

Peritoneální zánět a EPS: výsledky studie GLOBAL Fluid Study

Lambie MR, Chess J, Summers AM, Williams PF, Topley N, Davies SJ; GLOBAL Fluid Study Investigators.

Peritoneal inflammation precedes encapsulating peritoneal sclerosis: results from the GLOBAL Fluid Study. Nephrol Dial Transplant 2016;31:480–486.

Enkapsulující peritoneální skleróza (EPS) je neobvyklá, ale závažná komplikace, která je primárně spojena s dlouhodobým prováděním peritoneální dialýzy (PD). Vyznačuje se fibrotizačním ztlustěním střeva, což vede k poruše funkce provázené malnutricí a obstrukcí. Histologicky bylo potvrzeno, že enkapsulující peritoneální skleróza má významnou zánětlivou komponentu (Reimold, 2013). Peritoneální dialýza běžně vyvolává intraperitoneální zánět, není však jisté, zda je tato zánětlivá odpověď výraznější u pacientů, kteří následně onemocní EPS.

Narůstající fibróza se manifestuje jako snížená osmotická konduktance pro glukózu a je uznaným rizikovým ukazatelem pro EPS (Lambie, 2010, Sampimon, 2011). Jsou silné důkazy pro to, že zánět podporuje fibrotizaci při řadě patologických stavů. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že klíčovým faktorem je interleukin 6 (Fielding, 2014).

Enkapsulující peritoneální skleróza je také spojena se zvýšením koncentrací systémových markerů zánětu jak před stanovením diagnózy, tak po něm; není však jasné, jak se toto vztahuje k intraperitoneálnímu zánětu (Habib, 2013).

S cílem objasnit etiopatogenezi navrhli autoři studii zaměřenou na intraperitoneální a systémovou inflamaci před manifestací EPS v plazmě a v dialyzátu, konkrétně na interleukin 6 (IL-6), tumor nekrotizující faktor alfa (TNF α), interferon gama (IFN γ) a na interleukin 1-beta (IL1- β), protože tyto cytokiny hrají v akutní zánětlivé odpovědi klíčovou roli. Byly analyzovány vzorky plazmy a dialyzátu pacientů, kteří se účastnili studie GLOBAL Fluid Study (Lambie, 2013). Byla to mezinárodní, multicentrická prospektivní kohortová studie incidentních a prevalentních pacientů zahájená v roce 2002 a uzavřená v roce 2011. Enkapsulující peritoneální skleróza byla diagnostikována na základě doporučení Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu (symptomy dysfunkce gastrointestinálního traktu s radiologickým nebo s chirurgickým nálezem) (Kawaguchi, 2000). Pacienti s prokázanou EPS byli v rámci jednoho centra přiřazeni k pacientům léčeným po stejné dlouhou dobu PD bez vzniku EPS.

Výsledky

Pacienti, kteří onemocněli EPS ($n = 11$), byli průměrného věku 53,6 roku, 50 % z nich byli muži, léčba PD trvala $69 \pm 35,4$ měsíce, pacienti prodělali 4 (1–4) epizody peritonitidy a užívali ve 45,5 % případů icodextrin a v 18,2 % případů byli léčeni automatizovanou peritoneální dialýzou (APD). Pacienti v kontrolní skupině (shodnou dobu léčeni PD ve stejném centru) bez EPS ($n = 26$) byli průměrného věku 63 let, 57,5 % z nich byli muži, doba léčby PD byla 69,9 měsíce, v anamnéze měli 3 (1–7) epizody peritonitidy, méně často užívali icodextrin (28 % případů) a stejně často byli léčeni APD (20 % případů).

Rozdíly mezi pacienty s EPS a kontrolami

Koncentrace všech cytokinů v dialyzátu byly vyšší u pacientů trpících EPS, ale statistické významnosti bylo dosaženo pouze u hodnot IL-6 (10,67 pg/ml vs. 6,05 pg/ml) a TNF α . V plazmě pacientů s EPS byla signifikantně vyšší pouze hodnota IL-6.

Determinantami cytokinů v plazmě byl dále vyšší věk (s výjimkou hodnoty IL1- β), vyšší věk byl dále asociován s koncentrací TNF α v dialyzátu.

Peritoneální transport malých solutů se v průběhu PD kontinuálně zvyšoval, mezi pacienty s EPS a kontrolami se nelišil a nebyl prediktorem vzniku EPS.

Autoři uzavírají, že v peritoneální dutině pacientů, u kterých se později vyvine EPS, jsou zvýšené koncentrace prozánětlivých cytokinů, ale ani zánětlivé cytokiny, ani peritoneální transport onemocnění EPS jednoznačně neodliší a její riziko nepredikují. Studie tak nenaplnila svůj primární cíl – najít biomarker, který by byl schopen identifikovat, predikovat a odlišit pacienty s větší pravděpodobností rozvoje EPS. Žádný z vyšetřovaných markerů se neukazuje být v tomto smyslu slibným. Cytokiny v dialyzátu vykazují značný překryv v hodnotách mezi pacienty v kontrolní skupině a pacienty s EPS, vysokou intraindividuální a malou interindividuální variabilitu. Není tedy možné zodpovědně navrhnout žádnou cut-off hodnotu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Ani tato studie stejně jako velká předchozí studie zabývající se touto problematikou (Goodlad, 2014) neidentifikovala jednoznačně marker, který by mohl spolehlivě predikovat riziko rozvoje EPS, aby bylo možné včas peritoneální dialýzu ukončit a vzniku EPS tak snad předejít. Goodlac vyšetřoval dialyzát, který byl prospektivně shromažďován u 151 pacientů v letech 2003–2010. Enkapsulující peritoneální skleróza se následně vyvinula u 17 pacientů za dobu sledování 27–113 měsíců. Dialyzátové koncentrace IL-6, monocytárního chemoatraktantního proteinu 1 (MCP-1) a leukotaktinu (CCL15) byly zvýšeny u pacientů, u nichž se následně rozvinula EPS, ale v modelu logistické regresní analýzy nebyly cytokiny přesnějším prediktorem EPS než klinické faktory (doba léčby peritoneální dialýzou a peritoneální transport). Průměrná doba léčby PD do vzniku EPS byla v této studii prakticky shodná jako ve studii komentované, 76 měsíců.

