

Antti Huupponen

RETROPERITONEAALIFIBROOSI POTILASTAPAUKSEN VALOSSA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Antti Huupponen

RETROPERITONEAALIFIBROOSI POTILASTAPAUKSEN VALOSSA

Turun yliopisto, Sisätautioppi

Kevätlukukausi 2021

Vastuhenkilö: sisätautiopin professori Hannu Järveläinen

*Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO  
Lääketieteellinen tiedekunta

HUUPPONEN, ANTTI: Retroperitoneaalifibroosi potilastapauksen valossa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 30 s.  
Sisätautioppi  
Tammikuu 2021

---

Tutkielman aiheena on retroperitoneaalifibroosi sairauskokonaisuutena. Lisäksi tutkielmaan sisältyy retroperitoneaalifibroosidiagnoosin saanut potilastapaus. Jatkossa tarkoituksena on laatia tämän tutkielman potilastapauksesta vielä erillinen käsikirjoitus ja lähettää se arvioitavaksi suomalaiseen vertaisarvioituun aikakauslehteen.

Tutkielman retroperitoneaalifibroosia käsittelevä osuus perustuu Turun yliopiston kirjaston tietokannoissa, ensisijaisesti Pubmed- tietokannassa esiintyviin, kansainvälisissä lehdissä julkaistuihin artikkeleihin. Potilastapaus on laadittu retroperitoneaalifibroosia sairastavan potilaan sairauskertomusten perusteella.

Retroperitoneaalifibroosi on harvinainen sairaus, joka voi kliiniseltä kuvaltaan vaihdella paljon ja siten tehdä sen diagnosoinnin lääkärille haasteelliseksi. Suurin osa tautitapauksista edustaa taudin idiopaattista muotoa, jonka syntymekanismia ei edelleenkään täysin tunneta. Todennäköisesti tulehdukselliset prosessit ovat idiopaattisen muodon patogeneesissä keskiössä. Viime vuosikymmenenä on myös havaittu idiopaattisen muodon ja IgG4- liittyvien tautien yhteys. Retroperitoneaalifibroosin hoidon kulmakivenä toimivat perinteiset immunosuppressiiviset lääkkeet, mutta uudet spesifit biologiset lääkkeet ovat jatkuvan tutkimustyön alla taudin hoidossa. Tauti uusiutuu herkästi, jonka vuoksi pitkäaikainen seuranta laboratorio- ja kuvantamistutkimuksin on tarpeen.

Avainsanat: retroperitoneaalifibroosi, IgG4, hydronefroosi, fibroosi

# Sisällys

1	JOHDANTO .....	2
1.1	Historiaa .....	3
1.2	Epidemiologiaa.....	3
1.3	Idiopaattisen retroperitoneaalifibroosin (IRPF) etiologia ja patogeneesi.....	3
1.3.1	IRPF kroonisen periaortitiitin osana .....	4
1.3.2	IRPF IgG4- liittyvien sairauksien osana.....	5
1.3.3	IRPF autoimmuunitautien osana.....	5
1.3.4	Patogeneesi solutasolla.....	6
1.3.5	Perinnöllinen alttius ja ympäristötekijöiden vaikutus.....	6
1.4	Idiopaattisen retroperitoneaalifibroosin histologiset muutokset .....	6
1.5	IgG4- RPF .....	7
1.5.1	Määritelmä ja histologiset piirteet.....	7
1.5.2	Yleisyys ja kliiniset piirteet .....	8
1.6	Sekundaarisen retroperitoneaalifibroosin etiologia ja patogeneesi.....	8
1.6.1	Läkkeet SRPF:n taustalla.....	8
1.6.2	Maligniteetit SRPF:n taustalla .....	9
1.6.3	Muut etiologiset tekijät SRPF:n taustalla .....	9
2	RETROPERITONEAALIFIBROOSI SAIRAUTENA .....	10
2.1	Kliiniset manifestaatiot .....	10
2.1.1	Kipu ja systeemioireet .....	10
2.1.2	Virtsatiekomplikaatiot.....	11
2.1.3	Laskimokomplikaatiot .....	11
2.1.4	Valtimokomplikaatiot.....	12
2.2	Diagnostiikka .....	12
2.2.1	Ultraäänitutkimus.....	13
2.2.2	Tietokonetomografia.....	13
2.2.3	Magneettikuvaus.....	14
2.2.4	Isotooppikuvaus .....	14
2.2.5	Biopsia .....	15
2.2.6	Laboratoriokokeet.....	15
2.3	Erotusdiagnostiikka .....	16
2.4	Hoito.....	17
2.4.1	Kirurginen hoito .....	17
2.4.2	Lääkehoito .....	19
3	RETROPERITONEAALIFIBROOSIN TAUDINKULUN SEURANTA JA ENNUSTE.....	22

3.1 Seuranta .....	22
3.1.1 Laboratorio- ja kuvantamistutkimukset seurannassa .....	22
3.1.2 Isotooppikuvaus (FDG-PET) seurannassa .....	23
3.2 Ennuste.....	24
3.2.1 Yleinen ennuste.....	24
3.2.2 Isotooppikuvauksen ja laboratorioarvojen vaikutus ennusteeseen .....	25
4 POTILASTAPAUS .....	25
5 LÄHTEET.....	27

## 1 JOHDANTO

Retroperitoneaalifibroosi (RPF) on yleinen termi kuvaamaan harvinaista sairaustilaa, jossa monista eri syistä ja erilaisten patofysiologisten tapahtumien seurauksena vatsaontelon taakse eli retroperitoneumiin kertyy ylimääräistä sidekudosmassaa. Tavallisimmin sidekudosmassa muodostuu munuaistason alapuolisen vatsa-aortan ja iliakasuonten tasolle, mistä se jatkaa kasvuaan retroperitoneumissa. Tilan pahentuessa sidekudosmassa alkaa painaa kasaan retroperitoneumin rakenteita, erityisesti virtsanjohtimia, verisuonia ja imuteitä, jolloin potilaalle ilmaantuu tautiin liittyviä oireita. RPF on benigni sairaus.

RPF voidaan jakaa idiopaattiseen (IRPF) ja sekundaariseen (SRPF) muotoon. Sekundaarinen tautimuoto kehittyy nimensä mukaisesti jonkin taustalla olevan sairauden tai muun syyn seurauksena. Taudin idiopaattinen muoto on puolestaan systeeminen sairaus, jonka monimutkaista etiologiaa ja patofysiologiaa ei toistaiseksi tunneta tarkemmin. Viime vuosikymmeninä taudin idiopaattinen muoto, jolle on ominaista sidekudosmassan suuri IgG4+ plasmasolujen määrä, on liitetty IgG4:ään liittyvien tautien monimuotoiseen sairauskirjoon (engl. IgG4- related disease) ja sitä kutsutaan IgG4- liittyväksi retroperitoneaalifibroosiksi (IgG4-RPF).

RPF on lääkärille haastava diagnoosi, jossa erotusdiagnostiset vaihtoehdot, muun muassa maligniteetit, on otettava huomioon. Virtsanjohdinten tukkeutuminen ja sen seurauksena kehittyvä munuaisten vajaatoiminta ovat keskeisessä asemassa epäiltäessä RPF:n mahdollisuutta. Hoitamattomana RPF johtaa hydronefroosin kautta loppuvaiheen munuaistautiin. Hoidettuna taudin ennuste on kuitenkin varsin hyvä ja uusia terapiamuotoja pyritään kehittämään jatkuvasti.

## 1.1 Historiaa

Retroperitoneaalifibroosin olemassaolo on tunnettu jo kauan. Vuonna 1905 ranskalainen urologi Joaquin Albrarran kuvasi sen ensimmäisen kerran. Kirjauksissaan hän kertoi virtsanjohtimia ympäröivästä retroperitoneaalisesta sidekudosmassasta ja sen kirurgisesta hoidosta. (1) Hänen kuvauksensa pysyi kuitenkin suhteellisen kauan tuntemattomana, aina vuoteen 1948 asti, jolloin amerikkalainen urologi John Ormond kuvasi kaksi samankaltaista potilastapausta. Operoidessaan kyseisiä munuaisen vajaatoiminnasta potevia potilaita Ormond havaitsi, että potilaiden kumpaakin virtsanjohdinta ympäröi niitä tukkiva fibroottinen massa. (2) Ormondin tekemän havainnon vuoksi RPF:n idiopaattinen muoto tunnetaan hänen nimensä mukaisesti myös Ormondin tautina (3).

## 1.2 Epidemiologiaa

Retroperitoneaalifibroosi on harvinainen tautikokonaisuus, eikä sen ilmaantuvuudesta väestötasolla ole tarkkaa tietoa. Arvioita taudin esiintyvyydestä on kuitenkin julkaistu. Vuonna 2004 tehty suomalainen tutkimus selvitti asbestialtistuksen vaikutusta idiopaattiseen RPF:iin sairastumisiksi. Kyseisessä tutkimuksessa ikävakioiduksi, molempien sukupuolien yhteenlasketuksi vuosittaiseksi insidenssiksi saatiin 1 tapaus miljoonaa henkilöä kohti. Miesten kohdalla lukema oli 1.4 tapausta ja naisten kohdalla 0.7 tapausta miljoonaa henkilöä kohti vuodessa, joten miehillä insidenssi oli kaksi kertaa suurempi kuin naisilla. IRPF:n prevalenssiksi miehillä ja naisilla saatiin 1.38 tapausta miljoonaa henkilöä kohti. (4)

Vuonna 2009 julkaistussa hollantilaisessa tutkimuksessa selvitettiin IRPF:n insidenssiä, kliinisiä piirteitä ja radiologisia löydöksiä. Ikä- ja sukupuolivakioiduksi vuosittaiseksi insidenssiksi saatiin 13 tapausta miljoonaa henkilöä kohti, mikä on 13-kertaa suurempi verrattuna edellä kerrottuun suomalaistutkimukseen. (5) SRPF:n insidenssistä ja prevalenssista ei toistaiseksi ole tarkkaa tietoa (6).

Yleisin sairastumisikä IRPF:iin on 40-60 vuoden ikä, joten kyseessä on keski-ikäisten ihmisten tauti. Miesten ja naisten suhteelliseksi osuudeksi sairastavuudessa on arvioitu 2-3/1. Miehet ovat näin ollen selvästi alttiimpia RPF:lle kuin naiset. (7) Lapsilla RPF on puolestaan äärimmäisen harvinainen (6). IgG4:ään liittyvän RPF:n sairastumisikä ja sukupuolten välinen suhteellinen osuus eroavat hieman edellä mainituista IRPF:n tuloksista. Esimerkiksi vuonna 2016 julkaistussa 52:n IgG4-RPF- potilaan aineistossa sairastumisen keski-ikä oli 64 vuotta ja miesten osuus suhteessa naisiin oli 3.3/1 (8).

## 1.3 Idiopaattisen retroperitoneaalifibroosin (IRPF) etiologia ja patogeneesi

Idiopaattinen retroperitoneaalifibroosi (IRPF) on krooninen fibroinflammatorinen tauti. Se on sekundaarista tautimuotoa yleisempi ja kattaa noin kaksi kolmasosaa kaikista RPF tapauksista.

Klassisesti IRPF affisioi vatsa-aorttaa sekä iliakavaltimoita ja leviää taudin edetessä laajemmin retroperitoneumiin ympäröiden myös muita läheisiä rakenteita. Sidekudosmassan tyypillisin sijainti on munuaisvaltimoiden ja lantionkaaren välisellä alueella vatsa-aortan ympärillä, mutta sidekudosmassaa voidaan todeta myös aortan ylemmissä osissa, jopa aortan kaaren tasolla. Epätyypillisissä tapauksissa sidekudosmassaa voidaan todeta esimerkiksi pohjukaissuolen tai haiman ympärillä.

Sidekudosmassan paksuus vaihtelee ja makroskooppisesti se ilmenee valkoisena, tiiviinä ja kovana fibroottisena aineksena. Skleroottinen ja fibroottinen massa voi ympäröidä retroperitoneumin rakenteita ja aiheuttaa niihin kompressiovaikutusta. Sidekudosmassa voi komprimoida esimerkiksi virtsanjohtimia, valtimoita, laskimoita ja lymfasuonia.

IRPF:n tarkka etiologia ja patogeneesi ovat toistaiseksi tuntemattomia, mutta sen synnystä on esitetty useita eri teorioita. Todennäköisesti taudin patogeneesi on monitekijäinen.

