



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Tomasz Stompór

Katedra Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Otorbiające stwardnienie otrzewnej — aktualne poglądy na diagnostykę, postępowanie i rokowanie

Encapsulating peritoneal sclerosis — current issues in diagnosis, therapy and prognosis

ABSTRACT

Encapsulating peritoneal sclerosis is relatively infrequent and late, but serious complication of peritoneal dialysis. Except for long-term exposition to peritoneal dialysis fluid several other factors are considered in its etiology, including: recurrent or resistant to treatment episodes of peritonitis, usage of certain drugs, abdominal surgery and — quite paradoxically — termination of peritoneal dialysis. The complication leads to severe ileus and — as a consequence — progressive malnutrition and wasting. Imaging methods and lab techniques used for early

diagnosis are characterized with low specificity and sensitivity; they usually confirm advanced disease, but not its early stages. Several immunosuppressive and immunomodulatory drugs are proposed in the treatment (with tamoxifen as the most important one nowadays), together with surgery, namely peritoneectomy and intestinal enterolysis, as well as intensive nutritional support (including total parenteral nutrition).

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 1, 15–22

Key words: peritoneal dialysis, encapsulating peritoneal sclerosis, malnutrition, ileus, tamoxifen

WSTĘP

Otorbiające stwardnienie otrzewnej (EPS, *encapsulating peritoneal sclerosis*) jest jednym z najcięższych, odległych powikłań dializy otrzewnowej (DO). Paradoksalnie można stwierdzić, że EPS jest na swój sposób miarą sukcesu terapii, ponieważ pojawia się niemal wyłącznie u chorych leczonych długo tą metodą. Jest to na szczęście powikłanie występujące rzadko i być może dlatego nie doczekało się dotąd opracowania jednoznacznych kryteriów diagnostycznych. Z tego powodu, jak i ze względu na fakt, że jest ono bardzo trudne do leczenia, brak jest także precyzyjnego algorytmu postępowania w tej chorobie [1].

DEFINICJA, PATOGENEZA, EPIDEMIOLOGIA I HISTORIA NATURALNA EPS

Ze względu na najdłuższe obserwowane okresy przeżycia pacjentów w programach DO, zagadnienie EPS jest najlepiej poznane i zdefiniowane w Japonii, a czołowymi ekspertami w tej dziedzinie pozostają autorzy z tego właśnie kraju. Według definicji zaproponowanej w 2000 roku przez Kawaguchiego i wsp. [2] (która wydaje się nadal najbardziej precyzyjna i oddająca istotę choroby), EPS to obecność stałej, okresowej lub nawrotowej niedrożności jelit (całkowitej lub częściowej), wywołanej rozległymi zrostami w jamie otrzewnej oraz rozsiałym, bardzo znacznym pogrubieniem

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med.
Tomasz Stompór, prof. nadzw.
Oddział Nefrologii, Hipertensjologii
i Chorób Wewnętrznych
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
ul. Żołnierska 18, 10–561 Olsztyn
tel.: 89 538 62 19
faks: 89 538 65 50
e-mail: stompin@mp.pl

►►50–70%
przypadków EPS
jest rozpoznawanych
nie w trakcie, lecz
po zakończeniu
leczenia DO,
a więc u chorych
hemodializowanych
oraz poddanych
przeszczepieniu
nerki◀◀

blony otrzewnej (zarówno blaszki ściennej, jak i trzewnej). W badaniu morfologicznym (makroskopowym oraz histopatologicznym) stwierdza się znaczne pogrubienie błony otrzewnej z cechami jej stwardnienia (przy czym termin „pogrubienie” nie jest definiowany w sposób ilościowy) [2]. Podana powyżej definicja choroby jest często określana jako „kryteria ISPD” (*International Society for Peritoneal Dialysis*). Proponowany mechanizm patogenezyczny zakłada sekwencję dwóch „uderzeń”, które prowadzą do rozwoju choroby (*two-hit hypothesis*). Pogrubienie i włóknienie błony otrzewnej z neowaskularyzacją i nadprzepuszczalnością dla substancji drobnocząsteczkowych to standardowa reakcja błony otrzewnej na płyn dializacyjny, choć wyrażająca się u różnych chorych odmienną dynamiką. Jednak niepowikłana, nawet prowadzona przez wiele lat dializa otrzewnowa, nie prowadzi do tak znacznych zmian morfologicznych, które wypełniałyby kliniczne kryteria EPS. Uważa się zatem, że musi dojść do kolejnego „uderzenia” (*second hit*), na przykład: zapalenie otrzewnej (zwłaszcza źle odpowiadające na leczenie, o przewlekającym się przebiegu), zaprzestanie leczenia dializą otrzewnową (płyn dializacyjny jest, co prawda, uznawany za głównego „sprawcę” EPS, ale zaprzestanie systematycznego „odpłukiwania” czynników o działaniu profibrotycznym mogłoby wyzwać niekontrolowane włóknienie), zabiegi na jamie brzusznej, zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny jako leków promujących nadmierną syntezę transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β , *transforming growth factor beta*) [3]. Dlatego od 50% do nawet 70% przypadków EPS jest rozpoznawanych nie w trakcie, lecz po zakończeniu leczenia DO, a więc u chorych hemodializowanych (u których zaprzestaje się płukania jamy otrzewnej) oraz poddanych przeszczepieniu nerki (gdzie dodatkowo dochodzi do ekspozycji na inhibitory kalcyneuryny). To z kolei powoduje, że EPS jest uniwersalnym problemem klinicznym, ważnym także dla tych nefrologów, którzy bezpośrednio nie sprawują opieki nad chorymi w programach DO.

