

DIALISI PERITONEALE: METODICA A TERMINE A CAUSA DELLA PERITONITE SCLEROSANTE? NO, MA ATTENTI!

Roberto Corciulo

U.O. Nefrologia e Dialisi, Divisione di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Consorziale Policlinico, Bari

Riassunto

La peritonite sclerosante (EPS) è una rara complicanza della dialisi peritoneale (DP) che insorge soprattutto in pazienti da più tempo in DP. Dal punto di vista istologico si associa ad un cospicuo ispessimento della membrana peritoneale e segni di infiammazione. Frequente è il riscontro di alterazioni vascolari con occlusione e calcificazioni microscopiche e macroscopiche. Segni di infiammazione acuta e cronica sono sempre presenti con infiltrati leucocitari, microascessi, cellule giganti di origine macrofagica. Il fattore di avvio può essere, in corso di DP, un processo infiammatorio acuto e severo come un episodio di peritonite o, alla sospensione della DP per trapianto di rene, una terapia immunosoppressiva con inibitori della calcineurina che di per sé ha un'attività profibrotica o, dopo trasferimento all'HD, l'impossibilità a rimuovere dalla cavità peritoneale fattori proinfiammatori, citochine, fibrina e fattori della coagulazione. Ciò non deve indurre a considerare per la DP un limite temporale di utilizzo ma piuttosto ad essere più attenti nel trattare tutti i pazienti con soluzioni le più biocompatibili ed essere più attenti nel monitorare, con l'osservazione clinica e dati di laboratorio e strumentali, i pazienti che da più tempo sono in trattamento dialitico peritoneale per evitare l'insorgenza di questa rara ma temibile complicanza.

Peritoneal dialysis: a time-limited therapy because of encapsulating peritoneal sclerosis? No, but due attention is warranted

Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) is a rare complication that occurs mainly in patients on long-term peritoneal dialysis (PD). It is characterized by marked thickening of the peritoneal membrane with signs of inflammation. Vascular occlusions and microscopic and macroscopic calcifications are frequent. Signs of acute and chronic inflammation are always present with leukocyte infiltration, microabscesses and giant cells of macrophage origin. The triggering factor in patients on PD may be an acute inflammatory process such as an episode of severe peritonitis. After discontinuation of PD for kidney transplant, immunosuppressive therapy with calcineurin inhibitors, which have profibrotic properties, may lead to EPS. After a switch from PD to hemodialysis, EPS may be induced by the inability to remove proinflammatory factors, cytokines, coagulation factors and fibrin from the peritoneal cavity. These considerations are not meant to imply a PD "expiry date" but should prompt nephrologists to be more careful in treating PD patients, using more biocompatible solutions and monitoring (through clinical observation and diagnostic evaluation) patients on long-term PD to avoid the appearance of this rare but dreaded complication.

Conflict of interest: None

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Roberto Corciulo
U.O. Nefrologia e Dialisi
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera Consorziale
Policlinico
Piazza G. Cesare 11
70124 Bari
e-mail: r.corciulo@nephro.uniba.it

Parole chiave:

Peritonite sclerosante,
 Sclerosi peritoneale,
 Sclerosi semplice

Key words:

Peritoneal sclerosis,
 Encapsulating peritoneal sclerosis,
 Simple sclerosis

La peritonite sclerosante (EPS) è una rara ma seria complicanza del paziente in dialisi peritoneale (DP).

Si caratterizza per il sovvertimento della normale architettura del peritoneo e la presenza di uno spesso strato di tessuto sclerotico che può inglobare i visceri a costituire una cotenna fibrosa talvolta con deposizione di calcio. L'evoluzione clinica può essere l'occlusione intestinale che può minacciare la vita del paziente.

L'EPS può manifestarsi nel corso del trattamento dialitico peritoneale ma anche dopo trapianto renale o dopo la sospensione del trattamento stesso. Non è una complicanza esclusivamente associata alla DP, ma è stata descritta anche in associazione a neoplasie (carcinoma gastrico, pancreatico, renale, tecoma e teratoma ovarico) a linfomi (soprattutto istiocitico), alla chirurgia addominale ed all'uso di beta-bloccanti (1, 2).

Una forma idiopatica è stata descritta nell'ambito di un'alterazione generale del tessuto connettivo in donne provenienti da aree subtropicali (su base immune?) e in un gruppo familiare affetti da fibrosclerosi familiare (su base genetica?).

La prevalenza varia dallo 0.54 al 7.3% (3). Autori (AA) Giapponesi riportano un'incidenza globale del 2.5% (4), e uno studio Anglosassone, su un singolo centro, un'incidenza del 3.3% (5). Rigby et al. (6), hanno descritto un'incidenza dell'1.9%, del 6.4%, del 10.8% e del 19.4% rispettivamente dopo 2, 5, 6, e 8 anni di DP. Sembra che l'incidenza dell'EPS in pazienti in DP sia in aumento negli ultimi anni (7).

L'eziologia dell'EPS è multifattoriale (8). In DP l'EPS sembra colpire soprattutto pazienti che hanno avuto una prolungata esposizione alle soluzioni dialitiche. Un ruolo importante riveste la scarsa biocompatibilità di tali soluzioni, l'elevata osmolarità, l'esposizione cumulativa al glucosio ed ai prodotti di degradazione del glucosio (PDG) che inducono la formazione di AGEs (*advanced glycosylation end-products*) che si deposi-

tano a livello del tessuto (9).

