

Dalla Mailing-List soci SIN (ML-SIN). La sclerosi peritoneale: terapia e prevenzione

G. Garosi¹, S.V. Bertoli², A. Limido^{3,4}, M. Fraticelli⁵, M. D'Amico⁵

¹ Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

² Unità di Nefrologia e Dialisi, Policlinico MultiMedica, Sesto San Giovanni, Milano

³ Unità Operativa di Nefrologia, Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate, Gallarate (VA)

⁴ Moderatore Mailing List SIN

⁵ Unità Operativa di Nefrologia, Azienda Ospedaliera S. Anna, Como

From the Mailing List SIN: Therapy and prevention of peritoneal sclerosis

Recently, in the Mailing List of the Italian Society of Nephrology (ML-SIN), a message asking for opinions on the diagnosis and treatment of peritoneal sclerosis gave rise to an extensive debate on this interesting clinical topic. The discussion evidenced significant differences both in the reported onset of clinical manifestations, emphasizing the difficulty in obtaining a definite early diagnosis, and in therapy approaches. Occasionally, this is limited to medical treatment, but surgery, although burdened with elevated complexity and high mortality rates due to post-operative complications, is usually advocated for intestinal obstruction. This is the second issue reserved for the review of the ML-SIN concerning this topic, following that dedicated to definition, etiology, pathology and clinical characteristics. In this section, two expert colleagues complete the analysis of the different aspects of peritoneal sclerosis, discussing the therapy and the prevention of this serious complication of peritoneal dialysis. (G Ital Nefrol 2005; 22: 274-7).

KEY WORDS: Mailing list, Peritoneal dialysis, Peritoneal sclerosis, Sclerosing peritonitis, Encapsulating peritonitis

PAROLE CHIAVE: Mailing list, Dialisi peritoneale, Sclerosi peritoneale, Peritonite sclerosante, Peritonite incapsulante

Fra i temi recentemente proposti dagli iscritti alla Mailing List SIN, un argomento clinico molto discusso e di particolare interesse pratico è stato quello della peritonite sclerosante. I partecipanti al dibattito hanno confermato, con i loro interventi, come per questa patologia esistano significative differenze, non solo nel quadro clinico all'esordio, ma anche per quanto riguarda l'approccio terapeutico.

In alcuni casi questo è stato limitato unicamente al trattamento medico, in altri l'intervento chirurgico, pur gravato da elevata complessità e alto rischio postoperatorio, è stato considerato sempre necessario per sbrigliare le anse ileali coinvolte.

La terapia medica prevede generalmente un trattamento con steroidi a lungo termine. L'associazione con azatioprina è prevista solo in alcuni protocolli e non è da tutti condivisa, soprattutto per il rischio di complicanze infettive. L'esperienza terapeutica dell'uso di tamoxifene, suggerito da alcuni lavori della letteratura, è molto scarsa.

I risultati, secondo l'esperienza dei partecipanti alla discussione, sembrano comunque incoraggianti, soprattutto se la diagnosi viene posta precocemente, con regressione più o meno completa della sintomatologia e delle alterazioni radiografiche.

È comune l'esperienza della possibilità, in questi pazienti, di effettuare con successo un trapianto renale.

Ai fini di una messa a punto dei diversi elementi della peritonite sclerosante, è stato chiesto il parere di due esperti in materia, Guido Garosi della Azienda Ospedaliera Universitaria di Siena e Silvio Volmer Bertoli del Policlinico MultiMedica di Milano.

L'argomento si è sviluppato in due sezioni della rubrica riservata alla Mailing List SIN; dopo la prima, già pubblicata e dedicata alle caratteristiche cliniche, ai meccanismi eziopatogenetici e agli aspetti anatomopatologici, in questo numero verranno analizzate la terapia e la prevenzione di questa grave complicanza della dialisi peritoneale.

Terapia

La terapia della peritonite sclerosante può essere sia medica che chirurgica (1-13).

La chirurgia trova senza dubbio impiego elettivo nella occlusione o sub-occlusione recidivante. Il chirurgo, esperto e paziente, deve procedere per quanto possibile alla lisi di tutte le aderenze intestinali (prevalentemente ileali), escidere le membrane peritoneali ridotte a cotenna, procedere a resezione e/o frammentazione delle calcificazioni intraparietali. Vanno inoltre ricercate eventuali stenosi ileali importanti partendo dalla valvola ileo-ciecale: quando necessario, bisogna procedere a resezione parziale. L'elevata mortalità post-chirurgica, circa il 60%, è dovuta a complicanze come le fistole intestinali in sede di anastomosi ileale o per sbrigliamento di aderenze, con quadri clinici di setticemia. La tecnica chirurgica può essere impiegata anche al di fuori della occlusione intestinale: in questi casi viene sostenuta molto più dalla scuola giapponese che nelle abitudini europee.