Epidemiologia EPS jest trudna do zdefiniowania, co wynika między innymi z nieprecyzyjnych kryteriów rozpoznania oraz faktu, że powikłanie to nie zawsze występuje u pacjentów w trakcie leczenia DO. Niemniej uważa się, że dotyczy ono od 0,4% do 3,5–4% ogółu chorych leczonych dializą otrzewnową, przy czym praktycznie nie spotyka się EPS przed upływem trzech lat dializowania, a z gwał-

townym przyrostem częstości tego powikłania mamy do czynienia pomiędzy piątym i ósmym rokiem terapii (należy jednak pamiętać, że u niewielu chorych dializowanych otrzewnowo „przeżycie techniki” sięga 5–8 lat) [1, 4–6].

W przebiegu klinicznym EPS można wyróżnić trzy fazy choroby: fazę niespecyficznego objawów prodromalnych, następnie okres, w którym dochodzi do wzmożonej aktywacji miejscowego procesu zapalnego z nadmiernym i niekontrolowanym włóknieniem i remitującymi stanami podniedrożnościowymi (co w przybliżeniu odpowiada reakcji na *second hit*) i, wreszcie, fazę pełnej niedrożności. W tej ostatniej fazie makroskopowo (w laparotomii lub laparoskopii) jest już widoczne otorbieenie na całym przebiegu jelita cienkiego, przyrównywane do kokonu (*cocooning*). Zwraca uwagę niewielka przewidywalność dynamiki objawów: typowo pełny obraz choroby rozwija się na przestrzeni miesięcy, ze stopniowo pogłębiającą się niedrożnością i niedożywieniem, ale możliwy jest także przebieg „piorunujący”, kiedy niedrożność rozwija się niemal z dnia na dzień, bez uprzednich prodromów.

Makroskopowo błona otrzewnej oglądana w laparoskopii lub po otwarciu jamy brzusznej jest wyraźnie pogrubiała, opalizująca, o ciemniejszej niż zwykle barwie i „skórzastym” wyglądzie. Jelito cienkie sprawia wrażenie „wmurowanego” w konglomerat włóknistych mas. Różnice w obrazie mikroskopowym pomiędzy EPS i zmianami spotykanymi u chorych bez tego powikłania są nieostre; należy przyjąć, że mają raczej charakter ilościowy (zmiany podobne, ale w EPS o niewspółmiernie większym nasileniu) niż jakościowy. Zalicza się tutaj: utratę warstwy komórek międzybłonka, nagromadzenie bardzo licznych włókien kolagenowych i fibroblastów, znaczny przyrost macierzy zewnątrzkomórkowej. Ze względu na brak czynników różnicujących „normalny” odczyn błony otrzewnej na długotrwałą dializę od EPS, nie zaleca się wykonywania rutynowych biopsji błony otrzewnej na przykład przy okazji zabiegów lub laparoskopii wykonywanych z innych powodów, w celu wyprzedzającego rozpoznawania EPS [1, 7, 8].

Spośród jednoznacznych czynników ryzyka rozwoju EPS autorzy wymieniają: długi okres leczenia DO, zaprzestanie DO po uprzedniej długotrwałej ekspozycji, włączenie inhibitorów kalcyneuryny oraz młody wiek pacjentów (*a priori* warunkujący długotrwałą terapię dializą otrzewnową). Mniej jednoznaczne czynniki ryzyka (uznawane przez niektórych

i nie potwierdzone przez innych autorów) to: dializacyjne zapalenia otrzewnej (zwłaszcza częste i długotrwałe epizody, nawrotowość tego samego epizodu, etiologia *Staphylococcus aureus* i grzybicza), stosowanie bioniezgodnych płynów dializacyjnych (zwłaszcza z glukozą w dużych stężeniach), stosowanie beta-adrenolityków w terapii nadciśnienia tętniczego, niestosowanie leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin–angiotensin–aldosterone system*) mających uniwersalne działanie hamujące syntezę TGF- β . Należy podkreślić, że w literaturze nie ma jednoznacznych danych na temat zmian w ryzyku i częstotliwości występowania EPS w związku z zastosowaniem nowych, bardziej biozgodnych, płynów dializacyjnych. Można spotkać nawet doniesienia na temat wzrostu ryzyka wraz z zastosowaniem ikodekstryny, nie sposób jednak mówić tu o związku przyczynowo-skutkowym; stosowanie ikodekstryny może być bowiem wyrazem długiego leczenia DO. Podobnie w przypadku glukozy w wysokich stężeniach — może to być czynnik sprawczy EPS, ale równie dobrze — pośredni wskaźnik długotrwałego leczenia DO, będącego najważniejszym warunkiem wystąpienia tego powikłania. Joanne Bargmann z Toronto na podstawie własnych obserwacji uważa, że stanem chorobowym usposabiającym do EPS jest toczący trzewny układowy (informacja ustna).