Jak autoři uvádějí, najít spolehlivý marker mezi cytokiny je obtížné zejména pro overlap, vysokou interindividuální variabilitu a malý interindividuální rozdíl. Enkapsulující peritoneální skleróza představuje nepochybně závažnou komplikaci PD, potenciálně letální, našťastí však zatím poměrně vzácnou. Důsledkem toho je, že předkládaná studie zahrnovala pouze malý počet pacientů – 11, a to také snižuje výtečnost studie. Navíc pacienti s EPS se od pacientů v kontrolní skupině mohou lišit ve velikosti reziduální renální funkce, v anamnestické kumulativní expozici glukózy a icodextrinu a stupněm aktivace zánětu z jiných příčin než v důsledku peritoneální dialýzy – tyto parametry nebyly v předkládané studii zvažovány. Zajímavé je, že skupina pacientů s EPS se oproti kontrolám nelišila v incidenci peritonitid. To však nemění nic na skutečnosti, že peritonitidám bychom se měli snažit v každém případě předejít.

Doba léčby PD do vzniku EPS byla také v postižené skupině 69 měsíců, tedy 5,75 let. Kontrolní skupina byla vybírána tak, aby délka léčby PD byla u pacientů ve skupině postižené EPS i ve skupině kontrolní shodná. Doba léčby PD 5,7 roku není příliš dlouhá; v japonské studii se zdálo, že riziko vzniku EPS se zvyšuje až po osmi letech PD, a tomuto nálezu bude nutné věnovat ještě pozornost. Jsou pracoviště, která skutečně po uplynutí určité doby léčby PD pacienty preventivně převádějí na léčbu hemodialýzou (HD) například již po pěti letech, jiná po osmi letech. Mezinárodní společnost pro peritoneální dialýzu (International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD) vydala doporučení, v němž od této praxe odrazuje (Brown, 2009). Zda je to správné, ukáže teprve čas.

Z hlediska predikce EPS zklamává i další marker, jehož snížení bylo u EPS popsáno, a to CA-125 (Ho-dac-Pannekeet, 1997). V současné době jsou ohledně markeru CA-125 v peritoneální dialýzátu jisté pouze následující skutečnosti: jeho koncentrace se postupně snižuje s dobou léčby PD, jeho koncentrace se řádově zvyšuje při epizodě peritonitidy v důsledku deskvamace a nekrózy mezoteliálních buněk a jeho koncentrace se alespoň dočasně většinou zvyšuje při užití roztoků s vyšším stupněm biokompatibilitu – není však jisté, zda to není podmíněno rozpadem mezoteliálních buněk (přehledně Popperlová, 2015).

Bezpečná a jednoznačná časná diagnostika enkapsulující peritoneální sklerózy tedy není ani po publikaci předkládané studie známa a není známa ani spolehlivá prevence. Jistě ale panuje shoda v tom, že bychom se v každém případě měli maximálně snažit předejít epizodám peritonitidy.

LITERATURA

1. Reimold FR, Braun N, Zsengeller ZK, et al. Transcriptional patterns in peritoneal tissue of encapsulating peritoneal sclerosis, a complication of chronic peritoneal dialysis. *PLoS One* 2013;8:e56389.
2. Lambie ML, John B, Muschahar L, et al. The peritoneal osmotic conductance is low well before the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis is made. *Kidney Int* 2010;78:611–618.
3. Sampimon DE, Coester AM, Struijk DG, et al. The time course of peritoneal transport parameters in peritoneal dialysis patients who develop encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:291–298.
4. Fielding CA, Jones GW, McLoughlin RM, et al. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation. *Immunity* 2014;40:40–50.
5. Habib SM, Korte MR, Betjes MGH. Lower mortality and inflammation from post-transplantation encapsulating peritoneal sclerosis compared to the classical form. *Am J Nephrol* 2013;37:223–230.
6. Lambie M, Chess J, Donovan KL, et al. Independent effects of systemic and peritoneal inflammation on peritoneal dialysis survival. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:2071–2080.
7. Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. *International Society for Peritoneal Dialysis. Perit Dial Int* 200;20(Suppl 4):S43–S55.
8. Goodlad C, Tam FW, Ahmad S, et al. Dialysate cytokine levels do not predict encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2014;34:594–604.
9. Brown EA, Biesen WV, Finkelstein FO, et al. Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis: position paper for ISPD. *Perit Dial Int* 2009;29:595–600.
10. Ho-dac-Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG, et al. Longitudinal follow-up of CA125 in peritoneal effluent. *Kidney Int* 1997;51:888–893.
11. Popperlová A. Jaké faktory ovlivňují hladiny CA125 v séru a v dialyzátu? *Aktuality v nefrologii* 2015;21:12–15.