

DIALISI PERITONEALE: METODICA A TERMINE A CAUSA DELLA PERITONITE SCLEROSANTE? NO, MA CI SONO APPROCCI MIGLIORI

Guido Garosi

U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

Riassunto

Negli ultimi anni la paura della peritonite sclerosante ha indotto alcuni nefrologi a considerare la dialisi peritoneale come una metodica a termine. Una data di scadenza di questo tipo è priva di basi razionali in quanto la dialisi peritoneale è solo un fattore di rischio per la peritonite sclerosante, non la causa etiologica. La patologia è, infatti, scatenata da un secondo stimolo, diverso dalla dialisi peritoneale, spesso rappresentato proprio dalla sua interruzione. L'epidemiologia conferma che interrompere la dialisi peritoneale ad una scadenza prestabilita non solo risulta inutile nel prevenire la peritonite sclerosante, ma potrebbe essere controproducente. Va tenuta inoltre in considerazione la qualità di vita del paziente. Le evidenze degli ultimi anni, discusse nell'articolo, suggeriscono fortemente altri approcci razionali e promettenti nella prevenzione della peritonite sclerosante: 1) utilizzo routinario di soluzioni di dialisi peritoneale biocompatibili; 2) inibizione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone come terapia elettiva dell'ipertensione in dialisi peritoneale; 3) profilassi con tamoxifene a basse dosi (10 mg/die) nei pazienti a rischio (dialisi peritoneale >5 anni, comparsa di deficit di ultrafiltrazione e/o alterazioni di trasporto); 4) protocollo immunosoppressivo specifico per pazienti ex-peritonealisti in trapianto renale basato su sirolimus o everolimus, uso di micofenolato, abolizione o in subordine minimizzazione di ciclosporina e tacrolimus, impiego di steroidi nei primi 6-12 mesi. Tutti noi dovremmo considerare seriamente la reale efficacia di questi approcci in studi clinici controllati.

Peritoneal dialysis: a time-limited therapy because of encapsulating peritoneal sclerosis? No, but better approaches are available

In recent years the fear of encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) prompted some nephrologists to consider peritoneal dialysis a time-limited therapy. Such an expiry date is devoid of a rational basis because peritoneal dialysis is a mere risk factor for EPS, not an etiological cause. This disease is in fact triggered by a second stimulus different from peritoneal dialysis and often even consisting of its withdrawal. Epidemiological studies have confirmed that interrupting peritoneal dialysis at a fixed time not only is useless in preventing EPS but might be counterproductive. Moreover, the quality of life of the patient should also be taken into account.

Evidence obtained in recent years strongly suggests the effectiveness of other approaches in the prevention of EPS: 1) routine use of biocompatible peritoneal dialysis solutions; 2) inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone axis as an elective therapy for hypertension in peritoneal dialysis; 3) prophylaxis with low-dose tamoxifen (10 mg per day) in high-risk patients (peritoneal dialysis >5 years, development of ultrafiltration failure and/or transport alterations); 4) a specific immunosuppressive protocol for former peritoneal dialysis patients undergoing transplantation: a sirolimus- or everolimus-based regimen with mycophenolate, avoidance or at least minimization of cyclosporine and tacrolimus, and use of steroids in the first 6-12 months. All of us should seriously consider the efficacy of these approaches in controlled clinical trials.

Conflict of interest: None

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Guido Garosi
U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Azienda Ospedaliera Universitaria
Senese
Viale Bracci 16
53100 Siena
e-mail: g.garosi@ao-siena.toscana.it

Parole chiave:

Biocompatibilità,
Ipertensione,
Peritonite sclerosante incapsulante,
Tamoxifene,
Terapia immunosoppressiva,
Trapianto renale

Key words:

Biocompatibility,
Hypertension,
Encapsulating peritoneal sclerosis,
Tamoxifen,
Immunosuppressive therapy,
Kidney transplantation

INTRODUZIONE

La peritonite sclerosante (*Encapsulating Peritoneal Sclerosis*, EPS) costituisce da molti anni una seria preoccupazione per il nefrologo che si occupa di dialisi peritoneale (DP). I 7 maggiori studi epidemiologici sull'argomento (1-7) sono concordi nell'attestare la relativa rarità (*overall rate* compreso fra 0.7 e 3.3%), unita tuttavia ad una mortalità elevata e variabile da un minimo del 25.8% ad un massimo del 56.5%. È proprio il dato sulla severità della prognosi, unito alle difficoltà diagnostiche ed alle incertezze terapeutiche, che spaventa lo specialista.

Il timore dell'EPS negli ultimi anni ha indotto parecchi nefrologi a considerare negativamente la DP, fino al punto di porre severi limiti di tempo al suo utilizzo o addirittura di rifiutare l'impiego.

I primi a suggerire un limite di 5 anni per la durata della DP come misura preventiva della EPS sono stati i Giapponesi nel 1996 (1). Nel 2005 la scuola di Manchester, sulla base della sua esperienza monocentrica, si è allineata su questa proposta (6). Per diversi anni, tuttavia, queste voci hanno trovato un'eco piuttosto limitata e sono state considerate sostanzialmente il frutto di un sovradimensionamento del problema EPS.