### 1.3.1 IRPF kroonisen periaortitiitin osana

Aortan seinämässä on kolme kerrosta, joista sisintä kerrosta kutsutaan intimaksi, keskikerrosta mediaksi ja ulointa kerrosta adventitiaksi. Periaortitti on aortan ympärillä esiintyvä tulehdus, joka rajoittuu suonen adventitia- ja/tai mediakerrokseen. Iliakavaltimoiden ympärillä olevaa tulehdusta kutsutaan peri-iliakaliseksi tulehdukseksi. (1) Kroonisten periaortitiittien sairausryhmälle ovat yhteistä niiden samankaltaiset histologiset piirteet, joita ovat adventitian ja sitä ympäröivän kudoksen tulehdus, mediakerroksen oheneminen ja intiman sekä median ateroskleroottiset muutokset. (1)

Kroonisella periaortitiitilla tarkoitetaan sairausryhmää, johon luokitellaan kuuluvaksi IRPF:n lisäksi inflammatorinen vatsa-aortan aneurysma ja perianeurysmaalinen fibroosi (9). Kroonisen periaortitiitti- tautikokonaisuuden luokitus on tehty 1980- luvulla (1).

Krooniset periaortitiitit voidaan jakaa sen mukaan, liittyykö niihin aneurysmamuodostus vai ei eli onko aortta dilatoitunut. IRPF kuuluu ainoana niin sanottuihin ei-aneurysmaalisiin kroonisiin periaortitiitteihin. IRPF:ssa ja perianeurysmaalisessa fibroosissa voi esiintyä fibroottista massaa aortan ympärillä, mutta inflammatorisessa vatsa-aortan aneurysmassa näin ei ole. (1)

M.J. Mitchinson ja D.V. Parums esittivät 1980- luvulla teorian fibro-inflammatorisesta komplisoituneesta reaktiosta ateroskleroottisen plakin autoantigeenejä vastaan. Heidän teoriansa pohjalta IRPF:a pidettiin aiemmin komplikaationa edenneeseen ateroskleroosiin. Ateroskleroosissa intimakerrokseen muodostuu ateroomia eli runsaasti lipidejä, erityisesti kolesterolia sisältäviä plakkeja ja mediakerros ohenee. Mitchinsonin ja Parumsin teorian mukaan antigeenejä fagosytoineet plakin makrofagit pystyvät siirtymään ohentuneen mediakerroksen läpi adventitiaan ja sen ulkopuoliseen kudokseen esittelemään plakin

proteiineja tulehdusjärjestelmän soluille. (6) Tärkeimmät autoantigeenit olivat heidän teoriansa mukaan seroidi ja hapettuneet LDL- lipoproteiinipartikkelit (1).

Ateroskleroottisen plakin autoantigeneihin perustuva hypoteesi ei kuitenkaan selitä täysin IRPF:n etiologiaa, sillä on osoitettu, että IRPF voi kehittyä myös potilaalle, jolla ei ole havaittavissa ateroskleroottisia verisuonimuutoksia. (9)

### 1.3.2 IRPF IgG4- liittyvien sairauksien osana

IgG4- liittyvät sairaudet (engl. IgG4- related disease) on termi, jota luonnehtivat eri elinten IgG4-positiivisten plasmasolujen infiltraatio sekä usein suurentunut seerumin IgG4-pitoisuus. Myös voimakas fibroosi kuuluu taudinkuvaan. Autoimmuunipankreatiitti, orbitan pseudotuumori, sklerosoiva sialodeniitti, sklerosoiva pankreo-kolangiitti, ja fibrotisoiva mediastiniitti ovat esimerkkejä tämän sairausryhmän taudeista. Ominaista niille ovat diffuusit tai paikalliset turvotukset sairauden affisioimassa elimessä. On mahdollista, että useat elimet ovat sairauden affisioimia yhtäaikaaisesti. (9)

Osalla IRPF-potilaista taudin histologinen kuva on samankaltainen kuin nähdään tyypillisesti IgG4-liittyvissä sairauksissa. Nämä tietyt histologiset kriteerit täyttävät tautitapaukset luokitellaan omaksi IRPF:n alaluokaksi; IgG4- tautiin liittyvä RPF (IgG4-RPF). (8) Idiopaattinen RPF voi siis olla myös ei- IgG4-tautiin liittyvä (engl. IgG4- unrelated RPF) riippuen sen histologisista piirteistä (9). IRPF:n histologiaa ja IgG4-RPF:a tarkemmin luvuissa 1.4 ja 1.5.

### 1.3.3 IRPF autoimmuunitautien osana

Nykyisin vallalla olevan teorian mukaan IRPF on systeemisen autoimmuunitaudin manifestaatio. Sairaus alkaa mahdollisesti primaarina aorttiittina, joka komplisoituessaan saa aikaan aorttaa ympäröivän fibroinflammatorisen vasteen johtaen sidekudosmassan lisääntymiseen. (7) Useat löydökset puoltavat autoimmuunipohjaista teoriaa sairauden patogeenisissä.

Elinspesifiset ja systeemiset autoimmuunitaudit ovat IRPF:a sairastavilla yleisempiä kuin kontrolliväestöllä. Yleisin elinspesifi tauti on autoimmuunityreoidiitti. Erään tutkimuksen mukaan IRPF- potilaiden anti-tyreoideaperoksidaasivasta-aineiden prevalenssi oli 24,7%, kun se terveellä kontrolliryhmällä oli 10,6%. Autoimmuunityreoidiitit olivat pääosin Hashimoton tyreoidiittejä. (10)

IRPF:iin liitettyjä systeemisiä autoimmuunitauteja ovat nivelreuma, ankyloiva spondyliitti, Sjögrenin syndrooma, systeeminen lupus erythematosus (SLE) eli yleistynyt punahukka sekä pienten suonten ANCA- vaskuliitit. Lisäksi psoriasis on IRPF- potilailla kontrolliväestöä yleisempi. (6, 9)



Autoimmuunipohjaista teoriaa tukevat laboratorioarvoista veren tulehdusarvojen nousu sekä autovasta-aineiden esiintyminen. Lisäksi potilaiden kokemat yleisoireet, kuten heikotus ja väsymys, ovat systeemisille autoimmuunitauteille tyypillisiä. (7)

Tauti voi affisoida krooniselle periaortitille epätyypillisiä valtimoalueita, kuten rintakehän alueen aorttaa ja mesenteriaalisia valtimoita, mikä puoltaa taudin patogeenin olevan enemmän systeeminen kuin paikallinen vaste ateroskleroottisen plakin autoantigenejä vastaan. Seroidia pidetään kuitenkin yhtenä todennäköisimpänä autoimmuunireaktion aikaansaavana antigeenina. (9)

#### 1.3.4 Patogeneesi solutasolla

IRPF:n patogeenin keskiössä on siis todennäköisesti autoantigeeni, joka saa aikaan immuunijärjestelmän ylimitoitettua autoimmunitateettireaktion. Aortan tai muun taudin affisioiman valtimon seinämän adventitia-kerroksessa ja periadventitiaaltilassa antigeenia esittelevät solut (APC) esittelevät CD4+ T-soluille autoantigeneja. Tämä saa aikaan CD4+ T-soluproliferaation, jonka jälkeen kyseiset solut aloittavat eri sytokiinien tuotannon. Interleukiini 6 (IL6) aktivoi fibroblasteja ja B-soluja. Interleukiini 4 (IL4), interleukiini 10 (IL10), interleukiini 13 (IL13) ja transformoiva kasvutekijä beeta (TGF-beta) lisäävät B-solujen proliferaatiota ja kypsymistä plasmak soluiksi. Jos plasmak solut kypsyvät riittävän suurissa määrin IgG4-luokan vasta-aineita tuottaviksi, tauti on IgG4-RPF. (11)

#### 1.3.5 Perinnöllinen alttius ja ympäristötekijöiden vaikutus

IRPF:iin saattaa liittyä myös perinnöllinen alttius. HLA-DRB1\*03 on HLA-genotyyppi, joka on liitetty useisiin autoimmuunitauteihin, kuten tyypin 1 diabetekseen ja SLE:een. Myös krooninen aorttaa ympäröivä tulehdus eli periaorttiitti, johon IRPF luetaan, on liitetty tähän HLA-genotyyppiin. (12)

Lisäksi IRPF:n sairastavuuteen on liitetty ympäristötekijöistä vahvasti tupakointi ja asbestialtistus. Suomalaisessa tutkimuksessa yli 10 kuituvuoden asbestialtistus lisäsi tautiin sairastumisen riskiä merkittävästi (Odds ratio (OR) oli 8.84). Samoin 20 tupakkavuotta lisäsi IRPF:n sairastumiseen riskiä merkittävästi (OR 4.73). (4) Eräessä tapaus-kontrollitutkimuksessa potilaat, joilla oli sekä tupakointi- että asbestialtistushistoria, olivat yli 12-kertaisessa riskissä sairastua IRPF:iin (OR 12.04) (9).

#### 1.4 Idiopaattisen retroperitoneaalifibroosin histologiset muutokset

IRPF on krooninen fibro-inflammatorinen sairaus, jonka histologiaan luonnollisesti kuuluvat fibroottinen kudos ja kroonisen inflammaation merkit. Histologian tutkiminen on mahdollista joko leikkauksen yhteydessä otetusta koepalasta tai karkeaneulabiopsiasta. Jälkimmäinen

menetelmä on epävarmempi, eikä diagnoosiin aina päästä, mikä johtuu muun muassa fibroosimassan heterogeenisyydestä. (8)

IRPF:ssa sidekudos koostuu tiukasti hyalinisoituneista tyyppin 1 kollageenisäikeistä, jotka järjestyvät paksuiksi epäsäännöllisiksi kimpuiksi. Tavallisesti nämä sidekudosjuosteet ympäröivät retroperitoneumin pieniä valtimoita ja laskimoita. Ilman hoitoa tauti etenee sidekudosmassan lisääntyessä. Fibroblastit osoittavatkin histologisesti tarkasteltuna aktiivisuuden merkkejä. Näitä ovat muun muassa runsas fibroblastiproliferaatio ja fibroblastien muuttuminen myofibroblasteiksi. (7, 9)

Inflammatorinen histologinen komponentti on tavallinen krooniselle tulehdukselle. Se koostuu pääosin lymfosyyteistä, plasm soluista, makrofageista ja mastsoluista. Plasmasolut muodostavat inflammatorisesta solukosta suurimman osan. Akuuteissa tulehduksissa yleisimmin tavattavia neutrofiilejä ei sen sijaan nähdä. Inflammatorinen solukko voi olla järjestäytynyt diffuusisti fibroottisen kudoksen joukkoon tai perivaskulaarisesti muodostaen pieniä itakeskusmaisia ryppäitä pienten suonten ympärille. Itakeskusmaisessa rakenteessa B-solut ovat T-solujen ympäröimänä pienten suonten ympärillä. Reaktiota kutsutaan myös ektooppiseksi lymfogeneesiksi, joka on tyypillinen löydös kroonisissa autoimmuunitaudeissa. (9)

## 1.5 IgG4- RPF

### 1.5.1 Määritelmä ja histologiset piirteet

IgG4- liittyvät taudit (IgG4-RD) muodostavat fibro-inflammatoristen sairauksien kirjon ja affisioivat eri elimiä ja rakenteita. Esimerkiksi autoimmuunipankreatiitin ajatellaan nykyään olevan IgG4-RD:n taudin aiheuttama leesio haimassa. Yhdistävinä tekijöinä ovat tautien samankaltaiset histologiset piirteet sekä seerumin koholla oleva IgG4- pitoisuus. (13) Histologisesti nähdään muun muassa lymfosyyteistä ja plasm soluista muodostuva inflammatorinen komponentti, epäsäännöllinen ja voimakas fibroosi, sekä IgG4+ plasmasolujen infiltraatio. IRPF on jaettu IgG4- tautiin liittyvään (IgG4-RPF) ja ei- IgG4- tautiin liittyvään (ei-IgG4-RPF) muotoon, joista IgG4-RPF lasketaan osaksi IgG4- RD:n tautikirjoa. (9)

IRPF:n histologiseen tutkimukseen kuuluu biopsian hematoksyliini-eosiini (HE) - värjäys, sekä immunohistokemiallinen IgG4- värjäys (8). HE- värjäyksessä IgG4-RPF:ssä voidaan nähdä eosinofiliaa, lymfosyyttien ja plasmasolujen infiltraatiota sekä vahvaa ja pyörteistä fibroosia. Lisäksi obliteratiivinen flebiitti eli pienten laskimoiden nekrotisoiva tulehdus on mahdollinen löydös. Immunohistokemiallisessa värjäyksessä selvitetään IgG- ja IgG4+- plasmasolujen määrää. Värjäyksessä käytetään vasta-aineita sekä IgG- että IgG4+- luokan vasta-aineita kohtaan. Näiden plasmasoluluokkien määrän selvityksen jälkeen lasketaan IgG4+/IgG- suhde, jonka perusteella jako IRPF:n alatyypeiksi voidaan tehdä. Jos IgG4+/ IgG- suhde on yli 40%, tauti luokitellaan IgG4-RPF:ksi. (2)