Il sospetto e ancor più la diagnosi di peritonite sclerosante prevedono generalmente (1-13) la sospensione della dialisi peritoneale con la rimozione del catetere: ribadiamo l'opportunità in tale occasione di effettuare la biopsia del peritoneo sia parietale che viscerale per confermare la diagnosi e valutare le alterazioni istologiche. In alcuni casi non gravi la sospensione del trattamento favorisce la regressione dei sintomi con risoluzione del quadro clinico, anche se di solito è necessario associare terapia medica. In altri casi, tuttavia, la sospensione della dialisi fa precipitare la situazione: ciò avviene soprattutto quando la dialisi peritoneale permette la rimozione di grosse quantità di fibrina prodotta dal peritoneo che, se lasciata in addome, favorisce la formazione di aderenze intestinali. A nostro parere la strada migliore è sospendere la dialisi peritoneale e, se possibile, mantenere il catetere peritoneale per qualche tempo, per permettere di "lavare" la cavità addominale, verificare la quantità di fibrina prodotta e drenare il liquido ascitico che frequentemente è presente. Una volta verificata l'assenza di fibrina o di ascite importante, è quindi buona norma rimuovere il catetere.

Tra le terapie mediche, la più utilizzata in prima battuta è sicuramente quella steroidea e immunosoppressiva (1-13). Tale terapia è stata originariamente suggerita dalla osservazione di remissioni di peritonite sclerosante ottenute trapiantando il paziente e quindi sottoponendolo a immunosoppressione; ricordiamo comunque che tale evoluzione non è una regola, in quanto in altri casi la peritonite sclerosante può insorgere proprio dopo il trapianto e ciò può, in un certo senso, essere correlato con l'incostanza dei risultati di tale approccio terapeutico. Lo schema più usato e che suggeriamo prevede una induzione con prednisone e ciclofosfamide seguita da un mantenimento con prednisone ed azatioprina. La particolare fragilità di questi pazienti suggerisce un dimezzamento rispetto alla usuale posologia

piena, quindi all'incirca induzione con prednisone 0.5 mg/kg e ciclofosfamide 1 mg/kg seguita da mantenimento con prednisone 5-12.5 mg/die e azatioprina 1 mg/kg. Per quanto riguarda i tempi, in linea di massima possiamo consigliare di partire con una induzione di un mese seguita da un mantenimento di 4-6 mesi; è necessario tuttavia tenere presente che l'andamento della patologia risulta estremamente incostante e solo lo stretto monitoraggio clinico può guidare tempi e posologia; può anche risultare opportuno ripetere lo schema dell'induzione in caso di recidive della sintomatologia. Per quanto riguarda la terapia immunosoppressiva, ricordiamo anche esperienze che riportano l'associazione allo steroide di colchicina (14), mentre recenti segnalazioni riguardano una monoterapia con sirolimus (15) condotta con le usuali modalità in uso nel management del trapianto renale. È infine interessante rilevare come la già ricordata preferenza della scuola giapponese per la terapia chirurgica piuttosto che per quella immunosoppressiva sia anche correlata alla elevata proporzione nei pazienti giapponesi di casi di peritonite sclerosante che insorgono dopo il trapianto, mentre in Europa questa modalità di esordio si verifica in una piccola minoranza di soggetti.

Sia l'esperienza europea che quella giapponese concordano sulla utilità della nutrizione parenterale per periodi prolungati ((1-13): mettere a riposo l'apparato digerente si associa quasi sempre a un notevole miglioramento clinico, sia che questa misura venga messa in atto in associazione a terapia medica che a intervento chirurgico. Si tratta di una terapia impegnativa anche da un punto di vista logistico, tuttavia la sua utilità è generalmente riconosciuta.

Un'altra possibilità da tenere presente riguarda l'associazione di steroide e progesterone (16) o meglio di steroide e tamoxifene (10 mg/die) (17-19). Il rationale di questa associazione risiede nell'azione di contrasto esercitata dal progesterone e ancora di più dal tamoxifene (antiestrogeno non steroideo) sul TGF- α 1, fattore importante nella produzione di matrice extracellulare.

Infine, il rilievo istologico di importanti componenti infiammatorie sia acute che croniche nel peritoneo di pazienti con peritonite sclerosante suggerisce l'impiego di terapia antibiotica (sistemica o intraperitoneale) nelle prime fasi successive alla diagnosi (6-8).