Inoltre un ruolo non meno importante è stato attribuito ai gravi e ripetuti episodi di peritonite (10, 11). Lo *Staphylococcus aureus* e lo *Staphylococcus coagulans-negativo* sono i germi più comunemente in causa in tali episodi di peritonite. Questi batteri hanno un'attività enzimatica capace di convertire il fibrinogeno in fibrina, maggiore componente nel processo di adesione intestinale.

SCLEROSI SEMPLICE E PERITONITE SCLEROSANTE: ASPETTI ISTOLOGICI

In corso di DP sono riscontrabili alterazioni istologiche lievi e definibili come un modesto strato di fibrosi sub-mesoteliale, dello spessore che non supera poche centinaia di micron. È spesso dimostrabile una componente di neoangiogenesi, non associata ad un significativo danno vascolare. Difficile è il riscontro di calcificazioni e assenti sono i reperti associabili ad uno stato infiammatorio significativo. Questa condizione identifica la sclerosi peritoneale semplice.

Nei rari casi che raggiungono l'espressione clinica dell'EPS lo strato di fibrosi raggiunge i 1000-4000 µm. L'istologia della EPS è estremamente ricca di altre alterazioni: la fibrosi si associa costantemente a danno vascolare imponente con enorme aumento di spessore della parete arteriosa che spesso arriva all'occlusione vascolare, calcificazioni microscopiche e macroscopiche che a volte dominano il quadro, aspetti di vera e propria ossificazione del peritoneo, importanti reperti di infiammazione sia acuta (infiltrati leucocitari, microascessi) che cronica (cellule giganti multinucleate di derivazione macrofagica, tessuto di granulazione). Gli aspetti preponderanti di tipo infiammatorio-disreattivo hanno portato alcuni AA ad indicare, con la definizione di "peritonite sclerosante", le alterazioni morfologiche che si riscontrano solitamente nell'EPS (12-15).

Secondo Garosi e Di Paolo (15-17), esistono differenze di frequenza, anatomia patologica, modelli sperimentali, eziopatogenesi e clinica, che indicano una distinzione nosologica tra le due forme suddescritte ed in particolare: la "fibrosi semplice" che costituisce l'espressione delle alterazioni anatomo-patologiche indotte comunemente dalla DP e una "peritonite sclerosante" che invece costituisce una grave patologia, per la quale la dialisi è un fattore di rischio ma non il fattore eziologico. In particolare, secondo tali AA, le più evidenti differenze tra le due forme nosologiche sono lo spessore dello stato di fibrosi, l'assenza nella loro casistica di casi con spessore di fibrosi intermedio tra sclerosi semplice (SS) e EPS, condizione richiesta se le due forme costituissero un "continuum", la componente infiammatoria mai presente o modesta nella SS ed invece fortemente rappresentata nell'EPS ed infine le alterazioni vascolari e le calcificazioni microscopiche e macroscopiche caratteristiche dell'EPS.

LA SCLEROSI SEMPLICE E LA PERITONITE SCLEROSANTE SONO DUE ENTITÀ NOSOLOGICHE AUTONOME?

Resta ancora da definire se l'EPS costituisca un'entità nosologica autonoma o se rappresenti l'evoluzione della SS comunemente descritta nei pazienti in DP.

Williams et al. (18), in un lavoro sulla morfologia peritoneale in pazienti con insufficienza renale in terapia conservativa, in emodialisi (HD) e in DP avevano dimostrato che già lo stato uremico induceva aumento di spessore della zona fibrosa sub-mesoteliale rispetto a soggetti normali (140 µm vs 50 µm). I pazienti in DP presentavano mediamente un aumento di spessore di tale zona rispetto ai pazienti in HD (270 µm vs 150 µm). Lo spessore dello strato sub-mesoteliale aumentava con l'età

dialitica nei pazienti in DP (0 to 24 mesi, 180 μm ; 25-48 mesi 240 μm ; 49-72 mesi 300 μm ; 73-96 mesi 750 μm ; >97 mesi 700 μm). Anche la componente vascolare risentiva di modificazioni strutturali come una progressiva ialinizzazione sub-endoteliale con riduzione del lume e successiva obliterazione. Nel gruppo di pazienti in DP la prevalenza della vasculopatia aumentava con la progressione dell'età dialitica. Un dato interessante del lavoro era che le biopsie peritoneali erano provenienti da 212 soggetti di 20 centri Europei e Giapponesi, includendo pertanto pazienti di diversa provenienza etnica, e che la preparazione e la lettura delle biopsie peritoneali venivano centralizzate presso il centro di Cardiff (UK).