### 1.5.2 Yleisyys ja kliiniset piirteet

Kiinalainen retrospektiivinen tutkimus selvitti IgG4-RPF:n kliinispatologisia ominaisuuksia. Potilaat olivat alun perin diagnosoitu IRPF- tapauksiksi, mutta jälkikäteen koepaloja tutkimalla potilaat voitiin jakaa IgG4- RPF- ja ei -IgG4-RPF- ryhmiin. IgG4-RPF- tapauksia oli 9 ja ei-IgG4-RPF- tapauksia 10. Jakokriteerit olivat seuraavat: yksi ominainen histopatologinen piirre, IgG4+/IgG- suhde >40% ja yli 30 IgG4+ plasmasolua per näkökenttä kolmessa näkökentässä (HPF). Tutkimuksen mukaan IgG4-RPF- tapausten osuus oli 47%. Ainoaksi tilastollisesti merkitseväksi eroksi tutkimus löysi tautien uusiutumisen riskin. Relapseja havaittiin IgG4-RPF- luokassa 67%:lla tapauksista, kun taas ei- IgG4-RPF- luokassa vain 10%:lla tapauksista (p=0.015). Muut kliiniset erot tautimuotojen välillä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. (13)

Toisessa kiinalaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin IgG4-RPF:n ilmaantuvuutta kiinalaisessa väestössä ja sen kliinisiä eroja ei- IgG4-RPF:iin. Jakokriteerit olivat samat kuin edellisessä kappaleessa esitetyssä tutkimuksessa. Yhteensä analysoitiin 50:n IRPF- potilaan histologiset piirteet, joiden perusteella 34 potilasta (68%) kuuluivat IgG4-RPF-ryhmään ja 16 potilasta (32%) ei- IgG4-RPF ryhmään. Tilastollisesti merkitsevä kliininen ero potilasryhmien välillä löydettiin potilaiden todennäköisyydessä kärsiä kivusta taudin oireena. IgG4-RPF potilailla todennäköisyys kärsiä kipua oli 94,1%, kun taas ei-IgG4-RPF:ssa todennäköisyys kivulle oli matalampi, 68,8% (p=0.048). (14)

IRPF:n kahden tautimuodon välillä löydettyt kliiniset erot ovat ilmeisesti vähäiset. Näin ollen tautien voidaan ajatella edustavan IRPF:a sairausspektrinä, jonka eri ääripäitä ovat IgG4- RPF- ja ei- IgG4- RPF. (9)

### 1.6 Sekundaarisen retroperitoneaalifibroosin etiologia ja patogeneesi

Retroperitoneumin sidekudosmassan kasvun taustalla on jokin tietty etiologinen tekijä noin 30 %:ssa tapauksista. Näissä tapauksissa RPF luokitellaan sekundaarisesti retroperitoneaalifibroosiksi. (1) SRPF:n tärkeimmät etiologiset tekijät ovat tietyt lääkkeet, retroperitoneumin alueen maligniteetit ja infektiot sekä vatsan alueen sädehoito. Ennen kuin IRPF- diagnoosi on mahdollista asettaa, kaikki SRPF:a aiheuttavat tekijät on suljettava pois. (6) Lääkkeiden aiheuttaman SRPF:n patogeneesi on edelleen tuntematon (7).

#### 1.6.1 Lääkkeet SRPF:n taustalla

Sidekudoksen kasvua haittavaikutuksena aikaan saavat lääkkeet ovat yleisin sekundaarinen syy fibroosimassan ilmaantumiselle. Nykyisin tiedetään, että esimerkiksi aikaisemmin migreenin hoidossa käytetyt ergot- johdannaiset ergotamiini ja metysergidi sekä Parkinsonin taudin hoidossa käytetyt dopamiiniagonistit bromokriptiini ja kabergoliini voivat vakavana haittavaikutuksena aiheuttaa SRPF:a. Sidekudoksen liikakasvu voi edellä mainituilla lääkkeillä

kohdistua myös vatsaonteloon, keuhkoihin, keuhkopussiin ja sydänpussiin. (1) Myös verenpainelääkkeitä on yhdistetty SRPF:n aiheuttajiksi. Näitä lääkkeitä ovat muun muassa metyyliidopa ja hydralatsiini (1), sekä beetasalpaajista atenololi (15) ja praktololi (16), joka ei enää ole kliinisessä käytössä.

Myös muiden lääkeaineiden yhteyttä SRPF:n syntyyn on tutkittu. Tutkimusten kohteena olevia lääkkeitä ovat muun muassa tuumorin kasvua hidastavat kemoterapeutit karboplatiini ja metotreksaatti sekä biologiset lääkkeet etanersepti ja infliksimabi. Tutkimukset biologisten lääkkeiden osallisuudesta SRPF:n aiheuttajina ovat vielä alkutekijöissään, joskin merkittäviä tuloksia niiden yhteydestä SRPF:n syntyyn on jo saatu. (17) Kyseisillä lääkkeillä tiedetään olevan osuutta tiettyjen autoimmuunitautitilojen synnyssä, mutta niiden tarkkaa mekanismia fibroosin kehittymiseksi ei tunneta (6).

#### 1.6.2 Maligniteetit SRPF:n taustalla

SRPF voi syntyä myös retroperitoneumin eri maligniteettien seurauksena. Maligniteetti voi olla primaari retroperitoneumin alueen syöpä tai retroperitoneumin alueen metastaasi. Maligni kasvain saa aikaan fibroosin lisääntymisen ympärilleen. Ilmiötä kutsutaan desmoplastiseksi reaktioksi. (1)

Primaareja retroperitoneumin tuumoreita ovat tyypillisimmin Hodgkinin ja non-Hodgkinin lymfoomat, inflammatoriset myofibroblastituumorit, sarkoomat ja karsinoidituumorit. Karsinoidituumori voi aiheuttaa SRPF:n, vaikka tuumori olisi edes levinnyt tai metastasoinut retroperitoneumiin, vaan olisi rajoittunut maha-suolikanavaan. Todennäköisimmin mekanismina on serotoniinin tai sidekudosta aktivoivien kasvutekijöiden välittämä reaktio. (6)

Retroperitoneumin alueelle tyypillisimmin metastasoivat syövät ovat rinta-, eturauhas-, paksusuoli- ja mahasyöpä. Metastaasit ovat primaareja kasvaimia useammin maligniteettien aiheuttaman SRPF:n taustalla.

#### 1.6.3 Muut etiologiset tekijät SRPF:n taustalla

Retroperitoneumin infektiofokukset voivat laukaista sidekudoksen liikakasvun ja olla siten sekundaarisen RPF syynä. Yleisimmät infektiot ovat tuberkuloosi ja aktinomykoosi sekä histioplasmooosi. (1)

Vatsan alueelle kohdistettu sädehoito voi sidekudosvaurion ja arpeutumisen kautta johtaa pidemmällä aikavälillä ylimääräisen skleroottisen massan kasvuun. Tapauksia on kuvattu esimerkiksi kives-, paksusuoli- ja haimasyövän sädehoitojen jälkeen. (1, 11)

Suuret vatsan alueen leikkaukset, kuten kohdunpoisto tai retroperitoneaalinen lymfadenektomia, voivat joskus harvoin aiheuttaa patologista sidekudosmuodostusta. Muita harvinaisia syitä ovat Erdheim-Chesterin tauti, amyloidoosi, Langerhansin solujen histiosytoosi ja vatsan alueen traumat. (1, 11)

## 2 RETROPERITONEAALIFIBROOSI SAIRAUTENA

### 2.1 Kliiniset manifestaatiot

Retroperitoneaalifibroosi (RPF) voidaan jakaa idiopaattiseen (IRPF) ja sekundaariseen (SRPF) muotoon kuten edellä on kerrottu. IRPF voidaan jakaa edelleen IgG4-RPF:iin ja ei-IgG4-RPF:iin. Kaikki nämä tautimuodot voivat aiheuttaa toisiaan muistuttavia oireita ja komplikaatioita, joiden vuoksi niiden perusteella ei voida päätellä RPF:n muotoa (6).

RPF manifestaatiot voidaan jakaa paikallisiin ja systeemisiin. Paikalliset oireet ovat seurausta sidekudosmassan aiheuttamasta mekaanisesta puristuksesta. Näitä ovat esimerkiksi kipu ja virtsatieoireet. Systeemiset oireet ilmaantuvat usein paikallisoireiden ohella ja johtuvat todennäköisesti taudin autoimmuunimaisesta luonteesta. Esimerkiksi väsymys ja pahoinvointi luetaan systeemisiin oireisiin. (18)

#### 2.1.1 Kipu ja systeemioireet

Hollantilaisen retrospektiivisen tutkimuksen perusteella kipu oli oireena taudin diagnoosihetkellä 93%:lla potilaista (n=53). Tavallisimmin kipu lokalisoitui alaselkään (60%), vatsaan (57%) ja kylkeen (53%). (19) Kipu on tavallisesti luonteeltaan jatkuvaa ja tylppää, johon asennon vaihtaminen tai liikkuminen ei tuo helpotusta. Lisäksi kipu saattaa säteillä alavatsalle ja nivusiin. (11)

Tavallisimmin kipu on kroonista, mutta sen akutisoituminen on mahdollista. Näin käy erityisesti silloin, kun fibroottinen massa ympäröi virtsanjohtimia ja aiheuttaa virtsankulun esteen. (11) Tällöin syntyy koliikkimainen kipu, jota tavallisimmin tavataan suolisto-, sappi- tai virtsatietukoksissa. Akuutti koliikkimainen kipu on kovaa ja tuntuu kyljessä kylkikaaren ja lantion välissä, mistä se mahdollisesti säteilee nivusiin, alavatsalle tai selkään.

Systeemioireet johtuvat RPF:n autoimmuunimaisesta luonteesta. Näitä ovat esimerkiksi ruokahalun menetys, painon lasku, väsymys, huonovointisuus, pahoinvointi ja oksentaminen. (9) Systeemioireiden ilmaantuminen paikallisten oireiden kanssa samaan aikaan on taudille tyypillistä. Hollantilaistutkimuksessa 40% potilaista oli laihtunut tahattomasti diagnoosia

edeltävästi (n=53). Muita yleisimpiä systeemisiä oireita olivat ummetus (30%), pahoinvointi tai oksentelu (25%) ja kuume (17%). (19)

### 2.1.2 Virtsatiekomplikaatiot

Munuaisten vajaatoiminta virtsatieobstruktion seurauksena on yleinen ja potentiaalisesti vaarallinen RPF:n komplikaatio. Taudin jäljille päästäänkin usein selvitetessä munuaisten postrenaalisen vajaatoiminnan syytä. (7)

Virtsatieobstruktio on tavallisimmin lantion tasolla, minkä vuoksi sen taustalla on usein lonkkavaltimoihin asti yltävä peri-iliakaalinen tulehdus. Ylemmäs vatsa-aorttaan rajoittuva tulehdus aiheuttaa hydronefroosia ja munuaisten vajaatoimintaa harvemmin. Sidekudosmassa siirtää tyypillisesti virtsanjohtimia lähemmäs vatsa-aorttaa, mitä kutsutaan virtsanjohtinten mediaaliseksi deviaatioksi. (9)

Virtsatieobstruktio voi olla toispuoleista tai molemmin puolista. Toispuolinen obstruktio aiheuttaa akuutissa vaiheessa hydronefroosin vain toisen puolen munuaisessa, mutta akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ei välttämättä kehity eikä oireitakaan synny. Tällöin obstruktio voi jäädä vahingoittamaan munuaista pitkäksi aikaa, jolloin myöhemmin diagnoosihetkellä voidaan nähdä obstruktion puoleisen munuaisen surkastumista. Tässä tapauksessa munuainen on kroonisesti vaurioitunut. Molemminpuolisessa obstruktiossa potilaalle kehittyy hydronefroosi molempiin munuaisiin saaden aikaan akuutin munuaisten vajaatoiminnan oireinen ja laboratoriolöydöksinen. (9)

Retrospektiivinen yhdysvaltalaisutkimus selvitti 185:n IRPF- potilaan kliinisiä piirteitä, hoitoja ja ennustetta. Diagnoosihetkellä munuaisten vajaatoimintaa esiintyi 42%:lla potilaista (n=176). Kuvantamistutkimuksissa hydronefroosia havaittiin 57%:lla (n= 169) ja munuaisatrofiaa 8%:lla potilaista (n=169). (20)

Virtsanerityksen häiriöt ovat RPF:lle tyypillisiä. Eritys voi olla normaalia, heikentyntä tai lisääntyntä. Lisääntyneet virtsamäärät voivat johtua munuaisten häiriintyneestä kyvystä konsentroida virtsaa. Virtsaamispakko, tiheävirtsaus ja kipu virtsatessa ovat yleisiä oireita. Hematuriaa esiintyy harvoin, mutta sen ilmeneminen voi liittyä membranoosiin glomerulonefriittiin, joka on yksi IgG4- säädely- ja RPF:iin liitetty autoimmuunitauti. (11)

### 2.1.3 Laskimokomplikaatiot

Laskimoiden painuminen kasaan sidekudosmassan komprimoivasta vaikutuksesta on mahdollista. Rakenteensa vuoksi laskimot pystyvät vastustamaan huomattavasti ulkoista painetta kuin esimerkiksi valtimot. Oireita voivat aiheuttaa kompressio alaonttolaskimoon, lonkkalaskimoihin ja kiveslaskimoihin. (11)

Alaonttolaskimon ja lonkkalaskimoiden kompressiot ovat yleisin laskimokomplikaatio, jonka seurauksena syntyy alaraajaturvotus. Tähän on todennäköisesti osallisena myös retroperitoneumin lymfasuonten kompressio, jolloin alaraajojen laskimo- ja kudostaluu heikkenee, mikä johtaa nesteen kertymiseen alaraajoihin. Kompressio kehittyy todennäköisesti hitaasti massan kasvaessa, minkä vuoksi laskimotaluu kollateraalisuonia pitkin lisääntyy. Näin ollen RPF ei juurikaan lisää syvän laskimotukoksen, keuhkoembolian tai alaonttolaskimo-oireyhtymän todennäköisyyttä. (9) Retrospektiivisessä yhdysvaltalaisutkimuksessa alaraajaturvotusta esiintyi diagnoosihetkellä 13%:lla potilaista (n= 183) (20).