In definitiva, di fronte a un paziente con peritonite sclerosante lo schema che attualmente potremmo consigliare comprende: sospendere la dialisi peritoneale e rimuovere il catetere dopo essersi assicurati di una produzione non eccessiva di fibrina e aver effettuato un ciclo di antibiotico intraperitoneale; effettuare una biopsia del peritoneo sia parietale che viscerale all'atto della rimozione del catetere; iniziare terapia steroidea e immunosoppressiva come prima scelta. Nei casi gravi associare nutrizione parenterale e, in caso di occlusione o sub-occlusione recidivante, procedere a terapia chirurgica. Nei casi resistenti è possibile considerare la terapia con steroide e tamoxifene.

Prevenzione

Vari tentativi sono stati effettuati per prevenire la peritonite sclerosante, tuttavia nessuno ad oggi si è rivelato efficace: non esiste nessuna prova che l'incidenza della patologia stia diminuendo (1-13, 20, 21).

È pensabile che l'impiego delle attuali soluzioni di dialisi, più biocompatibili delle precedenti, possa risultare di aiuto e quindi da questo punto di vista il loro uso va senza dubbio raccomandato. È inoltre ovvio cercare di prevenire per quanto possibile le peritoniti, trattarle nella maniera più incisiva possibile ed evitare la somministrazione intraperitoneale di farmaci (a parte gli antibiotici). È raccomandabile anche una periodica valutazione del trasporto peritoneale di soluti e acqua con monitoraggio particolarmente accurato dei pazienti che si spostano verso un trasporto medio-veloce o veloce. Sono stati formulati vari protocolli di monitoraggio strumentale, che generalmente (11) prevedono l'effettuazione periodica di ecografia addominale o Rx addome in bianco ai pazienti in dialisi peritoneale da oltre 5 anni anche in assenza di sintomi; di solito gli studi contrastografici e la TC vengono considerati esami di secondo livello atti ad approfondire lo studio di casi sospetti. Dato il loro ruolo etiopatogenetico, l'uso dei β -bloccanti dovrebbe essere evitato nei pazienti in dialisi peritoneale. Sarebbe inoltre molto utile effettuare sistematicamente all'atto del posizionamento del catetere peritoneale una biopsia del catetere per disporre di una istologia di base, da poter confrontare con eventuali biopsie ripetute sullo stesso paziente in caso di patologie.

È comunque essenziale ricordare che tutte queste misure di prevenzione non garantiscono dallo sviluppo della peritonite sclerosante, che può insorgere anche in pazienti in dialisi da pochissimo tempo, mai soggetti a peritonite, che usano soluzioni biocompatibili, presentano un trasporto peritoneale normale e non usano β -bloccanti.

Conclusioni

La scuola giapponese considera la peritonite sclerosante come la mera evoluzione della sclerosi semplice, soprattutto in quanto nelle descrizioni anatomo-patologiche giapponesi non si rilevano evidenti differenze qualitative tra le due condizioni (danno vascolare, reperti di infiammazione acuta e cronica, calcificazioni). In questa ottica restano tuttavia non spiegabili né la maggioranza dei casi di peritonite sclerosante che si verificano in assenza assoluta di dialisi peritoneale, né i casi che insorgono dopo la sospensione della dialisi stessa, né i casi in cui la dialisi peritoneale è stata condotta per breve tempo e nel modo più fisiologico possibile. Soprattutto, non è spiegabile perché (per fortuna) la dialisi peritoneale non conduca lentamente, ma inesorabilmente verso la peritonite sclerosante in tutti i casi.

Secondo la nostra opinione, la sclerosi peritoneale comprende invece due entità nosologiche distinte sui piani epidemiologico, anatomo-patologico, etiopatogenetico, di riproducibilità sperimentale e clinico. La sclerosi semplice è una alterazione costante, specificamente indotta dalla scarsa biocompatibilità della dialisi peritoneale, non associata a una clinica. La peritonite sclerosante è una patologia rara nella quale, su una verosimile base di predisposizione genetica, vari fattori lesivi per il peritoneo, tra i quali la dialisi peritoneale, portano mediante una probabile patogenesi infiammatorio-autoimmune a un catastrofico danno anatomo-patologico peritoneale, associato a una clinica evidente e ad elevata mortalità. In questa ottica le descrizioni anatomo-patologiche giapponesi potrebbero spiegarsi sulla base di una diversa reattività su base razziale, come già è stato dimostrato per la etiopatogenesi della peritonite sclerosante non associata a dialisi peritoneale.

La diagnosi di peritonite sclerosante deve essere certa e nella maggior parte dei casi ciò è ottenibile solo istologicamente. La terapia della peritonite sclerosante deve essere aggressiva e multidisciplinare: nefrologo, dietologo e chirurgo debbono collaborare insieme per ridurre quanto più possibile l'elevata mortalità.