Honda et al. (19), nel 2008 hanno studiato lo spessore della zona compatta sub-mesoteliale di pazienti in trattamento peritoneodialitico. Le misurazioni dello spessore venivano espresse come media della misurazione di cinque zone nell'ambito dello stesso preparato istologico visto che tale spessore non è uniforme e nell'ambito dello stesso preparato può variare da spessori di 100 μm a 400 μm e cioè da valori considerati normali nell'uremico a valori francamente patologici. Inoltre, hanno studiato anche la ialinosi, lo spessore della parete vascolare e il diametro dei capillari peritoneali. Tali AA hanno confermato il dato che lo spessore del peritoneo dei pazienti uremici è aumentato rispetto ai pazienti normali e che lo spessore peritoneale del paziente in DP aumenta progressivamente con l'età dialitica (Fig. 1). Inoltre anche la ialinosi vascolare è presente già nel paziente uremico e progredisce in quello in DP con l'età dialitica.

Nei due lavori citati non erano compresi pazienti con EPS e pertanto l'assenza di una componente infiammatoria nelle alterazioni istologiche descritte sottolinea che si possono avere quadri di notevole ispessimento del peritoneo, simili a quelli

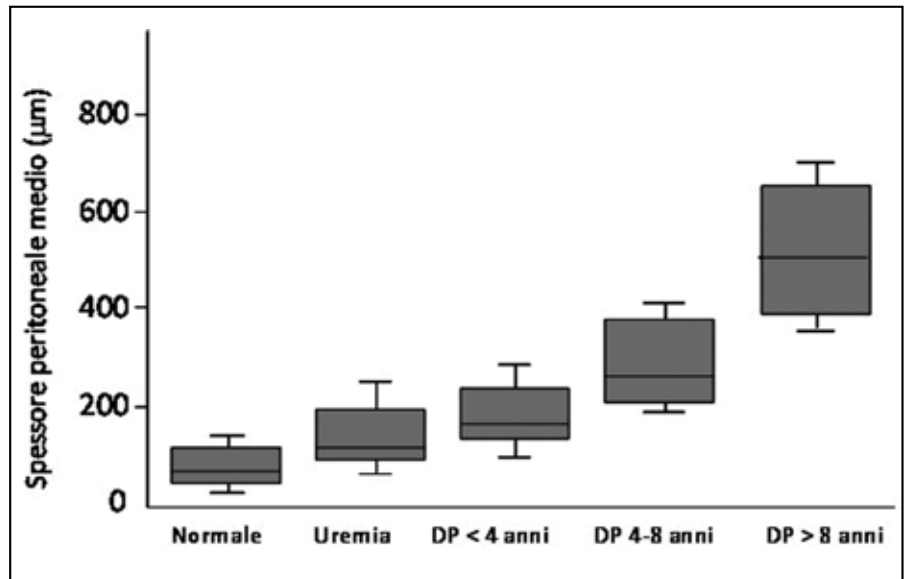


Fig. 1 - Spessore peritoneale e durata trattamento.

descritti in corso di EPS, ma che non possono essere definiti come EPS in quanto mancanti della componente infiammatoria.

In altre parole, si può affermare che:

- nel tempo lo spessore della membrana peritoneale e il danno vascolare aumentano con la progressione dell'età dialitica;
- "un continuum" tra SS e quadri di maggiore ispessimento del peritoneo è dimostrato anche se il peritoneo può presentare variazioni del suo spessore nello stesso paziente a seconda della porzione di peritoneo prelevata per lo studio bioptico e dell'estensione della stessa;
- l'entità dello spessore della sclerosi peritoneale (SP) è tempo dipendente, ma in assenza di una componente infiammatoria-disreattiva non si può parlare di EPS.

La SS e l'EPS sembrerebbero quadri istologici diversi ma "in continuum" anche se l'EPS è espressione di momenti patogenetici diversi. A tale proposito sarebbe più utile definire SP e non SS quel danno progressivo che comporta un ispessimento anche

notevole del peritoneo nel tempo ed EPS la rara evoluzione in senso infiammatorio-disreattivo e con andamento spesso tumultuoso della SP avanzata.

PERCHÉ LA PREVALENZA DELLA PERITONITE SCLEROSANTE È MAGGIORE IN ALCUNE POPOLAZIONI?

La differenza tra i dati della letteratura Europea, ed in particolare i contributi di quella Italiana rispetto ai dati riportati dagli AA Giapponesi, riconoscono verosimilmente differenze non solo genetiche, come peraltro ipotizzato da alcuni AA (20, 21), ma soprattutto cliniche della popolazione uremica in trattamento.

In Giappone l'incidenza e la prevalenza di EPS è molto più elevata del resto del mondo. Le ragioni possono essere varie. Solo lo 0.003% dei pazienti Giapponesi hanno un trapianto di rene funzionante. La maggiore permanenza in dialisi è pertanto una condizione necessaria che comporta una maggiore durata del trattamento di DP. Infatti, il 5% dei pazienti Giapponesi ha una età dialitica in DP maggiore di 10 anni

TABELLA I - INCIDENZA E DURATA DEL TRATTAMENTO IN PAZIENTI CON EPS

Bibliografia	Slingeneyer (26)	Oules (27)	Rigby and Hawley (6)	Nomoto (10)	Kawanishi (28)	Nakamoto (29)	Kawanishi (4)
Incidenza	-	0.03%-0.31	0.7%	1.7%	2.8%	2.2%	2.5%
Durata DP nei pazienti con EPS (mesi)	22.8±14.4	30.1 (6-78)	52 (8-127)	82.9	87 (4-198)	99.6 (10-168)	114 (36-201)

