

INKAPSULIRANA SKLEROZIRAJUĆA UPALA POTRBUŠNICE – ULOGA KOMPLEMENTA

BOŽIDAR VUJIČIĆ i SANJIN RAČKII

*Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za internu medicinu, Zavod za nefrologiju, dijalizu i
transplantaciju bubrega, Rijeka, Hrvatska*

Peritonejska dijaliza (PD) najčešća je kućna metoda dijalitičkog liječenja i jednako je učinkovita kao i hemodijaliza. Potrbušnica bolesnika djeluje kao polupropusna membrana koja dopušta difuziju između dijalizata i cirkulirajuće krvi. Dugotrajna izloženost dijalizatu dovodi do njezina remodeliranja, što rezultira kroničnom upalnom reakcijom s posljedičnom fibrozom. Danas se rabe biokompatibilne dijalizne otopine koje sadrže manje ostalih produkata degradacije glukoze što u konačnici rezultira manjim oštećenjem potrbušnice. Veza između PD i sustava komplementa nije toliko očita, jer ne dolazi do izravnog kontakta dijalizata s krvi. Međutim, mezotelne stanice proizvode i luče različite komponente komplementa, uključujući C4, C3 i C5-C9. Stanični ostaci kao rezultat izravnog oštećenja potrbušnice PD otopinama manje biokompatibilnosti, kao i protutijela protiv mikroorganizama mogu doprinijeti aktivaciji lokalnih komponenti komplementa tijekom liječenja. Inkapsulirana sklerozirajuća upala potrbušnice (ISUP) je klinički sindrom podmuklog nastanka, koji se kasno prezentira slikom kronične pothranjenosti sa znakovima i simptomima povremene, akutne ili subakutne gastrointestinalne opstrukcije. Ultrasonografija, dijagnostička primjena kontrasta topljivih u vodi i kompjuterizirana tomografija najčešće su korišteni radiološki testovi koji pomažu dijagnozi ISUP. Rezultati o mogućoj terapijskoj primjeni inhibicije komplementa u liječenju i/li prevenciji ISUP su obećavajući, ali preostaje rješavanje brojnih nedoumica na putu prema definitivnom zaključku. Infekcija, fibroza i kardiovaskularni događaji povezani su s aktivacijom sustava komplementa. Ove činjenice predstavljaju mogućnost za terapijsku intervenciju putem sustava komplementa s ciljem poboljšanja biokompatibilnosti dijaliznih otopina, učinkovitosti dijalize i dugoročnog ishoda liječenja.

Ključne riječi: biokompatibilne otopine, inkapsulirana sklerozirajuća upala potrbušnice, komplement, peritonejska dijaliza, peritonitis

Adresa za dopisivanje: Božidar Vujičić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Stržića 3
51 000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: vujicic.bozidar@gmail.com

UVOD

Peritonejska dijaliza (PD) najčešća je kućna metoda dijalitičkog liječenja i jednako je učinkovita kao i hemodijaliza (HD) (1). Prednosti PD uključuju bolje očuvanje preostale funkcije bubrega, manji rizik za infekcije te zadovoljavajuću kvalitetu života bolesnika koji se ovom metodom liječe. Unatoč dobrim rezultatima, ova dijalitička metoda i dalje nije u širokoj primjeni (2). Udio bolesnika na nadomještanju bubrežne funkcije koji se njome liječe u našoj zemlji neopravdano je mali. Prema podacima Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije za 2014. godinu on iznosi 2,8 %. Ovako mali udio djelomično bi se mo-

gao objasniti povećanjem udjela bolesnika s funkcionirajućim bubrežnim presatkom. S druge strane, pravovremena i pravovaljana informacija bolesniku o metodama nadomještanja bubrežne funkcije utječe na veći izbor PD kao metode izbora dijalitičkog liječenja.

