

NEFROLOGO IN CORSIA

Un caso di peritonite sclerosante incapsulante con esito favorevole dopo 15 anni di dialisi peritoneale



Gennaro Santorelli¹, Antonio Bellasi², Piercarlo Salari³, Antonina Lo Cicero⁴, Luigi Del Giudice⁵, Chiara Venturelli⁶, Napolitano Francesco⁷, Mario Cozzolino⁸, Andrea Galassi¹

(1) U.O Nefrologia Dialisi, Azienda di Desio e Vimercate, Desio (MB)

(2) U.O Nefrologia Dialisi, A.O. Ospedale Sant'Anna, Como (CO)

(3) Elsevier Medical Writing Consultant

(4) ASS-4 Medio Friuli Osp Sant'Antonio San Daniele del Friuli (UD)

(5) Centro Emodialisi San Giorgio SRL-Casa di Cura Maria Rosaria, Torre del Greco (NA)

(6) U.O Nefrologia, Ospedale "S.Chiera", APSS, Trento (TN)

(7) Centro Dialisi Diaverum di Corato (BA)

(8) Department of Health Sciences, University of Milan

Corrispondenza a: Gennaro Santorelli; AO di Desio e Vimercate, Via Mazzini 1, Desio (MB); tel. 0039.362.38.5645; mail: gennaro.santorelli@libero.it

Mail autore corrispondente: [Gennaro Santorelli](mailto:gennaro.santorelli@libero.it)

Abstract

La peritonite sclerosante incapsulante (EPS) rappresenta una severa complicanza della dialisi peritoneale (DP), caratterizzata da disturbi addominali con esigui spazi d'intervento farmacologico e chirurgico spesso ad esito fatale. L'articolo descrive un caso di EPS a decorso favorevole comparsa in un uomo di razza africana dopo 15 anni di DP. Ripetuti cicli di prednisone e tamoxifen hanno attenuato la sintomatologia addominale e l'ispessimento peritoneale. L'effetto tempo-dipendente della terapia medica intrapresa in questo caso, sembra sostenere gli sforzi clinici volti a mantenere un'immunosoppressione di grado lieve e il tamoxifen anche nel lungo periodo in presenza di EPS. Nuovi studi ad hoc dovranno testare questa ipotesi.

Parole chiave: peritonite sclerosante incapsulante, prednisone

Introduzione

La peritonite sclerosante incapsulante (EPS) è una rara, ma severa, complicanza della dialisi peritoneale (DP), con una prevalenza che si attesta tra l'1% ed il 3% [1] (full text) [2] (full text) [3] (full text).

L'EPS è caratterizzata da ricorrenti sintomi gastro-intestinali di grado severo e da un'elevata mortalità, che raggiunge il 24-34% dei casi [4] (full text). L'età dialitica in DP e le peritoniti rappresentano i principali fattori di rischio per l'EPS. I pazienti in DP con età dialitica di 5-15 anni o superiore ai 15 anni hanno infatti dimostrato un rischio di EPS aumentato di 5-10 e 17 volte rispettivamente [5] [6] (full text). Inoltre sono riconosciuti altri importanti fattori di rischio quali la ridotta biocompatibilità dei fluidi di dialisi, i disordini del sistema immuni-

tario, le neoplasie, i betabloccanti e alcuni antibiotici come la vancomicina e l'amfotericina B [7].

A prescindere dall'evento scatenante, l'EPS è caratterizzata da processi infiammatori e di neoangiogenesi a livello peritoneale con proliferazione delle mastcellule e un'estesa evoluzione fibrotica, tali da comportare una progressiva perdita della capacità di ultrafiltrazione, sindromi aderenziali, ostruzione intestinale, denutrizione e morte.

Nonostante la mancanza di un consenso unanime su quale sia la migliore strategia terapeutica contro l'EPS, sono stati considerati diversi schemi terapeutici a base di steroidi [8] (full text) [9], tamoxifen [10] (full text), o immunosoppressori [11] [12] con risultati a volte discordanti. La terapia chirurgica è inoltre suggerita per casi più severi di EPS con occlusione intestinale e resistenti alla terapia medica [13].

L'articolo descrive un caso di EPS con esito favorevole occorso dopo 15 anni di DP in un uomo di 64 anni di razza africana.

Caso clinico

Un uomo di 41 anni di razza africana accede alla nostra unità di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale di Desio nel 1989 per insufficienza renale terminale di origine sconosciuta. In anamnesi si riconoscono ipertensione essenziale, colelitiasi, ernia iatale e un episodio malarico tre anni addietro. Dopo un breve ciclo di emodialisi viene iniziata la continuous ambulatory peritoneal dialysis CPAD (figura 1). L'anno seguente il paziente riceve il trapianto renale da donatore cadavere, tuttavia complicato da pancreatite, esofagite e rigetto acuto secondario a microangiopatia trombotica con necessità di espianto.

Viene quindi ripresa la CPAD sino al 2000, quando il paziente viene shiftato in automated peritoneal dialysis (APD). Durante i primi 10 anni di DP si verificano 5 peritoniti batteriche (3 da *Stafilococcus Aureus*, 2 da bacilli Gram negativi) e 4 infezioni dell'exit-site sempre da *Stafilococcus Aureus*. Nello stesso periodo il paziente è inoltre sottoposto a paratiroidectomia con reimpianto per iperparatiroidismo secondario e viene posta diagnosi di ulcera peptica.

A Dicembre 2004, dopo 15 anni di DP, si rende necessario il passaggio in emodialisi tramite fistola arterovenosa (FAV) per esaurimento funzionale della membrana peritoneale con perdita dell'ultrafiltrazione e ridotta depurazione. Durante l'anno seguente viene posizionato un catetere venoso centrale per trombosi della FAV. Nello stesso periodo il paziente sviluppa insidiosamente stipsi, flatulenza, epigastralgia e aumento della circonferenza addominale con versamento ascitico. A Dicembre 2005 viene ricoverato nel nostro reparto per emesi, aggravamento della sintomatologia addominale e ascite refrattaria. Viene posta diagnosi di EPS sulla base della storia di DP e della presentazione clinica attuale in assenza di altre comuni cause di versamento ascitico. Si inizia terapia steroidea con prednisone 25 mg/die (0,5 mg/Kg/die), ottenendo un iniziale miglioramento dei sintomi (figura 1). Tuttavia, dopo quattro mesi, a Marzo 2006, il paziente è nuovamente ricoverato per recidiva di ascite sintomatica confermata all'esame TC (figura 2). La dose di prednisone viene mantenuta a 25 mg/die sino a Giugno 2006 quando, in considerazione del buon controllo del versamento ascitico, viene ridotta a 15 mg/die associando tamoxifen alla dose di 20 mg/die. Nei sette mesi successivi la buona stabilità clinica non richiede nuove ospedalizzazioni.