Kiveslaskimoiden- ja muiden retroperitoneaalisten laskimoiden kompressio voi todennäköisesti olla miehillä syynä myös kiveskomplikaatioille, joita ovat esimerkiksi vesikives eli hydroseele ja kiveskohju eli varikoseele. Molemmat oireilevat kiveskipuna, joka on miespotilailla varsin tavallinen oire. (11) Retrospektiivisessä hollantilaisutkimuksessa hydroseeleä esiintyi diagnoosihetkellä 29%:lla ja kiveskipua 46%:lla miespotilaista (19).

#### 2.1.4 Valtimokomplikaatiot

Valtimoiden seinämärakenne on laskimoita vahvempi, mutta myös niiden puristuminen massan seurauksena on mahdollista. Valtimoiden kompressio on kuitenkin selvästi laskimoiden, lymfasuonten ja virtsateiden kompressiota harvinaisempaa. (9)

Munuaisvaltimoiden kompressio johtaa munuaisperfuusion heikkenemiseen. Tämä lisää reniini- angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän aktiivisuutta, joka puolestaan johtaa hankalahoitoiseen verenpainetautiin. (9) Retrospektiivisessä hollantilaisutkimuksessa hypertensiota sairasti diagnoosihetkellä 57% RPF- potilaista (n=53) (19).

Alaraajaklaudikaatio on oire, joka syntyy alaraajoihin vievien suurten valtimoiden kompressiosta. Retrospektiivisessä hollantilaisutkimuksessa (19) tästä oireesta kärsi 11% RPF-potilaista (n=53), mutta retrospektiivisessä yhdysvaltalaisutkimuksessa (20) kyseinen oire kuvattiin selvästi harvinaisemmaksi (2%, n=183).

Muita harvinaisia RPF:n valtimokomplikaatioita ovat suolilievealtimon ja aortan kaaresta lähtevien valtimorunkojen kompressio. Suolilievealtimo-obstruktio voi aiheuttaa iskemiaa suoliston alueelle, mistä seuraa vatsan alueen kovat kivut. Torakaaliaortan ja aortan kaaresta lähtevien valtimoiden obstruktio voi puolestaan aiheuttaa yläraajaklaudikaatiota tai kurkunpäähermon paralyysin. (11)

#### 2.2 Diagnostiikka

Retroperitoneaalifibroosi on haastava diagnoosi hoitavalle lääkärille johtuen sen moninaisista ja epäspesifisistä oireista. Diagnoosin jäljille päästään useimmiten selvitellessä

virtsanjohtimen obstruktion tai laskimoiden vajaatoiminnan syytä. Diagnoosin kulmakivenä on kuvantaminen, jolla voidaan nähdä taudille tyypilliset leesiot. Laboratoriotestit eivät riitä taudin diagnosointiin, mutta niitä voidaan käyttää diagnoosin tukena. Spesifiseen diagnoosiin pääsyyn tarvitaan kudospala ja sen histologinen tutkimus. (6)

### 2.2.1 Ultraäänitutkimus

Ultraääni (UÄ)-tutkimus on halpa ja nopea non-invasiivinen tutkimus, jota käytetään ensilinjan tutkimuksena selittämättömän munuaisten vajaatoiminnan syyn selvittämiseksi. UÄ-tutkimuksen avulla nähdään hydronefroosi, mikäli kyseessä on virtsatieobstruktio (11). Hydronefroosin havaitseminen voi UÄ- tutkimuksella olla kuitenkin haasteellista, varsinkin jos hydronefroosi on lieväasteinen. UÄ-tutkimuksella pystytään näkemään myös fibroottista massaa vatsa-aortan ympärillä, jolloin esimerkiksi sen koosta saadaan karkea arvio. Fibroottinen massa on ultraäänessä vähäkaikuista tai kaiutonta eli näkyy tummana. (8)

UÄ-tutkimuksen spesifisyys sidekudosmassan laadun arvioimiseksi on rajallinen (8). Lisäksi potilaan lihavuus, suolikaasut tai luustorakenteet voivat rajoittaa fibroottisen massan näkyvyyttä (11).

### 2.2.2 Tietokonetomografia

Tietokonetomografia (TT) voidaan tehdä varjoainetehosteisena tai ilman. Ilman varjoainetta tehdyssä TT-kuvauksessa RPF:n vaimenemisprofiili on retroperitoneumissa sijaitsevaa psoaslihasta vastaava. Tiheydestä kertova HU-luku (Hounsfield unit) on tavallisesti 1-25. (7) Sidekudosmassa näkyy tavallisimmin homogeenisenä läiskänä, joka sijaitsee anterolateraalaisesti vatsa-aortasta mahdollisesti ympäröiden molempia lonkkavaltimoita. Muita tavallisia löydöksiä ovat virtsanjohtimien mediaalinen siirtyminen, hydronefroosi ja alaonttolaskimoiden puristus. Sidekudosmassan viereisten imusolmukkeiden suurenemista tavataan noin joka neljännellä potilaalla. (11)

TT- kuvauksessa tavallisesti käytettävä jodipitoinen varjoaine on vasta-aiheinen munuaisten vajaatoiminnassa. Siksi sitä käytettäessä on muistettava huomioida potilaan munuaisfunktio ja huolehtia riittävästä nesteytyksestä. Tarvittaessa tulee harkita vaihtoehtoisia kuvantamismenetelmiä kuten magneettikuvausta. Kontrastiaineen aikaansaama tehostus sidekudosmassassa riippuu massan inflammatorisesta aktiivisuudesta. Diagnoosivaiheessa sairaus on tavallisesti aktiivisessa vaiheessa, joten tehostumista tapahtuu enemmän. Myöhemmin suoritettavissa kontrollikuvauksissa tulehdus sidekudosmassassa on voitu saada lääkehoidolla vähäisemmäksi, jolloin tehostumista ei tapahdu välttämättä enää lainkaan. (7)



### 2.2.3 Magneettikuvaus

Magneettikuvausta (MK) pidetään yleisesti samanarvoisena RPF:n diagnostisena kuvantamistutkimuksena kuin TT- kuvausta. MK sopii kuitenkin paremmin munuaisten vajaatoimintapotilaille, koska se voidaan tehdä ilman kontrastiainetta ja siitä huolimatta päästään parempaan kudoserotuskykyyn kuin TT- kuvauksella. MK:n tehosteaineena on gadoliniumtehoste, jota käytettäessä suositellaan niin ikään huomioimaan potilaan munuaisfunktio, joskaan gadolinium kuvantamisessa käytettävillä annoksilla ei ole varsinaisesti nefrotoksinen. (11)

Magneettikuvissa T1- painotuksella sidekudossmassa on matalaintensiivistä. Varjoaineella tehostetussa T1- kuvassa tulehduksellisesti aktiivinen massa tehostuu rauhallista fibroottista massaa enemmän. T2- painotuksella massan intensiteetti korreloi tulehdukselliseen aktiivisuuteen. Sidekudossmassan pahanlaatuisuuden ja aktiivisuuden arviointiin voidaan käyttää myös diffuusiokuvausta (DWI). Diffuusiokuvauksessa kroonisen benignin RPF:n aiheuttamat muutokset tehostuvat vähemmän kuin malignin prosessin aikaansaamat RPF:n kaltaiset muutokset. Tätä voidaan käyttää apuna tautien erotusdiagnostiikassa. (6)

TT:llä ja MK:lla voidaan toisaalta todeta myös maligniin prosessiin viittaavia löydöksiä. Massan vaihteleva ja epähomogeeninen intensiteetti sekä epätyypillinen sijainti esimerkiksi munuaisvaltimoiden yläpuolella ovat esimerkkejä näistä löydöksistä. (9) Lisäksi maligniteetin pohjalta syntynyt massa voi saada aikaan psoas- lihaksen siirtymän tai tuhota luisia retroperitoneumin rakenteita (11).

### 2.2.4 Isotooppikuvaus

Retroperitoneaalifibroosin diagnostiikassa 18F-FDG-PET- kuvausta voidaan käyttää täydentävänä tutkimuksena TT:n ja MK:n lisäksi. Käytettävä radionuklidi on fluorin 18F- isotooppi, jonka ligandi on fluorodeoksiglukoosi (FDG). 18F-FDG hakeutuu hanakasti inflammatorisesti aktiiviseen kohtaan, ja näin ollen myös RPF:n sidekudossmassaan sen tulehduksellisessa vaiheessa.

18F-FDG-PET:n avulla voidaan kuvata potilaan keho lähes kokonaan, jolloin saadaan käsitys massan levinneisyydestä sekä sen fysiologisesta aktiivisuudesta. Siten pystytään havaitsemaan myös retroperitoneumin ulkopuoliset muutokset, joita tavataan erityisesti IgG4-RPF- potilailla. Torakaaliaortan tulehdus on esimerkki tällaisesta retroperitoneumin ulkopuolisesta leesiosta. (7)

RPF:n diagnosoinnissa 18F- FDG-PET- kuvaus ei kuitenkaan yksinään riitä, sillä virhelähteitä on paljon. Monissa muissakin tilanteissa, kuten maligniteettien ja infektiotilosten sekä inflammaatiotilojen ollessa kyseessä, 18F-FDG hakeutuu hanakasti kyseisiin kohtiin. Näin ollen 18F-FDG-PET ei ole RPF:lle spesifi tutkimus (9).

### 2.2.5 Biopsia

Retroperitonealisesta massasta voidaan ottaa biopsia avoimen tai laparoskooppisen toimenpiteen yhteydessä tai TT-ohjatusti karkeaneulalla (11). Biopsian rooli diagnostiikassa on kuitenkin kiistanalainen. Toisaalta koepalan otto on ainoa tapa päästä varmaan RPF:n diagnoosiin ja sen avulla voidaan sulkea pois maligniteetin mahdollisuus sairauden taustalla. Biopsian ottamiseen liittyy kuitenkin aina riskejä. Usein päädytäänkin pidättäytymään koepalan otosta, mikäli kuvantamistutkimusten löydökset ovat tyypillisiä ja viittaavat RPF:iin. (7) Biopsiavarmistettujen tapausten määrä vaihteli suuresti neljässä retrospektiivisessä tutkimuksessa ollen 24-77% (9).

Biopsian ottoa suositellaan tietyissä skenaarioissa. Mikäli massa sijaitsee IRPF:lle epätyypillisessä kohdassa tai mikäli laboratorio-, kuvantamis- ja kliiniset löydökset viittaavat taudin taustalla olevaan infektiin tai maligniteettiin, on biopsiaan eteneminen suositeltavaa. Lisäksi mikäli tautia ei saada hoidolla remissioon on suositeltavaa ottaa koepala diagnoosin varmistamiseksi. (7) Luonnollisesti biopsian otto virtsanjohdinten tai IVC:n dekompressioleikkauksen yhteydessä on suositeltavaa (7, 11).

### 2.2.6 Laboratoriokokeet

Retroperitoneaalifibroosin aiheuttamat muutokset laboratorioarvoissa vaihtelevat sen muodon ja manifestaatioiden perusteella. Mikään epänormaali laboratorioarvo ei ole spesifi RPF:lle (7).