(22-24). In Europa invece, dove più frequente è il ricorso al trapianto di rene, i pazienti hanno una permanenza nella metodica di DP più breve e talvolta è proprio il trapianto di rene la più importante causa di *dropout* della metodica con oltre il 25% di pazienti trapiantati entro i primi 36 mesi di trattamento (25). È verosimile pertanto che nella popolazione Giapponese si evidenzino con maggiore frequenza una realtà nosologica come l'EPS perché al danno della membrana, secondario alla più prolungata esposizione alla terapia dialitica, la sovrapposizione di fattori proinfiammatori può indurre con maggiore frequenza l'EPS. Infatti, le casistiche di AA Giapponesi riportano le maggiori incidenze globali di EPS ma i pazienti studiati erano anche quelli con una maggiore permanenza nella metodica di DP (Tab. I). Pazienti con età dialitica maggiore di 8 anni presentavano incidenze superiori al 5.9% (30). Le casistiche Giapponesi confermerebbero che il prolungamento della terapia dialitica può rappresentare un maggiore rischio di danno della membrana peritoneale anche se non si può escludere del tutto una predisposizione genetica.

QUALI SONO LE CONDIZIONI CHE POSSONO INDURRE L'INSORGENZA DELLA PERITONITE SCLEROSANTE?

Si è visto come lo stato uremico di "per sé" possa essere un fattore di rischio per l'ispessimento della membrana peritoneale. Inoltre il tratta-

mento di DP rappresenta un fattore di rischio importante di danno della membrana peritoneale con un'evoluzione tempo dipendente che coinvolge contemporaneamente la componente fibrosa sub-mesoteliale e la componente vascolare (18, 19).

È riconosciuto peraltro in corso di uremia la presenza di uno stato infiammatorio con manifestazioni sistemiche. L'esposizione ripetuta del peritoneo alle soluzioni non biocompatibili ad alta osmolarità ed a basso Ph, a sua volta induce un processo infiammatorio locale che è alla base delle manifestazioni di sclerosi e neoangiogenesi.

Citochine secrete dalle cellule endoteliali e dai macrofagi peritoneali possono stimolare a loro volta la sintesi di TGF- β (31), causando, oltre alle alterazioni legate alla perdita iniziale di cellule mesoteliali, la neoangiogenesi, l'ispessimento ialino della zona vascolare sub-endoteliale e del foglietto collagene sub-mesoteliale.

Il perpetuarsi nel tempo degli stimoli infiammatori cronici (utilizzo di soluzioni non biocompatibili) e/o l'insorgenza di stimoli infiammatori acuti (episodi di peritonite), sono in grado di aumentare la risposta infiammatoria locale con incremento della quota di sclerosi e delle alterazioni vascolari. Queste condizioni rappresentano il fattore di rischio dell'EPS.

Honda et al. (32), hanno ipotizzato la teoria dei "two hit" secondo la quale, perché si possa realizzare l'EPS, sono necessari un fattore di rischio predisponente ("first hit") e un fattore ("second hit") capace di avviare la sequenza di "sovrappo-

sizione" di ulteriori stimoli infiammatori ad una condizione di base già compromessa.

Il fattore di rischio predisponente è la condizione di infiammazione cronica con ispessimento peritoneale più o meno grave e alterazioni vascolari. Il fattore di avvio può essere un processo infiammatorio acuto e severo come un episodio di peritonite in corso di DP o, alla sospensione della DP per trapianto di rene, una terapia immunosoppressiva con inibitori della calcineurina che di per sé sono in grado di innescare e/o amplificare il processo di fibrosi ed angiogenesi (33) o, dopo trasferimento all'HD, l'impossibilità a rimuovere dalla cavità peritoneale fattori pro-infiammatori, citochine, fibrina e fattori della coagulazione che, amplificando e mantenendo lo stato infiammatorio, contribuiscono alla formazione delle aderenze intestinali e alla formazione della capsula di fibrina che caratterizza le fasi più evolute dell'EPS.

L'entità del "first hit" è tempo dipendente ed aumenta con la durata della DP. L'intensità del "first hit" è inoltre dipendente da una possibile predisposizione etnica, dalla predisposizione genetica, dall'esposizione più o meno prolungata a soluzioni contenenti tamponi non fisiologici ed a basso pH, dalla ripetuta esposizione a soluzioni iperosmolari e dalla esposizione globale a dosi elevate di glucosio contenenti elevati livelli di prodotti di degradazione di glucosio (PDG). L'insorgenza dell'EPS dipenderebbe dall'intensità totale di entrambi gli "hit" e necessiterebbe di un'intensità che deve superare una

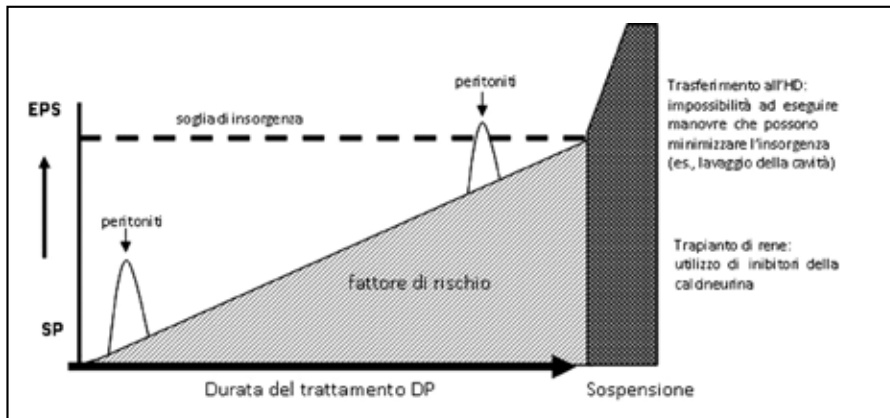


Fig. 2 - La teoria dei "two hit".