A Febbraio 2007 tamoxifen e prednisone vengono sospesi per una subentrante ulcera necrotica alla gamba sinistra. Poco dopo l'interruzione dei farmaci il paziente viene ricoverato per sub occlusione intestinale secondaria a stenosi duodenale e ascite recidivante, tali da rendere necessari il posizionamento di una gastrotomia endoscopica percutanea (PEG) e il drenaggio peritoneale con catetere pig tail. La biopsia peritoneale, eseguita durante il po-

sizionamento della PEG, documenta la perdita dello strato mesoteliale e un marcato ispessimento peritoneale con sovvertimento dell'albero vascolare di grado severo (figura 3). Il pattern istologico viene considerato suggestivo per EPS pur in assenza di conclamate calcificazioni peritoneali [14]. Ad avvenuto miglioramento clinico il paziente viene dimesso a domicilio con nutrizione enterale, inibitori di pompa protonica, lattulosio e tramadolo per il controllo del dolore all'arto inferiore. Data la persistenza dell'ulcera necrotica si soprassiede alla reintroduzione del tamoxifen o del prednisone.

Ad Aprile 2007 il paziente rientra in Nefrologia a causa di una peritonite polimicrobica multi resistente (*Pseudomonas Stutzeri*, *Enterococcus Faecalis*, *Acynetobacter Species*) e una nuova ulcera necrotica agli arti inferiori. Viene somministrata antibioticoteraapia intraperitoneale (vancomicina e gentamicina) e sistemica (piperacillina-tazobactam e ciprofloxacina) mantenendo la terapia antalgica con oppioidi. Dopo la risoluzione dell'evento infettivo vengono reintrodotti tamoxifen 20 mg/die e prednisone 5 mg/die in Maggio e Luglio 2007 rispettivamente. A Gennaio 2008 viene ripresa la nutrizione per os, dopo aver rimosso la PEG di necessità a causa di infezione dell'*exit-site*. Il mese successivo il prednisone viene sospeso a causa di un nuovo episodio di vomito caffeeano e addominalgia, pur in assenza di anemizzazione o instabilità emodinamica.

A Luglio 2008 si presenta una recidiva di sub occlusione intestinale. L'ecografia addominale documenta diffuso ispessimento peritoneale con multipli setti e ascite saccata. Previa esecuzione di gastroscopia risultata negativa per sanguinamenti, viene reintrodotta prednisone alla dose di 25 mg/die e il paziente viene dimesso con ascite asintomatica, normale transito intestinale e nutrizione spontanea per os. Contestualmente sostituito tramadolo con paracetamolo-codeina. A distanza di tre mesi si inizia il decalage steroideo, 5 mg/set-

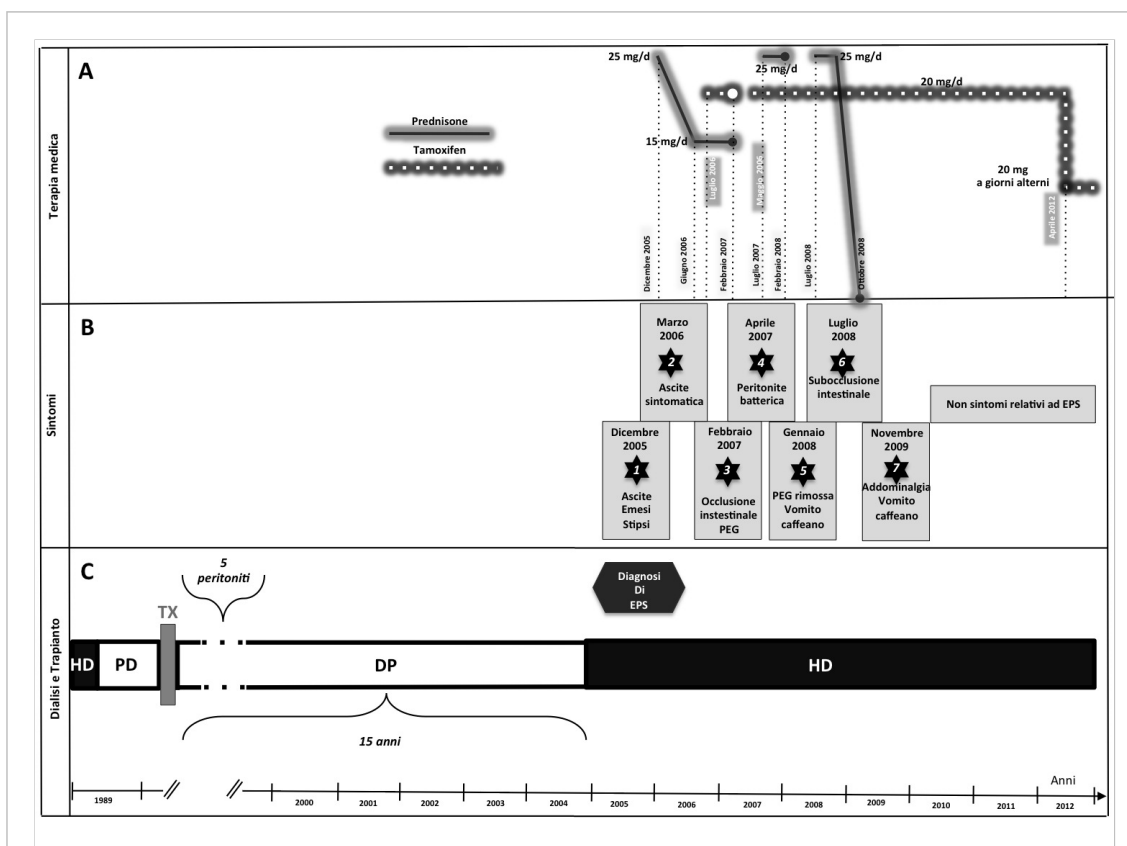


Figura 1. Storia clinica del paziente. Nota: l'andamento temporale della storia clinica è rappresentata graficamente, evidenziando le dosi del tamoxifen e del prednisone (A), gli eventi clinici (B) e le metodiche dialitiche (C). HD: emodialisi; DP: dialisi peritoneale; TX: trapianto renale.

timana, sino alla completa sospensione a Ottobre 2008. I successivi nove mesi sono caratterizzati da una buona stabilità clinica senza acuzie.

A Novembre 2009 il paziente è nuovamente ricoverato per addominalgia e vomito caffeeano. La RX dell'addome conferma la presenza di versamento ascitico stazionario e livelli idroaerei senza indicazioni chirurgiche urgenti. Il paziente viene dimesso a domicilio mantenendo solo tamoxifene alla dose invariata di 20 mg/die.

Da Novembre 2009 ad Aprile 2012 i sintomi addominali vanno lentamente migliorando senza ulteriori recidive di carattere ostruttivo o dispeptico. Ripetute TC ed ecografie addominali (figure 2 e figura 4) documentano una lieve riduzione del versamento ascitico e una lenta progressione dell'ispessimento peritoneale rispetto ai precedenti di Marzo 2006. Ad Aprile 2012 il tamoxifen viene ridotto a 20 mg a giorni alterni senza recidive sintomatiche riconducibili ad EPS.

Discussione

Secondo gli autori l'elevata età dialitica in DP e la stabilizzazione clinica di una condizione pericolosa per la vita, quale l'EPS, rappresentano gli elementi salienti di questo caso. Nonostante la storia di DP protratta per 15 anni e le plurime complicanze, il quadro di EPS si è attualmente stabilizzato dopo il trattamento con prednisone e tamoxifen.