Niedawno opisano przypadek pacjenta z EPS, u którego doszło jednocześnie do rozwoju włókniejącego zapalenia osierdza, co mogłoby przemawiać za aktywacją dodatkowych, systemowych mechanizmów stymulacji nadmiernego włóknienia (choć nie wykluczona jest tu zwykła koincydencja) [9]. Za istotną należy uznać informację, że nie stwierdzono związku pomiędzy ekspozycją na gadolin stosowany w diagnostyce metodą rezonansu magnetycznego i rozwojem EPS. Jak wiadomo, niektóre substancje zawierające gadolin stosowane w tej metodzie obrazowania indukują procesy włóknienia w innych lokalizacjach u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) [10].

Rokowanie w EPS jest niepomyślne — śmiertelność wynosi 25–55%. W dalszej części niniejszego opracowania przytaczam jednak dane pochodzące z rejestru ANZDATA, na podstawie których autorzy dokonują reinterpretacji tej wysokiej śmiertelności, wyciągając odmienne i na pozór paradoksalne, ale zapewne słuszne wnioski [11]. W jednym z naj-

nowszych doniesień pochodzących z Niemiec autorzy podają, że przeżycie w najcięższych postaciach EPS, wymagających leczenia chirurgicznego, po 45,6 miesiącach obserwacji wyniosło aż 80,6%, co wydaje się wynikiem wyjątkowo dobrym [12, 13].

OBJAWY KLINICZNE I RADIOLOGICZNE EPS

Większość objawów opisywanych przy rozwoju EPS cechuje bardzo niska specyficzność. Należą do nich: niecharakterystyczne pobolewania i dyskomfort w jamie brzusznej, osłabienie, utrata ciężaru ciała, gorączka, zaparcia. Spośród objawów laboratoryjnych wymienić należy wysokie stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) w osoczu i hipoalbuminemię. Niepokój powinno budzić pojawienie się krwistego drenażu oraz szybko postępująca utrata ultrafiltracji, zwłaszcza, jeżeli objawy te rozwijają się po lub w trakcie trwania źle leczonego się, ciężkiego epizodu dializacyjnego zapalenia otrzewnej. Szczególną czujność powinno zachować się wówczas, jeżeli opisywane objawy pojawią się w kilka tygodni lub miesięcy po zakończeniu leczenia dializą otrzewnową (choć naturalnie wówczas nie ma już możliwości oceny dializatu). Natomiast po zakończeniu programu DO podejrzenie EPS może budzić obecność wodobrzusza, które zazwyczaj przybiera postać otorbionych obszarów płynowych. Choroba w zaawansowanym stadium prowadzi do pogłębiającego się niedożywienia z towarzyszącą całkowitą niedrożnością mechaniczną. Niejednokrotnie chorzy są poddawani doraźnym interwencjom chirurgicznym, które kończą się częściowym uwolnieniem części zrostów, co przynosi jedynie krótkotrwałą poprawę. Jak wspomniano powyżej, rozwój niedożywienia i w konsekwencji wyniszczenia zazwyczaj postępuje powoli, ale można także spotkać przypadki o przebiegu „piorunującym” [1, 4, 14]. W diagnostyce różnicowej nie należy zapominać o innych chorobach jamy brzusznej, mogących wywoływać podobne objawy, w tym o: międzybłonniaku otrzewnej, rozsiewie nowotworowym obejmującym błonę otrzewnej i gruczycy [15]. Warto pamiętać, że gruczlica pozapłucna jest szczególnie częsta u chorych z niewydolnością nerek, a gruczlicze zapalenie otrzewnej to jedna z częstych postaci gruczycy pozapłucnej, zarówno u osób dializowanych otrzewnowo, jak i hemodializowanych [16].

Wobec niepomyślnego rokowania EPS, przy mało charakterystycznej symptomatolo-

►► Niepokój powinny budzić pojawienie się krwistego drenażu oraz szybko postępująca utrata ultrafiltracji (zwłaszcza jeżeli objawy te rozwijają się po lub w trakcie trwania źle leczonego się, ciężkiego epizodu dializacyjnego zapalenia otrzewnej) ◀◀

▶▶ Tomografia komputerowa nie jest metodą dostatecznie precyzyjną, aby przewidywać ryzyko wystąpienia EPS◀◀