determinata soglia. Uno stimolo infiammatorio, anche severo, in un paziente con bassa esposizione ai fattori predisponenti succitati, avrebbe un minimo rischio di raggiungere la soglia di avvio del meccanismo di iniziazione dell'EPS. Al contrario, in un paziente con elevati fattori predisponenti (genetici, etnici, di esposizione a soluzioni non biocompatibili, durata della DP) anche un "second hit" non molto severo, potrebbe esporlo al rischio di insorgenza dell'EPS (Fig. 2).

La gravità dello stimolo "second hit" richiesta per l'insorgenza dell'EPS diminuirebbe pertanto in relazione alla maggiore durata della dialisi in quanto l'effetto del "second hit" sarebbe in relazione al danno provocato dal "first hit" e viceversa.

LA DIALISI PERITONEALE È DA CONSIDERARE UNA METODICA DIALITICA A TERMINE?

Nomoto et al. (10) nel 1996, e Summers et al. (5) nel 2005, hanno ipotizzato, sulla scorta dei dati relativi alla maggiore incidenza di EPS nei pazienti da più tempo in DP, di sospendere la DP dopo 5 anni al fine di prevenire l'EPS.

Blake (33) nel 2009, è ritornato sull'argomento ribadendo che "la problematica di considerare la DP come una metodica a termine aleg-

gia come uno spettro tra i nefrologi, spesso sulla base di argomentazioni estremamente discutibili, e c'è quindi assoluto bisogno di un approccio corretto".

Nell'Ottobre 2009 Garosi ed Oreopoulos (34), hanno pubblicato un editoriale dal titolo: "No need for an expiry date in chronic peritoneal dialysis to prevent encapsulating peritoneal sclerosis" in cui sostengono che ad oggi non c'è bisogno di una "data di scadenza" per la DP per prevenire l'EPS. Gli AA affermano che la DP è solo un fattore di rischio per l'EPS e non la causa etiologica, e che pertanto sospendere la DP per prevenire l'EPS non è una corretta applicazione del cosiddetto "principio di precauzione".

Le osservazioni portate nell'editoriale sono condivisibili perché in medicina stabilire limiti temporali a priori oltre i quali è utile o no proseguire un trattamento sono inaccettabili per una serie di motivazioni:

- 1) per l'ampia variabilità della prevalenza dell'EPS, per etnie, genotipi e talvolta per fattori sesso dipendenti;
- 2) per la diversa risposta a stimoli flogogeni tra individui;
- 3) per le diverse tipologie di permeabilità del peritoneo che condizionano l'approccio terapeutico con soluzioni a basso contenuto di glucosio e pertanto meno lesive dell'integrità peritoneale;

- 4) per la presenza o meno di una diuresi residua efficace. È stato, infatti, dimostrato che nei pazienti in DP da più tempo ma con diuresi conservata, la ritenzione di medie molecole (MM) come la β -2-microglobulina è più bassa e più bassa è l'incidenza di EPS, ipotizzando una maggiore tolleranza, in questi pazienti, della bioincompatibilità delle soluzioni dialitiche (35);
- 5) per la condotta terapeutica sempre più diffusa della terapia incrementale che riduce il numero di scambi giornalieri e pertanto riduce globalmente l'esposizione alle soluzioni;
- 6) per la maggiore diffusione della tecnica di DP automatizzata che consente una minore esposizione a carichi di glucosio elevati ed alla possibilità di un "restoring" del peritoneo durante la sosta diurna senza riempimento addominale;
- 7) per la sempre più diffusa pratica dell'utilizzo di soluzioni biocompatibili a basso contenuto di PDG ed a pH fisiologico per l'utilizzo del tampone bicarbonato;
- 8) per le condizioni cliniche e sociali di tipologie di pazienti che non possono essere trattati con altre metodiche dialitiche perché non trasportabili, o non autonomi.

Nel Novembre 2009 è stato pubblicato uno *Statement dell'International Society of Peritoneal Dialysis* (36), che nelle raccomandazioni ha dichiarato che il rischio di sviluppare EPS è estremamente molto basso entro i primi tre anni di trattamento e che solo tra i tre e i cinque anni dovrebbe essere preso in considerazione anche con le difficoltà di fare *screening* delle fasi precoci di EPS. Il gruppo di lavoro dell'ISPD si è dichiarato, infine, contrario all'adozione di una "data di scadenza" per la DP, suggerendo, nei casi a rischio, di discutere con il paziente o i familiari la prosecuzione o meno della DP sul-

la base della situazione individuale.