Negli ultimi anni, però, sono state formulate altre proposte tese a porre precisi limiti alla durata della DP. Nel 2007 un gruppo Olandese (8) ha descritto un *cluster* di casi di EPS insorti dopo trapianto renale in pazienti in terapia con inibitori delle calcineurine ed ha proposto che nei pazienti in lista di attesa per trapianto di rene la DP venga interrotta appena ci sono evidenze di *deficit* di ultrafiltrazione, trasferendo i pazienti in emodialisi allo scopo di prevenire l'EPS.

Nel 2009 i Coordinatori del Registro Scozzese di Malattie renali (7) si sono posti due domande. La prima è: "Dovremmo continuare la DP nei pazienti che la stanno facendo?". La

loro risposta è stata: "Il rischio deve essere interpretato nel suo contesto: per un paziente in lista di attesa per trapianto da cadavere dopo diversi anni di DP, il rischio di EPS può essere considerato troppo elevato per rimanere in DP, mentre lo stesso rischio può essere accettabile per un paziente anziano senza nessuna opzione di trapianto". In definitiva, viene suggerita una strategia decisionale personalizzata sul singolo paziente, e l'accento viene posto particolarmente sulla necessità di informare correttamente il paziente sul rischio di EPS. La seconda domanda che si pone il gruppo Scozzese è ancora più incisiva: "Dovremmo mettere oppure no nuovi pazienti in DP dato il rischio di EPS?". Chiaramente una risposta negativa a questa domanda implicherebbe automaticamente la dismissione della DP come metodica di sostituzione della funzione renale. In realtà, gli Autori stessi non rispondono e si limitano a considerare che il rischio di EPS aumenta con la durata della DP.

L'insieme di queste prese di posizione sta generando significative reazioni di paura mista a sconcerto: in una *survey* del 2009 effettuata in Olanda (9) il 16% dei nefrologi che hanno risposto hanno dichiarato di temere l'EPS al punto da non considerare la DP come un trattamento di prima scelta in terapia sostitutiva della funzione renale.

È in questo clima che Peter Blake, *Editor in Chief* di *Peritoneal Dialysis International*, ha sentito il bisogno di pubblicare sul numero di Settembre-Ottobre 2009 un editoriale dal significativo titolo "*The specter of encapsulating peritoneal sclerosis*" (10), nel quale ricorda la necessità di valutare la problematica della EPS sulla base delle evidenze scientifiche e quindi a condurre il dibattito "in modo razionale". Da allora, il dibattito sull'introduzione di una specie di "data di scadenza" per la DP allo scopo di prevenire l'EPS è aperto: si tratta di condurlo nella maniera più costruttiva e meno emozionale possibile.

Nel corso del 2009 ho condotto varie riflessioni personali sull'argomento. In Giugno durante il "18th International Vicenza Course on Peritoneal Dialysis", in sede di discussione sulla EPS, ho esposto i miei concetti personali e Dimitrios Oreopoulos convergeva sulle stesse vedute. Abbiamo quindi deciso insieme di iniziare il dibattito con un editoriale uscito nell'Ottobre 2009 (11): quell'editoriale rappresenta quindi le nostre attuali posizioni in materia e questo articolo richiama largamente quei concetti.

UNA DATA DI SCADENZA PER LA DP A CAUSA DELL'EPS È CONCETTUALMENTE INAPPROPRIATA

Chi sostiene l'introduzione di una data di scadenza per la DP a causa dell'EPS e quindi ritiene giusto interrompere la metodica dopo un periodo prefissato di tempo, pensa di applicare appropriatamente il cosiddetto "principio di precauzione". Il concetto chiave del principio di precauzione è "prevenire un danno prima che si verifichi quando l'assenza di certezze scientifiche rende difficile prevedere la probabilità del danno" (12). In biologia, però, è necessario introdurre la differenza fondamentale tra fattore etiologico e fattore di rischio. In biologia il concetto di una soglia (per esempio 5 anni di tempo) allo scopo di distinguere se una procedura potenzialmente pericolosa (la DP) ha un rischio accettabile oppure no di conseguenze negative (l'EPS) è applicabile se la procedura stessa è la causa diretta dell'evento negativo, ma non lo è affatto se rappresenta solo un fattore di rischio, mentre la conseguenza riconosce altri fattori etiologici. Dato che ormai è universalmente accettato che la DP è un fattore di rischio per l'EPS, non il suo fattore etiologico, applicare una data di scadenza alla DP per prevenire l'EPS risulta concettualmente scorretto in base ad una inappro-

priata applicazione del principio di precauzione.

Sembra opportuno ricordare che il dibattito sul fatto che la DP sia causa o fattore di rischio per la EPS si è prolungato per molti anni. Durante una controversia al *1st Joint ISPD/EuroPD Congress* ad Amsterdam nel 2004, un gruppo Giapponese (13) sosteneva che da un punto di vista fisiopatologico l'EPS è solo lo stadio finale della Sclerosi Semplice (SS), cioè della lieve sclerosi sub-mesoteliale costantemente associata alla DP: in questa ipotesi la bioincompatibilità della DP è la causa della SS prima, ma anche della EPS poi. Al contrario, noi sostenevamo (14) che differenze in epidemiologia, anatomia patologica, modelli animali, etiologia e impatto clinico dimostrano che EPS e SS sono due entità nosologiche separate e quindi la bioincompatibilità della DP è la causa della SS, mentre il vero fattore etiologico della EPS è un secondo, diverso stimolo che porta da SS a EPS. Negli anni, diversi lavori hanno sostenuto sia la prima (15-17) che la seconda (18-20) tesi. Negli ultimi tempi, però, la comunità nefrologica ha generalmente riconosciuto (21-23) come corretta questa "two-hit hypothesis": la bioincompatibilità delle soluzioni di DP altera la fisiologia del mesotelio e del peritoneo portando a SS praticamente in tutti i casi, mentre in una minoranza di pazienti un secondo stimolo scatena la transizione a EPS. Il secondo stimolo può essere rappresentato per esempio da peritonite, predisposizione genetica, interruzione stessa della DP o trapianto.

