



Ilona Zagożdżon, Aleksandra Żurowska

Katedra i Klinika Pediatrii, Nefrologii i Nadciśnienia, Gdański Uniwersytet Medyczny

Otorbiające stwardnienie otrzewnej u dzieci dializowanych otrzewnowo

Encapsulating peritoneal sclerosis in children on peritoneal dialysis

ABSTRACT

Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) is a rare but the most serious complication of long-term peritoneal dialysis with a mortality rate that exceeds 69%. The incidence of EPS among children is comparable to that occurred in adults but the outcome is significantly better in children. In this review, we described the epidemiology, risk factors, and pathogenesis of EPS. We discussed current diagnostic tools and

treatment strategies. Patients receiving treatment for longer than 5 years, and especially those, who were on peritoneal dialysis for more than 8 years should undergo careful investigation for risk factors of EPS development. Prevention and recognition of early warning signs of the disease may be associated with a better prognosis.

Forum Nefrol 2020, vol 13, no 1, 22–29

Key words: encapsulating peritoneal sclerosis, children, pediatric dialysis, ultrafiltration failure

WSTĘP

Otorbiające stwardnienie otrzewnej (EPS, *encapsulating peritoneal sclerosis*) jest rzadko występującym, ale związanym z dużą chorobowością i śmiertelnością zespołem objawów klinicznych, charakteryzującym się obecnością zapalnej włóknikowej błony pokrywającej ścianę jelit, co prowadzi do ich niedrożności. Otorbiające stwardnienie otrzewnej stanowi najczęściej powikłanie długotrwałego leczenia dializą otrzewnową (DO). Niektóre przypadki, występujące głównie w klimacie tropikalnym lub subtropikalnym, określa się jako pierwotne (idiopatyczne) otorbiające stwardnienie otrzewnej. W grupie wtórnych EPS etiologię choroby — poza dializacyjną — określa się najczęściej jako polekową lub poinfekcyjną. Po raz pierwszy przypadek EPS, nazywanego też „kokonem w brzuchu”, opisał w 1907 roku Owtschinnikow, a EPS jako powikłanie DO u 5 dorosłych opublikowano po raz pierwszy w 1980 roku [1]. Pierwsze opisy

kliniczne tego powikłania DO u 3 dzieci odnotowali w 1987 roku Niaudet i wsp. [2]. Kilka lat później opublikowano dane z rejestru japońskiego, w którym powikłanie to rozwinęło się u 11 dzieci dializowanych otrzewnowo. Długi okres oczekiwania na przeszczepienie nerki, związany z uwarunkowaniami kulturowymi, niewykonywaniem transplantacji ze zwłok oraz niewystarczającą liczbą przeszczepień od dawców żywych, powodował, że w tym czasie w Japonii chorzy przez wiele lat pozostawali na DO [3]. Dotąd nie jest jasne, dlaczego EPS rozwija się tylko u niektórych osób spośród dializowanych, ale uważa się, że przewlekłe drażnienie otrzewnej płynem dializacyjnym jest czynnikiem miejscowo aktywującym stan zapalny i włóknienie. Częstość występowania EPS zależy od czasu prowadzonej DO. Czynnikiem ryzyka jest dializa otrzewnowa trwająca ponad 5 lat; szacuje się, że po 8 latach leczenia EPS rozwinie się u ok. 10–20% chorych [3–5]. Jest to szczególnie istotne w przypadku najmłodszych dzieci, które często są dializowane tą

►► Czynnikiem ryzyka jest dializa otrzewnowa trwająca ponad 5 lat; szacuje się, że po 8 latach leczenia EPS rozwinie się u ok. 10–20% chorych ◀◀

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ilona Zagożdżon
Katedra i Klinika Pediatrii,
Nefrologii i Nadciśnienia
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: ilona.zagozdzon@gumed.edu.pl

metodą przez wiele lat, zanim możliwe stanie się u nich wykonanie przeszczepienia nerki. W części przypadków rozpoznanie EPS ustala się nawet wiele lat po zaprzestaniu DO i zmianie metody leczenia na hemodializę (HD) lub po transplantacji nerki oraz po zmianie ośrodka leczącego, co znacznie utrudnia obserwację i prowadzenie statystyk. Na podstawie dostępnych danych z rejestrów dzieci i dorosłych leczonych nerkozastępczo zapadalność w przypadku tej choroby szacuje się na 0,14–2,5% [6, 7]. Według *Italian Registry of Pediatric Chronic Dialysis* zapadalność na EPS wynosiła 0,45% dla dzieci pozostających na DO przez okres poniżej 5 lat i 21,1% dla dializowanych przez ponad 5 lat [8]. Podobne dane uzyskano dla populacji dzieci japońskich — raportowana zapadalność dla chorych dializowanych krócej niż 5 lat, przez 8–15 lat i przez ponad 15 lat wynosiła odpowiednio 0,7%, 5,9% i 17,1% [9]. Według danych z 14 europejskich ośrodków partycypujących w *European Pediatric Dialysis Working Group* (EPDWG) chorobowość dla EPS wynosi 8,7/1000 pacjentolat [10]. Mimo znacznego postępu w leczeniu farmakologicznym i chirurgicznym, który miał miejsce w ostatnich latach, śmiertelność w przypadku tej choroby jest nadal bardzo wysoka — sięga 35–69% [11]. Spośród chorych, którzy przeżyli, wielu wymaga przewlekłego całkowitego żywienia pozajelitowego. Postępowanie mające na celu prewencję lub wczesne rozpoznanie EPS może znacznie poprawić rokowanie w tej ciężkiej chorobie.