RPF:n patofysiologiassa kroonisella tulehduksella on suuri merkitys. Tavallisesti tauti aiheuttaaakin tulehdusmarkkereiden, kuten seerumin C-reaktiivisen proteiinin ja laskon nousua. Neljässä suuressa retrospektiivisessä tutkimuksessa lasko oli RPF-potilailla diagnoosihetkellä viitealueen yläpuolella 53-85%:ssa tapauksista. S-CRP todettiin olevan koholla samoissa tutkimuksissa 47-78%:lla potilaista. (9)

Jos potilaalla on diagnoosihetkellä munuaisten vajaatoimintaa virtsatieobstruktion seurauksena, seerumin kreatiniini- ja ureapitoisuudet ovat koholla (7). Sekä urea- että kreatiniinitasoihin vaikuttavat myös lihassmassa, ruokavalio ja virtsatieobstruktion kesto.

Hollantilaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa 64%:lla RPF-potilaista todettiin diagnoosihetkellä normosyyttinen anemia. Naispotilaiden hemoglobiiniarvot olivat miespotilaita matalammat. (19) Anemia voi olla seurausta munuaisten vajaatoiminnasta tai kroonisesta tulehdustilasta (11).

RPF on autoimmuunitauteihin liittyvä sairaus. Yleisin samaan aikaan ilmaantuva muu autoimmuunitauti on autoimmuunityreoidiitti (11). IRPF:n ja autoimmuunityreoidiitin yhteyttä selvittäneen tutkimuksen mukaan tyreoidaaperoksidaasivasta-aineet olivat IRPF-potilailla kontrolliryhmää useammin positiiviset ( $p < 0.03$ ) (21). IRPF-potilailla voi olla muitakin autoimmuunitauteihin liittyviä laboratorioarvoja koholla. Tumavasta-aineet ovat koholla peräti

60%:lla IRPF-potilaista (11). Lisäksi sileälihasvasta-aineet, reumafaktori ja ANCA- vasta-aineet voivat olla koholla (6).

SRPF voi syntyä maligniteetin pohjalta. Näin ollen potilaan ikä huomioiden laboratorioarvoista kannattaa seulontamielessä tutkia tarpeellinen määrä erilaisia syöpämerkkiaineita. (6)

### 2.3 Erotusdiagnostiikka

Retroperitoneaalifibroosin erotusdiagnostiikkaan kuuluvat muut virtsanjohdinten obstruktiota aiheuttavat tilat sekä kaikki retroperitoneaalista massan kasvua aiheuttavat tilat. Erityisesti maligniteettien poissulkeminen diagnoosivaiheessa on tärkeää potilaan ennusteen kannalta. Lisäksi harvinainen Erdheim- Chesterin sairaus, josta kerrotaan myöhemmin, neuvotaan ottamaan huomioon erotusdiagnostisena vaihtoehtona.

Nefrolitiaasi eli virtsatiekivitauti on yleinen ja oirekuvaltaan RPF:a muistuttava tautitila. Siihen voi liittyä hydronefroosi ja munuaisfunktion heikentyminen. Virtsatiekivien poissulkeminen tehdään tavallisimmin TT- kuvauksen avulla. Koliikkimainen kipu on nefrolitiaasin tyypioire. Myös virtsaputken obstruktio esimerkiksi prostatahyperplasian vuoksi voi olla munuaisfunktion heikentymisen taustalla. (11)

Jos kuvantamistutkimuksilla nähdään retroperitoneumissa massaa, tulee sen etiologia aina selvittää. IRPF on poissulkudiagnoosi, jossa massan muut syyt on poissuljettu. Massan erotusdiagnostiikkaan kuuluvat kaikki edellä mainitut benignit ja malignit prosessit, jotka saattavat aiheuttaa SRPF:n. Primaareja maligneja tauteja ovat muun muassa lymfoomat, itusolutuumorit ja sarkoomat. (11) Lymfoomaepäilyn herättää erityisesti massan sijainti L4-nikaman yläpuolella (7). Rinta-, eturauhas- ja paksusuolisyöpä voivat metastasoida retroperitoneumiin. Benignejä kasvaimia ovat inflammatorinen pseudotuumori ja desmoidituumoreihin luokiteltava retroperitoneaalinen fibromatoosi. Infektiot, kuten aktinomykoosi, voivat myös olla massan kasvun taustalla. (11) SRPF:n syytä on käsitelty tarkemmin kappaleessa 1.6. Tarvittaessa massan etiologian selvittämiseksi on edettävä biopsiaan kuten edellä on mainittu.

Retroperitoneaalinen Erdheim-Chesterin sairaus (EC) on harvinainen RPF:n erotusdiagnostinen vaihtoehto. Tauti kuuluu histiosyyttisairauksiin ja siinä muodostuu histiosyyteistä ja makrofageista koostuvia granuloomia taudin affisioimalle alueelle. Tavallisimmin Erdheim- Chesterin sairaus affisioi luuta, mutta myös retroperitoneaalinen affisio on mahdollinen. (7) Fibroosin ollessa symmetristä ja perirenaalisella alueella, EC-tautia on syytä epäillä (11).

## 2.4 Hoito

Retroperitoneaalifibroosiin on olemassa useita eri hoitovaihtoehtoja. Hoidon tavoitteet ovat sairauden aiheuttamien komplikaatioiden, kuten massan aiheuttaman kompression helpottaminen, fibrotisoitumisen etenemisen esto ja lopulta taudin uusiutumisen estäminen. Hoitamattomana tauti voi esimerkiksi virtsatieobstruktion kautta johtaa krooniseen munuaisvaurioon ja siten loppuvaiheen munuaistautiin, jolloin tarvitaan dialyysihoitoa. Välttömästi diagnoosin jälkeen onkin arvioitava akuutin kirurgisen dekompressiohoidon tarve potilailla, joiden munuaistilanne vaikuttaa huolestuttavalta. Kirurgista hoitoa ei tehdä kaikille, vaan suuri osa potilaista pärjää alusta loppuun lääkehoidolla. IRPF:n lääkehoidon tavoitteena on alentaa fibroottisen massan tulehduksellista aktiviteettia ja siten estää sen kasvua. Lääkehoidon kulmakivenä ovat eri immunosuppressiiviset hoidot, erityisesti glukokortikoidit. SRPF:n hoitoon kuuluu puolestaan sen etiologisen tekijän hoito, sekä tarvittaessa akuuttia munuaisvauriota säästävä kirurginen dekompressiohoito.

### 2.4.1 Kirurginen hoito

Kirurginen hoito RPF-potilaalla tarkoittaa tavallisimmin retroperitoneaalisen massan aiheuttaman kompression poistamista virtsateistä. Toimenpide voidaan tehdä usealla eri tekniikalla. Toimenpiteen tarvetta arvioidaan yksilöllisesti kunkin potilaan kohdalla. (22)

Dekompressiohoito tulee tehdä potilaille, joilla todetaan akuutti munuaisten vajaatoiminta virtsatieobstruktion seurauksena. Tavallisimmin kyseessä on tällöin bilateraalin obstruktio. Lisäksi, jos ultraäänessä havaitaan vaikea-asteinen unilateraalinen obstruktio sekä hydronefroosi, dekompressiohoito tulisi tehdä, vaikka munuaisarvo olisi normaali, koska seurauksena on lopulta aina munuaisten vaurioituminen. Toisaalta potilaat, joilla on vain lievä unilateraalinen hydronefroosi, voidaan ohjata tiukkaan ultraääni- ja laboratorioseurantaan ja hoito aloittaa lääketerapialla. Näissä tapauksissa munuaisfunktion heikentyminen tai hydronefroosin jatkuminen ohjaavat päätöstä siirtyä kirurgiseen dekompressioon. (22)

Kirurgisessa interventiossa on aina omat komplikaatoriskinsä, minkä vuoksi sitä ei tule tehdä ilman varsinaista indikaatiota. Mahdollisia leikkauskomplikaatioita ovat muun muassa virtsanjohdinten repeäminen ja tromboembolismi. Lisäksi virtsanjohdinten kompressio voi uusiutua leikkauksen jälkeen. (22)

Kiinalaisessa 61:n RPF-potilaan retrospektiivisessä tutkimuksessa dekompressiohoitoa tarvitsi diagnoosivaiheessa 43 potilasta. Dekompressiohoito tehtiin joko endoskooppisesti tai avoimessa kirurgisessa toimenpiteessä. Kymmenen potilaan hoito aloitettiin pelkällä lääkehoidolla ja kaksi potilasta eteni diagnoosivaiheessa dialyysihoitoon. (23)

### *Endoskooppinen virtsatieobstruktion dekompressio*

Munuaisaltaan ja virtsarakon välinen ureter- stentti sekä ihon läpi asennettava munuaisallaskatetri eli nefrostooma ovat endoskooppisia dekompressiomenetelmiä (7). Molemmat menetelmät vähentävät munuaisaltaan painetta poistamalla sieltä virtsaa. Komplikaatioiden riski, kuten infektio, ovat samaa luokkaa molemmissa toimenpiteissä (22).

Virtsanjohtimen sisäinen endoureteraalinen stentti on tavallisimmin niin sanottu JJ- stentti (22). Sen läpi virtsa pääsee kulkemaan munuaisaltaasta virtsarakkoon, jolloin virtsa poistuu virtsaputkesta ulos. Stentti asennetaan kystoskopian yhteydessä ja se on usein hyvin siedetty (22). Lisäksi stentin laitton yhteydessä on mahdollista kuvata virtsateiden anatomia retrogradisella pyelografialla (7).

Perkutaanisen nefrostooman kautta virtsa valutetaan kehon ulkopuoliseen pussiin. Nefrostooman etu stenttiin verrattuna on, että sen asennus on toimenpiteenä varmempi ja onnistumistodennäköisyys on siten suurempi. Nefrostoomaa pidetään ensisijaisena valintana potilaille, joiden munuaistilanne on kriittinen. Tästä kertovat muun muassa elektrolyyttihäiriöt, kuten hyperkalemia, virtsanerityksen väheneminen rajusti, tai virtsanerityksen loppuminen. Näissä tilanteissa akuutti dialyysi tulee harkittavaksi ja nefrostoomalla on kiire. (7)

Endoskooppisen dekompressiohoidon jälkeen tulee seurata potilaan diureesia, munuaisfunktiota ja elektrolyyttiarvoja. Postobstruktiivinen diureesi on usein runsasta, mikä altistaa potilaan hypovolemialle, dehydraatiolle ja elektrolyyttihäiriöille. Nestehoidon tarvetta täytyy jatkuvasti arvioida. (7)

### *Avoin kirurginen virtsatieobstruktion dekompressio*

Avoimen kirurgisen toimenpiteen komplikaatoriskit ovat suuremmat endoskooppisiin menetelmiin verrattuna. Siksi toimenpide tehdään vain tietyissä skenaarioissa. Esimerkiksi jos nefrostooman ja ureterstentin asennuksessa kohdataan teknisiä ongelmia, jää avoleikkaus viimeiseksi vaihtoehdoksi. Toisaalta avoleikkauksen etuna on, että sen yhteydessä pystytään ottamaan biopsia. Siksi tapauksissa, joissa tauti ei reagoi lääkehoitoon tai herää epäily sairauden taustalla olevasta maligniteetista, voi avoleikkaus olla järkevin hoitovaihtoehto. Tällöin obstruktio virtsateistä saadaan poistetuksi ja biopsian avulla massan diagnoosi varmistetuksi. (7)

Kirurgisen toimenpiteen onnistumistodennäköisyys on hyvä, yli 90%. Toimenpide voidaan tehdä avoimesti, laparoskooppisesti tai robotiikan avulla. Kirurginen virtsateiden dekompressiohoito voidaan jakaa kolmeen osaan. Siihen sisältyy biopsian otto, ureterolyysi eli virtsanjohtimen vapauttaminen ympäröivästä massasta sekä metodi, jonka avulla pyritään estämään virtsanjohtimen komprimoituminen jatkossa. (24) Kyseisiä metodeja on useita.

Tavallisimmin virtsanjohdin kääritään vatsapaidan rasvakudokseen, joka toimii esteenä fibroottisen kudoksen komprimoivalle vaikutukselle jatkossa. Kyseinen omentaalinen rasvakerros auttaa myös virtsanjohtimen verisuonituksen palautumisessa. Vatsapaidan rasvakudoksen revaskularisaatiota aikaansaavan vaikutuksen vuoksi sitä pidetäänkin suositeltuna metodina virtsanjohdinten obstruktion uusiutumisen ehkäisyssä. (22)

On myös vaihtoehtoisia metodeja obstruktion uusimisen estämiseksi. Virtsanjohdinta voidaan siirtää retroperitoneaalitilasta vatsaonteloon kauemmaksi fibroottisesta massasta. Niin ikään on mahdollista siirtää virtsanjohtimia lateraalisesti kauemmaksi aortasta ja fibroottisesta massasta asettamalla samalla retroperitoneaalista rasvaa aortan ja virtsanjohdinten väliin esteeksi. (22)

Ensimmäisessä robotiikan avulla suoritettussa kirurgisessa ureterin dekompressiossa huomattiin paljon hyötyjä laparoskooppiseen ja avoimeen leikkaukseen verrattuna. Erityisesti kirurgi hyötyi menetelmän tarjoamasta paremmasta hallittavuudesta, kuvasta ja tarkkuudesta. (24)

#### 2.4.2 Lääkehoito

IRPF:n lääkehoito perustuu eri immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden käyttöön joko mono- tai yhdistelmäterapiana. Lääkehoidon tavoitteena on vähentää massan tulehduksellista aktiiviteettia, pienentää sen kokoa ja estää sidekudos massan kasvun uusiutumista jatkossa. Näiden tavoitteiden myötä potilaiden oireet, kuten kipu ja yleisoireet vähenevät, jolloin potilaiden elämänlaatu paranee.