Ricordiamo per inciso che Owtshinnikow (24) ha descritto nel 1907 l'EPS in pazienti non renali e che da allora il numero di casi di EPS spontanea, non associata né a DP, né a insufficienza renale, è risultato largamente superiore a quello delle forme associate a DP. Queste forme non-dialitiche possono risultare associate all'uso di β -bloccanti attraverso l'inibizione del rilascio di surfactante, alla presenza di tumori nel quadro

di sindromi paraneoplastiche, oppure possono risultare idiopatiche. In questa ultima eventualità esiste spesso una associazione con patologie connettivali, particolarmente delle sierose (25), a suggerire una patogenesi autoimmune; è inoltre presente una predisposizione genetica, come confermato dalla elevata frequenza nelle donne delle zone subtropicali (26) e da vere e proprie forme familiari tipo la fibrosclerosi multifocale familiare (27). In una recente review, Guest (28) ha suggerito anche una possibile predominanza femminile nell'EPS.

Quindi, la DP è un fattore di rischio per l'EPS, ma non la sua causa etiologica e applicare una data di scadenza alla DP per prevenire l'EPS è concettualmente inappropriato: una applicazione scorretta del principio di precauzione.

L'EPIDEMIOLOGIA NON SUGGERISCE AFFATTO UNA DATA DI SCADENZA, CHE POTREBBE ANZI RISULTARE CONTROPRODUCENTE

Se consideriamo attentamente i dati epidemiologici, ci accorgiamo che questi non suggeriscono affatto di introdurre una data di scadenza per la DP.

I 7 principali studi epidemiologici già citati (1-7) sono stati pubblicati tra il 1996 e il 2009 e hanno globalmente indagato in varie parti del mondo il periodo compreso tra il 1980 e il 2007. L'*overall rate* generale dell'EPS resta praticamente stazionario nel tempo, ma la proporzione dei casi diagnosticati durante DP diminuisce continuamente riducendosi a circa il 25%, mentre quella ad insorgenza dopo cessazione della DP aumenta progressivamente fino al 75%: nei Paesi con rilevante diffusione del trapianto renale i casi di EPS post-trapianto sono diventati la maggioranza, mentre nei Paesi con diffusione del trapianto molto scarsa predominano i casi dopo *shift* a

emodialisi. Nella prima categoria abbiamo la Scozia, dove nello studio del 2009 (7) su 46 casi di EPS solo 12 sono stati diagnosticati in DP, 12 dopo *shift* a emodialisi e ben 22 dopo trapianto renale. Anche in Olanda su 13 casi di EPS negli anni 2004-2005 (8) solo 3 sono stati diagnosticati in DP, 3 dopo passaggio ad emodialisi e 7 dopo trapianto. Sempre in Olanda è stato notato negli anni 1998-2005 un andamento crescente dell'incidenza di EPS post-trapianto, significativamente superiore all'aumento della popolazione trapiantata (29). In Giappone invece, dove il trapianto è notoriamente pochissimo praticato, i casi di EPS diagnosticati dopo *shift* a emodialisi sono il 75% del totale (5). Se consideriamo quindi l'attuale distribuzione dei casi di EPS tra DP, emodialisi e post-trapianto e ricordiamo che proprio l'interruzione della DP può rappresentare il secondo stimolo che porta a EPS (di cui la DP stessa è solo fattore di rischio), l'introduzione di una data di scadenza della DP potrebbe addirittura risultare controproducente in termini di incidenza di EPS.

Interessanti considerazioni provengono anche dalla correlazione tra durata della DP e incidenza di EPS. È ben assodato che generalmente l'incidenza di EPS sale con la durata della DP, anche se è concetto comune che alcuni pazienti sviluppano EPS dopo periodi molto brevi di DP, mentre altri non la dimostrano neanche dopo periodi molto prolungati (1-6). Lo studio del 2009 del Registro Scozzese (7) è risultato molto interessante da questo punto di vista, in quanto a differenza degli altri è, almeno in una parte della popolazione studiata, di tipo prospettico: in questa esperienza l'incidenza di EPS è in realtà aumentata con la durata della DP fino a 5-6 anni (da 0% a <1 anno a 8.8% nel periodo tra 5 e 6 anni), ma in seguito è diminuita (5% a >6 anni) e la mediana della durata della DP nei casi di EPS è risultata 5.1 anni. Se analizziamo quindi l'in-

cidenza di EPS con metodiche corrette possiamo verificare quello che la comune esperienza di ciascuno di noi può constatare: l'incidenza di EPS cresce fino ai 5-6 anni, ma poi si stabilizza e la patologia non si sviluppa in modo ineluttabile. Anche da questo punto di vista, l'introduzione di una data di scadenza della DP a 5 anni non sembra portare nessun vantaggio per il paziente.