Potrbušnica u bolesnika funkcionira kao biološka polupropusna membrana koja dopušta difuziju između dijalizata i cirkulirajuće krvi. Osmotski gradijent tijekom PD temelji se na određenoj koncentraciji glukoze u dijalizatu. Međutim, glukoza se ponaša kao mač s dvije oštrice: s jedne strane služi kao osmotski aktivna tvar, a s druge strane utječe na remodeliranje same potrbušnice. Potrbušnica je s unutarnje strane

građena od sloja stanica kojeg nazivamo mezotel, a koji je u izravnom kontakt s dijalizatom. Dugotrajna izloženost dijalizatu dovodi do njezina remodeliranja, što rezultira kroničnom upalnom reakcijom s posljedničnom fibrozom (3). Ova progresivna kronična upala predstavlja glavno ograničenje za dugotrajno liječenje ovom dijalitičkom metodom. Druga, nešto češća, komplikacija u PD je akutna upala potrbušnice (4). Bolesnici koji razviju akutnu upalu potrbušnice mogu kao posljedicu imati njezino trajno oštećenje, manje učinkovitu PD te veći pobol i smrtnost. Zbog toga je sprječavanje navedenih komplikacija klinički i terapijski izazov za nefrologa (5).

Inkapsulirana sklerozirajuća upala potrbušnice (ISUP) kronični je klinički sindrom podmuklog nastanka, koji se prezentira slikom kronične pothranjenosti sa znakovima i simptomima povremene, akutne ili subakutne gastrointestinalne opstrukcije (6). Čini se da je to komplikacija s nekoliko početnih čimbenika koji su značajni u različitim fazama bolesti. Međutim, treba naglasiti da duljina liječenja ovom metodom predstavlja neovisni čimbenik rizika za razvoj ISUP (7).

Dijagnoza je potvrđena makroskopskim i/ili radiološkim potvrdom skleroze, kalcifikacije, potrbušnog zadebljanja ili enkapsulacije crijeva (8). Inkapsulirana sklerozirajuća upala potrbušnice može biti kobna, ali, srećom, to je rijetka komplikacija u ovoj skupini bolesnika koji se liječe tijekom više godina. Prvi slučaj ISUP zabilježen je 1980. godine (9). Od tada njezina učestalost svake godine raste od npr. 0,9 % u 1996. do 3,3 % u 2005. godini, budući da se bolesnici sve dulje liječe metodom PD, a istovremeno svijest o ovoj komplikaciji raste. Podatci dobiveni iz nekoliko retrospektivnih studija koje su istraživale ovo potencijalno kobno stanje procjenjuju učestalost ISUP na 0,7-3,3 % (10). Stopa smrtnosti u tih bolesnika je velika (25-55 %), uglavnom godinu dana od postavljanja dijagnoze, a izravno je proporcionalna s duljinom liječenja ovom dijalitičkom metodom (10).

ETIOLOGIJA

Glukoza dijalizat oštećuje potrbušnicu zbog određene koncentracije glukoze i kiselog pH. Glukoza olakšava osmozu i difuzijski gradijent preko potrbušnice, a niski pH djeluje na sprječavanje nastanka ostatnih produkata degradacije glukoze (PDG) koji su štetni (11). Toplinska sterilizacija dijalizata dovodi do stvaranja ostatnih PDG (12), a oni u nazočnosti glukoze uzrokuju stvaranje naprednih produkata glikacije glukoze (NPG) (13). Danas se rabe biokompatibilne dijalizne otopine koje sadrže manje ostatnih PDG što u konačnici rezultira manjim oštećenjem potrbušnice (14).

Zanimljivo je da se ISUP također može razviti u bolesnika koji nisu na liječenju metodom PD, ali imaju autoimunu bolest, sarkoidozu, potrbušni i intra-abdominalni malignitet, kronični ascites, primaju intraperitonejsku kemoterapiju, endometriozu, intraperitonejsku infekciju (tuberkuloza) i kod primjene beta-blokatora (15). Kronična bubrežna bolest također može potaknuti promjene potrbušnice u smislu zadebljanja i fibroze, a prije liječenja metodom PD (16). To nastaje zbog razvoja sindroma uremije, koji predstavlja neovisni čimbenik rizika za razvoj kronične upale (17).