Si può pertanto condividere l'affermazione che non si può fissare una "data di scadenza" per la DP, ma d'altra parte occorre sottolineare che bisogna prestare molta attenzione ai pazienti da più tempo in DP. È opportuno a tal proposito ricordare che l'insorgenza dell'EPS avviene nel 26% dei casi durante il trattamento mentre il restante 74% è diagnosticato a trattamento interrotto per trapianto o trasferimento all'HD (37).

In un paziente su quattro la diagnosi di EPS viene fatta durante il trattamento, mentre nei restanti pazienti è una complicanza inattesa a riprova che poca attenzione si presta in fase di interruzione del trattamento, a quei segni clinici, strumentali o di laboratorio capaci di individuare fasi di "pre-EPS" o di possibile viraggio di un quadro di SP in EPS.

Pertanto è necessario seguire alcune raccomandazioni che possono risultare utili nella gestione del paziente.

Durante il trattamento:

- 1) utilizzare sin dall'inizio e routinariamente soluzioni biocompatibili con tamponi fisiologici e pH fisiologico, minimizzare l'uso di soluzioni ad alta concentrazione di glucosio (possibilmente soluzioni con sostanze osmotiche alternative al glucosio);
- 2) per il controllo dell'ipertensione preferire farmaci che deprimono il sistema renina angiotensina come gli ACE-inibitori (ACE-i) o i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) perché pare limitino la tendenza alla sclerosi in quanto agiscono con un'azione di prevenzione della fibrosi peritoneale (38);
- 3) preservare la funzione renale residua senza dover ricorrere, per il controllo del bilancio idrico, all'utilizzo di soluzioni ipertoniche ed anche per migliorare la clearance delle MM (35).

e monitorare:

- 1) ogni 6 mesi la permeabilità peritoneale per valutare l'inc-

mento nel tempo. Prestare attenzione soprattutto a quei pazienti che presentano rapidi incrementi del D-P entro i primi 3-5 anni e comunque ai pazienti con D-P della creatinina >0.75 (39);

- 2) l'*appearance rate* del Ca-125 nel tempo con verifiche semestrali (40);
- 3) lo stato anemico, la proteinemia e la Proteina C Reattiva (PCR). Condizioni di anemia resistente all'azione dell'EPO, ipoproteinemia ed elevati livelli di PCR possono essere indici precoci di EPS (41, 42);
- 4) il numero degli episodi di peritonite, soprattutto quelli ravvicinati e severi;
- 5) ogni sintomo clinico riferibile ad interessamento addominale (anoressia, nausea, vomito, stipsi, perdita di peso, fugaci segni di sub-occlusione intestinale, iperperistaltismo, ecc.).

Eseguire una TAC addome quando si presentano anche parzialmente i segni clinici e/o di laboratorio suddegnati e comunque nei pazienti in trattamento dialitico da almeno 5 anni.

I segni evocativi di EPS sono l'ispessimento peritoneale, l'adesione delle anse intestinali fra loro con immagine di anse affastellate, calcificazioni peritoneali, ispessimento della parete del piccolo intestino, segni di ostruzione, raccolte saccate fino all'immagine tipica del "cocoon" (43). Il segno più precoce e più frequente, per esperienza personale, è l'affastellamento delle anse del piccolo intestino.

Se non si evidenziano segni radiologici evocativi di EPS, il paziente può rimanere nella metodica, ma occorre seguire attentamente il paziente sia dal punto di vista clinico che da quello laboratoristico per individuare precocemente ogni eventuale segno sospetto che indurrebbe ad una interruzione del trattamento in via "cautelativa".

Se si evidenziano invece segni radiologici compatibili con una diag-

si di EPS, è necessario interrompere il trattamento, trasferire il paziente all'HD ed iniziare una terapia medica per l'EPS (cortisone e/o tamoxifene e/o azatioprina). È opportuno in questi pazienti non rimuovere subito il catetere peritoneale soprattutto in presenza di fibrina nell'effluente. L'irrigazione della cavità peritoneale può avere un effetto favorevole per rimozione di citochine proinfiammatorie e di fattori della coagulazione.

L'interruzione del trattamento dialitico a seguito di un severo episodio di peritonite è un'evenienza non infrequente che necessita di atteggiamento terapeutico di cautela. Se il paziente ha un'età dialitica maggiore di cinque anni o se l'episodio peritonitico è una recidiva e/o una peritonite ricorrente, è opportuno, se possibile, non rimuovere subito il catetere medicando la cavità peritoneale secondo le Linee Guida del trattamento delle peritoniti ed iniziare una terapia con tamoxifene e/o cortisonica non appena le condizioni cliniche, relativamente allo stato settico, lo consentano. Se si tratta di episodio di peritonite fungina, per la quale è invece indicata la rimozione del catetere, è opportuno iniziare la terapia con tamoxifene, rimandando la terapia cortisonica non appena la sintomatologia clinica addominale e gli indici di flogosi indichino la possibilità di intraprenderla.

