

# Factori determinanți ai sclerozei peritoneale la pacienții dializați – limitarea metodei de dializă

## *Determinant factors of peritoneal sclerosis in dialyzed patients – limiting the dialysis method*

Asist. Univ. Dr. IOANA DANILIUC<sup>1</sup>, Șef Lucr. Dr. CRISTIANA DAVID<sup>1</sup>, Dr. IULIANA GUTU<sup>2</sup>,  
Preparator IONEL ALEXANDRU CHECHERITĂ<sup>1</sup>, Prof. Dr. ALEXANDRU CIOCÂLTEU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Urgență „Sfântul Ioan” București, UMF „Carol Davila”, București

### REZUMAT

Dializa peritoneală (DP) reprezintă o metodă eficientă de epurare extrarenală pentru pacienții cu insuficiență renală cronică în stadiul final. Schimburile care asigură epurarea toxinelor uremice se efectuează între sânge și soluția de dializă din cavitatea peritoneală prin intermediul membranei peritoneale. Durata și calitatea schimburilor depind de integritatea peritoneului care acționează ca o barieră permiselectivă pentru apă și solviți, între cele două compartimente. Alterările membranei peritoneale influențează negativ calitatea dializei și limitează durata de funcționare a metodei, deoarece determină scleroza peritoneului, cu „insuficiența de membrană” în diferite grade; manifestările cele mai frecvente ale acesteia sunt: creșterea transportului transmembranar de solviți, scăderea ultrafiltrării, schimbări degenerative cu acumularea de matrice extracelulară submezotelială, miofibroblaste și angiogeneză în detrimentul celulelor mezoteliale. Clasic, factorii care determină sclerozarea peritoneului sunt: **uremia, soluțiile de dializă peritoneală (cu atât mai agresive cu cât conțin glucoză în concentrație mai mare), infecțiile peritoneale**. Corelațiile clinice pe care le-am efectuat studiind evoluția pacienților dializați în decursul experienței de 15 ani în Centrul de Dializă „Sfântul Ioan” ne-au determinat să studiem și implicarea altor factori în progresia fibrozei peritoneale: **boala renală de bază și comorbiditățile, ateroscleroza sistemică, declinul funcției renale reziduale – hipervolemia**. Prin studiul prospectiv pe care l-am efectuat am demonstrat că hipervolemia poate fi considerată un factor favorizant al fibrozei peritoneale. Pentru a analiza relația de cauzalitate între hipervolemie și fibroza peritoneală am efectuat un studiu prospectiv pe un număr de 24 de dializați peritoneal nou introduși în tratament de suplere renală.

**Cuvinte cheie:** dializă peritoneală, scleroză peritoneală, ultrafiltrare, hipervolemie

### ABSTRACT

Peritoneal dialysis (PD) is an effective mode of renal replacement therapy for patients with end stage renal failure. The changes that allows uremic toxins removal take place between the intravascular compartment and the dialysis solution in peritoneal cavity through the peritoneal membrane. The success of PD depends on maintaining the structural and functional integrity of the peritoneal membrane, which acts as a selective permeability barrier, regulating the passage of water and solutes between compartments. Duration of PD is often limited by peritoneal membrane failure, associated with increased solute transport, ultrafiltration

*dysfunction and with characteristic degenerative changes in the peritoneal membrane, including mesothelial cell loss, accumulation of sub-mesothelial extracellular matrix and vasculopathy. Factors that contribute to UF failure are: uremia, PD solutions (more aggressive as the concentration augments), peritoneal infections. Our 15 years experience in peritoneal dialysis induced clinical observations of other favorisant factors for peritoneal sclerosis: primary renal disease and comorbidities, systemic atherosclerosis, residual renal function – hipervolemia. We conducted a 3 year prospective study on 26 new-initiated peritoneal dialysed patients and we pointed out the implication of hipervolemia as a predictive factor for peritoneal sclerosis.*