gii, podejmuje się starania na rzecz wcześniejszego rozpoznawania choroby w badaniach obrazowych. Radiolodzy zaproponowali tu trzy grupy kryteriów w tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*), jakich należy poszukiwać u pacjentów z EPS. Do pierwszej grupy zaliczono nieprawidłowości ze strony błony otrzewnej: pogrubienie, a następnie „otorbienie” pętli jelita cienkiego — powstanie „kokonu” utworzonego przez zwłókniałą i stwardniałą błonę otrzewnej. W obrazie radiologicznym spotyka się ponadto plamiste lub linijne zwapnienia w obrębie błony zarówno blaszki ściennej, jak i trzewnej. Druga grupa kryteriów to nieprawidłowości w obrazie samego jelita cienkiego: odcinkowe poszerzenie pętli wskutek ucisku „kokonu” i upośledzenia pasażu proksymalnie do miejsca ucisku, pogrubienie samej ściany jelita cienkiego, która także może zostać objęta procesem włóknienia oraz „centralne” ułożenie uciśniętych pętli jelitowych, otoczonych z zewnątrz pogrubiałą błoną. Trzecią grupę kryteriów stanowi gromadzenie się wodobrzusza: obecność wolnego płynu w jamie otrzewnej (co ma znaczenie rozpoznawcze wyłącznie u chorych, którzy nie są już dializowani otrzewnowo) lub — częściej — identyfikacja otorbionych przestrzeni płynowych (oraz współistnienie obu wymienionych zmian) [15, 17]. W celu bardziej dokładnej oceny stopnia zaawansowania choroby opracowano bardzo precyzyjne skale ich półilościowej oceny, na przykład zwapnienia w obrębie błony otrzewnej nieobecne — 0, obecne na mniej niż 20% powierzchni — 1. stopień, 20–50% — 2. stopień, 50–80% — 3. stopień, powyżej 80% powierzchni — 4. stopień. I analogicznie dla odsetka powierzchni błony otrzewnej lub ściany jelita z widocznym pogrubieniem: obecność mniej niż 3% (1. stopień), 3–6% (2. stopień) lub powyżej 6% (3. stopień) obszarów otorbionego płynu. W kilku badaniach podjęto próby weryfikacji przydatności wyżej wymienionych kryteriów i skal do diagnostyki oraz przewidywania rokowania u chorych z EPS i podejrzeniem EPS. W jednym z nich porównano obraz tomograficzny u pacjentów leczonych DO z klinicznym rozpoznaniem EPS, chorych dializowanych tą metodą bez EPS oraz pacjentów hemodializowanych. Średnia wartość punktacji uzyskanej z powyższych kryteriów znacząco różniła się pomiędzy poszczególnymi grupami (najwyższa była oczywiście u chorych z EPS). Jednak punktacja była identyczna u chorych ze złym rokowaniem, u których doszło do zgonu lub wymagali pełnego żywienia pozajelitowego

w dalszej obserwacji oraz tych z długim przeżyciem, u których możliwe było żywienie dożylne [17]. Mogło by to świadczyć o niewielkiej przydatności badania CT do przewidywania rokowania chorych z EPS; jednocześnie u żadnego pacjenta bez objawów EPS dializowanego otrzewnowo (mimo obecności niektórych kryteriów w stopniu pierwszym lub drugim) nie znaleziono podstaw do rozpoznania tego powikłania. Goodlad i wsp. [18] zastosowali CT według identycznej metodyki w nieco innych grupach chorych: pacjentów poddanych DO bez objawów w chwili wykonywania badania, u których w trakcie kolejnych lat obserwacji nie wystąpił EPS oraz chorych, u których występowały niecharakterystyczne i przejściowe objawy w postaci zaparć, bólu brzucha, nudności, wymiotów, a którzy po 8 miesiącach (mediana, zakres 3,4–32 miesiące) rozwinęli to powikłanie. W tym przypadku u pacjentów niepowikłanych epizodem EPS wartość liczbową w skali CT była najniższa, wyższa u chorych z prodromami (przed rozpoznaniem) i najwyższa w tej samej grupie już po wystąpieniu objawów. W grupie kontrolnej wielu chorych wypełniało jednak jedno do kilku kryteriów na poziomie 1–2 pkt., natomiast wśród osób z prodromami byli tacy pacjenci, u których nie stwierdzano żadnych zmian radiologicznych. Autorzy, podsumowując własne wyniki, stwierdzili, że CT nie jest metodą dostatecznie precyzyjną, aby przewidywać ryzyko wystąpienia EPS [18].

W tabeli 1 podano charakterystykę kliniczną i radiologiczną dużych grup pacjentów EPS opisanych w Wielkiej Brytanii i Niemczech. Warto podkreślić dość znaczne rozbieżności w ciężkości i częstotliwości poszczególnych objawów, które być może wynikają z różnicy w czasie leczenia DO, po którym rozpoznano powikłanie [6, 12, 14].

W innym dużym zestawieniu, obejmującym 1050 chorych leczonych DO na przestrzeni 10 lat, stwierdzono 39 przypadków EPS, a chorobowość z tego powodu określono na poziomie 3,7%. W tym przypadku posługiwano się przy rozpoznaniu obrazem autopsyjnym u chorych zmarłych, a także obrazem klinicznym, radiologicznym oraz identyfikacją zmian stwierdzanych podczas zabiegów operacyjnych. Pacjenci z rozpoznaniem EPS byli młodszy w chwili rozpoczęcia DO w porównaniu z chorymi, u których w trakcie dalszej obserwacji nie odnotowano tego powikłania. W większości badani byli dializowani powyżej 4 lat i w okresie poprzedzającym kliniczne

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna i radiologiczna otorbiającego stwardnienia otrzewnej (EPS, *encapsulating peritoneal sclerosis*) w wybranych badaniach obserwacyjnych