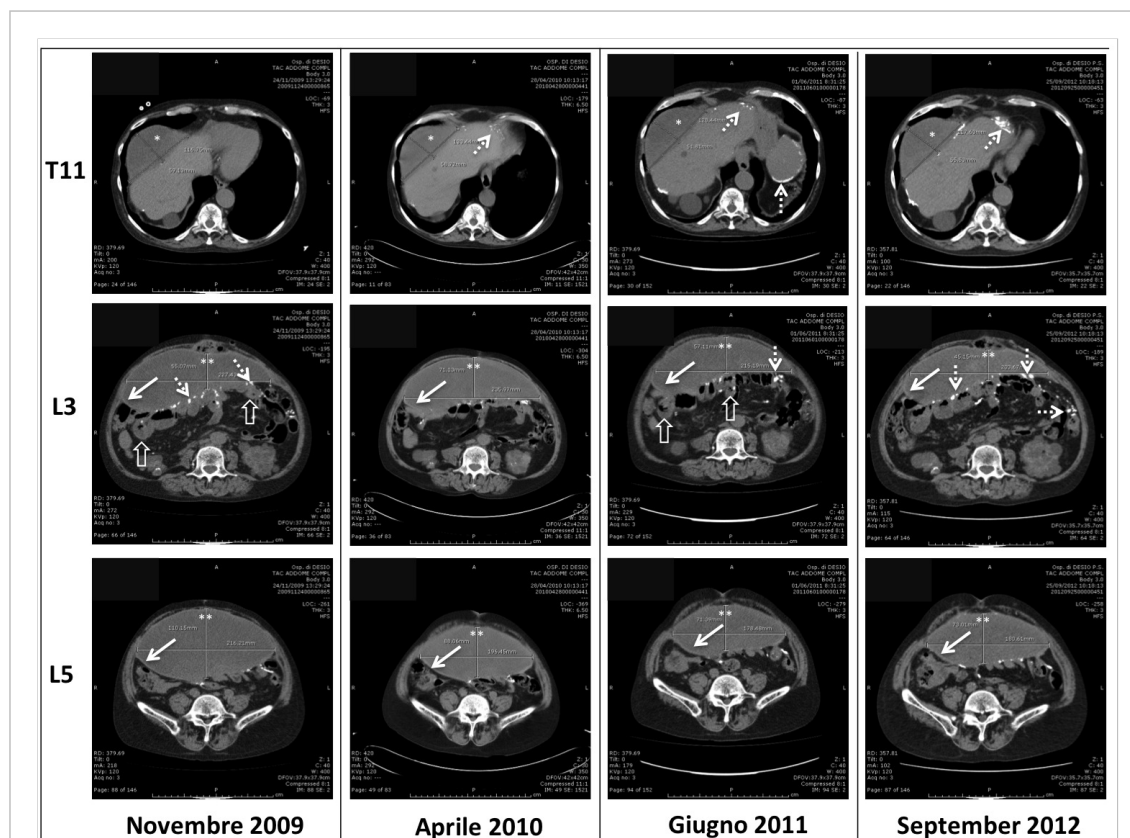


Figura 2.
TC addominali ripetute senza mezzo di contrasto. Per migliorare il confronto tra i diversi periodi, le scansioni riportate sono selezionate in riferimento a tre livelli vertebrali (T11, L3, L2). Il tipico pattern dell'EPS è caratterizzato dalla raccolta ascitica saccata periepatica (asterischi), ispessimento del peritoneo parietale (frecche intere), importante versamento ascitico anche a distanza di tempo dalla sospensione della DP (doppi asterischi), calcificazioni del peritoneo viscerale (frecche segmentate), lieve ispessimento delle pareti intestinali (frecche vuote).

La diagnosi di EPS giunge spesso tardivamente, quando la funzione di ultrafiltrazione è già compromessa e l'ispessimento peritoneale con possibile intrappolamento delle anse intestinali è già in corso. Attuali evidenze suggeriscono come lo stadio della malattia al momento della diagnosi abbia un importante valore prognostico [5]. Nel paziente in oggetto la diagnosi di EPS è stata posta contestualmente all'insorgenza dei sintomi addominali e dopo la perdita di UF, quando il rischio di mortalità raggiunge il 30-40% [5]. In simili casi sono stati descritti risultati discordanti riguardo a vari schemi terapeutici con nutrizione enterale, immunosoppressori e tamoxifen. Benchè la terapia chirurgica fosse inizialmente associata ad esiti sfavorevoli, circa il 50% dei pazienti affetti da EPS non risponde alla terapia medica con necessità di ricorrere all'intervento di adesiolisi [13]. Inoltre dati recenti hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti sottoposti al trattamento chirurgico in centri specializzati [13], [15]. In accordo con quanto riportato da altri Autori, in questo caso la terapia con tamoxifen, prednisone e nutrizione enterale ha migliorato i danni d'organo addominali e ha prevenuto i rischi di una progressiva perdita della nutrizione per via orale e della canalizzazione intestinale. Le TC e le ecografie addominali ripetute (figure 2 e figura 4) hanno mostrato una relativa stabilità delle lesioni macroscopiche a livello peritoneale. Come precedentemente osservato da Latus et al [15], l'ispessimento peritoneale persistente potrebbe rappresentare la cicatrice dell'iniziale processo infiammatorio. In tal senso il miglioramento clinico sembra essere conseguenza di una guarigione a carico del micro-ambiente infiammatorio, con principali effetti sul network citochinico e sulla microanatomia peritoneale più che su una macroscopica evoluzione degli spessori peritoneali. Una seconda biopsia peritoneale con immunohistochimica per alcuni mediatori dell'infiammazione, come

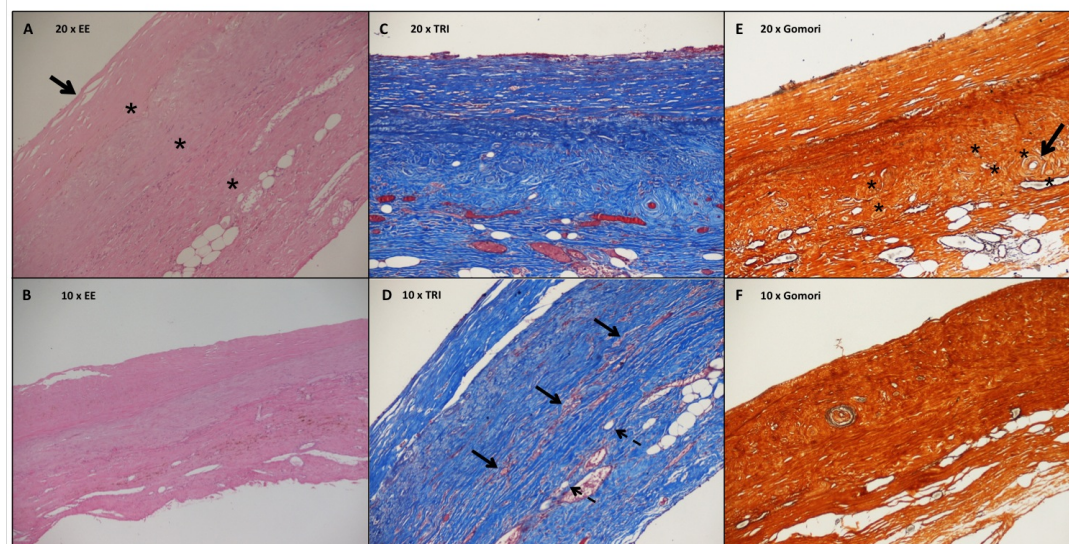


Figura 3.

