathic retroperitoneal fibrosis. Clinical and experimental rheumatology 2012 Sep-Oct;30(5):776-8
- [85] Maritati F, Corradi D, Versari A et al. Rituximab therapy for chronic periaortitis. Annals of the rheumatic diseases 2012 Jul;71(7):1262-4
- [86] Vaglio A, Catanoso MG, Spaggiari L et al. Interleukin-6 as an inflammatory mediator and target of therapy in chronic periaortitis. Arthritis and rheumatism 2013 Sep;65(9):2469-75 (full text)
- [87] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2015 Jul;67(7):1688-99 (full text)
- [88] Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. Annals of the rheumatic diseases 2015 Jun;74(6):1171-7
- [89] Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. Medicine 2012 Jan;91(1):57-66 (full text)
- [90] Lund FE, Randall TD Effector and regulatory B cells: modulators of CD4+ T cell immunity. Nature reviews. Immunology 2010 Apr;10(4):236-47
- [91] Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. The Journal of allergy and clinical immunology 2014 Sep;134(3):679-87
- [92] Stroopinsky D, Katz T, Rowe JM et al. Rituximab-induced direct inhibition of T-cell activation. Cancer immunology, immunotherapy : CII 2012 Aug;61(8):1233-41
- [93] Khosroshahi A, Stone JH Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. Current opinion in rheumatology 2011 Jan;23(1):67-71
- [94] Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. Arthritis and rheumatism 2010 Jun;62(6):1755-62 (full text)
- [95] Vaglio A, Greco P, Versari A et al. Post-treatment residual tissue in idiopathic retroperitoneal fibrosis: active residual disease or silent "scar" ? A study using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Clinical and experimental rheumatology 2005 Mar-Apr;23(2):231-4
- [96] Jansen I, Hendriksz TR, Han SH et al. (18)F-fluorodeoxyglucose position emission tomography (FDG-PET) for monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. European journal of internal medicine 2010 Jun;21(3):216-21
- [97] Guignard R, Simukoniene M, Garibotto V et al. 18F-FDG PET/CT and contrast-enhanced CT in a one-stop diagnostic procedure: a better strategy for management of patients suffering from retroperitoneal fibrosis? Clinical nuclear medicine 2012 May;37(5):453-9