Dobbiamo considerare inoltre il rischio epidemiologico di trasferire ad emodialisi pazienti dopo un tempo prefissato in DP in assenza di una indicazione definita (30). In questi casi, i problemi associati al passaggio stesso all'emodialisi potrebbero uguagliare o anche superare il rischio di sviluppare EPS: basta pensare per esempio a tutti i pazienti non eligibili per confezionamento di fistola artero/venosa, nei quali dovremmo utilizzare necessariamente cateteri venosi centrali a permanenza, con conseguente elevata incidenza di complicanze severe.

Infine, non è possibile tacere l'impatto negativo sulla qualità della vita del trasferimento forzato in emodialisi di pazienti ben adattati in DP (31).

Nel novembre 2009 l'*International Society for Peritoneal Dialysis* (ISPD) ha preso una posizione ufficiale sull'argomento (32), con motivazioni di carattere eminentemente epidemiologico. È interessante riportare alla lettera le conclusioni finali: "l'EPS è una condizione rara. Non esiste nessuna evidenza per rifiutare il trattamento con DP per paura che si sviluppi l'EPS. Non esistono evidenze sufficienti per supportare una regola unica per quanto riguarda la lunghezza ottimale di tempo in DP per prevenire il rischio di EPS. Ogni paziente deve essere valutato individualmente, prendendo in considerazione i seguenti fattori: 1) età e prognosi del paziente; 2) lunghezza del periodo trascorso in DP, specialmente il carico totale di glucosio e la storia di infezioni peritoneali; 3) accesso e opportunità di trapianto; 4) potenziale rischio dell'emodialisi

nel singolo paziente (stabilità emodinamica, accesso vascolare); 5) qualità della vita del paziente. Tutti questi particolari dovrebbero essere discussi con il paziente e qualsiasi decisione dovrebbe ottenere il suo consenso". Anche l'ISPD, quindi, rifiuta chiaramente l'ipotesi di una data di scadenza prefissata per la DP e pone vigorosamente l'accento sulla necessità di una decisione personalizzata e soprattutto condivisa con il paziente. Credo del resto che la necessità di discutere con il singolo paziente le ripercussioni di scelte terapeutiche così importanti sia ovvia per ciascuno di noi.

Quindi, i dati epidemiologici non forniscono nessuna base razionale all'ipotesi di interrompere la DP dopo un periodo di tempo prefissato come misura di prevenzione contro l'EPS, anzi suggeriscono che questo modo di procedere potrebbe risultare addirittura controproducente.

ESISTONO APPROCCI RAZIONALI E PROMETTENTI NELLA PREVENZIONE DELL'EPS?

Una volta accertato che una data di scadenza per la DP allo scopo di prevenire l'EPS è inappropriata concettualmente e che i dati epidemiologici la dimostrano non solo inutile, ma addirittura potenzialmente controproducente, è ovvio domandarsi quali possano essere degli approcci razionali e promettenti nella prevenzione dell'EPS.

Fino a pochi anni fa la prevenzione dell'EPS è stata deludente e ad oggi non esiste nessuna misura profilattica validata a questo scopo. Tuttavia, i dati pubblicati negli ultimi tempi suggeriscono diverse promettenti possibilità: esistono quindi vari approcci razionali da proporre in tema di prevenzione dell'EPS, che dovrebbero essere valutati con studi clinici adeguati.

Utilizzo routinario di soluzioni biocompatibili

Abbiamo già osservato come nel corso degli anni l'incidenza di EPS è rimasta in totale stabile, ma la percentuale di casi diagnosticata durante DP si è ridotta a circa il 25%, mentre attualmente il 75% dei casi viene diagnosticato dopo trapianto o passaggio ad emodialisi (1-7): ciò indica che il numero di casi di EPS diagnosticati durante DP è in realtà in diminuzione.

Durante gli ultimi anni si è registrato un incremento nell'impiego delle nuove soluzioni biocompatibili ed è possibile che il loro uso più ampio sia responsabile della diminuzione dei casi di EPS che insorgono durante DP. La superiorità di queste soluzioni in termini di conservazione anatomica della membrana peritoneale in generale e di limitazione della SS in particolare è ben dimostrata per le soluzioni con aminoacidi (33, 34), quelle prive di prodotti di degradazione del glucosio (GDP) (35-37) e quelle con tampone bicarbonato (38). Anche l'icodestrina ha gli enormi vantaggi di non contenere né glucosio né GDP e di non indurre *Epithelial to Mesenchymal Transition* (EMT) (39) che rappresenta la chiave patogenetica della SS, anche se l'impiego di questa soluzione di DP è associato a displasia mesoteliale (40), senescenza mesoteliale (41) e morte delle cellule mesoteliali (42).

I casi di EPS insorti con uso esclusivo di soluzioni di DP biocompatibili sono pochissimi: nell'esperienza del Registro Scozzese (7) nessuno dei 46 pazienti con EPS è stato dializzato esclusivamente con queste soluzioni. L'eventualità di EPS associata a utilizzo esclusivo di soluzioni biocompatibili è così rara che un gruppo Olandese (43) segnala appositamente uno di questi casi, peraltro insorto in un paziente con sindrome di Alport, che sembra rappresentare essa stessa un fattore di predisposizione genetica per EPS.