Immagini istologiche della biopsia peritoneale eseguita a Febbraio 2007. A-B: perdita dello strato mesoteliale (freccie), ispessimento fibrotico peritoneale (asterischi) (A: 20 x EE, B 10 x EE). C-D: diffusa sclerosi peritoneale (blu), proliferazione miofibroblastica (freccie intere), allargamento capillare (freccie segmentate) (C: 20x TRI, D 10 x TRI). E-F: proliferazione vascolare (asterischi), ialinosi e ispessimento delle arterie di piccolo calibro (freccie). EE: ematossilina eosina; TRI: tricromica di Masson.

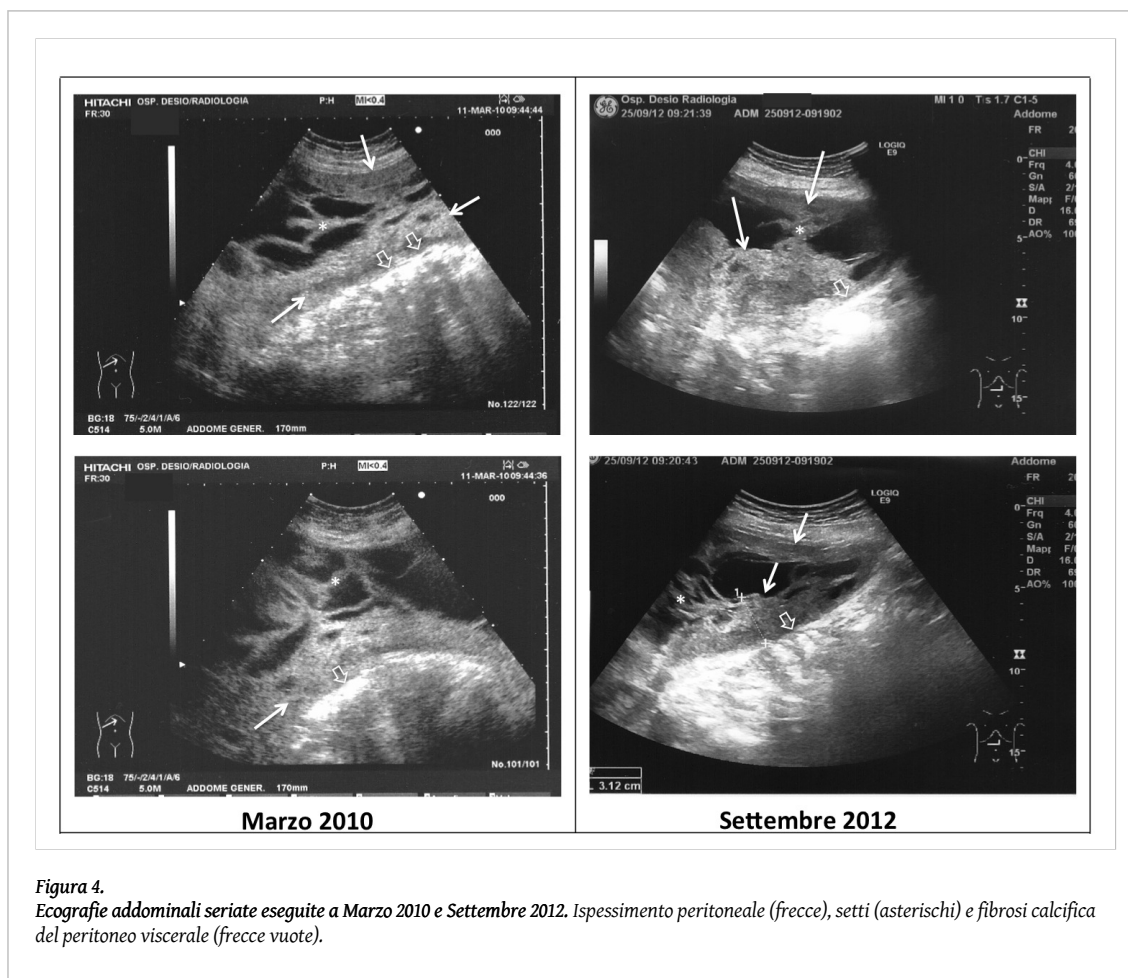


Figura 4.
Ecografie addominali seriate eseguite a Marzo 2010 e Settembre 2012. Ispessimento peritoneale (frecche), setti (asterischi) e fibrosi calcifica del peritoneo viscerale (frecche vuote).

il TGF- β or TNF α , sarebbe stata interessante a riguardo. Tuttavia, la stabilità clinica e la delicata anatomia addominale né hanno sconsigliato l'esecuzione.

Il caso clinico suggerisce un effetto tempo dipendente della terapia medica contro l'EPS, e sembra sostenere gli sforzi clinici nel mantenere una lieve immunosoppressione con prednisone in associazione con il tamoxifen in simili pazienti [16] (full text). Tale ipotesi, necessita comunque di essere testata in futuri studi *ad hoc*. L'intervento di adesiolisi non è stato considerato in questo paziente a causa della scarsa esperienza chirurgica del nostro istituto nei casi di EPS. In conclusione, la terapia medica sopra descritta potrebbe essere funzionale per i casi di EPS severa nei centri nefrologici impossibilitati ad accedere a servizi di chirurgia specializzati.

Bibliografia

[1] Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in the new millennium: a national cohort study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 Jul;4(7):1222-9 (full text)

[2] Kawanishi H, Long-Term Peritoneal Dialysis Study Group. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: prospective multicenter controlled study. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2001;21 Suppl 3:S67-71 (full text)

[3] Gaymali C, Hussein U, Cameron SF et al. Incidence of encapsulating peritoneal sclerosis: a single-center experience with long-term peritoneal dialysis in the United States. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2011 May-Jun;31(3):279-86 (full text)

[4] Merkle M, Wörmlé M. Sclerosing peritonitis: a rare but fatal complication of peritoneal inflammation. *Mediators of inflammation* 2012;2012:709673 (full text)