In caso di trapianto di rene in pazienti con età dialitica superiore ai cinque anni è opportuno considerare questi pazienti a rischio per una terapia basata su inibitori della calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) per le caratteristiche profibrotiche di questi immunosoppressori. Indicati sono invece i trattamenti immunosoppressori con inibitori mTOR (sirolimus ed everolimus), con micofenolato e con terapia cortisonica più prolungata e riduzione più lenta dei dosaggi utilizzati. L'EPS non deve precludere la possibilità di trapianto in quanto, se si utilizzano associazioni di immunosoppressori che minimizzano il ricorso agli inibitori della calcineurina, la

sopravvivenza dei pazienti trapiantati risulta essere migliore dei pazienti con EPS trasferiti all'HD (44).

Nei pazienti anziani ed in quelli con grave comorbidità e con bassa aspettativa di vita, qualora si sospetti l'insorgenza di EPS, la decisione terapeutica deve essere condivisa con il paziente e/o con i familiari e valutato il rischio del proseguimento della modalità dialitica rispetto al trasferimento all'HD. In questi casi, e solo in questi casi, è opportuno iniziare una terapia con tamoxifene per prevenire o ritardare l'evoluzione dell'EPS.

CONCLUSIONI

L'EPS è una rara ma severa complicanza nei pazienti in DP. Fattori di rischio sono la durata del trattamento, l'esposizione prolungata a soluzioni bioincompatibili ma probabilmente anche fattori genetici ed etnici. La SS (o meglio la SP), è l'alterazione comune a tutti i pazienti in DP e rappresenta la fase iniziale di un processo continuo e progressivo che porta ad un graduale ispessimento della mem-

brana peritoneale che però è solo una componente delle più complesse alterazioni che si riscontrano in corso di EPS. Il viraggio verso l'EPS è possibile solo quando condizioni sfavorevoli come uno stato infiammatorio acuto e/o cronico si sovrappongono ad un peritoneo già fortemente danneggiato. Se tali condizioni non sono riconosciute precocemente o si attuano pratiche terapeutiche favorevoli, l'ulteriore danno della membrana peritoneale, come l'utilizzo di inibitori della calcineurina nei pazienti successivamente trapiantati, allora tutti i processi di anomala risposta infiammatoria con produzione di fibrina, citochine, fattori della coagulazione, già innescati, si automantengono e si amplificano fino a portare ai noti quadri di EPS conclamata. L'EPS, anche se infrequente, non è un evento non prevedibile in determinate e particolari situazioni cliniche. Pertanto solo la conoscenza dei meccanismi patogenetici di insorgenza, la continua osservazione clinica, l'utilizzo di idonee pratiche diagnostiche e il tempestivo approccio terapeutico sono in grado di prevenirne l'evoluzione.

Nel Simposio sull'EPS nel corso del XV Convegno del Gruppo di Studio sulla Dialisi Peritoneale tenutosi a Bari nel Marzo 2010, si è discusso su tale complicità e si è verificato l'atteggiamento dei nefrologi rispetto a tale complicità. Attraverso un questionario è emerso che la sorveglianza della membrana peritoneale per l'EPS è indispensabile, che il problema dell'EPS non termina con la conclusione della PD, che l'EPS condiziona poco o per niente le proprie scelte cliniche e che esiste una strategia contro l'EPS.

Queste considerazioni rafforzano il convincimento che l'EPS, pur nella sua gravità, non deve rappresentare un tallone di Achille per la DP.

La DP non va considerata pertanto un trattamento a termine, ma un trattamento che piuttosto deve impegnare di più per migliorarla in termini di affidabilità e sicurezza.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Fieren MW, Betjes MG, Korte MR, Boer WH. Posttransplant encapsulating peritoneal sclerosis: a worrying new trend? *Perit Dial Int* 2007; 27: 619-24.
2. Cancarini GC, Sandrini M, Vizzardi V, Bertoli S, Buzzi L, Maiorca R. Clinical aspects of peritoneal sclerosis. *J Nephrol* 2001; 14 (Suppl. 4): S39-47.
3. Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 4): S43-55.
4. Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 729-37.
5. Summers AM, Clancy MJ, Syed F, et al. Single-center experience of encapsulating peritoneal sclerosis in patients on peritoneal dialysis for end-stage renal failure. *Kidney Int* 2005; 68 (5): 2381-8.
6. Rigby RJ, Hawley CM. Sclerosing peritonitis: the experience in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 154-9.
7. Korte MR, Yo M, Betjes MG, et al. Increasing incidence of severe encapsulating peritoneal sclerosis after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2412-4.
8. Chin AI, Yeun JY. Encapsulating peritoneal sclerosis: an unpredictable and devastating complication of peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 697-712.
9. Krediet RT, Zweers MM, van Westrhenen R, Ho-dac-Pannekeet MM, Struijk DG. What can we do to preserve the peritoneum? *Perit Dial Int* 2003; 23 (Suppl. 2): S14-9.
10. Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubo H, Hirano H, Sakai S, Kurokawa K. Sclerosing encapsulating peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: a report of the Japanese Sclerosing Encapsulating Peritonitis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 420-7.