**Key words:** peritoneal dialysis, peritoneal sclerosis, ultrafiltration, hypervolemia

## INTRODUCERE

Dializa peritoneală (DP) reprezintă o metodă eficientă de epurare extrarenală pentru pacienții cu insuficiență renală cronică în stadiul final. Schimburile care asigură epurarea toxinelor uremice se efectuează între sânge și soluția de dializă din cavitatea peritoneală prin intermediul membranei peritoneale. Durata și calitatea schimburilor depind de integritatea peritoneului care acționează ca o barieră permselectivă pentru apă și solviți, între cele două compartimente. Alterările membranei peritoneale influențează negativ calitatea dializei și limitează durata de funcționare a metodei, deoarece determină scleroza peritoneului, cu „insuficiența de membrană” în diferite grade; manifestările cele mai frecvente ale acesteia sunt: creșterea transportului transmembranar de solviți (1), scăderea ultrafiltrării (2), schimbări degenerative cu acumularea de matrice extracelulară submezotelială, miofibroblaste și angiogeneză în detrimentul celulelor mezoteliale. (3, 4, 5, 6)

Sclerozarea peritoneului este un proces inevitabil la pacienții tratați prin dializă peritoneală, reprezentând modalitatea de reacție a membranei peritoneale la injuriile repetate aplicate acesteia (7). Mecanismele de producere a fibrozei peritoneale recunosc un proces de inițiere datorită acțiunii concertate a factorilor determinanți, un proces de progresie – producție de colagen sub influența cytokinelor fibrogene și apoi menținere sau rezoluție – cu colagenoliză sub acțiunea metaloproteinazelor (MP).

Factori de scleroză peritoneală:

1. *Uremia* – determină procese de scleroză prin statusul inflamator permanent și concentrația mare de produși finali ai glicozilării (advanced glycation end-products – AGE). AGE sunt proteine alterate (pentosidine, carboximethyllysine etc.) care se depun în interstițiu și pereții vaselor și sunt corelați cu gradul de fibroză. (8)

2. *Boala de bază* – diferitele afecțiuni renale determinante ale IRC sunt însoțite de grade diferite de scleroză vasculară sistemică și diureză restantă variată ca și cantitate (influențând necesitatea de ultrafiltrare și, deci, necesarul de soluții de dializă peritoneală hipertone);
3. *Soluția de dializă* – stimulează secreția de citokine pro-fibroză prin producția de degradare a glucozei (formați datorită supraîncălzirii soluției), concentrațiile crescute ale glucozei, acidul lactic din soluția de dializă, pH-ul acid al soluției. (9,10)
4. *Durata de dializă* – scleroza se dezvoltă progresiv, în timp, dar unele studii arată că nu există o relație între durata în ani de dializă și îngroșarea peritoneului. Sunt pacienți cu peste 9 ani de dializă, la care calitatea membranei încă permite schimburi și ultrafiltrare optime.(11)
5. *Vârsta pacientului* – influențează gradul sclerozei vasculare sistemice și peritoneale; Metode de apreciere a gradului de scleroză a peritoneului:

1. *Biopsia peritoneală* – cea mai eficientă dar invazivă. Apreciază: densitatea vascularizației peritoneale, grosimea medie a zonei compacte submezoteliale – crește progresiv cu anii de DP, raportul diametrelor lumen/vas al venulelor postcapilare – scad progresiv cu anii de DP;
2. *Ecografia peritoneală* – metodă noninvazivă dar mai puțin precisă – apreciază grosimea zonei submezoteliale;
3. *Dozarea CA-125 în lichidul DP extras din abdomen* – este corelată, după unii autori, cu densitatea celulelor mezoteliale.

În Clinica de Nefrologie-Dializă „Sfântul Ioan”, în cei 15 ani de experiență în domeniul dializei peritoneale, am putut efectua corelații ale procesului de fibroză peritoneală cu diferiți factori care intervin în evoluția pacienților dializați. O diferență semnificativă în ceea ce privește durata în ani a dializei eficiente – durata până la

momentul instalării insuficienței de membrană peritoneală – a putut fi constatată între pacienții hipervolemici și cei normovolemici: bolnavii cu tendință permanentă la încărcare volemică și fenomene de hiperhidratare au manifestat relativ rapid insuficiență de ultrafiltrare și au necesitat, într-un interval mai scurt decât normovolemicii, trecerea la hemodializă.