Badanie		<i>The Pan-Thames EPS Study</i> [14]	<i>The Scottish Renal Registry</i> [6]	<i>Stuttgart</i> [12]
Liczba przypadków		111	46	31*
Objawy kliniczne	Bóle brzucha	67%	30%	100%
	Wymioty	59%	28%	100%
	Niedrożność	33%	11%	100%
	Wodobrzusze	39%	15%	45%
	Utrata masy ciała	20%	24%	100%
Objawy radiologiczne	Pogrubienie błony otrzewnej	58%	14%	58%
	Zatarcie ściany jelita cienkiego	31%	bd	bd
	Zwapnienia w błonie otrzewnej	28%	11%	22,6%
	Prawidłowy obraz radiologiczny	14,6%	bd	bd
Czas leczenia DO (miesiące) do EPS		83,7 ± 3,9	61,2 (mediana)	76,5 ± 32,4
Rozpoznanie po zakończeniu DO (HD lub po przeszczepieniu)		58,5%	50%	71%

*Ciężka postać EPS (definiowana jako wymagająca leczenia operacyjnego); HD — hemodializa

objawy EPS charakteryzowali się wysokimi wartościami wskaźnika D/P dla kreatyniny oraz niską ultrafiltracją, natomiast nie różnili się od chorych bez EPS częstością występowania zapaleń otrzewnej. Aż u 65% pacjentów w tym materiale powikłanie rozpoznano po zakończeniu leczenia DO [19]. W obserwacji australijsko-nowozelandzkiego rejestru dializ zapadalność na EPS określono na poziomie 1,8 nowych przypadków na 1000 leczonych pacjentów. W pracy tej również zidentyfikowano wiele typowych czynników ryzyka rozwoju omawianego powikłania, jednak w analizie wieloczynnikowej jedynie młody wiek w momencie podejmowania terapii DO pozostał czynnikiem niezależnym. Autorzy ci dokonali niezwykle interesującej analizy przeżycia pacjentów z EPS w porównaniu z chorymi bez tego powikłania odpowiadającymi im charakterystyką kliniczno-demograficzną. Badacze uzyskali zaskakujące i paradoksalne wyniki. Okazało się bowiem, że mediana przeżycia w badanej grupie po rozpoznaniu EPS wynosiła 4 lata, przeżycie chorych z EPS od rozpoczęcia DO aż do zgonu — 8,6 roku, natomiast dla chorych bez rozpoznania EPS — 4,6 roku. Autorzy uznali, że EPS jest swego rodzaju ceną sukcesu długotrwałej i niepowikłanej dializy. Można byłoby stwierdzić, że choroba ta rozwija się u osób, które nie zmarły przedwcześnie

z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ostrego powikłania o charakterze infekcyjnym, a jednocześnie zdołały „utrzymać” metodę dializy otrzewnowej (nie uzyskując przeszczepu) [11].

PRZEWIDYWANIE EPS NA PODSTAWIE WSKAŹNIKÓW BIOCHEMICZNYCH I BIOMARKERÓW

W kilku obserwacjach stwierdzano retrospektywnie, że u chorych z EPS przed jego wystąpieniem dochodziło do spadku ultrafiltracji i wzrostu wskaźnika D/P dla kreatyniny. W żadnym przypadku nie obserwowano jednak w tym względzie jednoznacznego trendu, na podstawie którego można byłoby przewidywać wystąpienie tego powikłania. Na szczególną uwagę zasługuje publikacja Lambie i wsp. [5], którzy w grupie 692 pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze po roku 1990 w sposób prospektywny i rutynowy monitorowali wiele parametrów służących ocenie stanu klinicznego. Ta grupa badaczy zidentyfikowała 9 niebudzących wątpliwości diagnostycznych przypadków EPS (współistnienie objawów klinicznych z potwierdzeniem chirurgicznym i/lub radiologicznym), dla których dysponowała szerokim wachlarzem badań biochemicznych oraz pozwalających na ocenę zmian w czynności błony otrzewnej w okresie 9 lat poprzedzają-

▶▶EPS jest ceną sukcesu długotrwałej i niepowikłanej dializy — rozwija się u osób, które nie zmarły przedwcześnie z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ostrego powikłania o charakterze infekcyjnym, a jednocześnie zdołały „utrzymać” metodę dializy otrzewnowej◀◀

cych wystąpienie choroby. Do każdego z tych pacjentów dobrano 4 osoby z grupy kontrolnej, u których nie doszło do EPS, a które nie różniły się pod względem charakterystyki demograficzno-klinicznej na początku terapii. Autorzy stwierdzili, że charakterystyka transportu przezotrzewnowego dla substancji drobnocząsteczkowych była identyczna dla obu grup przez całe 9 lat poprzedzających epizod EPS. Jednak na około 4 lata przed wystąpieniem tego powikłania, krzywe uzyskiwanej ultrafiltracji w obu grupach zaczęły się rozchodzić, z bardzo stromym spadkiem i statystycznie znamiennej różnicą na niekorzyść chorych z EPS na 2 lata, rok oraz w ostatnim pomiarze przed wystąpieniem powikłania, w porównaniu z osobami, u których tego nie zaobserwowano. Analogicznie, w tym samym czasie u pacjentów powikłanych EPS zwiększała się także ekspozycja na glukozę [5]. Inni autorzy również podejmowali próby poszukiwania wskaźników przewidujących ryzyko wystąpienia EPS. W jednej z prac stwierdzono na przykład, że takim czynnikiem predykcijnym może być znaczny spadek eliminacji antygeny CA-125 z jednoczesnym wzrostem eliminacji interleukiny 6 z drenowanym płynem dializacyjnym. Tego rodzaju odkrycia mają jednak niewielkie znaczenie praktyczne [20]. Spośród innych wskaźników, zarówno bardzo wyrafinowanych, jak i powszechnie kontrolowanych, proponowano pomiar aktywności metaloproteinazy 2, stężeń czynników wzrostowych — czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i TGF-beta w dializacie — oraz monitorowanie CRP w osoczu. Grupa badaczy ze Stuttgartu stwierdziła, że stężenie CRP różni się znacząco u pacjentów, którzy mieli ciężki przebieg EPS (wymagający leczenia chirurgicznego) lub o umiarkowanym nasileniu (leczonych z powodzeniem zachowawczo) [12].