ROZPOZNANIE OTORBIAJĄCEGO STWARDNIENIA OTRZEWNEJ

Zgodnie z definicją *International Society for Peritoneal Dialysis* (ISPD) otorbijające stwardnienie otrzewnej jest związane ze stałym, przerywanym lub powtarzającym się zespołem objawów niedrożności jelit, spowodowanym przez obecne zrosty i rozlane pogrubienie otrzewnej. Objawy niedrożności przewodu pokarmowego spowodowane są otorbianiem jelit przez znacznie pogrubioną otrzewną, co zgodnie z zaleceniami ISPD musi zostać potwierdzone badaniem radiologicznym — tomografią komputerową (TK) lub badaniem ultrasonograficznym (USG). W niektórych przypadkach diagnozę stawia się podczas laparotomii, na podstawie widocznego konglomeratu jelit i włókniaka, które tworzą charakterystyczny kokon. U części chorych EPS rozpoznaje się nawet kilka lat po zaprze-

staniu DO i zmianie metody leczenia na HD, a w niektórych przypadkach — po przeszczepieniu nerki. Dotąd opisano 60 przypadków tej choroby u dzieci. Dane pochodzą z narodowych rejestrów leczenia nerkozastępczego z Europy oraz Japonii [12]. W większości opisanych przypadków EPS u dzieci objawy choroby wystąpiły w trakcie DO, a w niewielkim odsetku — po przeszczepieniu nerki. Podobne dane opublikowała EPDWG. W 77% (17/22) przypadków EPS stwierdzono podczas prowadzenia DO, w 3 przypadkach — po zmianie metody na HD, a w 2 — po transplantacji nerki [10]. Średni czas pozostawania na DO w tej grupie dzieci wynosił 5,9 roku i był istotnie statystycznie dłuższy niż w przypadku dzieci bez rozpoznania EPS. Liczba incydentów przebytych zapaleń otrzewnej również była istotnie wyższa w grupie dzieci z EPS niż w pozostałej grupie dializowanych. Inne dane dotyczące częstości zapalenia otrzewnej i EPS u dzieci opublikowano jedynie na podstawie rejestru japońskiego [3]. Nie stwierdzono tam istotnej różnicy w częstości występowania zapalenia otrzewnej u dzieci z EPS i pozostałych dializowanych otrzewnowo.

W okresie poprzedzającym rozpoznanie choroby w 87% przypadków obserwowano trudności z ultrafiltracją. Po przeanalizowaniu testów oceniających przepuszczalność otrzewnej (test ekwilibracji otrzewnej — test PET, *peritoneal equilibration test*) okazało się, że wszystkie dzieci w okresie poprzedzającym diagnozę zostały sklasyfikowane jako chorzy cechujący się „wysoką przepuszczalnością”, podczas gdy w testach PET wykonywanych u nich we wcześniejszych latach stwierdzano niższą przepuszczalność otrzewnej [10]. U wszystkich dzieci przestawianych z DO na HD powodem zmiany metody leczenia były problemy z uzyskaniem adekwatnej ultrafiltracji. U tych pacjentów często stwierdzano utrzymujące się wodobrzusze, nawet po zmianie metody terapii [3]. Niektóre hipotezy dotyczące etiopatogenezy EPS wskazywały na większą częstość występowania tej jednostki chorobowej u osób dializowanych konwencjonalnymi płynami dializacyjnymi w porównaniu z chorymi dializowanymi płynami biokompatybilnymi [13]. Uważa się, że niskie pH płynów oraz wysoka zawartość mleczanów działają drażniąco na komórki mezotelium, prowadząc do aktywacji procesu zapalnego w otrzewnej. Podobną rolę mają odgrywać zawarte w płynach produkty degradacji glukozy (GDP, *glucose degradation products*), powstające w czasie sterylizacji pły-

▶▶ Otorbijające stwardnienie otrzewnej jest związane ze stałym, przerywanym lub powtarzającym się zespołem objawów niedrożności jelit, spowodowanym przez obecne zrosty i rozlane pogrubienie otrzewnej ◀◀

nów dializacyjnych w wysokiej temperaturze. Obecnie wiadomo, co potwierdzono również w badaniach klinicznych, że niska zawartość GDP w płynach oraz neutralne pH są korzystne dla zachowania prawidłowej funkcji komórek mezotelium, ale dotąd nie udowodniono ich pozytywnej roli w prewencji EPS [14]. Nie zostało to również dowiedzione w badaniach pochodzących z rejestru włoskiego u dzieci ani w pracy wieloośrodkowej EPDWG, gdzie nie odnotowano różnic w występowaniu EPS w zależności od rodzaju stosowanych płynów do dializy otrzewnej [8, 10]. Ze względu na długi okres od rozpoczęcia DO do wystąpienia EPS wymagany jest odpowiednio długi czas obserwacji DO przy użyciu płynów biokompatybilnych, aby ostatecznie potwierdzić ich rolę w prewencji otorbijającego stwardnienia otrzewnej. Historycznie wskazywano na znaczenie ikodekstryny, którą uważano za potencjalny czynnik ryzyka rozwoju EPS, niezależnie od tego, że przyczyną jej użycia były trudności w uzyskaniu prawidłowej ultrafiltracji, w mechanizmie aktywacji lokalnych procesów zapalnych [15]. Udowodniono jednak, że użycie ikodekstryny zmniejsza ekspozycję otrzewnej na GDP i wpływa korzystnie na zachowanie jej prawidłowej funkcji [16]. Podobne wnioski wyciągnięto z podsumowania EPDWG — nie stwierdzono różnic w występowaniu EPS w zależności od stosowania ikodekstryny [10].