IRPF:n lääkehoito aloitetaan induktioterapialla, jonka aikana tauti pyritään saamaan rauhalliseen vaiheeseen eli remissioon. Remissioon saadun taudin jatkohoito lääkkeillä on pääosin taudin uusiutumisen estämistä. Immunosuppressiivisen terapian kulmakivenä ovat steroidit, kuten prednisoloni, mutta vaihtoehtoisia lääketerapiamuotoja on olemassa potilaille, joille steroidit eivät sovi.

SRPF:n lääkehoito on taudin etiologian mukaista lääkehoitoa. Jos SRPF on lääkeaineen indusoima, on hoitona lopettaa aiheuttava lääkitys. Ilmeisesti lääkkeen aiheuttaman SRPF:n hoidossa potilas voisi lisäksi hyötyä steroidin käytöstä monoterapiana, erityisesti jos tauti on vaikeaoireinen (22).

#### *Steroidihoito monoterapiana*

Tavallisimmin IRPF:n lääkehoidossa tauti pyritään saamaan remissioon steroidi- eli glukokortikoidi- monoterapialla. Tätä kutsutaan myös remission indusoimiseksi eli induktioterapiaksi. Optimaalista lääkeannosta ja kuurin pituutta ei vielä tiedetä, minkä vuoksi hoidon kesto ja steroidiannos vaihtelevat merkittävästi eri tutkimusten välillä. Hoito on todella tehokas, sillä yli 80% potilaista saavuttaa remission glukokortikoidimonoterapialla (7).

Tällä hetkellä asiantuntijakonsensuksen mukaan suositeltu terapia on glukokortikoidin annostelu 1mg/kg/pv noin neljän viikon ajan (maksimiannos 80mg/pv) (7, 22). Massan regressiota eli pienentymistä seurataan. Jos tauti reagoi neljän viikon aikana hoidolle, voidaan glukokortikoidiannosta lähteä asteittain laskemaan niin, että muutaman kuukauden aikana annos tiputetaan tasolle 10mg/pv. Tällä tasolla hoitoa jatketaan vielä 6-18 kuukautta taudin uusiutumisen estämiseksi, ja sen jälkeen annos puretaan asteittain pois. (7, 9, 22) Toinen yleisesti käytetty terapiamuoto on annostella glukokortikoidia aluksi 60mg/pv kahden kuukauden ajan, jonka jälkeen annos lasketaan tasolle 5mg/pv ja jatketaan kahden vuoden ajan (7, 22). Muitakin glukokortikoidilla toteutettuja terapiamuotoja on tutkittu.

### *Tamoksifeeni- monoterapia*

Tamoksifeeni on antiestrogeeni, jota on aiemmin käytetty muun muassa desmoidikasvainten hoidossa. Desmoidikasvaimia ja IRPF:a yhdistävät fibroblastien raju proliferaatio. Tamoksifeeni on vaihtoehtoinen lääketerapiamuoto niille potilasryhmille, joille glukokortikoidit ovat kontraindisoituja. Heitä ovat muun muassa vaikeahoitoista diabetesta sairastavat potilaat sekä potilaat, jotka eivät siedä glukokortikoideja niiden moninaisten haittavaikutusten vuoksi. (22)

Eräässä tutkimuksessa 31 IRPF- potilasta saivat tamoksifeenia monoterapiana steroidin sijasta. Tutkimuksessa seurattiin massan regressiota magneettikuvauksella, laboratorioarvoja, sivuvaikutuksia ja potilaiden lukumäärää, joilta voitiin poistaa ureterstentti. Tamoksifeeni annosteltiin 20mg kahdesti päivässä ja hoidon kesto oli keskimäärin 13 kuukautta. Radiologista massan regressiota nähtiin 71%:lla kyseisistä potilaista. Merkittäviä haittavaikutuksia, jotka johtivat hoidon keskeyttämiseen, tavattiin 22%:lla potilaista. Suurin osa potilaista sietä hoitoa hyvin. (25)

Massan regression saavuttamiseksi tamoksifeeni monoterapiana vaikuttaisi olevan steroidimonoterapiaa huonompi. Lisäksi taudin relapsiriski tamoksifeenia käytettäessä on steroidiin verrattuna suurempi. Potilaille, joille glukokortikoidia ei voida käyttää, on tamoksifeeni kuitenkin vartenotettava vaihtehto. (22, 25)

### *Vaihtoehtoiset induktioterapiamuodot*

Vaikka glukokortikoidi- monoterapia on eniten käytetty IRPF:n lääketerapiamuoto remission indusoimisessa, on tutkittu erilaisia yhdistelmäterapioida, joissa glukokortikoidin lisäksi potilas on saanut jotain toista immunosuppressiivista lääkitystä. Näitä lääkkeitä ovat muun muassa mykofenolaattimofetiili ja kolkisiini. Molemmista lääkkeitä yhdistelmäterapiassa on saatu positiivista näyttöä. Yhdistelmäterapiassa glukokortikoidin kumulatiivinen annos on pienempi, jolloin terapiamuoto sopii myös potilaille, joille glukokortikoidin käyttö on relatiivinen

indikaatio. Yhdistelmäterapian tehosta induktioterapiana verrattuna steroidi- monoterapiaan ei ole näyttöä. (22)

### *Biologiset lääkkeet*

Biologisia lääkkeitä IRPF:n hoidossa on tutkittu B-soludepleetiota aiheuttavaa rituksimabia sekä interleukiini-6-vasta-ainetta tosilitsumabia. Jälkimmäisen kohdalla tutkimusnäyttö on toistaiseksi kuitenkin vähäistä. Rituksimabi on eniten tutkittu biologinen lääke IRPF:n hoidossa. Tällä hetkellä sen käyttö tulee yleensä kyseeseen, mikäli muilla lääkkeillä (steroidi, tamoksifeeni, muut immunosuppressiota aikaansaavat lääkkeet) ei olla saatu vastetta tautiin tai ne ovat olleet vasta-aiheisia. Mikäli rituksimabin avulla tautia ei saada remissioon, kannattaa kokeilla tosilitsumabia. (22)

Eräässä yhdysvaltalaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa 26 potilasta jaettiin kahteen ryhmään. 7 potilasta sai hoidoksi rituksimabi- steroidi- yhdistelmähoitoa ja 19 potilasta rituksimabia monoterapiana. Kymmenellä potilaalla oli taustalla epäonnistunut steroidimonoterapiahoito. Hoitovasteet olivat yhtä hyviä rituksimabia monoterapiana saaneilla ja rituksimabi – steroidi- yhdistelmäterapiaa saaneilla potilailla. Pelkästään rituksimabilla hoidetuista potilaista 12% saivat kuitenkin vakavan infektion. (26)

### *Glukokortikoidille resistentti tauti*

Lääkehoidon tehoa seurataan tarkasti. Ensimmäisen kuukauden steroidihoidon jälkeen tulisi jo näkyä radiologista massan regressiota, jolloin glukokortikoidiannosta päästään laskemaan. Jos parannusta ei kuitenkaan ole tapahtunut, täytyy klinikon pohtia diagnoosin oikeellisuutta ja tarvittaessa varmistaa se radiologisilla kuvauksilla ja biopsialla. Toinen mahdollisuus on, että tauti on glukokortikoideille resistentti. (7)

Jos diagnoosi IRPF:sta on oikea, steroidia monoterapiana jatketaan tavallisesti vielä toinen kuukausi, minkä jälkeen TT tai MK toistetaan, jotta tiedetään reagoiko massa hoidolle. Jos tauti ei toisen hoitokuukauden jälkeen reagoi hoitoon, on hoitoon liitettävä muita immunosuppressiivisia lääkkeitä, jottei potilaan saama kumulatiivinen glukokortikoidiannos nousisi liian suureksi. Tätä glukokortikoidille resistentin IRPF:n yhdistelmähoitoa kutsutaan toisen linjan terapiaksi. (22) Sen toteuttamiseksi IRPF:n lääkehoidossa on tutkittu muun muassa metotreksaattia, siklosporiinia, atsatiopriinia, mykofenolaattimofetiilia ja syklofosfamidia (7).

Edellä mainittujen immunosuppressiivisten lääkkeiden tehosta toisiinsa nähden ei ole suoraa näyttöä. Yleisesti metotreksaattia pidetään varteenotettavana vaihtoehtona johtuen sen laajasta käytöstä muissa autoimmuunitaudeissa steroidia säästävänä lääkkeenä. Metotreksaatti on toisaalta munuaistoksinen ja näin ollen kontraindisoitu vakavassa munuaisten



vajaatoiminnassa. Näille potilaille ensisijainen vaihtoehto voisi olla mykofenolaattimofetiili. (22)

### *Uusiutuneen taudin lääkehoito*

IRPF on herkästi uusiutuva eli relapoituva sairaus. Induktioterapian jälkeen steroidin asteittaisen laskun yhteydessä on raportoitu jopa 50% taudin uusiutumisariski (7). Uusiutuneeseen tautiin on hyödyllistä liittää toinen immunosuppressiivinen lääke, jottei glukokortikoidin kumulatiivinen annos nouse liian suureksi hoidon pitkittyessä. Immunosuppressiivinen lääke toimii terapiassa steroidia säästävänä lääkeaineena. Eräässä tutkimuksessa tutkittiin 12 kuukauden metotreksaatti- prednisoni- yhdistelmäterapian tehoa uusiutuneeseen tautimuotoon. Tutkimus sisälsi 16 relapsin saanutta potilasta. 12 kuukauden kohdalla 11 potilasta saavutti lääkeyhdistelmällä remission, ja hoidon sivuvaikutukset olivat pieniä. Remission saavuttaneista potilaista 7 jatkoi terapiaa ja 4 lopetti terapian 12 kuukauden kohdalla. Terapian lopettaneet olivat tilastollisesti merkitsevästi alttiimpia saamaan relapsin jatkossa ( $p < 0.005$ ). (27)

## 3 RETROPERITONEAALIFIBROOSIN TAUDINKULUN SEURANTA JA ENNUSTE

### 3.1 Seuranta

Retroperitoneaalifibroosin uusiutumistodennäköisyydeksi on arvioitu jopa 72%, joten sitä voidaan pitää kroonisesti herkästi relapoituvana sairautena (9). Kuten aiemmin todettiin, relapsitodennäköisyys on erityisen suuri etenkin induktioterapian jälkeisen steroidihoidon asteittaisen laskun yhteydessä, jolloin peräti 50% potilaista saavat relapsin (7). Hoitojen aloittamisen jälkeen onkin ensiarvoisen tärkeää järjestää potilaalle aktiivinen seuranta, jotta taudin uusiutuminen havaittaisiin nopeasti. Näin pystytään nopeasti aloittamaan lääkehoidon tehostus ja potilaiden tauti saadaan takaisin remissioon.