In definitiva, il fatto che oggi sia

acclarato che le soluzioni di dialisi biocompatibili sono nettamente superiori nel conservare intatte le caratteristiche anatomiche del peritoneo, dovrebbe essere di per sé considerato sufficiente per indicare un loro impiego pressoché esclusivo in DP. La prevenzione della SS associata al loro uso può ovviamente risultare molto utile anche per prevenire l'EPS, di cui la SS rappresenta il pre-requisito morfologico.

Inibizione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone come terapia elettiva dell'ipertensione in DP

Molti recenti lavori sperimentali sull'animale (44-46) indicano che l'inibizione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone ha un effetto protettivo sullo sviluppo della SS, limitando in maniera significativa la banda fibrosa sub-mesoteliale comunemente associata alla DP. Ciò si è dimostrato valido sia con gli ACE-inibitori, sia con i sartanici, sia con gli anti-aldosteronici. Esistono anche evidenze (47) nei pazienti in DP di una positiva influenza di ACE-inibitori e sartanici sul trasporto peritoneale delle piccole molecole, verosimilmente associato ad una azione di protezione contro il progressivo sviluppo della vascolarizzazione peritoneale comunemente associato alla DP.

Considerata l'elevata incidenza di ipertensione arteriosa nei pazienti in DP e la provata efficacia e sicurezza di questi farmaci, sembra quindi razionale proporre ACE-inibitori a sartanici come anti-ipertensivi di impiego elettivo nei pazienti in DP. Come già osservato per le soluzioni biocompatibili, controllare la SS rappresenta un obiettivo fondamentale nella prevenzione della EPS, di cui la SS è il pre-requisito.

Profilassi con tamoxifene nei pazienti a rischio (DP >5 anni, deficit di ultrafiltrazione, alterazioni del trasporto peritoneale)

Un terzo approccio che potrebbe essere adottato nella prevenzione della EPS, è rappresentato da una profilassi con tamoxifene a basse dosi nei pazienti particolarmente a rischio, vale a dire quelli in DP da oltre 5 anni e quelli che sviluppano deficit di ultrafiltrazione e/o alterazioni del trasporto peritoneale.

Durante gli ultimi anni molti lavori (48-51) hanno indicato una efficacia del tamoxifene nella terapia della EPS. I risultati sono promettenti e gli effetti collaterali di tale terapia risultano quasi assenti, almeno a basso dosaggio: nelle esperienze citate il tamoxifene è stato impiegato a dosi variabili tra 10 e 80 mg/die ed effetti collaterali di rilievo (trombosi venose, azione di facilitazione sul carcinoma dell'endometrio), sono stati notati solo per dosi da 40 mg/die in su. Il tamoxifene non è associato al rischio di infezione e alla difficoltà di aggiustamento posologico che caratterizzano la terapia steroidea ed i trattamenti immunosoppressivi, che costituiscono la base della terapia medica dell'EPS.

Considerate quindi queste evidenze, sembra ragionevole considerare nella prevenzione della EPS una profilassi con tamoxifene a basse dosi (10 mg/die) nei pazienti in DP da più di 5 anni e/o in quelli che sviluppano deficit di ultrafiltrazione o alterazioni del trasporto peritoneale.

Protocollo immunosoppressivo specifico per trapianto renale in pazienti ex-peritonealisti

Abbiamo già visto trattando di epidemiologia che nei Paesi con elevata diffusione del trapianto renale l'EPS post-trapianto rappresenta attualmente circa il 50% dei casi (7, 8, 29).

Questo dato ci fa capire come la prevenzione di questa categoria di

EPS rappresenti in realtà lo scopo fondamentale nell'ottica del controllo generale di questa patologia. Nella EPS post-trapianto, inoltre, non è documentata nessuna correlazione con durata della DP, numero delle peritoniti, ultrafiltrazione e trasporto peritoneale pre-trapianto. Appare invece evidente un'azione favorente del trapianto stesso: lo dimostrano sia le caratteristiche cliniche della EPS post-trapianto, che insorge di solito acutamente entro pochi mesi dal trapianto (7, 8, 29), sia i casi di EPS che si verificano dopo trapianto di fegato in pazienti con reni nativi perfettamente funzionanti (52).

È ovvio pensare che la modalità di terapia immunosoppressiva giochi un ruolo fondamentale nello sviluppo della EPS post-trapianto. È oggi possibile disegnare un quadro ben preciso delle caratteristiche antifibrotiche o pro-fibrotiche di ciascun farmaco immunosoppressivo impiegato nella terapia di mantenimento del paziente trapiantato.

L'efficacia del trattamento steroideo, specialmente ad alte dosi, nell'EPS è ben documentata (5, 53-55). Inoltre, l'efficacia della terapia steroidea nel prevenire la fibrosi peritoneale è provata sperimentalmente nel ratto sottoposto a DP (56). È logico dedurre quindi che gli steroidi proteggano dall'EPS e che l'attuale tendenza a ridurre o abolire l'impiego di steroidi post-trapianto sia associata all'aumento dei casi di EPS post-trapianto.