- [5] Chin AI, Yeun JY Encapsulating peritoneal sclerosis: an unpredictable and devastating complication of peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 Apr;47(4):697-712
- [6] Kim BS, Choi HY, Ryu DR et al. Clinical characteristics of dialysis related sclerosing encapsulating peritonitis: multi-center experience in Korea. *Yonsei medical journal* 2005 Feb 28;46(1):104-11 (full text)
- [7] Oreopoulos DG, Khanna R, Wu G et al. Sclerosing obstructive peritonitis after CAPD. *Lancet* 1983 Aug 13;2(8346):409
- [8] Kuriyama S, Tomonari H Corticosteroid therapy in encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2001 Jun;16(6):1304-5 (full text)
- [9] Yamamoto H, Nakayama M, Yamamoto R et al. Fifteen cases of encapsulating peritoneal sclerosis related to peritoneal dialysis: a single-center experience in Japan. *Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis* 2002;18:135-8
- [10] Korte MR, Fieren MW, Sampimon DE et al. Tamoxifen is associated with lower mortality of encapsulating peritoneal sclerosis: results of the Dutch Multicentre EPS Study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Feb;26(2):691-7 (full text)
- [11] Lafrance JP, Létourneau I, Ouimet D et al. Successful treatment of encapsulating peritoneal sclerosis with immunosuppressive therapy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Feb;51(2):e7-10
- [12] Huddam B, Azak A, Koçak G et al. Additive effectiveness of everolimus plus tamoxifen therapy in treatment of encapsulating peritoneal sclerosis. *Renal failure* 2012;34(3):387-9
- [13] Kawanishi H, Shintaku S, Moriishi M et al. Seventeen years' experience of surgical options for encapsulating peritoneal sclerosis. *Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis* 2011;27:53-8
- [14] Braun N, Alscher MD, Kimmel M et al. Encapsulating peritoneal sclerosis - an overview. *Nephrologie & therapeutique* 2011 Jun;7(3):162-71
- [15] Latus J, Ulmer C, Fritz P et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: a rare, serious but potentially curable complication of peritoneal dialysis-experience of a referral centre in Germany. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Apr;28(4):1021-30
- [16] Guest S Tamoxifen therapy for encapsulating peritoneal sclerosis: mechanism of action and update on clinical experiences. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2009 May-Jun;29(3):252-5 (full text)

NEFROLOGO IN CORSIA

A case of encapsulating peritoneal sclerosis after fifteen years of peritoneal dialysis with a favorable outcome



Gennaro Santorelli¹, Antonio Bellasi², Piercarlo Salari³, Antonina Lo Cicero⁴, Luigi Del Giudice⁵, Chiara Venturelli⁶, Napolitano Francesco⁷, Mario Cozzolino⁸, Andrea Galassi¹

(1) U.O Nefrologia Dialisi, Azienda di Desio e Vimercate, Desio (MB)

(2) U.O Nefrologia Dialisi, A.O. Ospedale Sant'Anna, Como (CO)

(3) Elsevier Medical Writing Consultant

(4) ASS-4 Medio Friuli Osp Sant'Antonio San Daniele del Friuli (UD)

(5) Centro Emodialisi San Giorgio SRL-Casa di Cura Maria Rosaria, Torre del Greco (NA)

(6) U.O Nefrologia, Ospedale "S.Chiera", APSS, Trento (TN)

(7) Centro Dialisi Diaverum di Corato (BA)

(8) Department of Health Sciences, University of Milan

Corrispondenza a: Gennaro Santorelli; AO di Desio e Vimercate, Via Mazzini 1, Desio (MB); tel. 0039.362.38.5645; mail: gennaro.santorelli@libero.it

Mail autore corrispondente: [Gennaro Santorelli](mailto:gennaro.santorelli@libero.it)

Abstract

Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) represents a critical complication of peritoneal dialysis (PD). EPS is characterized by abdominal discomfort, often leading to fatal outcomes with limited pharmaceutical and surgical options. Herein is described a case of EPS with a favorable outcome in an African male treated with PD for 15 years. Repeated courses of prednisone and tamoxifen significantly attenuated the abdominal symptoms and the peritoneal membrane thickening. This case suggests a time dependent effect of medical treatment encouraging clinical efforts to maintain a mild immunosuppressant regimen and tamoxifen in the presence of EPS also on the long run. Future and ad hoc studies should test this hypothesis.

Background

Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) is a rare, but serious complication of peritoneal dialysis (PD), with a prevalence ranging between 1% and 3% [1] (full text), [2] (full text), [3] (full text). EPS is characterized by severe recurrent gastro-intestinal symptoms and a high mortality rate approaching 24 to 43% of cases. [4] (full text). The most important risk factors associated with EPS are PD vintage and peritonitis. A significant five- to ten- and almost 17-fold increase in the risk of EPS has been associated with a dialysis longevity of 5-15 and >15 years, respectively [5], [6] (full text). Other major risk factors of EPS are genetic or immune disorders, poor dialysis fluid biocompatibility, cancer, some antihypertensives (beta-blockers, ACE-I, ARBs) and antibiotics (vancomycin, amphotericin B) [7].

Irrespective of the trigger, EPS is characterized by local peritoneal inflammation, neoangiogenesis, mastcell proliferation and extensive fibrosis leading to ultrafiltration failure, intestinal adhesion, bowel obstruction, denutrition and death.

Though there is not consensus on how to manage EPS, several therapeutic options including steroids [8] (full text), [9], tamoxifen [10] (full text) or immunosuppressive drugs [11], [12] have been tried with discordant results. Finally, surgery is suggested for resistant cases, intestinal obstruction and in the worst cases of EPS [13].

We herein describe a case of EPS with a favorable outcome, which occurred after 15 years of PD in a 64 year old African male.

Case Report

A 41-year-old African man was admitted to the Renal Unit of Desio Hospital (Italy) in 1989 because of end stage renal disease of unknown etiology. His past medical history was relevant for essential hypertension, gallbladder stones, hiatal hernia and an episode of malaria 3 years before. He was started on hemodialysis (HD) and shortly after switched to continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) in 1989 (Figura 1). The following year, he received a kidney transplant from a deceased kidney donor, shortly complicated by pancreatitis, esophagitis and acute graft rejection due to thrombotic microangiopathy requiring transplant nephrectomy.

CAPD was then resumed and continued until year 2000 when he was switched to automated peritoneal dialysis (APD). During the first 10 years of PD, he experienced 5 episodes of