Całkowicie nowy i poznawczo bardzo ciekawy, choć obecnie mało praktyczny, sposób rozpoznawania EPS zaproponowała grupa badaczy z udziałem tak wybitnych przedstawicieli tej dziedziny wiedzy jak Mark Lambie, Simon Davies, Martin Wilkie i Nick Topley. Autorzy ci wykorzystując próbki dializatu uzyskane w ramach badania *GLOBAL Fluid Study*, podjęli się porównania zawartości wielu substancji w płynie pochodzącym od 11 chorych z potwierdzonym EPS i 11 pacjentów DO stanowiących grupę kontrolną. Badacze za pomocą chromatografii gazowej i spektrofotometrii mas dokonali kompleksowej analizy zawartości w próbkach dia-

lizatu 22 substancji z grupy cukrów i alkoholi, 19 aminokwasów i pochodnych aminokwasów, 16 kwasów organicznych i ich pochodnych oraz 14 substancji określonych jako „inne”, wśród których znalazły się między innymi fenol, guanina i guanozyna, często badane jako toksyny mocznicowe. Autorzy stwierdzili, że zawartość 25 spośród 71 substancji różni się w próbkach dializatu pobranych od chorych z EPS i pacjentów bez tego powikłania [21]. Być może tego typu badania przyczynią się w przyszłości do poprawy wczesnej diagnostyki EPS oraz lepszego poznania patofizjologii tego powikłania.

LECZENIE EPS

Kluczowe z punktu widzenia skutecznej terapii wydaje się wczesne rozpoznanie. To pozornie oczywiste stwierdzenie rodzi jednak wiele wątpliwości wobec przytoczonych powyżej faktów. Z jednej strony bowiem jedyne pewne rozpoznanie to wypełnienie klinicznych kryteriów zaproponowanych przez badaczy japońskich i ISPD — wtedy jednak choroba jest już zaawansowana. Jednak z drugiej strony, wczesne rozpoznanie powinno skłaniać do podjęcia działań, tymczasem podstawowy dylemat, jakim jest kontynuacja lub zaprzestanie płukania jamy otrzewnej, pozostaje bez rozstrzygnięcia. Wątpliwości te dotyczą zwłaszcza objawów prodromalnych, przy niejasnym obrazie radiologicznym. Ponad wszelką wątpliwość niezbędne jest wsparcie żywieniowe chorych, z całkowitym żywieniem parenteralnym włącznie, które staje się dla nich niejednokrotnie szansą na długotrwałe przeżycie. Kolejna kwestia to zastosowanie terapii immunomodulującej i immunosupresyjnej. W zaproponowanym niedawno algorytmie postępowania zaleca się zastosowanie biozgodnych płynów, stosowanie leków blokujących RAAS i N-acetylocysteinę (profilaktyka i wczesne stadium choroby). W bardziej zaawansowanych fazach postuluje się włączenie tamoksyfenu, a także steroidów połączonych z innym lekiem immunosupresyjnym, na przykład azatiopryną, mykofenolanem mofetilu lub inhibitorami kinazy serynowo-treoninowej (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), a nawet lekiem immunomodulującym, jakim jest talidomid. W zaawansowanych stadiach podstawowym leczeniem jest podawanie tamoksyfenu, zaprzestanie dializy otrzewnowej i ewentualne zabieg chirurgiczny. Niektórzy autorzy postulują, aby u chorych dializowanych otrzew-

nowo przez wiele lat przed przeszczepieniem nerki wybierać w immunosupresji inhibitory mTOR zamiast inhibitorów kalcyneuryny po przeprowadzeniu transplantacji [22, 23]. Za zastosowaniem tych i wielu innych jeszcze leków (np. pentoksyfiliny, deksametazonu, 22-oksakalcytolu, kolchicyny, aliskirenu, pioglitazonu) przemawia znaczna liczba efektywnych badań eksperymentalnych w modelu zwierzęcym, z których niewiele przełożyło się jednak na język praktyki klinicznej. Niewątpliwie najbardziej obiecujący w farmakoterapii EPS jest tamoksyfen, lek który miałby działać korzystnie poprzez pobudzenie enzymatycznej czynności metaloproteiny 9, katabolizującej nadmiar tkanki łącznej oraz hamowanie nadmiernej syntezy TGF-beta, czynnika wzrostowego o silnym działaniu profibrotycznym. Większość badań z zastosowaniem leku dotyczy opisów przypadków — tylko w paru badaniach opublikowano dane dotyczące terapii kilku chorych w jednym ośrodku, a dwa największe obejmują odpowiednio 24 i 31 pacjentów [24]. Lek stosuje się w dawce 10–80 mg/dobę. Wśród licznych objawów ubocznych, za najpoważniejszy uznać należy działanie prozakrzepowe, szczególnie groźne dla pacjentów z przetoką tętniczo-żylną. W jednej z analiz wykazano wyraźny trend do poprawy przeżycia chorych leczonych tamoksyfenem z powodu EPS, który zbliżył się do poziomu istotności statystycznej ($p = 0,077$) [24]. Obiektywna ocena skuteczności tamoksyfenu jest utrudniona, ponieważ niemal nigdy nie jest on stosowany w monoterapii. W osobistym doświadczeniu autora dobre skutki w leczeniu EPS uzyskano po zastosowaniu steroidów w połączeniu z azatiopryną oraz steroidów z tamoksyfenem, uzyskując wieloletnie przeżycie odległe pacjentów bez konieczności interwencji chirurgicznej i zastosowania żywienia parenteralnego.