Riassunto

Fra gli argomenti clinici più recentemente proposti dagli iscritti alla ML-SIN, un tema di particolare interesse pratico è stato quello della peritonite sclerosante. La discussione si è sviluppata dopo la diffusione di un messaggio con richiesta di informazioni su esperienze di colleghi relative alla diagnosi e al trattamento di questa patologia nei pazienti in dialisi peritoneale.

Gli interventi dei partecipanti al dibattito hanno evidenziato le differenti possibili presentazioni del quadro clinico all'esordio, sottolineando la difficoltà di una corretta diagnosi precoce.

Significative differenze sono emerse anche per quanto riguarda l'approccio terapeutico, in alcuni casi limitato al trattamento medico, mentre per altri l'intervento chirurgico, pur gravato da elevata complessità e alto rischio postoperatorio, viene considerato quasi sempre necessario per sbrigliare le anse ileali coinvolte.

Ai fini di una messa a punto dei diversi elementi della peritonite sclerosante, abbiamo chiesto il parere di alcuni esperti in materia. L'argomento si è sviluppato in due sezioni: dopo la prima parte, già pubblicata e dedicata agli aspetti clinici, eziopatogenetici e anatomopatologici della peritonite sclerosante, in questo numero vengono analizzate la terapia e la prevenzione di questa grave complicanza della dialisi peritoneale.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Aurelio Limido
U.O. di Nefrologia
Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate
21013 Gallarate (VA)
e-mail: alimido@tin.it

Bibliografia

1. 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.
2. Yamamoto H, Nakayama M, Yamamoto R, et al. Fifteen cases of encapsulating peritoneal sclerosis related to peritoneal dialysis: a single-center experience in Japan. *Adv Perit Dial* 2002; 18: 135-8.
3. 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.
4. Garosi G, Di Paolo N. Peritoneal sclerosis – An overview. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 185-92.
5. Garosi G, Di Paolo N. Peritoneal sclerosis: one or two nosological entities? *Semin Dial* 2000; 13: 297-308.
6. 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.
7. Garosi G, Di Paolo N: Morphological aspects of peritoneal sclerosis. *J Nephrol* 2001; 14 (Suppl 4): S30-8.
8. Cancarini GC, Sandrini M, Vizzardi V, Bertoli SV, Buzzi L, Maiorca R. Clinical aspects of peritoneal sclerosis. *J Nephrol* 2001; 14 (Suppl 4): S39-47.
9. Bertoli SV, Buzzi L, Ciurlino D, Maccario M, Martino S. Morpho-functional study of peritoneum in peritoneal dialysis patients. *J Nephrol* 2003; 16: 373-8.
10. Garosi G. Different aspects of peritoneal sclerosis. *Contrib Nephrol* 2003; 140: 18-29.
11. Afthentopoulos IE, Passadakis P, Oreopoulos DG. Sclerosing peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: one center's experience and review of the literature. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 157-67.
12. Rigby RJ, Hawley CM. Sclerosing peritonitis: the experience in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 154-9.
13. Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl 4): S43-55.
14. Genereau T, Bellini MF, Wechsler B. Demonstration of efficacy of combining corticosteroid and colchicine in two patients with idiopathic sclerosing mesenteritis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 684-8.
15. Rajani R, Smyth J, Abbs I, Goldsmith JA. Differential effect of sirolimus vs prednisolone in the treatment of sclerosing encapsulating peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2278-80.
16. Mazure R, Marty FP, Niveloni S, et al. Successful treatment of retractile mesenteritis with oral progesterone. *Gastroenterology* 1998; 114: 1313-7.
17. Allaria PM, Giangrande A, Gandini E, Pisoni IB. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and sclerosing encapsulating peritonitis: tamoxifen as a new therapeutic agent? *J Nephrol* 1999; 12: 395-7.
18. Del Peso G, Bajo MA, Gil F, et al. Clinical experience with tamoxifen in peritoneal fibrosing syndromes. *Adv Perit Dial* 2003; 19: 32-5.
19. Evenkaya TR, Atasoyu EM, Unver S, Basekim C, Baloglu H, Tulbek MY. Corticosteroid and tamoxifen therapy in sclerosing encapsulating peritonitis in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2423-24.
20. Nakayama M. The greater incidence of encapsulating peritoneal sclerosis is not the result of overdiagnosis. *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl 3): S72-S74
21. Nakayama M, Yamamoto H, Ikeda M, et al. Risk factors and preventive measures for encapsulating peritoneal sclerosis Jikei experience 2002. *Adv Perit Dial* 2002; 18: 144-8.