Oprócz problemów z ultrafiltracją inne objawy, które prezentują chorzy w okresie poprzedzającym rozpoznanie, najczęściej są niespecyficzne, co utrudnia postawienie prawidłowej diagnozy. W tym okresie obserwowane są bóle oraz wzdęcie brzucha, utrata masy ciała i cechy niedożywienia. U większości dzieci z rozpoznaniem EPS najczęściej występującymi objawami są gorączka, wodobrzusze oraz krwisty płyn dializacyjny; 70% z nich jest niedożywionych [8, 10]. Mimo przewlekłego charakteru choroby i występujących wcześniej symptomów u około 29% chorych rozpoznanie ustala się dopiero podczas zabiegu operacyjnego wykonywanego w trybie „ostрым” z powodu niedrożności, perforacji lub niedokrwienia jelit [17]. Zgodnie z proponowanymi algorytmami postępowania w przypadku występujących objawów, takich jak utrata masy ciała, niedożywienie oraz stała lub powtarzająca się niedrożność jelit, u chorego dializowanego otrzewnowo należy przeprowadzić diagnostykę radiologiczną, która umożliwi odróżnienie EPS od innych przyczyn powodujących niedrożność [17]. W przypadku dzieci łatwo

dostępnym i nieinwazyjnym badaniem jest badanie USG. W obrazie ultrasonograficznym widoczne są wówczas rozdęte, przylegające do siebie pętle jelit, pokryte grubą warstwą włóknistej błony. Oceniana w USG ściana jelit ma budowę trójwarstwową. Najczęściej wykonywanym badaniem diagnostycznym w celu potwierdzenia EPS jest TK. W przypadku najmłodszych dzieci jest to związane z koniecznością sedacji dziecka lub przeprowadzenia badania w znieczuleniu ogólnym. W obrazie TK widoczne są ściśle do siebie przylegające pętle jelit, proksymalnie często rozdęte, pokryte pogrubiałą otrzewną. Charakterystyczne jest też występowanie otorbionych zbiorników płynu, miejscowych lub rozlanych zwapnień otrzewnej oraz zwiększenie gęstości tłuszczu krezki. Obecność pęcherzyków gazu w miejscach gromadzenia się płynu wewnątrzotrzewnowo może sugerować perforację przewodu pokarmowego. Pomocniczą rolę diagnostyczną odgrywają badania laboratoryjne. Najczęściej stwierdza się wówczas podwyższone wskaźniki stanu zapalnego [stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), stężenie prokalcytoniny (PCT)], podwyższoną leukocytozę oraz niskie stężenie albuminy we krwi i niedokrwistość. W wątpliwych przypadkach w celu potwierdzenia EPS wykonuje się laparotomię zwiadowczą. Można wówczas śródoperacyjnie stwierdzić obecność znacznie pogrubiałej, brunatnej otrzewnej, otorbienie i przyleganie do siebie jelit oraz kalcyfikację otrzewnej.

PATOGENEZA

Uważa się, że przewlekły proces zapalny otrzewnej, jakim jest EPS, występuje u osób cechujących się predyspozycją do jego wystąpienia. Według teorii „dwóch uderzeń” (*two-hit hypothesis*) pierwszym czynnikiem predysponującym (*first hit*) jest niezapalne twardnienie otrzewnej związane z powtarzającymi się sesjami DO. Może nim być również genetyczna skłonność do silniejszej prozapalnej i profibrotycznej odpowiedzi organizmu na czynniki drażniące. Występujące wówczas twardnienie otrzewnej, pogłębiające się z czasem podczas DO, nie musi się przekształcić w proces otorbijającego zapalenia otrzewnej, jeśli nie dojdzie do ekspozycji na tzw. drugie uderzenie (*second hit*). W warunkach zdrowia pojedyncza warstwa komórek mezotelium pełni funkcję ochronną przed potencjalnymi czynnikami szkodliwymi, dzięki niej odbywa się transport płynów i cząstek przez otrzewną, umożliwia też

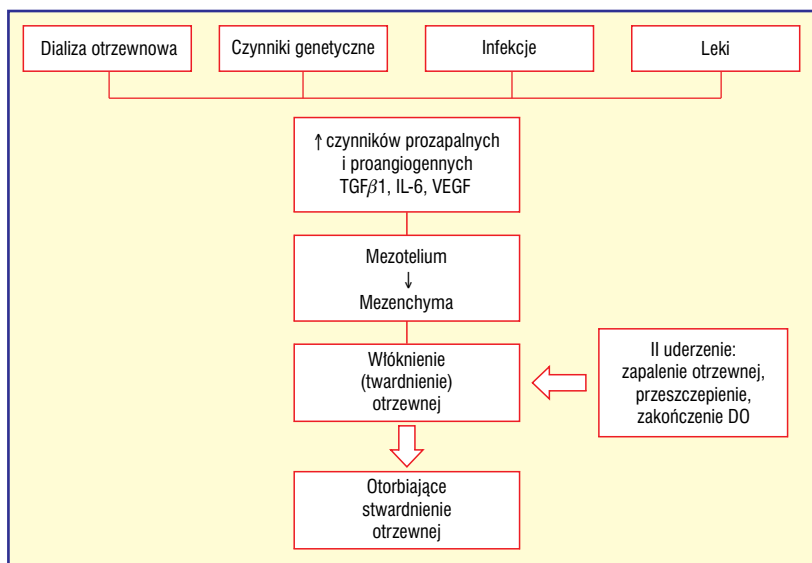
▶▶ W przypadku występujących objawów, takich jak utrata masy ciała, niedożywienie oraz stała lub powtarzająca się niedrożność jelit, u chorego dializowanego otrzewnowo należy przeprowadzić diagnostykę radiologiczną, która umożliwi odróżnienie EPS od innych przyczyn powodujących niedrożność ◀◀