11. Courtney AE, Doherty CC. Fulminant sclerosing peritonitis immediately following acute bacterial peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 532-4.
12. Garosi G, Di Paolo N. Peritoneal sclerosis--an overview. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 185-92.
13. Garosi G, Di Paolo N. Peritoneal sclerosis: one or two nosological entities? *Semin Dial* 2000; 13: 297-308.
14. Garosi G, Di Paolo N. Pathophysiology and morphological clinical correlation in experimental and peritoneal dialysis-induced peritoneal sclerosis. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 204-7.
15. Garosi G, Di Paolo N. Morphological aspects of peritoneal sclerosis. *J Nephrol* 2001; 14 (Suppl. 4): S30-8.
16. Garosi G. Different aspects of peritoneal sclerosis. *Contrib Nephrol* 2003; 140: 18-29.
17. Garosi G, Di Paolo N, Sacchi G, Gaggiotti E. Sclerosing peritonitis: a nosological entity. *Perit Dial Int* 2005; 25 (Suppl. 3): S110-2.
18. Williams JD, Craig KJ, Topley N, et al. Peritoneal Biopsy Study Group. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 470-9.
19. Honda K, Hamada C, Nakayama M, et al. Peritoneal Biopsy Study Group of the Japanese Society for Peritoneal Dialysis. Impact of uremia, diabetes, and peritoneal dialysis itself on the pathogenesis of peritoneal sclerosis: a quantitative study of peritoneal membrane morphology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 720-8.
20. Dehn TC, Lucas MG, Wood RF. Idiopathic sclerosing peritonitis. *Postgrad Med J* 1985; 61: 841-2.
21. Comings DE, Skubi KB, Van Eyes J, Motulsky AG. Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. *Ann Intern Med* 1967; 66: 884-92.
22. Japanese Society for Clinical Renal Transplantation. Annual progress report from the Japanese Renal Transplant Registry (2003) (Japanese). *Nihon Ishoku Gakkai* 2004; 38: 409-17.
23. Patients Registration Committee, Japanese Society for Dialysis Therapy. An overview of regular dialysis treatment in Japan (CD). Tokyo: Japanese Society for Dialysis Therapy; 2004.
24. Kawaguchi Y. Peritoneal dialysis as long-term treatment: comparison of technique survival between Asian and Western populations. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): S327-8.
25. Kolesnyk I, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Time-dependent reasons for peritoneal dialysis technique failure and mortality. *Perit Dial Int* 2010; 30: 170-7.
26. Slingeneyer A. Preliminary report on a cooperative international study on sclerosing encapsulating peritonitis. *Contrib Nephrol* 1987; 57: 239-47.
27. Oulès R, Challah S, Brunner FP. Case-control study to determine the cause of sclerosing peritoneal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 66-9.
28. Kawanishi H, Kawaguchi Y. Prevalence and therapeutic outcome of sclerosing encapsulating peritonitis (EPS)-a multicenter study in Japan (Japanese). *Jin To Toseki* 2000; 49 (Suppl.): 225-8.
29. Nakamoto H, Kawaguchi Y, Suzuki H. Encapsulating peritoneal sclerosis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis in Japan. *Adv Perit Dial* 2002; 18: 119-23.
30. Kawanishi H, Moriishi M. Epidemiology of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan. *Perit Dial Int* 2005; 25 (Suppl. 4): S14-8.
31. Lai KN, Tang SCW, Leung JCK. Mediators of inflammation and fibrosis. *Perit Dial Int* 2007; 27 (Suppl. 2): S65-71.
32. Honda K, Oda H. Pathology of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2005; 25 (Suppl. 4): S19-36.
33. Blake P. The specter of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2009; 29: 487-8.
34. Garosi G, Oreopoulos DG. No need for an "expiry date" in chronic peritoneal dialysis to prevent encapsulating peritoneal sclerosis. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 903-7.
35. Yokoyama K, Hosoya T. A strategy for encapsulating peritoneal sclerosis: pay attention not only to PD solution but also middle molecular uraemic substances retention! *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (4): 1344.
36. Brown EA, Van Biesen W, Finkelstein FO, et al. ISPD Working Party. Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis: position paper for ISPD. *Perit Dial Int* 2009; 29: 595-600.
37. Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA. Scottish Renal Registry. Encapsulating peritoneal sclerosis in the new millennium: a national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1222-9.
38. Duman S, Sen S, Duman C, Oreopoulos DG. Effect of valsartan versus lisinopril on peritoneal sclerosis in rats. *Int J Artif Organs* 2005; 28 (2): 156-63.
39. Nakayama M, Maruyama Y, Numata M. Encapsulating peritoneal sclerosis is a separate entity: Con. *Perit Dial Int* 2005; 25 (Suppl. 3): S107-9.
40. Sampimon DE, Korte MR, Barreto DL, et al. Early diagnostic markers for encapsulating peritoneal sclerosis: a case-control study. *Perit Dial Int* 2010; 30: 163-9.
41. Kawanishi H, Harada Y, Noriyuki T, et al. Treatment options for encapsulating peritoneal sclerosis based on progressive stage. *Adv Perit Dial* 2001; 17: 200-4.
42. Faller B, Marichal JF, Brignon P. Local immunologic reactions induced by CAPD. *Nephrologie* 1989; 10 (Suppl.): 30-3.
43. Vlijm A, Stoker J, Bipat S, et al. Computed tomographic findings characteristic for encapsulating peritoneal sclerosis: a case-control study. *Perit Dial Int* 2009; 29: 517-22.
44. Balasubramaniam G, Brown EA, Davenport A, et al. The Pan-Thames EPS study: treatment and outcomes of encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (10): 3209-15.