Studiul pe care l-am efectuat pentru investigarea obiectivității acestor observații a inclus un număr de 24 de pacienți care au început dializa peritoneală în decursul unui an (studio prospective). Aprecierea statusului volemic al pacienților a fost efectuată cu ajutorul aparatului HEMO, dispozitiv care determină volemia prin măsurarea bioimpedanței vasculare. Aprecierea gradului de fibroză peritoneală a fost efectuată prin ultrasonografie peritoneală – media a trei măsurători în secțiune orizontală, în cadranele superior dreapta, inferior și superior stânga, pe linia medio-claviculară.

Am împărțit pacienții în două grupe de studiu – euovolemici (NV – 9 pacienți) și hipervolemici (HV – 15 pacienți) – și am urmărit, comparativ la cele două grupe de pacienți, doi parametri: grosimea peritoneului și apariția fenomenelor de insuficiență de membrană – prin evoluția mediei ultrafiltrărilor. De menționat că mediile de vârstă și numărul peritonitelor în cele 2 grupe au fost similare.

Rezultate: la 6 luni de tratament, după ultrafiltrarea prin dializă, numărul de pacienți hipervolemici a scăzut la 9; la 1 an de tratament am consemnat 12 pacienți hipervolemici, după 2 și 3 ani de dializă numărul bolnavilor hipervolemici a crescut la 15, respectiv 16 pacienți.

Mediile grosimii peritoneului la grupa de hipervolemici au fost – la inițiere, la 6, 12, 24 și 36 de luni de dializă: 125 micrometri +/- 21, 116 +/- 18 micrometri, 344 +/- 120 micrometri, 446 +/- 188 micrometri, respectiv 697 +/- 201 micrometri.

Mediile grosimii peritoneului la cei 9 pacienți normovolemici au fost – la inițiere, la 6, 12, 24 și 36 de luni: 98 +/- 44 micrometri, 99 +/- 56 micrometri, 229 +/- 48 micrometri, 322 +/- 98 micrometri, 404 +/- 108 micrometri.

Media grosimii peritoneale prezintă diferențe semnificative începând din luna 12 ( $p < 0.04294$ ), diferențe care se accentuează progresiv până în luna 36 ( $p < 0.02212$ ).

În ceea ce privește evoluția mediei ultrafiltrărilor în grupa de bolnavi hipervolemici: capacitatea de ultrafiltrare medie a scăzut de la 1860 +/- 530 ml/zi la 1530 +/- 510 ml/zi ( $p < 0.01601$ ). S-au înregistrat 2 cazuri de insuficiență de ultrafiltrare, ambele provenind din grupa de hipervolemici și necesitând trecerea la hemodializă ca metodă de suplere renală. □

## BIBLIOGRAFIE

1. Wany T, Heimbürger O, Lindholm B – Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small solute removal and higher mortality in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1242-1249
2. Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A et al – Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int* 38:495-506;1990
3. Honda K, Nitta K, Horita H et al – Morphological change in the peritoneal vasculature of patients on CAPD with ultrafiltration failure. *Nephrol* 72:171-176;1996
4. Mateijsan MA, Van der Wal AC, Hendriks IM et al – Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 19:517-525;1999
5. Dobbie J W – Morphology of the peritoneum in CAPD. *Blood Purif* 7:74-85;1989
6. Pollock CA, Ibels LS, Ekstein RP et al – Peritoneal morphology on maintenance dialysis. *Am J Nephrol* 9:198-204;1989
7. Slingeneyer A, Mion C, Mourad G, Faller B – Progressive sclerosing peritoneum: A late and severe complication of maintenance peritoneal dialysis. *Trans ASAIO* 29:632-640;2003
8. Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamadak et al – Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int* 51:182-186;1997
9. Witoksch J, Burder TO, Gahl GM, Frei U, Jones A – Glucose degradation products and peritoneal membrane function. *Perit Dial Int* 21:201-201;2002
10. Jones A – Effect of peritoneal dialysis on peritoneal cell biology: Peritoneal Fibroblasts. *Perit Dial Int* 19(suppl 2):S348-S352;1998
11. Struijk DG, Krediet RT, Koomen V, Boeschoten EW, Hoek FJ – A prospective study of peritoneal transport in CAPD patients. *Kidney Int* 45:1739-1744;1994
12. Davies SJ, Bryan J, Phillips L et al – Longitudinal changes in peritoneal kinetics-the effect of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 11:498-506;1996
13. Selgas R, Fernandez Reyes MJ, Bosque E et al – Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? *Am J Kidney Dis* 23:64-73;1994