Tabela 1. Przyczyny otorbiającego stwardnienia otrzewnej

Pierwotne	
Wtórne	
— polekowe	Metotreksat Leki przeciwpadaczkowe
— infekcyjne	Zapalenie otrzewnej Gruźlica Zakażenie wirusem cytomegalii Grzybice Infekcje pasożytnicze
— przeszczepienie	Wątroba Jelita Nerka
— nowotwory	Nowotwory dróg rodnych
— mechaniczne lub chemiczne drażnienie otrzewnej	Dializa otrzewnowa Chemioterapia dootrzewnowa Obecny dren komorowo-otrzewnowy Jodyna podawana dootrzewnowo Chlorheksydyna Ciało obce w otrzewnej Uraz jamy brzusznej Endometrioza Choroby reumatologiczne Sarkoidoza

ona procesy naprawcze. Komórki te są również odpowiedzialne za syntezę czynników wzrostu, cytokin oraz białek macierzy pozakomórkowej. Wysoka zawartość GDP w dializacie oraz nefizjologicznie niskie pH płynu powoduje denudację komórek mezotelium, akumulację końcowych produktów glikacji w otrzewnej, co stymuluje jej włóknienie oraz zmianę przepuszczalności. Czynniki zmieniającymi prosty proces włóknienia otrzewnej w proces zapalny mogą być: przebyty epizod zapalenia otrzewnej, zakończenie DO, przeszczepienie nerki i ekspozycja na niektóre leki. Stosowane po przeszczepieniu nerki inhibitory kalcyneuryny stymulują wytwarzanie transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$ (TGF $\beta 1$, *transforming growth factor $\beta 1$*), chociaż dotąd nie udowodniono ich bezpośredniego wpływu na rozwój EPS. W badaniach biopsyjnych otrzewnej wykonywanych u chorych dializowanych otrzewnowo przez co najmniej 6 lat, u których doszło do rozwoju EPS po transplantacji nerki, oraz w grupie z EPS rozpoznanym po przestawieniu na HD nie stwierdzono istotnych różnic histopatologicznych [18]. Obie grupy różniły się istotnie tylko czasem wystąpienia objawów choroby od momentu zmiany metody leczenia nerkozastępczego — średnio 4 miesiące w grupie po przeszczepieniu oraz 23 miesiące w grupie chorych przestawionych na HD. Pozwala

to wnioskować, że leki przyjmowane po transplantacji nerki mogą przyspieszyć ujawnienie się EPS. Do niedawna uważano, że czynnikiem rozwoju twardnienia otrzewnej są leki beta-adrenolityczne, ale ostatnie badania tego nie potwierdziły. Substancją, której stosowanie zwiększa ryzyko rozwoju EPS, jest chlorheksydyna, używana do dezynfekcji połączeń drenów dializacyjnych [19]. Obecnie jej używanie w DO jest niewskazane (tab. 1). Tak zwane drugie uderzenie zapoczątkowuje proces aktywacji kaskady prozapalnej: TGF $\beta 1$, interleukina-6 oraz uwalnianie cytokin proangiogennych, m.in. czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [20]. Czynniki TGF $\beta 1$ jest odpowiedzialny za różnicowanie się pojedynczej warstwy komórek mezotelium do komórek mezenchymalnych (EMT, *epithelial-to-mesenchymal transition*) oraz nadmierną produkcję macierzy pozakomórkowej z dużą zawartością kolagenu typu I $\alpha 1$ (COL1A1). Przekształcone w fibroblasty komórki mezotelium syntetyzują również znacznie więcej stymulującego neoangiogenezę VEGF niż komórki prawidłowe. Proces EMT zaburza funkcję warstwy komórek mezotelialnych, tj. regulację między syntezą i degradacją fibryny przez aktywację lub inhibicję tkankowego plazminogenu, powodując odkładanie się w otrzewnej (głównie jej blaszce