Al contrario, è estremamente significativo rilevare che, ogni qual volta viene riportato il regime immunosoppressivo nei casi di EPS post-trapianto, questo risulta invariabilmente basato su ciclosporina o tacrolimus, senza nessuna eccezione (7, 8, 29, 55). L'azione pro-fibrotica di questi inibitori delle calcineurine (CNI), è del resto ben documentata (57, 58) ed esistono due convincenti studi sperimentali che dimostrano la potenza della loro azione nell'indurre specificamente fibrosi peritoneale nell'animale da esperimento (56,

59). Il ruolo dei CNI come fattore scatenante dell'EPS post-trapianto risulta quindi ovvio trapianto segnalata negli ultimi tempi può essere secondaria al largo impiego di questi farmaci come cardine della terapia immunosoppressiva.

L'azatioprina non ha dimostrato nessun effetto sulla fibrosi peritoneale nell'animale da esperimento (56) ed i report sull'utilità nell'uomo del micofenolato mofetile (60) sono viziati dal concomitante impiego di cortisonici. Resta evidente l'utilità del micofenolato nel ridurre le dosi dei CNI.

Infine, meritano particolare attenzione gli inibitori del *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR-I), sirolimus ed everolimus. È veramente importante sottolineare come ad oggi non è stato descritto nessun caso di EPS post-trapianto in cui l'immunosoppressione sia basata su questi farmaci e priva di CNI. L'effetto inibitorio degli mTOR-I su fibrosi, angiogenesi e infiammazione è del resto ben descritto (61-64). Inoltre, in uno studio sperimentale sul ratto in dialisi peritoneale con EPS indotta da clorexidina (65), l'everolimus si è dimostrato specificamente efficace su deficit di ultrafiltrazione, infiammazione e fibrosi peritoneale. Negli ultimi anni, molti protocolli immunosoppressivi basati sugli mTOR-I sono

stati adottati nel trapianto renale allo scopo di raggiungere un migliore outcome prevenendo o minimizzando l'effetto nefrotossico dei CNI (66): con questo tipo di protocolli la maggior parte dei pazienti trapiantati è stata trattata con successo in assenza di incrementi significativi nell'incidenza di rigetto acuto.

Sulla base di tutti questi dati, sembra razionale e promettente proporre un protocollo immunosoppressivo specifico per i pazienti in DP all'atto del trapianto, basato sugli mTOR-I con utilizzo di micofenolato mofetile e abolizione o in subordine minimizzazione dei CNI. In tale tipo di protocollo, l'attuale tendenza ad abolire o minimizzare l'impiego dei cortisonici potrebbe essere abbandonata o seguita con minor rigore, prevedendone l'uso nei primi 6-12 mesi. Un protocollo di questo genere potrebbe costituire un valido mezzo di prevenzione dell'EPS post-trapianto.

CONCLUSIONI

L'idea di una data di scadenza per la DP per paura della EPS, che sta prendendo piede tra i nefrologi specialmente nei Paesi sviluppati, non ha nessuna base razionale ed è concettualmente inappropriata.

Da un punto di vista epidemiologico interrompere la DP dopo un periodo prefissato di tempo (solitamente suggerito come 5 anni) passando ad emodialisi non solo è inefficace, ma potrebbe risultare addirittura controproducente. Questa scelta avrebbe inoltre ovvie ripercussioni sulla qualità di vita.

Dovremmo invece concentrare i nostri sforzi nel valutare con studi prospettici la reale efficacia di approcci razionali e promettenti nella prevenzione dell'EPS, quali: 1) utilizzo routinario di soluzioni di DP biocompatibili; 2) inibizione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone come terapia elettiva dell'ipertensione in DP; 3) profilassi con tamoxifene a basse dosi (10 mg/die) nei pazienti a rischio (DP >5 anni, comparsa di deficit di ultrafiltrazione e/o alterazioni di trasporto); 4) protocollo immunosoppressivo specifico per pazienti ex-peritonealisti in trapianto renale basato su mTOR-I, uso di micofenolato, abolizione o in subordine minimizzazione dei CNI, impiego di steroidi nei primi 6-12 mesi.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- 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.
- Rigby RJ, Hawley CM. Sclerosing peritonitis: the experience in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 154-9.
- Kawanishi H. Long-Term Peritoneal Dialysis Study Group: Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: prospective multicentre controlled study. *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl. 3): S67-71.
- Lee HY, Kim BS, Choi HY, et al. Sclerosing encapsulating peritonitis as a complication of long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis in Korea. *Nephrology (Carlton)* 2003; 8: S33-9.
- Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicentre study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (4): 729-37.
- 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: 2381-8.
- Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA. Scottish Renal Registry. Encapsulating peritoneal sclerosis in the new millennium: a national co-