AKTIVACIJA KOMPLEMENTA

Veza između PD i sustava komplementa nije toliko očita, jer ne dolazi do izravnog kontakta dijalizata s krvi. Međutim, mezotelne stanice proizvode i luče različite komponente komplementa, uključujući C4, C3 i C5-C9 (17,18). Sukladno tome, različite su studije potvrdile nazočnost komplementa u dijalizatu nakon istoka. Nadalje, količina komponente C3 u dijalizatu ne ovisi o koncentraciji u serumu, što sugerira da navedena komponenta nastaje lokalno (19). Istraživanje Oliveire i sur. pokazala je visoku koncentraciju faktora D u dijalizatu šest odraslih PD bolesnika (20), dok su Wen i sur. pronašli značajnu ekspresiju samo komponenti C4 i C3 (21). Proteomske analize dijalizata PD bolesnika koji nemaju akutnu upalu potrbušnice pokazale su nazočnost komponenti C4, C3, faktora B, D, H, I te komponente C9 (22). Proteomsko profiliranje istočnog dijalizata u djece identificiralo je ukupno 189 proteina, od čega 18 komponenti komplementa (23). Pokazalo se da PD bolesnici s dijabetesom imaju niže razine komponente C4 u dijalizatu u usporedbi s nedijabetičarima (24). Također se pokazalo da je proizvodnja komplementa iz mezotelnih stanica potrbušnice povećana u uremičnih bolesnika i može se dodatno stimulirati izlaganjem potrbušnice glukoznim otopinama (25). Jedan od predloženih mehanizama aktivacije komplementa u PD bolesnika je taj da se ovom metodom nadomjesnog liječenja modificira ekspresiju regulatora komplementa mezotela potrbušnice, a što dovodi do lokalne aktivacije komplementa. U skladu s time, ekspresija CD55 niža je na membrani mezotelnih stanica PD bolesnika nego u zdravih osoba. Smanjena ekspresija CD55 popraćena je višim potrbušnim razinama sC5b-9 (25). Isto tako, pokazalo se da su regulatori komplementa kontrolirani mehanizmima u arteriolama potrbušnice PD bolesnika. Nadalje, odlaganje C5b-9 vidljivo u navedenim proučavala učinak novih biokompatibilnih PD otopina na proizvodnju i aktivaciju komplementa.

KLINIČKO ZNAČENJE AKTIVIRANJA KOMPLEMENTA

Tijekom PD, aktivacija komplementa javlja se lokalno unutar trbušne šupljine i dovodi do stvaranja opsonina i anafilatoksina. Učinci aktivacije komplementa tijekom PD uključuju indukciju ozljede tkiva, razvoj upale i fibroze. Osim toga, aktivacija komplementa u bolesnika na liječenju PD predstavlja i neovisni čimbenik kardiovaskularnog rizika (25). Nadalje, dolazi i do međusobnog „preklapanja“ koagulacijskog sustava i sustava aktivacije komplementa. U eksperimentalnim modelima PD dokazan je značajni porast trombinskih i anti-trombinskih kompleksa, a ovisno o aktivaciji C5 (26). Mizuno i sur. pokazali su da aktivacija komplementa u trbušnoj šupljini dovodi do stvaranja fibrinskog sloja na površini ozlijeđene potrbušnice (27). Sve u svemu, ova otkrića upućuju na to da je aktivacija koagulacijskog sustava tijekom liječenja metodom PD barem djelomično uzrokovana aktivacijom komplementa. Eksudacija fibrina u dijalizat također može biti znak fibroze potrbušnice. Utvrđena poveznica između nastanka fibroze potrbušnice i aktivacije komplementa relativno je novijeg datuma (28). U PD bolesnika koji su „brzi transporter“, baš taj brzi transport molekula preko potrbušnice vodi bržem nastanku fibroze (29). Proteomska analiza dijalizata pokazala je povećanu ekspresiju C3 u „brzih transportera“, dok je ekspresija C4 u „sporih transportera“ manja (29). Nadalje, mezotelne stanice potrbušnice u uvjetima izloženosti glukoznom dijalizatu podliježu mezenhimalnoj transformaciji. To rezultira nakupljanjem miofibroblasta i fibrozom (30).