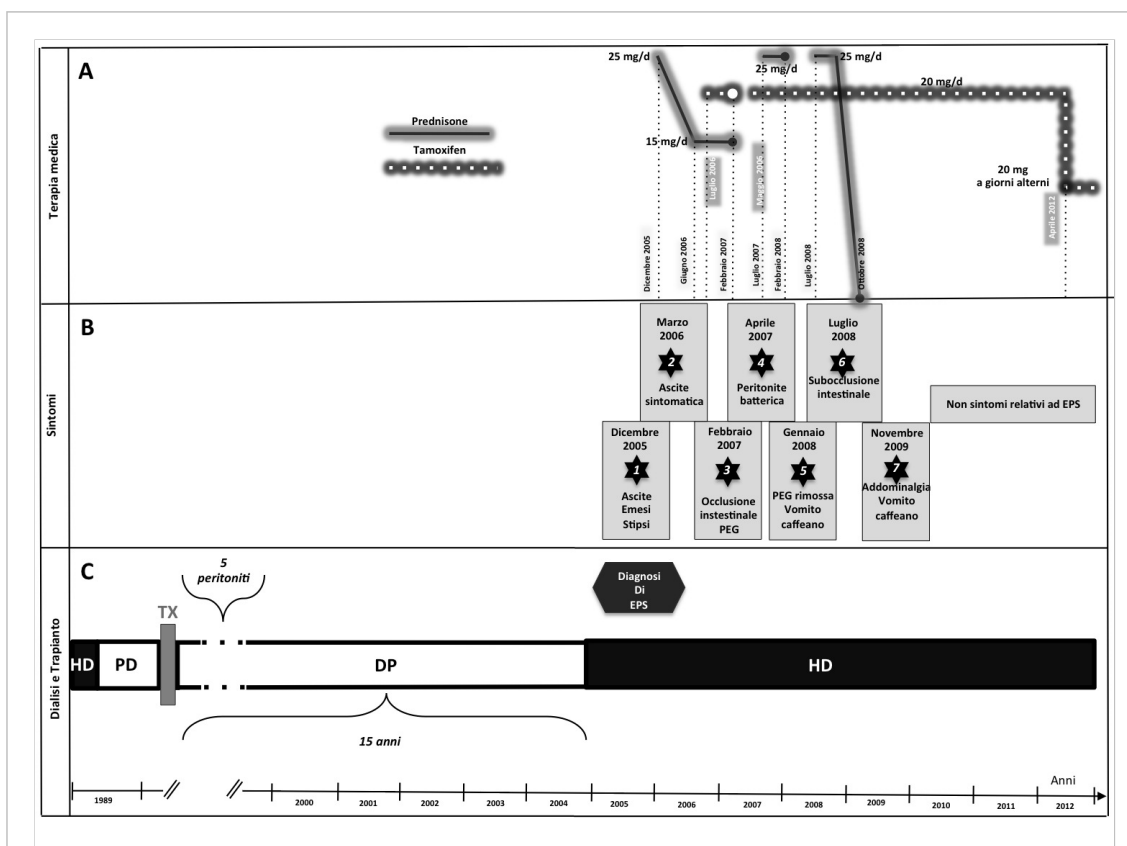


Figura 1. Storia clinica del paziente. Nota: l'andamento temporale della storia clinica è rappresentata graficamente, evidenziando le dosi del tamoxifen e del prednisone (A), gli eventi clinici (B) e le metodiche dialitiche (C). HD: emodialisi; DP: dialisi peritoneale; TX: trapianto renale.

peritonitis (3 Staphylococcus Aureus and 2 Gram negative infections), and 4 episodes of Staphylococcus Aureus related exit-site infections. Furthermore he was diagnosed of peptic ulcer and severe hyperparathyroidism requiring parathyroidectomy with autograft implantation.

In December 2004, after 15 years of PD, peritoneal membrane eventually failed, due to loss of effective surface area with low clearance. An arterovenous fistula (AVF) was placed and the patient was switched to HD. The following year was remarkable for AVF thrombosis necessitating central venous catheter placing and warfarin initiation, as well as insidious onset of constipation, flatulence, epigastric pain, abdominal enlargement and ascites. In December 2005, the patient was admitted to the Unit due to vomiting, worsening of the abdominal symptoms and refractory ascites. In spite of a throughout workout, no common causes of ascites could be identified and the diagnosis of EPS was made based on the patient's medical history and clinical presentation. Hence, he was started on prednisone 25 mg/day with initial symptoms relieves. However, after four months, in March 2006 he was readmitted to the hospital due to symptomatic ascites recrudescence confirmed by an abdominal CT scan (figura 2). Prednisone was kept at 25 mg/day and until June 2006 when, in consideration of a good ascites control, the initial dose was tapered to 15 mg/d and tamoxifen (20 mg/day) was added on. In the following seven months the patient's clinical stability did not require any further hospital admission.

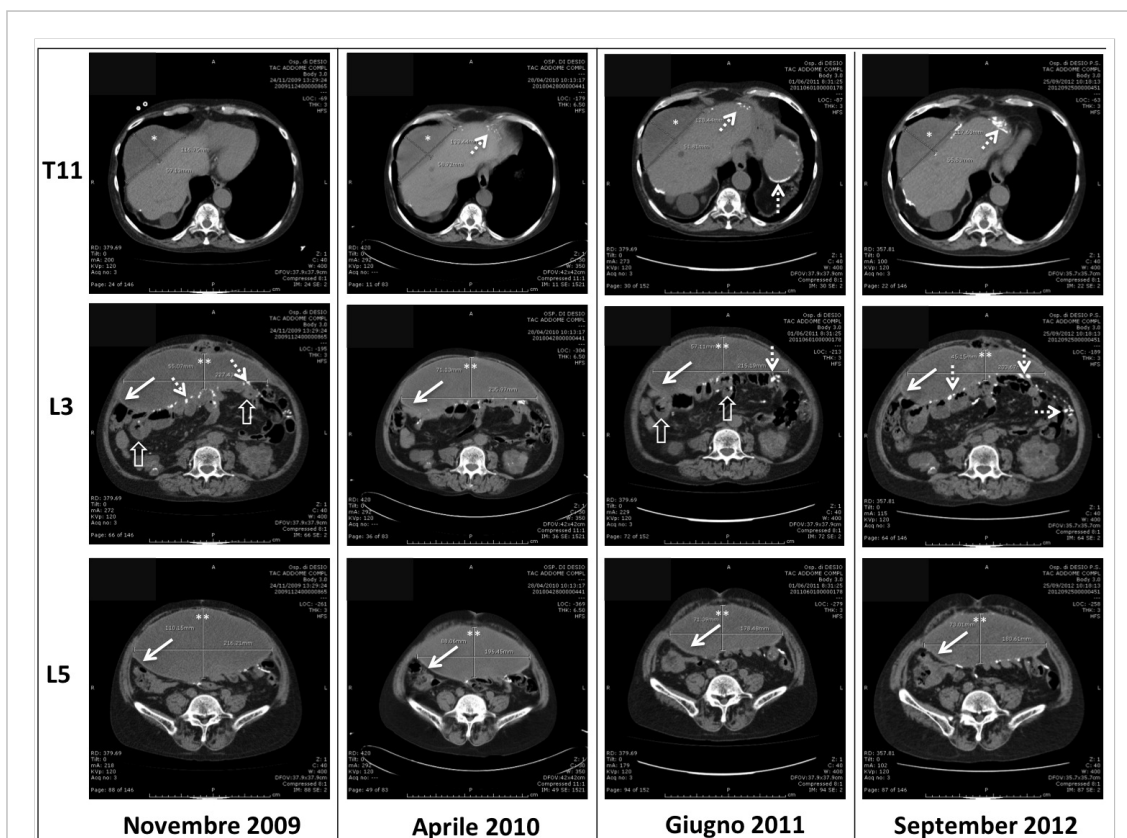


Figura 2.
TC addominali ripetute senza mezzo di contrasto. Per migliorare il confronto tra i diversi periodi, le scansioni riportate sono selezionate in riferimento a tre livelli vertebrali (T11, L3, L2). Il tipico pattern dell'EPS è caratterizzato dalla raccolta ascitica saccata periepatica (asterischi), ispessimento del peritoneo parietale (frecche intere), importante versamento ascitico anche a distanza di tempo dalla sospensione della DP (doppi asterischi), calcificazioni del peritoneo viscerale (frecche segmentate), lieve ispessimento delle pareti intestinali (frecche vuote).