- hort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1222-9.
8. Fieren MW, Betjes MG, Korte MR, Boer WH. Posttransplant encapsulating peritoneal sclerosis: a worrying new trend? *Perit Dial Int* 2007; 27: 619-24.
 9. Korte MR, Boeschoten EW, Betjes MG. EPS Registry. The Dutch EPS Registry: increasing the knowledge of encapsulating peritoneal sclerosis. *Neth J Med* 2009; 67: 359-62.
 10. Blake PG. The specter of encapsulating peritoneal sclerosis (EPS). *Perit Dial Int* 2009; 29: 487-8.
 11. Garosi G, Oreopoulos DG. No need for an "expiry date" in chronic peritoneal dialysis to prevent encapsulating peritoneal sclerosis. *Int Urol Nephrol* 2009; 41 (4): 903-7.
 12. http://en.wikipedia.org/wiki/Precautionary_principle (ultimo accesso 6 Aprile 2010)
 13. Nakayama M, Maruyama Y, Numata M. Encapsulating peritoneal sclerosis is a separate entity: Con. *Perit Dial Int* 2005; 5 (Suppl. 3): S107-9.
 14. Garosi G, Di Paolo N, Sacchi G, Gaggiotti E. Sclerosing peritonitis: a nosological entity. *Perit Dial Int* 2005; 5 (Suppl. 3): S110-2.
 15. Yamamoto M, Nakayama M, Hasegawa T, et al. High-transport membrane is a risk factor for encapsulating peritoneal sclerosis developing after long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment. *Adv Perit Dial* 2002; 18: 131-4.
 16. Honda K, Nitta K, Horita S, et al. Histologic criteria for diagnosing encapsulating peritoneal sclerosis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2003; 19: 169-75.
 17. Sherif AM, Yoshida H, Maruyama Y, et al. Comparison between the pathology of encapsulating sclerosis and single sclerosis of the peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 33-41.
 18. Garosi G, Di Paolo N. Peritoneal sclerosis: one or two nosological entities? *Semin Dial* 2000; 13: 297-308.
 19. Garosi G, Di Paolo N. Inflammation and gross vascular alterations are characteristic histological features of sclerosing peritonitis. *Perit Dial Int* 2001; 21: 417-8.
 20. Garosi G. Different aspects of peritoneal damage: fibrosis and sclerosis. *Contrib Nephrol* 2009; 163: 45-53.
 21. Augustine T, Brown PW, Davies SD, Summers AM, Wilkie ME. Encapsulating peritoneal sclerosis: clinical significance and implications. *Nephron Clin Pract* 2009; 111: c149-54.
 22. Summers AM, Brenchley PE. An international encapsulating peritoneal sclerosis registry and DNA bank: why we need one now. *Perit Dial Int* 2006; 26: 559-63.
 23. Topley N. Encapsulating peritoneal sclerosis: time to act. *Perit Dial Int* 2006; 26: 564-5.
 24. Owtschinnikow PJ. Peritonitis chronica fibrosa incapsulata. *Arch Klin Chir* 1907; 83: 623-34.
 25. Narayanan R, Bhargava BN, Kabra SG, Sangal BC. Idiopathic sclerosing encapsulating peritonitis. *Lancet* 1989; 2: 127-9.
 26. Dehn TC, Lucas MG, Wood RF. Idiopathic sclerosing peritonitis. *Postgrad Med J* 1985; 61: 841-2.
 27. 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.
 28. Guest S. Hypothesis: gender and encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2009; 29: 489-91.
 29. 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.
 30. Liakopoulos V, Stefanidis I, Dombros NV. Peritoneal dialysis glossary 2009. *Int Urol Nephrol* doi:10.1007/s11255-009-9619-9
 31. Oreopoulos DG, Thodis E, Passadakis P, Vargemezis V. Home dialysis as a first option: a new paradigm. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 595-605.
 32. 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.
 33. Garosi G, Gaggiotti E, Monaci G, Brardi S, Di Paolo N. Biocompatibility of a peritoneal dialysis solution with amino acids: histological evaluation in the rabbit. *Perit Dial Int* 1998; 18: 610-9.
 34. Zareie M, van Lambalgen AA, ter Wee PM, et al. Better preservation of the peritoneum in rats exposed to amino acid-based peritoneal dialysis fluid. *Perit Dial Int* 2005; 25: 58-67.
 35. Honda K, Nitta K, Horita S, et al. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultra-filtration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1541-9.
 36. Mortier S, Faict D, Schalkwijk CG, Lameire NH, De Vriese AS. Long-term exposure to new peritoneal dialysis solutions: effects on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004; 66: 1257-65.
 37. Hirahara I, Kusano E, Yanagiba S, et al. Peritoneal injury by methylglyoxal in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006; 26: 380-92.
 38. Zareie M, Keuning ED, ter Wee PM, Schalkwijk CG, Beelen RHJ, van den Born J. Improved biocompatibility of bicarbonate/lactate-buffered PDF is not related to pH. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 208-16.
 39. Conti G, Amore A, Cirina P, Peruzzi L, Balegno S, Coppo R. Glycated adducts induce mesothelial cell transdifferentiation: role of glucose and icodextrin dialysis solutions. *J Nephrol* 2008; 21: 426-37.
 40. Gotloib L, Wajsbrot V, Shostak A. Icodextrin-induced lipid peroxidation disrupts the mesothelial cell cycle engine. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 419-28.
 41. Gotloib L. Histology in experimental peritoneal dialysis: the link between structure and function. *Perit Dial Int* 2009; 29 (Suppl. 2): S36-9.
 42. Gotloib L. Mechanisms of cell death during peritoneal dialysis. A role for osmotic and oxidative stress. *Contrib Nephrol* 2009; 163: 35-44.
 43. Sampimon DE, Vlijm A, Phoa SS, Krediet RT, Struijk DG. Encapsulating peritoneal sclerosis in a peritoneal dialysis patient using biocompatible fluids only: is alport syndrome a risk factor? *Perit Dial Int* 2010; 30: 240-2.
 44. Duman S, Wiczkowska-Tobis K, Styszynski A, Kwiatlowska B, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Intraperitoneal enalapril ameliorates morphologic changes induced by hypertonic peritoneal dialysis solutions in rat peritoneum. *Adv Perit Dial* 2004; 20: 31-6.
 45. Duman S, Sen S, Duman C, Oreopoulos DG. Effects of valsartan versus lisinopril on peritoneal sclerosis in rats. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 156-63.
 46. Ersoy R, Celik A, Yilmaz O, et al. The effects of irbesartan and spiro-lactone in prevention of peritoneal fibrosis in rats. *Perit Dial Int* 2007; 27: 424-31.
 47. Kolesnyk I, Dekker FW, Noordzij M, le Cessie S, Struijk DG, Krediet RT. Impact of ACE inhibitors and AII receptor blockers on peritoneal membrane transport characteristics in long-term peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007; 27: 446-53.
 48. del Peso G, Bajo A, Gil F, et al. Clinical experience with tamoxifen in peritoneal fibrosing syndromes. *Adv Perit Dial* 2003; 19: 32-5.
 49. Eltoum MA, Wright S, Atchley J, Mason JC. Four consecutive cases of peritoneal dialysis-related encapsulating peritoneal sclerosis treated successfully with tamoxifen. *Perit Dial*