#### 3.1.1 Laboratorio- ja kuvantamistutkimukset seurannassa

Diagnoosin ja akuutin vaiheen mahdollisen kirurgisen ja lääkehoidon aloittamisen jälkeen ensimmäinen RPF- potilaan kontrolli tulisi tehdä noin neljän viikon kuluttua. Tällöin tulisi kontrolloida kliinisten oireiden, kuten kivun ja virtsatieobstruktion määrä, radiologinen massan kehitys ja laboratorioarvot. Potilaan oireista saadaan tietoa anamneesilla. Radiologinen

kontrollikuva tarkoittaa tavallisimmin joko TT- tai magneettikuvausta. Lisäksi munuaisten ultraäänitutkimus on hyödyllinen tutkimus, sillä sen avulla voidaan poissulkea hydronefroosi. Laboratorioarvoista tärkeimpiä kontrolloitavia parametreja ovat tulehdusarvot (lasko, S-CRP) ja munuaisarvot (S-Krea, S-Urea). (7)

Jos potilaan tauti ei ensimmäisen kuukauden aikana ole reagoinut hoitoon, seuraava kontrolli tulee järjestää noin kuukauden päähän (22). Jos hoito kuitenkin etenee odotetulla tavalla, kontrolleja on jatkettava 2-3 kuukauden välein. Tällöin käydään läpi lääkitykseen liittyvät asiat, laboratorioarvot ja potilaan oirekuva. Myös radiologisia kontrolleja suositellaan jatkettavaksi 3 kuukauden välein lääkityksen lopettamiseen saakka. (7)

Kun potilaan lääkitys lopetetaan, seuranta kevennetään. TT- tai MK- kontrolli suositellaan tehtäväksi 6 kuukauden välein ensimmäisen vuoden ajan, minkä jälkeen kontrolleja voi harventaa 1-2 vuoden välein tehtäväksi. Laboratoriotutkimuksia kannattaa kontrolloida lääkityksen lopettamisen jälkeen 2-3 kuukauden välein ensimmäisen vuoden ajan. Mikäli kaikki vaikuttaa hyvältä, laboratoriokontrolleja voidaan tämän jälkeen jatkaa 6-12 kuukauden välein. Tarvittaessa laboratoriokontrollien yhteydessä voidaan tehdä munuaisten ultraäänitutkimus hydronefroosin poissulkemiseksi. (7)

RPF:ssa relapseja on kuvattu jopa kymmeneen vuoteen asti remission saavuttamisesta (22). Siksi potilaan taudin seuranta tulee jatkua potilaan koko loppuelämän ajan (7). Täyttä fibroottisen massan häviämistä eli massan resoluutiota ei välttämättä seurannassa havaita, mikä ei kuitenkaan kerro hoidon epäonnistumisesta. Jäljelle jääneen massan metabolista aktiivisuutta voidaan tutkia isotooppikuvantamisen menetelmillä, kuten 18F-FDG-PET- kuvauksella. (22)

### 3.1.2 Isotooppikuvaus (FDG-PET) seurannassa

18F-FDG-PET-kuvauksen roolia mahdollisena RPF:n diagnoosia täydentävänä kuvantamistutkimuksena on käsitelty aiemmin kappaleessa 2.2.4. PET- kuvaus perustuu 18F-FDG:n aviditeettiin eli sitoutumishaluun inflammatorisesti aktiiviseen massaan. Siten kuvauksessa saadaan mitatuksi eri arvoja massan metaboliselle ja inflammatoriselle aktiivisuudelle diagnosihetkellä. Toisaalta kuvausta voidaan soveltaa samalla idealla myös sairauden seurannassa mittaamalla massan inflammatorista aktiivisuutta ja sen reagoitua lääkehoitoon (11).

FDG:n absorptio määräästä fibroosimassaan kertoo kuvauksessa 18F-FDG-uptake, ja sen yksikkö on SUVmax (maximum standar uptake values). Absorption määrää kuvataan tutkimuksissa usein joko negatiiviseksi, matala-asteiseksi tai korkea-asteiseksi. 18F-FDG-uptake on relevantein parametri mitattaessa fibroosimassan inflammatorista aktiivisuutta. (11)

18F-FDG-PET-kuvauksen roolia taudin inflammatorisen kehityksen seurannassa on tutkittu. Tällä hetkellä tätä seurataan tulehdusmarkkerien ja radiologisesti massan koon seurannalla.

18F-FDG-PET- kuvauksen tarkkuutta aktiivisen ja inaktiivisen taudin tunnistamisessa tutkittiin eräässä 22 potilasta sisältäneessä tutkimuksessa. Tutkimuksessa 18F-FDG-PET-kuvantaminen erotteli 94%:n onnistumistodennäköisyydellä aktiivisen taudin inaktiivisesta. Lisäksi tilastollisesti merkitsevä yhteys löydettiin potilaiden tulehdusarvojen S-CRP- ja B-lasko- arvojen laskun sekä 18F-FDG:n absorptiota kuvaavan SUVmax- arvon laskun välillä. 18F-FDG-PET-kuvausta voisi tutkimuksen mukaan käyttää vaihtoehtoisena kuvantamismetodina taudin vaiheen arvioinnissa. (28)

18F-FDG-PET- kuvauksella pystytään mahdollisesti tunnistamaan potilaat, joiden relapsitodennäköisyys on suuri, jolloin sen käyttö sairauden seurannassa olisi perusteltua. Erään 23 IRPF- potilasta sisältävän tutkimuksen mukaan induktioterapian (1 kuukausi) jälkeen mitatun fibroosimassan korkea-asteinen FDG-uptake oli mahdollisesti itsenäinen sairauden relapsiriskiä lisäävä tekijä, joskin yhteyttä ei todettu tilastollisesti merkitseväksi. Tutkimus suositteli 18F-FDG-PET-kuvauksen käyttöä relapsiriskipotilaiden tunnistamisessa ja seurannassa. (29)

## 3.2 Ennuste

### 3.2.1 Yleinen ennuste

Retroperitoneaalifibroosin hoitotulokset ovat hyviä. IRPF:n kuolleisuus oli kahden suuren tutkimuksen perusteella 3.3-7.3% 48-61 kuukauden seurannassa (9). SRPF:n kuolleisuus on oletetusti suurempi tapauksissa, joissa sairauden taustalla on maligniteetti, ja nämä potilaat oli edellä mainitusta elinajanodotetutkimuksesta poistettu.

Tavallisesti potilaiden oireet, kuten keskivartalon alueen kivut, helpottavat jo muutaman päivän kuluttua lääkehoidon aloituksesta. Massan regressiota tapahtuu kuitenkin vasta viikkojen kuluttua, minkä vuoksi ensimmäinen seurantakuva otetaan vasta kuukauden päästä. Joillakin potilailla saavutetaan täydellinen massan resoluutio retroperitoneumista, mutta toisille saattaa jäädä residuaalimassaa hoitojen lopettamisen jälkeenkin. Tämä ei ole kuitenkaan merkki hoidon epäonnistumisesta. (22)

Virtsatieobstruktion hoitomenetelmät ovat tehokkaita, jonka vuoksi dialyysihoitoon ajautuminen on harvinaista. Eriasteista munuaisten vajaatoimintaa jää kuitenkin suurelle osalle potilaista. (9) Munuaisten toimintakyvyn palautumiseen vaikuttaa virtsatieobstruktion kesto ennen hoitoon hakeutumista, jolloin munuaiset ovat saattaneet kärsiä diagnoosihetkellä jo palautumattomia vaurioita. Aikainen hoitoon hakeutuminen on siis munuaistilanteen kannalta tärkeää ja ennustetta parantavaa. (22)

### 3.2.2 Isotooppikuvauksen ja laboratorioarvojen vaikutus ennusteeseen

RPF:n hoidon kesto on yksilöllistä ja voi vaihdella puolesta vuodesta useisiin vuosiin. Hoidon keston vaikuttavista tekijöistä merkittävimmät ovat fibroottisen massan määrä ja sen vaste hoidolle. Suurin osa potilaista saa hyvän vasteen steroidimonoterapialla, mutta taudista tunnetaan steroidihoidolle resistenttiä muotoa. Tässä muodossa sidekudosmassassa dominoi fibroottinen komponentti inflammatoriseen komponenttiin verrattuna. (22)

18F-FDG-PET- kuvausta voidaan käyttää paitsi sairauden diagnosoinnin ja seurannan, mutta myös ennusteen arvioinnin apuna. Ne potilaat, joiden 18F-FDG-uptake fibroosimassaan oli korkea, saivat hyvän vasteen immunosuppressiiviselle hoidolle (11). Toisaalta eräässä 10 IRPF-potilasta sisältäneessä tutkimuksessa korkea-asteinen 18F-FDG-uptake:n SUVmax arvo ennusti todennäköisyyttä kärsiä kivuista vielä 6 kuukautta hoidon aloituksesta ( $p < 0.01$ ) (30).

Diagnoosihetkellä koholla olevien tulehdusmarkkereiden on huomattu ennustavan oireisempaa tautia (9). Eräässä retrospektiivisessä 37 IRPF- potilasta sisältäneessä tutkimuksessa huomattiin, että S-CRP ja B-Lasko korreloivat jonkin verran potilaan parempaan vasteeseen glukokortikoidihoidolle, mutta tämä yhteys ei ollut tilastollisesti merkitsevä (31).

## 4 POTILASTAPAUS

Potilas on 45- vuotias erittäin obeesi ( $BMI > 40$ ) monisairas mies. Hänellä on todettu huonontunut sokerinsieto, hyperkolesterolemia ja verenpainetauti, jonka seurauksena hänelle on ilmeisesti kehittynyt dilatoiva kardiomyopatia. Lisäksi hänellä on epäily keuhkohtaumataudista pitkäaikaiseen tupakointiin liittyen. Alkoholin käyttö on ollut runsasta.

Syyskuun puolivälissä 2019 potilas saapui sairaalan päivystyspoliklinikalle kovan oikeanpuoleisen alavatsakivun vuoksi. Noin viikon ajan edeltävästi hänellä oli ollut flunssaa ja kuumeilua. Hän ei ollut oksennellut eikä suolen toiminnassa ollut tapahtunut muutoksia. Hänelle ei ollut taustalla aiempia vatsan alueen leikkauksia. Kliinisessä tutkimuksessa tuli esille McBurneyn pisteen palpaatioarkuus ja vatsanpeitteensä olivat kauttaaltaan kovat. Laboratoriokokeissa tulehdusarvot olivat koholla; P-CRP oli 74 mg/l ja fB-Leuk 12.1 E9/l. Lisäksi P-Krea oli selvästi koholla, lukema 278  $\mu\text{mol/l}$ . Potilaalle tehtiin seuraavaksi vatsan alueen tietokonetomografia (TT) natiivina, eli ilman varjoainetta potilaan koholla olevan munuaisarvon vuoksi. TT:ssa todettiin appendisiittilöydösten sijasta munuaistasolla vatsa-aortan ympärillä noin 15cm matkalla ödeemistä ja epätarkkarajaista massaa. Virtsanjohdinten keskiosat eivät tulleet kuvauksessa näkyviin ja munuaisaltaat olivat prominentit sopien ureter-obstruktioon. Löydösten perusteella kyseessä ajateltiin olevan joko aortiitti, retroperitoneaalifibroosi tai lymfooma. Potilas otettiin sairaalan sisätautien vuodeosastolle ja sieltä käsin potilaalle tehtiin jatkossa vatsan magneettikuvaus (MK).

MK:ssa todettiin vastaavanlaiset löydökset kuin oli todettu TT-tutkimuksessa; kranio-kaudaalisuunnassa nähtiin noin 14cm:n pituinen para-aortaalin massa, joka ulottui hieman aortan bifurkaation alapuolelle parailiakaalialueelle. Massa oli T1 sarjassa samaa tiheysluokkaa kuin lihakset. Aortta ja iliakasuonet kuvautuivat normaalilevyisinä, mutta alaonttolaskimo oli paikoin painunut. Lisäksi todettiin molemminpuoleinen hydronefroosi massan aiheuttaman, molempiin virtsanjohtimiin kohdistuneen kompression seurauksena. Massan tyyppillisen sijainnin vuoksi potilaalla ajateltiin olevan retroperitoneaalifibroosi.

Osastolla potilaan munuaisarvo jatkoi nousuaan ollen korkeimmillaan 477 umol/l. Tällöin potilaalle asetettiin ureterstentit molempiin virtsanjohtimiin, minkä seurauksena P-Krea laski nopeasti.

Kuvantamistutkimusten jälkeen potilaalle diagnosoitiin retroperitoneaalifibroosi, jonka jälkeen aloitettiin taudin etiologiset tutkimukset. Infektioiden ja maligniteettien mahdollisuuden sulkemiseksi pois, sekä retroperitoneumin ulkopuolisten leesioden jatkoselvittelyä tehtiin koko vartalon 18F-FDG-PET-TT- kuvaus. Sen avulla todettiin para-aortaalin massa kauttaaltaan metabolisesti aktiiviseksi, jonka 18F- FDG-absorptiota kuvaava arvo maxSUV oli enimmillään 8.1 g/ml. Massan leveys aksiaalisuunnassa oli suurimmillaan 8 cm. Lisäksi todettiin erillinen metabolisesti aktiivinen fibroottisen massan pesäke parailiakaalisesti vasemman arteria iliaca externan, sekä diffuusia 18F-FDG:n absorptiosta johtuvaa tehostumista mahalaukun seinämässä.

Mahalaukun seinämän diffuusin tehostumisen jatkotutkimuksena päädyttiin gastroskopiaan. Tähytyksessä näkyi refluksiin sopivat muutokset, muttei tuumorilöydöstä. Skopian yhteydessä otettiin biopsiat mahalaukun antrumista ja corpusesta sekä duodenumista. Biopsianäytteet olivat histologialtaan normaalit. Retroperitonealisesta massasta päädyttiin niin ikään ottamaan koepalat. Koepalat otettiin massasta laparotomiateitse, koska karkeaneulabiopsian ottoa ultraääniohjauksessa ei arvioitu mahdolliseksi. Laparotomiassa todettiin aortan päällä suurentuneita kumimaisen kovia imusolmukkeita. Yksi imusolmuke otettiin jääleikkeeksi, josta löydöksenä oli nekroottinen imusolmuke eikä maligniteettiä viittaavaa. Toinen imusolmuke otettiin formaliinifiksukseen. Tässä imusolmukkeessa nähtiin rasvanekroosia ja runsaasti vaahtoplasmaisia makrofageja sekä lymfaattista solukkoa. Maligniteettiä tai amyloidoosiin viittaavaa ei siis tullut esille. Lymfaattinen solukko värjäytyi tasaisesti CD20 B-solumarkkerilla ja CD3 T-solumarkkerilla. Potilaan taudiksi varmistui näin ollen biopsian histologisen tutkimuksen jälkeen idiopaattinen retroperitoneaalifibroosi (IRPF).