Tamoxifen and prednisone were discontinued in February 2007 due to an infected peripheral vascular necrotic ulcer of left leg. Shortly after drug discontinuation, he was hospitalized with partial bowel obstruction due to a duodenal stenosis and ascites recrudescence requiring a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) and a percutaneous indwelling pigtail catheter placement. A peritoneal biopsy was performed in occasion of the PEG placement. Histology documented mesothelial layer loss, considerable parietal peritoneum fibrotic thickening and severe vascular derangement (figura 3). Though calcifications or fibroblast swelling could not be detected, this pattern was considered suggestive for EPS [14]. The patient was discharged home with enteral nutrition and symptomatic therapy (proton pump inhibitor, lactulose and tramadol against leg pain) as his clinical symptoms subsided. Considering the lower limb necrotic lesion, neither prednisone nor tamoxifen were resumed.

In April 2007, he was readmitted to our Unit for a polymicrobial multiresistant peritonitis (*Pseudomonas Stutzeri*, *Enterococcus Faecalis*, *Acinetobacter Species*) and a new leg ulcer infection. He was treated with broad spectrum antibiotics given intraperitoneally (vancomycin and gentamycin) and systemically (tazobactam piperacillin and ciprofloxacin) and opioids for pain control. Once the infection resolved tamoxifen 20 mg/day and prednisone 5 mg/day were reintroduced in May and July 2007 respectively. In January 2008, PEG was removed due to an exit-site infection, and oral feeding was restarted. Over the next month, prednisone was discontinued due to coffee ground vomiting and abdominal pain although in the absence of anemia or hemodynamic instability.

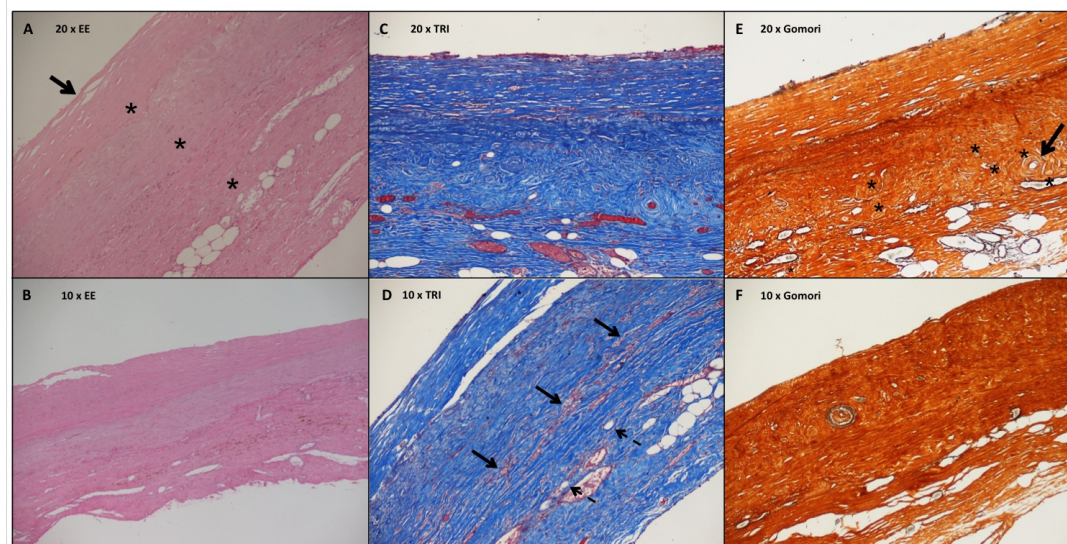


Figura 3.
Immagine istologiche della biopsia peritoneale eseguita a Febbraio 2007. A-B: perdita dello strato mesoteliale (freccia), ispessimento fibrotico peritoneale (asterischi) (A: 20 x EE, B 10 x EE). C-D: diffusa sclerosi peritoneale (blu), proliferazione miofibroblastica (freccie intere), allargamento capillare (freccie segmentate) (C: 20x TRI, D 10 x TRI). E-F: proliferazione vascolare (asterischi), ialinosi e ispessimento delle arterie di piccolo calibro (freccie). EE: ematossilina eosina; TRI: tricromica di Masson.

In July 2008, the patient suffered of another partial bowel obstruction episode. An abdominal ultrasound scan documented the presence of ascites and peritoneal membrane thickening with flocculated septa. After opioid withdrawal, because of an unremarkable gastroduodenal endoscopy, prednisone 25 mg/day was reintroduced. He was, then, discharged home with asymptomatic ascites, oral feeding, normal bowel movements and paracetamol/codeine for pain control. Three months after, prednisone was tapered (5 mg/week) and withdrawn in October 2008. Over the next sixteen months the clinical pattern remained stable without acute disease.

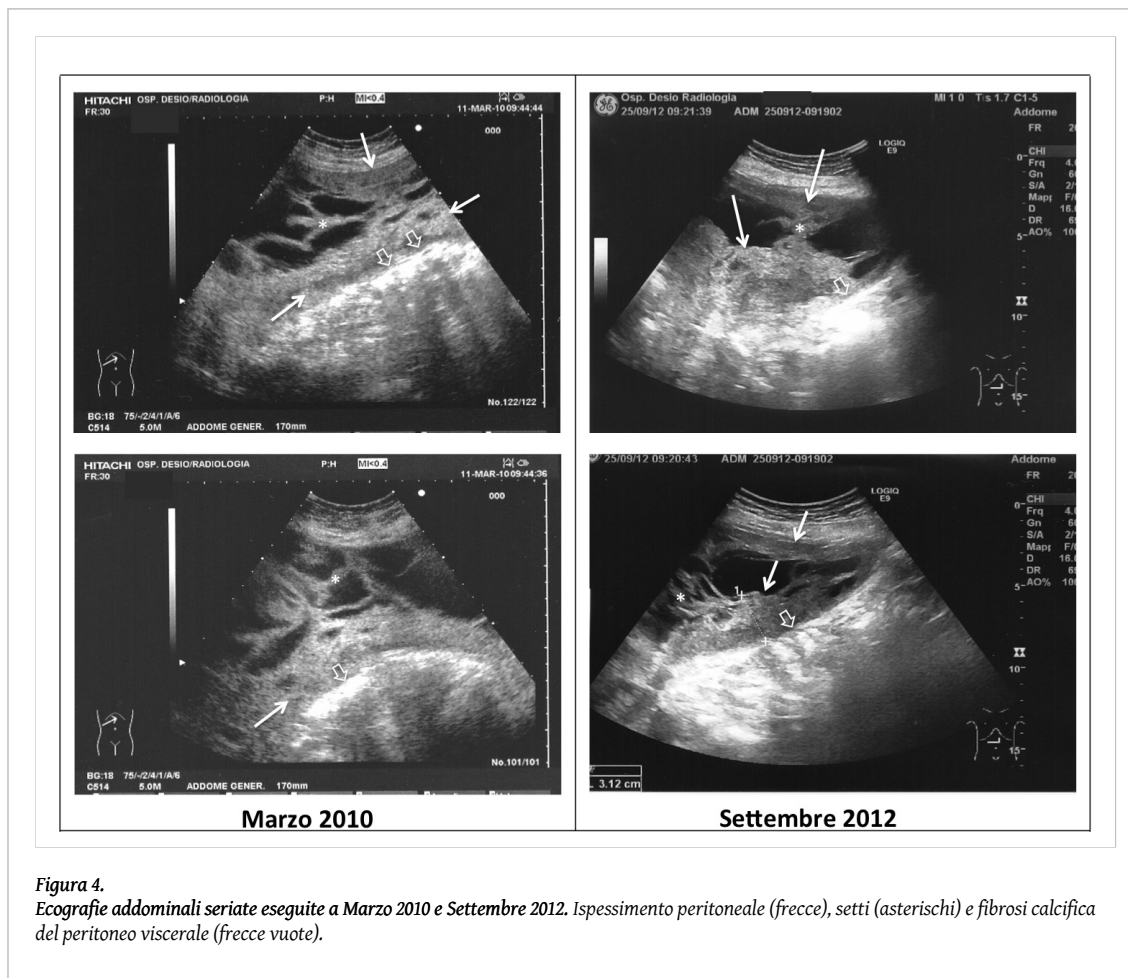
In November 2009, he was readmitted to our Unit for abdominal pain and coffee ground vomiting. Plain abdominal X-ray confirmed unchanged ascites and air-fluid levels, ruling out any concomitant surgical emergency. The patient was discharged home with tamoxifen 20 mg/day only.