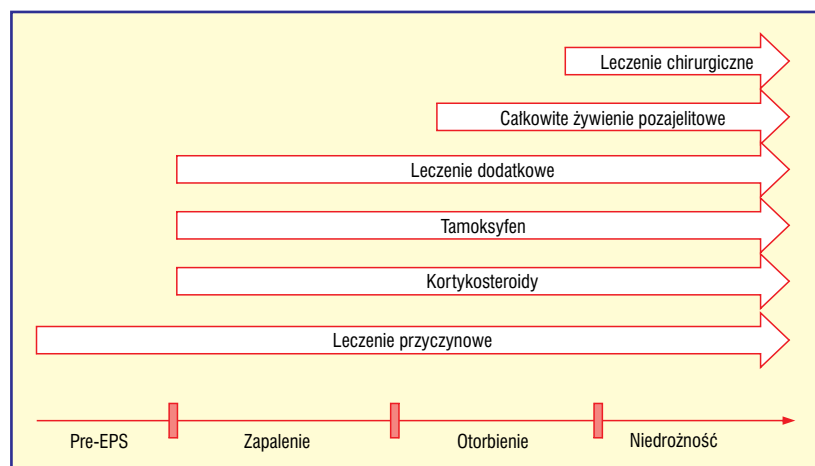


Rycina 1. Etiopatogeneza otorbiającego stwardnienia otrzewnej. TGFβ1 (*transforming growth factor β1*) — transformujący czynnik wzrostu β1; IL-6 — interleukina 6; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego; DO — dializa otrzewnej

Tabela 2. Objawy otorbiającego stwardnienia otrzewnej na poszczególnych etapach choroby

Objawy poprzedzające	Zapalenie	Otorbienie	Niedrożność
Zmniejszona ultrafiltracja „High transporter” Wodobrzusze Okresowo krwisty płyn dializacyjny	Gorączka Utrata masy ciała Krwisty płyn dializacyjny Podwyższone stężenie CRP Oporność na ESA	Bóle brzucha Nudności Wymioty Zaparcia Niedożywienie Ustąpienie objawów stanu zapalnego	Niedożywienie Wymioty Niedrożność przewodu pokarmowego Wyczuwalny guz w brzuchu

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; ESA (*erythropoiesis stimulating agents*) — czynniki stymulujące erytropoezę



Rycina 2. Leczenie otorbiającego stwardnienia otrzewnej

trzewnej) depozytów fibryny. Zwiększona fibrogenaza jest zaś odpowiedzialna za powstawanie „kokonu” na powierzchni jelit (ryc. 1).

OBJAWY KLINICZNE

W procesie rozwoju EPS można wyodrębnić kilka następujących po sobie etapów [21]:

1. Okres poprzedzający EPS (pre-EPS) — obserwuje się wówczas zmniejszenie ultrafiltracji oraz pojawiające się wodobrzusze. Zaprzymanie DO na tym etapie i usunięcie cewnika Tenckhoffa może przypuszczalnie zapobiegać dalszej progresji choroby.
2. Zapalenie — pojawiają się objawy uogólnionego stanu zapalnego, takie jak: gorączka, utrata masy ciała, biegunka, podwyższenie wskaźników stanu zapalnego. Obserwuje się również w tym okresie pojawianie się krwistego dializatu, utrzymujące się wodobrzusze oraz oporność na czynniki stymulujące erytropoezę (ESA, *erythropoiesis stimulating agents*).
3. Otorbienie — pojawiają się objawy sugerujące niedrożność jelita cienkiego: ból brzucha, wymioty, zaparcia oraz niedożywienie. W tym okresie najczęściej nie obserwuje się już objawów zapalenia.
4. Niedrożność — typowymi objawami w tym okresie są wymioty, jądłowstręt i ciężkie niedożywienie, wyczuwalny opór w brzuchu oraz objawy całkowitej niedrożności przewodu pokarmowego (tab. 2).

U dzieci najczęstszymi wczesnymi, ale niespecyficznymi objawami są ból brzucha, wymioty i utrata masy ciała. Zdecydowanie rzadziej stwierdzano gorączkę oraz wodobrzusze [8]. Objawy kliniczne muszą zostać potwierdzone charakterystycznymi zmianami otrzewnej, widocznymi w badaniach dodatkowych — TK lub USG. Należą do nich: pogrubienie otrzewnej, zrosty, agregacja jelit oraz kalcyfikacja otrzewnej.

W zależności od stadium choroby wdrażane są różne sposoby postępowania leczniczego (ryc. 2).

LECZENIE

Leczenie EPS obejmuje kompleksowe działania mające na celu wyeliminowanie czynników wywołujących chorobę (np. zaniechanie DO), leczenie przeciwzapalne i antyfibrotyczne, leczenie żywieniowe oraz — w przypadku chorych, u których postępowanie zachowawcze okazało się nieskuteczne — leczenie chirurgiczne.

LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE

Stosowanie leków immunosupresyjnych ma zmniejszyć odczyn zapalny i wtórnie włók-

nienie. Skuteczne działanie kortykosteroidów w EPS udowodniono w badaniach obserwacyjnych [22, 23]. Najczęściej używanym lekiem jest prednizolon, podawany w 1. miesiącu leczenia w dawce 0,5–1 mg/kg mc./d., następnie zmniejszanej w kolejnych 2 miesiącach do 0,25–0,5 mg/kg mc./d. Dawka podtrzymująca, stosowana w kolejnych miesiącach, wynosi 5–10 mg/d. Leczenie powinno trwać minimum 12 miesięcy. Brak poprawy po miesięcznej terapii steroidami wskazuje na konieczność włączenia tamoksyfenu lub kwalifikacji chorego do leczenia operacyjnego. Spośród innych leków immunosupresyjnych, stosowanych głównie u pacjentów po przeszczepieniu nerki, jedynie inhibitory ssaczego celu rapamycyny (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) (rapamycyna, everolimus) oraz mykofenolan mofetylu (MMF) mogą korzystnie wpływać na przebieg choroby. Ze względu na potencjalnie niekorzystne działanie inhibitorów kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*) na progresję choroby niektórzy autorzy sugerują ich zmianę na inhibitory mTOR u chorych po przeszczepieniu nerki [24].