Leczenie chirurgiczne jest określane terminem PEEL (*peritoneoctomy and intestinal enterolysis*) — jest to pracowite, wielogodzinne, niezwykle delikatne odwarstwianie pogrubiałej trzewnej blaszki błony otrzewnej z powierzchni jelita na całej długości oraz usuwanie otrzewnej ściennej. W jednym z ostatnio opublikowanych badań europejskich stwierdzono, że przeciętny czas trwania procedury wynosi 310 minut, a więc przekracza pięć godzin [12, 13]. Zabiegi tego rodzaju są wykonywane w kilku wyspecjalizowanych ośrodkach na świecie, w tym między innymi

w Japonii, Wielkiej Brytanii (Birmingham), Niemczech (Stuttgart) oraz Polsce (Centralny Szpital Kliniczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przy ulicy Banacha w Warszawie). Jak wspomniano powyżej, przeżycie po tego typu zabiegach może wynosić wiele lat. Niestety, nie we wszystkich przypadkach zabieg jest ostatecznym rozwiązaniem problemu — w niewielkim odsetku przypadków odnotowuje się bowiem nawroty EPS po przeprowadzeniu PEEL (zazwyczaj po kilku miesiącach), jednak i wtedy reoperacje mogą zakończyć się sukcesem [12, 13].

PODSUMOWANIE

Otorbiające stwardnienie otrzewnej pozostaje rzadkim, ale nie kazuistycznym powikłaniem dializy otrzewnowej. Należy spodziewać się, że wraz z powszechnym stosowaniem płynów biozgodnych oraz szybko rosnącą znajomością patofizjologii tego powikłania, możliwe stanie się skuteczniejsze zapobieganie jego rozwojowi. Rokowanie w EPS pozostaje bardzo poważne, brak jest jednoznacznie skutecznych metod leczenia. Wiedza dotycząca EPS jest niemal w całości oparta na doświadczeniu wyspecjalizowanych grup badaczy, którzy zajmują się tym powikłaniem. Pozornie dobrze rozpoznany problem EPS nadal rodzi wiele fundamentalnych wątpliwości diagnostycznych i terapeutycznych. Źródłem nadziei pozostaje wzrost skuteczności leczenia farmakologicznego (choć nie zostało ono formalnie zweryfikowane w badaniach prospektywnych) oraz chirurgicznego. Problemem najtrudniejszym, który może nurtować wielu lekarzy praktyków jest zagadnienie planowego zaprzestania dializy otrzewnowej po jej długim stosowaniu, w celu niedopuszczenia do rozwoju EPS. W opinii autora, obecnie nie ma żadnych przesłanek, które pozwoliłyby przewidzieć, że u pacjenta po 5–8 latach skutecznego leczenia DO rozwinie się EPS. Tym samym nie jest uzasadnione „planowe” przenoszenie chorych dobrze leczonych dializą otrzewnową do programu dializy zewnątrzustrojowej. Ponad wszelką wątpliwość po upływie 5 lat u każdego pacjenta w programie DO należy jednak o tym powikłaniu pamiętać: uwzględnić w wywiadzie podczas okresowych wizyt pytania o objawy EPS, szczególnie uwagę zwracać na trendy w wynikach testu PET (wskaźnik D/P dla kreatyniny i ultrafiltracja) oraz monitorować stężenie CRP i w uzasadnionych przypadkach wykonywać badanie CT jamy brzusznej.

STRESZCZENIE

Otorbiające stwardnienie otrzewnej jest stosunkowo rzadkim i późnym, lecz ciężkim powikłaniem dializy otrzewnowej. Obok najważniejszej przyczyny, jaką jest wieloletnia ekspozycja na płyn dializacyjny, w etiologii uwzględnia się także takie czynniki, jak: nawracające lub oporne na leczenie zapalenie otrzewnej, stosowanie niektórych leków, zabiegi na jamie brzusznej, ale także — paradoksalnie — zakończenie dializy otrzewnowej. Choroba prowadzi do ciężkiej niedrożności mechanicznej i postępującego niedożywienia. Stosowane w diagnostyce metody radiologiczne i techniki laboratoryjne cechuje niska czułość i specyficzność;

zazwyczaj potwierdzają one klinicznie jawną chorobę, ale nie pozwalają rozpoznać jej wczesnych stadiów. W leczeniu proponuje się stosowanie leków immunosupresyjnych i immunomodulujących (na czele z tamoksyfenem), leczenie chirurgiczne, polegające na usuwaniu zrostów, odwarstwieniu pogrubiałej otrzewnej z powierzchni jelita cienkiego w celu jego uwolnienia oraz usuwanie otrzewnej ściennej, a także leczenie żywieniowe (z całkowitym żywieniem parenteralnym włącznie).