Potilaalle aloitettiin hoidoksi steroidimonoterapia prednisolonilla, jonka annos oli 60mg x 1. Tässä vaiheessa potilaan P-Hb oli 124 g/l, P-CRP 50 mg/l ja P-Krea 161 umol/l. Prednisolonihoidoa jatkettiin kuukauden ajan, minkä jälkeen koko kehon 18F-FDG-PET-TT-kuvaus massan metabolisen tilanteen kontrolloimiseksi uusittiin. Kuvauksessa todettiin retroperitoneaalisen para-aortaalin massan sekä vasemmanpuoleisen parailiakaalisen massan oheneminen. Para-aortaalin massan määrä oli vähentynyt ja sen aksiaalinen maksimileveys oli nyt 6 cm. Kuvantamisessa ei myöskään havaittu 18F-FDG:n lisääntyntä kertymää massassa. Tilanne oli rauhoittumaan päin. P-CRP oli korjaantunut normaalitasolle 7 mg/l ja B-La oli 20 mm/h. Muissa verikokeissa P-Hb oli 137 g/l ja P-Krea oli laskenut tasolle 121 umol/l.

Virtsan kemiallisessa seulassa havaittiin mikrohematuriaa ja virtsan albumiini – kreatiniini-suhde oli koholla, lukema 17.4 mg/mmol.

Potilaan seerumin IgG4- pitoisuudet olivat nousseet kahden kuukauden aikana sairaalaan hakeutumisen jälkeen (arvonnousu 2.960g/l - 3.490g/l), minkä vuoksi päädyttiin tekemään jo aiemmin otetuista biopsianäytteistä (duodenum, antrum, corpus, fibroosialueen kaksi imusolmuketta) IgG4- värjäys. Mahalaukun biopsioissa ei tullut esille IgG4- positiivisuutta. Sen sijaan retroperitoneaalisten imusolmukkeiden IgG4- immunovärjäyksessä saatiin suurimmillaan 8-10 positiivista solua / HPF eli IgG4- positiivisten solujen määrä oli niukasti lisääntynyt, muttei ollut diagnostinen IgG4- tautiin liittyvän retroperitoneaalifibroosin (IgG4-RPF) suhteen.

Noin kaksi kuukautta prednisolonihoiton aloituksesta prednisolonin annosta alettiin asteittain tiputtaa, koska laboratorioseurannan ja kuvantamistutkimuksen perusteella potilaan tauti oli saatu rauhalliseen vaiheeseen. Tässä vaiheessa P-CRP oli 5 mg/l, B-La 25 umol/l ja P-Krea 133 umol/l. S-IgG4 oli laskenut viitealueelle. Prednisolonin annos tiputettiin aluksi annokseen 30mg x 1/vrk, jonka jälkeen annoslaskut tapahtuivat 5mg kerrallaan kahden viikon välein. Suuriannoksinen steroidihoito oli haittavaikutuksina nostanut potilaan painoa, aiheuttanut huonovointisuutta ja huonontanut potilaan sokeritasapainoa. Potilaan prednisoloniannos tiputettiin jatkossa annokseen 5 mg x 1/vrk ja nyt viimeksi sen annosta tiputettiin edelleen annokseen 2.5 mg x 1/vrk ja 5 mg x 1/vrk vuoropäivin. P-Krea on jäänyt tasolle 120-140 umol/l. BMI on noussut tasolle 43. Viimeksi toteutetussa, 5 kuukautta prednsolonihoiton aloituksesta tehdyssä 18F-FDG- PET-TT- kuvauksessa havaittiin tilanteen kohentumista entisestään - vasemmanpuoleinen parailiakaalinen massa oli pienentynyt, joskin para-aortaalisien massan koko oli säilynyt ennallaan. Massan metaboliassa ei ollut tapahtunut aktivoitumista. Potilaan seuranta sairaalan nefrologian poliklinikalla jatkuu.

## 5 LÄHTEET

1. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. Jan 21 2006;367(9506):241-251. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/16427494/>
2. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, ym. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(2):82-91. [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2013/03000/Rethinking\\_Ormond\\_s\\_Disease\\_\\_\\_Idiopathic\\_.3.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2013/03000/Rethinking_Ormond_s_Disease___Idiopathic_.3.aspx)
3. Heckmann M, Uder M, Kuefner MA, Heinrich MC. Ormond's disease or secondary retroperitoneal fibrosis? An overview of retroperitoneal fibrosis. *Rofo*. 2009;181(4):317-323. <https://www-thieme-connect-com.ezproxy.utu.fi/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2008-1027881>

4. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2004;363(9419):1422-1426. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/15121404/>
5. Van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse AL. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(4):193-201. [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2009/07000/Idiopathic\\_Retroperitoneal\\_Fibrosis\\_\\_Prospective.1.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2009/07000/Idiopathic_Retroperitoneal_Fibrosis__Prospective.1.aspx)
6. Urban ML, Palmisano A, Nicastro M, Corradi D, Buzio C, Vaglio A. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: a diagnostic approach. *La Revue de Medecine Interne*. 2015;36(1):15-21. <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0248866314006638?via%3Dihub>
7. Engelsgerd JS, LaGrange CA. Retroperitoneal Fibrosis. StatPearls [verkkodokumentti]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, päivitetty 12.9.2020. <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/books/NBK482409/>
8. Lian L, Wang C, Tian JL. IgG4-related retroperitoneal fibrosis: a newly characterized disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016;19(11):1049-1055. <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.utu.fi/doi/full/10.1111/1756-185X.12863>
9. Vaglio A, Maritati F. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(7):1880-1889. <https://jasn-asnjournals-org.ezproxy.utu.fi/content/27/7/1880.long>
10. Ceresini G, Urban ML, Corradi D, ym. Association between idiopathic retroperitoneal fibrosis and autoimmune thyroiditis: a case-control study. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(1):16-22. <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S1568997214001505?via%3Dihub>
11. Vaglio A, Palmisano A. Clinical manifestations and diagnosis of retroperitoneal fibrosis. UpToDate [verkkodokumentti]. Päivitetty 31.7.2020. [www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-retroperitoneal-fibrosis?search=retroperitoneal%20fibrosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~41&usag e\\_type=default&display\\_rank=1](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-retroperitoneal-fibrosis?search=retroperitoneal%20fibrosis&source=search_result&selectedTitle=1~41&usag e_type=default&display_rank=1)
12. Martorana D, Vaglio A, Greco P, ym. Chronic periaortitis and HLA-DRB1\*03: another clue to an autoimmune origin. *Arthritis and rheumatology*. American College of Rheumatology. 2006;55(1):126-130. <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.utu.fi/doi/full/10.1002/art.21698>
13. Koo BS, Koh YW, Hong S, ym. Clinicopathologic characteristics of IgG4-related retroperitoneal fibrosis among patients initially diagnosed as having idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Modern Rheumatology*. 2015;25(2):194-198. <https://www-tandfonline-com.ezproxy.utu.fi/doi/abs/10.3109/14397595.2014.931908?journalCode=imor20>
14. Liao S, Zhang X, Zhu F, ym. Comparison of two subsets of Chinese patients with retroperitoneal fibrosis in terms of IgG4 immunohistochemical staining. *Rheumatology*

(Oxford). 2019;58(3):455-462. <https://academic-oup-com.ezproxy.utu.fi/rheumatology/article/58/3/455/5195625>

15. Asbury MJ. Retroperitoneal fibrosis after treatment with atenolol. *British Medical Journal*. 1979;1(6161):492. <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/pmc/articles/PMC1597769/?page=1>

16. Jacobs P, Stein D, Bornman PC, Bolding E, Close P, Cunningham S. Sclerosing Mediastinitis Masquerading As A Lymphoma. *Hematology*. 1997;2(4):317-321. [www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10245332.1997.11746351](http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10245332.1997.11746351)

17. Alberti C. Drug-induced retroperitoneal fibrosis: short aetiopathogenetic note, from the past times of ergot-derivatives large use to currently applied bio-pharmacology. *Il Giornale di Chirurgia, Journal of surgery*. 2015;36(4):187-191. <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/pmc/articles/PMC4732590/>

18. Vaglio A. Retroperitoneal fibrosis: new insights into clinical presentation and diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(4):208-210. [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2009/07000/Retroperitoneal\\_Fibrosis\\_\\_New\\_Insights\\_Into.3.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2009/07000/Retroperitoneal_Fibrosis__New_Insights_Into.3.aspx)

19. Van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse AL. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(4):193-201. [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2009/07000/Idiopathic\\_Retroperitoneal\\_Fibrosis\\_\\_Prospective.1.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2009/07000/Idiopathic_Retroperitoneal_Fibrosis__Prospective.1.aspx)

20. Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, Luthra HS. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(4):297-303. <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/abs/pii/S0025619611600062?via%3Dihub>

21. Ceresini G, Urban ML, Corradi D, ym. Association between idiopathic retroperitoneal fibrosis and autoimmune thyroiditis: a case-control study. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(1):16-22. <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/abs/pii/S1568997214001505?via%3Dihub>

22. Vaglio A, Palmisano A. Treatment of retroperitoneal fibrosis. UpToDate [verkkodokumentti]. Päivitetty 22.4.2020. [www.uptodate.com/contents/treatment-of-retroperitoneal-fibrosis?search=retroperitoneal%20fibrosis&source=search\\_result&selectedTitle=2~41&usage\\_type=default&display\\_rank=2](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-retroperitoneal-fibrosis?search=retroperitoneal%20fibrosis&source=search_result&selectedTitle=2~41&usage_type=default&display_rank=2)

23. Li KP, Zhu J, Zhang JL, Huang F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis (RPF): clinical features of 61 cases and literature review. *Clinical Rheumatology*. 2011;30(5):601-605. <https://link-springer-com.ezproxy.utu.fi/article/10.1007/s10067-010-1580-6>

24. Mufarrij PW, Stifelman MD. Robotic ureterolysis, retroperitoneal biopsy, and omental wrap for the treatment of ureteral obstruction due to idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Reviews in Urology*. 2006;8(4):226-230. <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/pmc/articles/PMC1751033/>



25. Brandt AS, Kamper L, Kukuk S, Haage P, Roth S. Tamoxifen monotherapy in the treatment of retroperitoneal fibrosis. *Urologia Internationalis*. 2014;93(3):320-325. <https://www-karger-com.ezproxy.utu.fi/Article/FullText/357814>
26. Wallwork R, Wallace Z, Perugino C, Sharma A, Stone JH. Rituximab for idiopathic and IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12631. [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/10190/Rituximab\\_for\\_idiopathic\\_and\\_IgG4\\_related.10.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/10190/Rituximab_for_idiopathic_and_IgG4_related.10.aspx)
27. Alberici F, Palmisano A, Urban ML, ym. Methotrexate plus prednisone in patients with relapsing idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(9):1584-1586. <https://ard-bmj-com.ezproxy.utu.fi/content/72/9/1584.long>
28. Moroni G, Castellani M, Balzani A, ym. The value of (18)F-FDG PET/CT in the assessment of active idiopathic retroperitoneal fibrosis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012;39(10):1635-1642. <https://link-springer-com.ezproxy.utu.fi/article/10.1007%2Fs00259-012-2144-6>
29. Morin G, Mageau A, Benali K, ym. Persistent FDG/PET CT uptake in idiopathic retroperitoneal fibrosis helps identifying patients at a higher risk for relapse. *European Journal of Internal Medicine*. 2019;62:67-71. <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0953620519300433?via%3Dihub>
30. Guignard R, Simukoniene M, Garibotto V, Ratib O. 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;37(5):453-459. [https://journals.lww.com/nuclearmed/Abstract/2012/05000/18F\\_FDG\\_PET\\_CT\\_and\\_Contrast\\_Enhanced\\_CT\\_in\\_a.5.aspx](https://journals.lww.com/nuclearmed/Abstract/2012/05000/18F_FDG_PET_CT_and_Contrast_Enhanced_CT_in_a.5.aspx)
31. Magrey MN, Husni ME, Kushner I, Calabrese LH. Do acute-phase reactants predict response to glucocorticoid therapy in retroperitoneal fibrosis?. *Arthritis and Rheumatology*. 2009;61(5):674-679. <https://onlinelibrary.wiley.com/resolve/doi?DOI=10.1002/art.24461>