LECZENIE ANTYFIBROTYCZNE

W przypadkach zaawansowanego włóknienia (stadium 3 EPS) samo leczenie immunosupresyjne może nie być wystarczająco skuteczne. Lekiem działającym antyfibrotycznie, hamującym wydzielanie TGF β 1 przez fibroblasty, jest selektywny modulator receptora dla estrogenów — tamoksyfen. Jego skuteczność w leczeniu i zmniejszeniu śmiertelności w EPS udowodniono, podobnie jak dla steroidów, w badaniach obserwacyjnych [7]. Poprawę kliniczną obserwowano przy stosowaniu dawki 20–40 mg/d. po 2–6 miesiącach. W przypadku korzystnych efektów leczenia rekomenduje się podawanie tamoksyfenu przez co najmniej rok. Stosowanie leku może się wiązać z wystąpieniem objawów niepożądanych pod postacią zakrzepicy dostępu naczyniowego, zatorowości płucnej, trombocytopenii czy kalcyfilaksji.

LECZENIE CHIRURGICZNE

Ze względu na trudności techniczne przy przeprowadzaniu zabiegu i związane z nim ryzyko dla chorego tego rodzaju leczenie EPS powinno się odbywać wyłącznie w ośrodkach mających stosowne doświadczenie i obejmować tylko chorych, u których leczenie zachowawcze nie przyniosło korzyści. Najczęściej wykonuje się wówczas enterolizę, czyli ablację włóknistej tkanki z powierzchni jelit, oraz usunięcie

zrostów. Jest to zabieg bardzo czasochłonny i obarczony dużym ryzykiem uszkodzenia jelit. Technika operacyjna i rozległość zabiegu zależą od stanu miejscowego. W przypadku niedrożności, perforacji lub niedokrwienia konieczne jest wykonanie resekcji fragmentu jelita. U części chorych wymagane jest wówczas wyłonienie kolo- lub jejunostomii. Nawet w najbardziej doświadczonych ośrodkach japońskich, w których wykonano kilkaset zabiegów enterolizy, śmiertelność wynosiła 36%, z czego ok. 8% stanowiły powikłania pooperacyjne, natomiast pozostałe 18% to zgony z powodu aktywności choroby podstawowej [25]. Modyfikacja techniki zabiegu, polegająca na dołączeniu do enterolizy tzw. plikacji jelita cienkiego metodą Noble'a, zapobiegającej tworzeniu się dalszych zrostów, oraz peritonektomii, pozwoliła na redukcję śmiertelności do 10–12% [26].

LECZENIE ŻYWIENIOWE

W każdym przypadku rozpoznania EPS chory wymaga wsparcia żywieniowego w celu przeciwdziałania niedożywieniu lub jego leczenia. Wielu pacjentów wymaga całkowitego żywienia pozajelitowego (TPN, *total parenteral nutrition*), które samo w sobie nie jest skuteczne w leczeniu EPS, ale w wielu przypadkach, np. niedrożności przewodu pokarmowego, okazuje się konieczne. Chorzy przygotowani do leczenia operacyjnego EPS również wymagają TPN — zarówno przed-, jak i pooperacyjnie. Według niektórych autorów przedoperacyjnie stosowane żywienie pozajelitowe zmniejsza ryzyko powikłań pozabiegowych. W przypadku dzieci, u których szybciej niż u dorosłych dochodzi do niedożywienia, wczesne wdrożenie leczenia żywieniowego ma kluczowe znaczenie dla poprawy rokowania.

ROKOWANIE

Śmiertelność w populacji dorosłych z rozpoznaniem EPS szacuje się na 30–74% [7, 25]. Większość chorych umiera w ciągu 2 lat od momentu rozpoznania choroby. W przypadku populacji dziecięcej śmiertelność jest istotnie niższa. Według badania EPDWG 14% dzieci zmarło, a średni czas obserwacji od rozpoznania choroby wynosił 4,8 roku [10]. Wyższą śmiertelność odnotowano w rejestrze włoskim, gdzie odnotowano zgon 43% dzieci [8]. W trakcie leczenia EPS 41% wymagało TPN, ale podczas ostatniej wizyty, po 4,8 roku obserwacji, wszystkie dzieci, które przeżyły, były żywione wyłącznie enteralnie [10]. Oczywiście

jest, że wczesne rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia znacznie poprawiają rokowanie w tej grupie pacjentów.