- Int 2006; 26: 203-6.
50. Wong CF. Clinical experience with tamoxifen in encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2006; 26: 183-4.
 51. Guest S. Tamoxifen therapy for encapsulating peritoneal sclerosis: mechanism of action and update on clinical experiences. *Perit Dial Int* 2009; 29: 252-5.
 52. Maguire D, Srinivasan P, O'Grady J, Rela M, Heaton ND. Sclerosing encapsulating peritonitis after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 2001; 182: 151-4.
 53. Mori Y, Matsuo S, Sutoh H, Toriyama T, Kawahara H, Hotta N. A case of a dialysis patient with sclerosing peritonitis successfully treated with corticosteroid therapy alone. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 275-8.
 54. Kuriyama S, Tomonari H. Corticosteroid therapy in encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1304-5.
 55. Dejagere T, Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y. Acute-onset, steroid-sensitive, encapsulating peritoneal sclerosis in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: e33-7.
 56. Bozkurt D, Sipahi S, Cetin P, et al. Does immunosuppressive treatment ameliorate morphology changes in encapsulating peritoneal sclerosis? *Perit Dial Int* 2009; 29 (Suppl. 2): S206-10.
 57. Russell NKI, Knight SR, Morris PJ. Cyclosporine. In: Morris PJ, Knechtle SJ, eds. *Kidney Transplantation. Principles and Practice*. 6th Edition. Philadelphia, PA, USA, Saunders Elsevier, 2008; 234-58.
 58. Basu A, Shapiro R. Tacrolimus in renal transplantation. In: Morris PJ, Knechtle SJ, eds. *Kidney Transplantation. Principles and Practice*. 6th Edition. Philadelphia, PA, USA, Saunders Elsevier, 2008; 259-75.
 59. van Westrhenen R, Aten J, Hajji N, et al. Cyclosporin A induces peritoneal fibrosis and angiogenesis during chronic peritoneal exposure to a glucose-based, lactate-buffered dialysis solution in the rat. *Blood Purif* 2007; 25: 466-72.
 60. Lafrance JP, Létourneau I, Ouimet D, et al. Successful treatment of encapsulating peritoneal sclerosis with immunosuppressive therapy. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: e7-10.
 61. Cao W, Mohacsi P, Shorthouse R, Pratt R, Morris RE. Effects of rapamycin on growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell DNA synthesis. Inhibitor of basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor action and antagonism of rapamycin by FK506. *Transplantation* 1995; 59: 390-5.
 62. Neef M, Ledermann M, Saegesser H, Schneider V, Reichen J. Low-dose oral rapamycin treatment reduces fibrogenesis, improves liver function, and prolongs survival in rats with established liver cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 45: 786-96.
 63. Simler NR, Howell DC, Marshall RP, et al. The rapamycin analogue SDZ RAD attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Eur Respir J* 2002; 19: 1124-7.
 64. Kristof AS, Marks-Konczalik J, Billings E, Moss J. Stimulation of signal transducer and activator of transcription-1 (STAT-1)-dependent gene transcription by lipopolysaccharide and interferon- γ is regulated by mammalian target of rapamycin. *J Biol Chem* 2003; 278: 33637-44.
 65. Duman S, Bozkurt D, Sipahi S, et al. Effects of everolimus as an antiproliferative agent on regression of encapsulating peritoneal sclerosis in a rat model. *Adv Perit Dial* 2008; 24: 104-10.
 66. Watson CJE, Bradley JA. mTOR inhibitors: sirolimus and everolimus. In: Morris PJ, Knechtle SJ, eds. *Kidney transplantation. Principles and practice*. 6th edition. Philadelphia, PA, USA, Saunders Elsevier, 2008: 293-308.