Prospektivní proteomická studie rozpoznala potenciální biomarkery enkapsulující peritoneální sklerózy v peritoneálním efluentu

Zavvos V, Buxton AT, Evans C, et al.
A prospective, proteomics study identified potential biomarkers of encapsulating peritoneal sclerosis in peritoneal effluent. Kidney Int 2017;92:988–1002.

Enkapsulující peritoneální skleróza (EPS) je vzácná, potenciálně však velmi závažná komplikace peritoneální dialýzy (PD). Incidence narůstá s dobou trvání peritoneální dialýzy – po pěti letech se pohybuje mezi 0,7–8,1 %, po osmi letech mezi 2,1–19,4 %.[1–3] Vznik enkapsulující peritoneální sklerózy je spojován s řadou faktorů, např. s celkovou kumulativní zátěží glukózou, s rychlým peritoneálním transportem, s intraperitoneální inflamací a zakrvácením, s potřebou ikodextrinu, s ultrafiltračním selháním peritonea spojeným se sníženým transportem volné vody, se změnou typu náhrady funkce ledvin, s mladším věkem a s genetickou dispozicí.

Patogeneze enkapsulující peritoneální sklerózy nebyla dosud přesně definována, pravděpodobně se jedná o mnohočetný vliv více faktorů u pacienta s peritoneem poškozeným uremií a exponovaným dialyzačním roztokům. Dosud nebyla jednoznačně určena etiopatogeneze, přestože epizody infekce a aktivace zánětlivé kaskády intraperitoneálně k ní zřejmě přispívají.[4,5]

Klinický obraz enkapsulující peritoneální sklerózy zahrnuje intermitentní nebo perzistující dysfunkci střeva a zhoršení nutričního stavu. Diagnóza je potvrzována laparotomicky nebo při pozitronové emisní tomografii a výpočetní tomografii (PET/CT). K diagnóze se často dospěje pozdě, protože onemocnění je raritní, jeho klinický obraz je variabilní a neexistují screeningové vyšetřovací metody. Stanovování koncentrace CA125 v dialyzátu navrhované některými pracovišti se ukázalo jako nerelevantní.[6]

Nové technologie, konkrétně proteomika, poskytují nové nástroje pro detailní výzkum proteomu dialyzátu. Cílem studie bylo identifikovat ve vypuštěném peritoneálním dialyzátu proteiny, které by mohly predikovat vznik enkapsulující peritoneální sklerózy.

Předkládaná studie využila proteomické vyšetření vzorků dialyzátu nashromážděných prospektivně v rámci Global Fluid Study a dále od menší skupiny z Univerzitního centra Patras v Řecku. Od této řecké kohorty byl odebírán větší objem dialyzátu, než bylo požadováno v Global Fluid Study, za účelem optimalizace přístroje ProteoMiner pro analýzy peritoneálního dialyzátu. Část kohorty pacientů z Global Fluid Study byla později postižena enkapsulující peritoneální sklerózou. Kontrolní skupinu tvořili pacienti ze stejné kohorty pacientů, u kterých k rozvoji enkapsulující peritoneální sklerózy nedošlo a kteří byli vybíráni tak, aby byli po stejnou dobu vystaveni léčení (doba, kdy byli léčeni peritoneální dialýzou, nebo doba do vzniku enkapsulující peritoneální sklerózy nebo doba do ukončení PD). Vzorky dialyzátu pacientů z Global Fluid Study byly sloučeny do čtyř skupin podle doby do vzniku EPS nebo do ukončení PD: první skupina – méně než šest měsíců před vznikem EPS nebo před ukončením PD, druhá skupina – 6–12 měsíců před ukončením PD, třetí skupina – 12–24 měsíců před ukončením PD a čtvrtá skupina více než 24 měsíců před ukončením PD. Každá skupina sestávala ze vzorků od pěti až sedmi pacientů.

U pacientů s dlouhodobě stabilní funkcí peritonea se progresivně zvyšovaly koncentrace fibrinogenu – řetězec γ a jaderného proteinu heparansulfátu. U pacientů, kteří byli postiženi enkapsulující peritoneální sklerózou, se zvyšovala hodnota kolagenu-α1, γ-aktinu a faktorů komplementu B a I (až pět let před stanovením diagnózy). Koncentrace orosomukoidu-1 a α_2-HS-glykoproteinu řetězce B byly zvýšeny zhruba jeden rok před stanovením diagnózy, zatímco koncentrace apolipoproteinu A4 a α_1-antitrypsinu byly ve srovnání s kontrolami snížené.

Autoři uzavírají, že analýza peritoneálního efluentu odkryla proteiny související se zánětlivým a profibrotickým poškozením, které by bylo vhodné dále vyhodnocovat jako prognostické a/nebo diagnostické biomarkery enkapsulující peritoneální sklerózy.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Peritoneální dialýza je účinná, etablovaná domácí dialyzační metoda, jež přináší pacientům, kteří si ji zvolí, zvýšenou kvalitu života. S dobou léčení peritoneální dialýzou dochází k anatomickým a funkčním změnám peritonea, které zkracují dobu, po kterou může být k peritoneální dialýze využíváno. Výjimečně dochází ke vzniku enkapsulující peritoneální sklerózy, tato komplikace je však prakticky nepredikovatelná, omezeně, pokud vůbec léčitelná, a proto přes její vzácnost k ní zaujímá speciální stanovisko i Mezinárodní společnost pro peritoneální dialýzu.[7] *Incidence enkapsulující peritoneální sklerózy se pohybuje mezi 0,7–13,6 případu na 1 000 pacientoroků a riziko vzniku po pěti letech léčení peritoneální dialýzou představuje 0,6–6,6 %. Nezanedbatelná část případů se objeví až po ukončení PD a po převedení na transplantaci ledviny nebo na hemodialýzu. Variabilita v popisované incidenci může být dána genetickými faktory, odlišnostmi v praktikování PD (v preskripci různých PD roztoků, v incidenci peritonitid, v lécích podávaných intraperitoneálně, v „poddiagnostikování" lehkých případů a „naddiagnostikování" například prosté fibrózy peritonea, ve ztrátě pacientů ze sledování po ukončení PD a podobně). Diagnóza EPS je založena na zobrazovacím vyšetření – nejčastěji CT – a na funkčních poruchách. Prostá fibrotizace peritonea bez funkčního ovlivnění střeva nesplňuje diagnózu enkapsulující peritoneální sklerózy. Bohužel ani histologické změny nejsou specifické pro enkapsulující peritoneální sklerózu a překrývají se se změnami, které vznikají při ultrafiltračním selhání peritonea a infekční peritonitidě při dlouhodobé PD.*