PREWENCJA

Zmiana metody leczenia nerkozastępczego u chorych przez długi czas dializowanych otrzewnowo na HD w niektórych przypadkach może uchronić przed rozwojem EPS. Jednak u części z nich objawy tej choroby mogą się ujawnić właśnie dopiero po zakończeniu DO, co jest spowodowane zaostrzeniem toczących się w otrzewnej procesów zapalnych przy utrzymywaniu „suchej” jamy otrzewnej, bez jej „obmywania” i usuwania cytokin prozapalnych wraz z płynem dializacyjnym. Ze względu na niespecyficzność objawów w stadium pre-EPS czasem trudno jest odpowiednio wcześnie ustalić prawidłowe rozpoznanie. Według rekomendacji opracowanych przez grupę japońskich badaczy DO powinna być przerwana w przypadku występowania trudności z ultrafiltracją oraz 6 mniejszych kryteriów, takich jak: krwisty płyn dializacyjny, kalcyfikacja otrzewnej, czas trwania dializoterapii otrzewnowej > 8 lat, stale podwyższone stężenie białka ostrej fazy, nawrotowe zapalenie otrzewnej oraz zmiana przepuszczalności otrzewnej w teście PET na wysoką [27]. W przypadku stwierdzenia powyższych objawów należy wykonać biopsję otrzewnej. Potwierdzenie w badaniu histopatologicznym pogrubienia otrzewnej z jej włóknieniem wskazuje na konieczność zaprzestania DO. W przypadkach, w których nie wykonano biopsji, za przerwaniem DO przemawiają czas trwania terapii > 8 lat oraz stan po przebytych zapaleniach otrzewnej. W takich przypadkach po przejściu chorego na HD w celu zminimalizowania stanu zapalnego podaje się prednizon, początkowo w dawce 1 mg/kg mc./d., następnie zmniejszanej przez 6 miesięcy do całkowitego odstawienia. Takie postępowanie może uchronić przed rozwojem EPS nawet u pacjentów ze stwierdzonym w biopsji twardzeniem otrzewnej [27]. Według autorów japońskich chorzy dializowani otrzewnowo > 8 lat mogą kontynuować DO tylko w przypadku spełnienia określonych warunków:

- stabilny wskaźnik D/P Cr (*dialysate/plasma creatinine ratio*) w teście PET;
- niestwierdzona wysoka przepuszczalność otrzewnej;
- brak konieczności stałego używania płynów hipertonicznych do DO;
- brak podwyższonego stężenia CRP;

- stabilny stan kliniczny, normalny apetyt, bez cech przewodnienia;
- brak nawrotowych zapaleń otrzewnej;
- akceptacja przez chorego podwyższonego ryzyka powikłań DO.

Wymienione kryteria dotyczą pacjentów dorosłych, ale z powodu braku podobnych opracowań dotyczących dzieci można je uwzględnić również w odniesieniu do tej grupy wiekowej. Krótszy zazwyczaj czas dializoterapii pacjentów pediatrycznych, używanie płynów biokompatybilnych oraz duża aktywność transplantacyjna ośrodków mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia tego ciężkiego powikłania DO u dzieci. W przypadku pacjentów po przeszczepieniu nerki, długo dializowanych, wydaje się racjonalne, żeby w podstawowym protokole immunosupresyjnym unikać CNI, które stymulują włóknienie, a wprowadzić leki z grupy mTOR, jednak dotąd nie jest to jeszcze obowiązujący sposób postępowania.

PODSUMOWANIE

Otorbiające twardnienie otrzewnej jest rzadkim powikłaniem długotrwałej dializoterapii otrzewnowej, występującym z podobną częstością u dzieci i u dorosłych. Typowymi objawami choroby są: zmniejszenie ultrafiltracji, krwisty płyn dializacyjny, bóle brzucha, wymioty, niedożywienie oraz wyczuwalny opór w jamie brzusznej. W części przypadków dochodzi do niedrożności i perforacji przewodu pokarmowego. Podejrzenie EPS powinno być potwierdzone badaniem radiologicznym — TK lub USG, w których obserwuje się pogrubienie otrzewnej, liczne zrosty z obecnością włóknistej tkanki na powierzchni jelit, tworzące obraz „kokona w brzuchu”, oraz kalcyfikację otrzewnej. W przypadkach wątpliwych należy wykonać badanie histopatologiczne otrzewnej. Do rozwoju EPS przyczyniają się: długotrwała dializoterapia, predyspozycja genetyczna, przebyte epizody zapalenia otrzewnej, stosowanie niebiokompatybilnych płynów dializacyjnych oraz niektóre leki. W przypadku prowadzenia wieloletniej dializoterapii otrzewnowej należy ocenić występowanie czynników ryzyka rozwoju EPS i ewentualnie rozważyć zmianę metody leczenia nerkozastępczego, prowadząc obserwację symptomów mogących wystąpić nawet po tej zmianie. Kompleksowe leczenie EPS powinno obejmować leczenie przeciwzapalne, antyfibrotyczne, żywieniowe, a w przypadku niepowodzenia — chirurgiczne. Choroba wią-

►► Kompleksowe leczenie EPS powinno obejmować leczenie przeciwzapalne, antyfibrotyczne, żywieniowe, a w przypadku niepowodzenia — chirurgiczne. Choroba wiąże się z dużą śmiertelnością i chociaż rokowania u dzieci są nieco lepsze niż u dorosłych, nadal 14–43% z nich umiera ◀◀

że się z dużą śmiertelnością i chociaż rokowania u dzieci są nieco lepsze niż u dorosłych, nadal 14–43% z nich umiera. Postępowanie

mające na celu prewencję lub wczesne rozpoznanie EPS może znacznie poprawić rokowanie w tej ciężkiej chorobie.

STRESZCZENIE

Otorbiające stwardnienie otrzewnej (EPS) jest rzadko występującym, ale najgroźniejszym powikłaniem długotrwałe prowadzonej dializy otrzewnowej, w przypadku którego śmiertelność sięga 69%. Występuje z równą częstością u dorosłych i u dzieci, ale odległe rokowania są znacznie lepsze w populacji dziecięcej. W artykule przedstawiono epidemiologię, przyczyny oraz patogenezę EPS. Omówiono również aktualne

standardy diagnostyki i leczenia tej choroby. W przypadku pacjentów dializowanych otrzewnowo dłużej niż 5 lat, a w szczególności powyżej 8 lat, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia konieczna jest wnikliwa ocena występowania czynników ryzyka choroby. Postępowanie mające na celu prewencję lub wczesne rozpoznanie EPS może znacznie poprawić rokowanie.