Since November 2009 until today abdominal symptoms have slowly improved without further recrudescence of intestinal obstruction or dyspepsia. Repeated abdominal CT (Figura 2) and ultrasound scans (Figura 4) documented a mild ascites reduction and a slow progression of peritoneal membrane thickening when compared to March 2006. In April 2012 tamoxifen was reduced to 20 mg every other day without recrudescence of symptoms related to SP.

Discussion

The long PD longevity and the apparent stabilization of a life-threatening condition as EPS are in the authors' opinion the most relevant aspects of this SP case. The patient received PD for about 15 years and, in spite of the several major complications, EPS is currently stable with the use of prednisone and tamoxifen.

In most cases the EPS diagnosis is made late when UF failure has ensued and the peritoneal membrane is thickened, possibly entrapping the bowel loops. Current evidences suggest that the stage of the disease at the time of diagnosis has a relevant prognostic impact [5]. The patient was clinically diagnosed of EPS at the abdominal symptoms onset and after the UF failure when the risk of death ranges from 30% to 40% [5]. In similar cases, discordant results have been reported for available medical treatments encompassing enteral nutrition, immunosuppressant agents and tamoxifen. Though surgery was initially associated with a poor outcome, about half of the patients with EPS do not respond to medical treatment and need surgical intervention (adhesiolysis) [13]. Notably, a trend toward survival improvement is now reported in selected and experienced centers [13], [15]. Similarly to what reported by others, the use of tamoxifen, prednisone and enteral nutrition attenuated the abdominal organ damage induced by EPS and prevented a progressive and life threatening oral feeding and bowel canalization impairment. Indeed, repeated CT and ultrasound scans (figura 2 and figura 4) showed a relative stability of the macroscopic peritoneal morphology. As previously suggested by Latus et al [15] the persistent peritoneal thickening could represent the permanent scarring of a previous inflamed peritoneal tissue. The clinical relief could emerge as the result of a inflammatory micro-environmental healing, involving microanatomy and cytokines network more than a crude volumetric evolution of peritoneal membranes. A second peritoneal biopsy with immuno-histochemistry for principal inflammatory mediators, as TGF- β or TNF α , would have been of interest for such considerations. However, in the authors' opinion the patient's clinical stability and the fragile abdominal anatomy discouraged any supplemental invasive procedure at the time when the manuscript is drafted.



Based on this clinical case, it seems that it exists a time dependent effect of medical treatment against EPS, encouraging any clinical effort to maintain a mild to moderate immunosuppressant regimen and tamoxifen [16] (full text). However, future and *ad hoc* studies should test this hypothesis. Finally, surgery was not considered for this patient in light of the poor surgical experience of our Institution on EPS. Nevertheless the here presented medical approach to severe EPS may be instrumental for those small centers with no access to a dedicated surgical practice.

Bibliografia

[1] Brown MC, Simpson K, Kerstens JJ et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in the new millennium: a national cohort study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2009 Jul;4(7):1222-9 (full text)

[2] Kawanishi H, Long-Term Peritoneal Dialysis Study Group Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: prospective multicenter controlled study. *Peritoneal dialysis international* : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2001;21 Suppl 3:S67-71 (full text)

[3] Gayomali C, Hussein U, Cameron SF et al. Incidence of encapsulating peritoneal sclerosis: a single-center experience with long-term peritoneal dialysis in the United States. *Peritoneal dialysis*

international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2011 May-Jun;31(3):279-86 (full text)

[4] Merkle M, Wörnle M Sclerosing peritonitis: a rare but fatal complication of peritoneal inflammation. *Mediators of inflammation* 2012;2012:709673 (full text)

[5] Chin AI, Yeun JY Encapsulating peritoneal sclerosis: an unpredictable and devastating complication of peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2006 Apr;47(4):697-712

[6] Kim BS, Choi HY, Ryu DR et al. Clinical characteristics of dialysis related sclerosing encapsulating peritonitis: multi-center

experience in Korea. Yonsei medical journal 2005 Feb 28;46(1):104-11 (full text)

[7] Oreopoulos DG, Khanna R, Wu G et al. Sclerosing obstructive peritonitis after CAPD. Lancet 1983 Aug 13;2(8346):409

[8] Kuriyama S, Tomonari H Corticosteroid therapy in encapsulating peritoneal sclerosis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2001 Jun;16(6):1304-5 (full text)

[9] Yamamoto H, Nakayama M, Yamamoto R et al. Fifteen cases of encapsulating peritoneal sclerosis related to peritoneal dialysis: a single-center experience in Japan. Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis 2002;18:135-8

[10] Korte MR, Fieren MW, Sampimon DE et al. Tamoxifen is associated with lower mortality of encapsulating peritoneal sclerosis: results of the Dutch Multicentre EPS Study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2011 Feb;26(2):691-7 (full text)

[11] Lafrance JP, Létourneau I, Ouimet D et al. Successful treatment of encapsulating peritoneal sclerosis with immunosuppressive therapy. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2008 Feb;51(2):e7-10

the official journal of the National Kidney Foundation 2008 Feb;51(2):e7-10

[12] Huddam B, Azak A, Koçak G et al. Additive effectiveness of everolimus plus tamoxifen therapy in treatment of encapsulating peritoneal sclerosis. Renal failure 2012;34(3):387-9

[13] Kawanishi H, Shintaku S, Moriishi M et al. Seventeen years' experience of surgical options for encapsulating peritoneal sclerosis. Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis 2011;27:53-8

[14] Braun N, Alscher MD, Kimmel M et al. Encapsulating peritoneal sclerosis - an overview. Nephrologie & therapeutique 2011 Jun;7(3):162-71

[15] Latus J, Ulmer C, Fritz P et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: a rare, serious but potentially curable complication of peritoneal dialysis-experience of a referral centre in Germany. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Apr;28(4):1021-30

[16] Guest S Tamoxifen therapy for encapsulating peritoneal sclerosis: mechanism of action and update on clinical experiences. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2009 May-Jun;29(3):252-5 (full text)