Pokud by se podařilo najít biomarkery, které predikují zvýšené riziko EPS, případně jiných komplikací při PD, bylo by možné individualizovat intervenci a předejít komplikacím. Biomarker – v klinickém kontextu – je indikátorem nemoci. Měl by poskytnout relevantní data pro rozhodovací proces při diagnostice a/nebo terapii nebo predikovat odpověď na terapii.

V případě enkapsulující peritoneální sklerózy byly její biomarkery zkoumány méně citlivými biochemickými metodami a většinou pouze v případových studiích. Velká pozornost byla věnována CA125, protože je produkován mimo jiné mezoteliálními buňkami, které pokrývají peritoneum. Při fibrotizaci peritoneální membrány mezoteliální vrstva pochopitelně ustupuje. V nizozemské studii z konce devadesátých let byl vysloven názor, že pokles koncentrace CA125 v dialyzátu může být alarmujícím příznakem rozvíjející se nebo klinicky plně manifestované enkapsulující peritoneální sklerózy, což se následně nepotvrdilo.[8] *Šlo o malou studii zahrnující pouze 31 pacientů, kteří byli PD léčeni po dobu 0,4–10,5 roku. Autoři uvádějí, že první stanovení hodnoty CA125 nemuselo nutně proběhnout v prvním roce peritoneální dialýzy, intervaly mezi vyšetřeními činily minimálně jeden rok a nebyly přesně předem definovány a nejdelší doba sledování dvou pacientů dosáhla sedmi let. Pokles koncentrace CA125 v dialyzátu průměrně představoval 2,2 % za rok. Skokový pokles koncentrace CA125 o více než 50 % byl zaznamenán u pěti pacientů, z nichž u jednoho nastal tento pokles po refrakterní peritonitidě vyvolané* Pseudomonas aeruginosa *s následným vznikem enkapsulující peritoneální sklerózy. Na základě tohoto pozorování byl tedy učiněn závěr, že pokles koncentrace CA125 může predikovat enkapsulující peritoneální sklerózu. Pro zajímavost bude vhodné doplnit, že u dalších čtyř pacientů s poklesem hodnoty CA125 se o enkapsulující peritoneální sklerózu nejednalo. Šlo o refrakterní peritonitidu vyvolanou* Staphylococcus epidermidis, *mnohočetné epizody peritonitidy v průběhu jednoho kalendářního roku (pětkrát), dočasné přerušení PD pro mechanické komplikace a dočasné přerušení PD pro chronickou infekci výstupu peritoneálního katétru. CA125 se jako marker EPS tedy nepotvrdil, navíc bylo zjištěno, že se jeho koncentrace zvyšuje při inflamaci i infekci a že tato hodnota není pouze funkcí masy mezoteliálních buněk peritonea.*[9]

Předkládaná studie posouvá studovanou problematiku vpřed. Přímo identifikovala rozdíly v proteomu dialyzátu při přítomnosti a absenci enkapsulující peritoneální sklerózy. K rutinnímu klinickému užití je ještě dlouhá cesta – všechny potenciální biomarkery musejí být ověřeny s relevantními klinickými výsledky v dostatečně velkých prospektivních kontrolovaných klinických studiích.

LITERATURA

1. Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. Am J Kidney Dis 2004;44:729–737.
2. Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA; Scottish Renal Registry. Encapsulating peritoneal sclerosis in the new millennium: a national cohort study. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1222–1229.
3. Rigby RJ, Hawley CM. Sclerosing peritonitis: the experience in Australia. Nephrol Dial Transplant 1998;13:154–159.
4. Honda K, Oda H. Pathology of encapsulating peritoneal sclerosis. Perit Dial Int 2005;25:19–29.
5. Yáñez-Mó M, Lara-Pezzi E, Selgas R, et al. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. N Engl J Med 2003;348:403–413.
6. Bargman JM. Re: Cancer antigen 125 as a biomarker in peritoneal dialysis: mesothelial cell health or death? Perit Dial Int 2013;33:718–719.
7. Brown EA, Bargman J, van Biesen W, et al. Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis – position paper for ISPD: 2017 update. Perit Dial Int 2017;37:362–374.
8. Ho-dac-Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG, et al. Longitudinal follow-up of CA125 in peritoneal effluent. Kidney Int 1997;51:888–893.
9. Opatrná S, Pöpperlová A, Lysák D, et al. Effects of Icodextrin and Glucose Bicarbonate/Lactate-Buffered Peritoneal Dialysis Fluids on Effluent Cell Population and Biocompatibility Markers IL-6 and CA125 in Incident Peritoneal Dialysis Patients. Ther Apher Dial 2016;20:149–157.