Forum Nefrol 2020, tom 13, nr 1, 22–29

Słowa kluczowe: otorbiające stwardnienie otrzewnej, dzieci, dializa dziecięca, ultrafiltracja

1. Gandhi V.C., Humayun H.M., Ing T.S. i wsp. Sclerotic thickening of the peritoneal membrane in maintenance peritoneal dialysis patients. *Arch. Intern. Med.* 1980; 140: 1201–1203.
2. Niaudet P., Berard E., Revillon Y. i wsp. Sclerosing encapsulating peritonitis in children. *Contrib. Nephrol.* 1987; 57: 230–238.
3. Hoshii S., Honda M., Itami N. i wsp. Sclerosing encapsulating peritonitis in pediatric peritoneal dialysis patients. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 14: 275–279.
4. Brown E.A., Bargman J., van Biesen W. i wsp. Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis — position paper for ISPD: 2017 Update. *Perit. Dial. Int.* 2017; 37: 362–374.
5. Rigby R.J., Hawley C.M. Sclerosing peritonitis: the experience in Australia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 154–159.
6. Betjes M.G., Habib S.M., Boeschoten E.W. i wsp. Significant decreasing incidence of encapsulating peritoneal sclerosis in the Dutch population of peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 2017; 37: 230–234.
7. Korte M.R., Sampimon D.E., Lingsma H.F. i wsp. Dutch multicenter EPS study. Risk factors associated with encapsulating peritoneal sclerosis in Dutch EPS study. *Perit. Dial. Int.* 2011; 31: 269–278.
8. Vidal E., Edefonti A., Puteo F. i wsp.; Italian Registry of Pediatric Chronic Dialysis. Encapsulating peritoneal sclerosis in paediatric peritoneal dialysis patients: the experience of the Italian Registry of Pediatric Chronic Dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1603–1609.
9. Honda M., Warady B.A. Long-term peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis in children. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 75–81.
10. Shroff R., Stefanidis C.J., Askiti V. i wsp.; European Paediatric Dialysis Working Group. Encapsulating peritoneal sclerosis in children on chronic PD: a survey from the European Paediatric Dialysis Working Group. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1908–1914.
11. 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.
12. Stefanidis C.J., Shroff R. Encapsulating peritoneal sclerosis in children. *Pediatr. Nephrol.* 2014; 29: 2093–2103.
13. Rottembourg J., Brouard R., Issad B. i wsp. Role of acetate in loss of ultrafiltration during CAPD. *Contrib. Nephrol.* 1987; 57: 197–206.
14. Williams J.D., Craig K.J., von Ruhland C. i wsp.; Biopsy Registry Study Group. The natural course of peritoneal membrane biology during peritoneal dialysis. *Kidney Int. Suppl.* 2003; 88: S43–S49.
15. Korte M.R., Boeschoten E.W., Betjes M.G.; EPS Registry. The Dutch EPS Registry: increasing the knowledge of encapsulating peritoneal sclerosis. *Neth. J. Med.* 2009; 67: 359–362.
16. Davies S.J., Brown E.A., Frandsen N.E. i wsp.; EAPOS Group. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int.* 2005; 67: 1609–1615.
17. Danford C.J., Lin S.C., Smith M.P., Wolf J.L. Encapsulating peritoneal sclerosis. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24: 3101–3111.
18. Latus J., Habib S.M., Kitterer D. i wsp.; European EPS Study Group. Histological and clinical findings in patients with post-transplantation and classical encapsulating peritoneal sclerosis: a European multicenter study. *PLoS One.* 2014; 9(8): e106511.
19. Oulès R., Challah S., Brunner F.P. Case-control study to determine the cause of sclerosing peritoneal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1988; 3: 66–69.
20. Kariya T., Nishimura H., Mizuno M. i wsp. TGF- β 1-VEGF-A pathway induces neoangiogenesis with peritoneal fibrosis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2018; 314: F167–F180.
21. Nakamoto H. Encapsulating peritoneal sclerosis — a clinician's approach to diagnosis and medical treatment. *Perit. Dial. Int.* 2005; 25 (supl. 4): S30–S38.
22. Kuriyama S., Tomonari H. Corticosteroid therapy in encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 1304–1305.
23. Kawanishi H., Kawaguchi Y., Fukui H. i wsp. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 729–737.
24. Sud R., Garry L., Spicer S.T. i wsp. A role for everolimus in post-transplant encapsulating peritoneal sclerosis: first case report. *Nephrology (Carlton)* 2014; 19 (supl. 1): 27–30.
25. Kawanishi H., Shintaku S., Moriishi M. i wsp. Seventeen years' experience of surgical options for encapsulating peritoneal sclerosis. *Adv. Perit. Dial.* 2011; 27: 53–58.
26. Kawanishi H. Surgical and medical treatments of encapsulation peritoneal sclerosis. *Contrib. Nephrol.* 2012; 177: 38–47.
27. Araki Y., Hataya H., Tanaka Y. i wsp. Long-term peritoneal dialysis is a risk factor of sclerosing encapsulating peritonitis for children. *Perit. Dial. Int.* 2000; 20.

Piśmiennictwo