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 1, 15–22

Słowa kluczowe: dializa otrzewnowa, otorbiające stwardnienie otrzewnej, niedożywienie, niedrożność, tamoksyfen

Piśmiennictwo

1. Brown E.A., Van Biesen W., Finkelstein F.O. i wsp. ISPD Working Party. Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis: position paper for ISPD. *Perit. Dial. Int.* 2009; 29: 595–600.
2. Kawaguchi Y., Kawanishi H., Mujais S. i wsp. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. *International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. Perit. Dial. Int.* 2000; 20 (supl. 4): S43–S55.
3. Kawaguchi Y., Saito A., Kawanishi H. i wsp. Recommendations on the management of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan, 2005: diagnosis, predictive markers, treatment, and preventive measures. *Perit. Dial. Int.* 2005; 25 (supl. 4): S83–S95.
4. Perl J., Bargman T., Chan C.T. Encapsulating peritoneal sclerosis: importance to the hemodialysis practitioner. *Hemodial. Int.* 2009; 13: 446–452.
5. Lambie M.L., John B., Mushahar L. i wsp. The peritoneal osmotic conductance is low well before the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis is made. *Kidney Int.* 2010; 78: 611–618.
6. Brown M.C., Simpson K., Kerksen J.J. i wsp. Encapsulating peritoneal sclerosis in the new millennium: a national cohort study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1222–1229.
7. Braun N., Fritz P., Ulmer C. i wsp. Histological criteria for encapsulating peritoneal sclerosis — a standardized approach. *PLoS One* 2012; 7: e48647.
8. Kawanishi H., Moriishi M. Epidemiology of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan. *Perit. Dial. Int.* 2005; 25 (supl. 4): S14–S18.
9. Tonneijck L., Florquin S., Korte M.R., Schut N.H. Fibrosing pericarditis in a patient with encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit. Dial. Int.* 2012; 32: 660–662.
10. Goffin E., Schroeder J.A., Weingart C., Declaire P.Y., Co-syns J.P. Absence of gadolinium deposits in the peritoneal membrane of patients with encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 1334–1339.
11. Johnson D.W., Cho Y., Livingston B.E. i wsp. Encapsulating peritoneal sclerosis: incidence, predictors, and outcomes. *Kidney Int.* 2010; 77: 904–912.
12. Latus J., Ulmer P., Fritz C. i wsp. Encapsulating peritoneal sclerosis: a rare, serious but potentially curable complication of peritoneal dialysis—experience of a referral centre in Germany. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012 Jun 25 [złożone do druku].
13. Ulmer C., Braun N., Rieber F. i wsp. Efficacy and morbidity of surgical therapy in late-stage encapsulating peritoneal sclerosis. *Surgery* 2013; 153: 219–224.
14. Balasubramaniam G., Brown E.A., Davenport A. i wsp. The Pan-Thames EPS study: treatment and outcomes of encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 3209–3215.
15. Ti J.P., Al-Arabi A., Conlon P.J. i wsp. Imaging features of encapsulating peritoneal sclerosis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195: W50–W54.
16. Stompór T., Kierzkowska I. Czy gruźlica jest problemem u chorych dializowanych? W: Więcek A., Kokot F. (red.). *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom IX. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 97–103.*
17. Tarzi R.M., Lim A., Moser S. i wsp. Assessing the validity of an abdominal CT scoring system in the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1702–1710.
18. Goodlad C., Tarzi R., Giedroyc W. i wsp. Screening for encapsulating peritoneal sclerosis in patients on peritoneal dialysis: role of CT scanning. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 1374–1379.
19. Habib A.M., Preston E., Davenport A. Risk factors for developing encapsulating peritoneal sclerosis in the icodextrin era of peritoneal dialysis prescription. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 1633–1638.
20. Sampimon D.E., Korte M.R., Barreto D.L. i wsp. Early diagnostic markers for encapsulating peritoneal sclerosis: a case-control study. *Perit. Dial. Int.* 2010; 30: 163–169.
21. Dunn W.B., Summers A., Brown M. i wsp. Proof-of-principle study to detect metabolic changes in peritoneal dialysis effluent in patients who develop encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 2502–2510.
22. Cornelis T., Oreopoulos D. Update on potential medical treatments for encapsulating peritoneal sclerosis; human and experimental data. *Int. Urol. Nephrol.* 2011; 43: 147–156.
23. Sampimon D.E., Kolesnyk I., Korte M.R. i wsp. Use of angiotensin II inhibitors in patients that develop encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit. Dial. Int.* 2010; 30: 656–659.
24. Korte M.R., Fiered M.W., Sampimon D.E. i wsp. Tamoxifen is associated with lower mortality of encapsulating peritoneal sclerosis: results of the Dutch Multicentre EPS Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 691–697.