Kako je već navedeno, ISUP predstavlja dugotrajnu komplikaciju PD, a do koje dolazi kao rezultat abnormalnog zadebljanja i fibroze. To dovodi do stvaranja vlaknaste čahure koja uzrokuje inkapsulaciju crijevnih vijuga s posljedičnom opstrukcijom (31). Točan uzrok ove rijetke komplikacije nije poznat, ali se smatra da je povezan s bioinkompatibilnošću glukoznih otopina za PD (32). Bioinkompatibilnost dijaliznih otopina utječe na povećanu ekspresiju transformirajućeg čimbenika rasta beta putem kojeg dolazi do prijelaza mezotelne stanice u miofibroblaste. Nedavno proteomsko prospektivno istraživanje Zavvosa i sur. identificiralo je komponente komplementa kao moguće biomarkere ISUP (22). Faktori B i I bili su povišeni u dijalizatu PD bolesnika do 5 godina prije razvoja ISUP. U bolesnika sa stabilnom funkcijom membrane, faktor I bio je prisutan u dijalizatu u nižim koncentracijama, dok je faktor B jedva bilo moguće detektirati u dijalizatu kontrolne skupine. Međutim, pitanje da li je povišena razina tih komponenti komplementa samo odgovor na akutno zbivanje ili sudjeluju u patogenezi ISUP ostaje otvoreno. Na temelju trenutno dostupne literature, aktivacija komplementa vjerojatno igra značajnu ulogu u mehanizmima fibroze potrbušnice. Ipak, potrebna

su dodatna istraživanja kako bi se dodatno razjasnila specifična uloga sustava komplementa u tom procesu.

Akutna upala potrbušnice uobičajena je komplikacija u bolesnika koji se liječe metodom PD. Zbog svega navedenog, aktivacija komplementa zasigurno predstavlja čimbenik rizika za razvoj akutne upale potrbušnice. Kako to objasniti? Prvo, pokazalo se da je varijacija u genu FCN2 veća u onih bolesnika koji su preboljeli akutnu upalu potrbušnice (33). Pored toga, lokalna aktivacija dovest će do daljnjeg smanjenja već niskih razina komponenti komplementa u dijalizatu i time dodatno ugroziti imunološku reakciju domaćina. Produkti aktivacije komplementa mogu poslužiti i kao biomarkeri tijekom akutne upale potrbušnice. Mizuno i sur. pokazali su da su razine C4, C3 i sC5b-9 u dijalizatu znatno veće u onih PD bolesnika koji imaju lošiju prognozu nakon preboljele upale potrbušnice te bi zbog toga razina određenih komponenti komplementa u dijalizatu mogla poslužiti za prognozu ishoda ove relativno česte komplikacije (34). Zaključno, inhibicija komplementa mogla bi biti bitna stavka u liječenju akutne upale potrbušnice.

KLINIČKE ZNAČAJKE I KLASIFIKACIJA IINKAPSULIRANE SKLEROZIRAJUĆE UPALE POTRBUŠNICE

Bolesnici se obično klinički predstavljaju simptomima poput osjećaja preuranjene sitosti, anoreksijom, mučninom, povraćanjem te promjenama u crijevnoj peristaltici zatvor ili proljev u ranoj fazi ISUP (6). Ti simptomi mogu biti popraćeni znakovima upale (zimica, tresavica, povećani serumski CRP) i/ili sukrvavim ascitesom u ranim fazama (35). Kasne faze ISUP povezane su s boli u trbuhu, nadutošću, opstipacijom te palpatornim nalazom abdominalne mase. To je uzrokovano razvojem vlaknaste čahure koja postepeno prekriva crijeva i dovodi do pothranjenosti, gubitka težine, opstipacije, crijevne ishemijske, ileusa, infekcije i konačno smrti (8).

Temeljem kliničke prezentacije Nakamoto je svrstao EPS u ove četiri skupine (35):

Stadij 1 - Pre- ISUP stadij: asimptomski stadij s blagim ascitesom i bez upale.

Stadij 2 - Upalni stadij: Bolesnici imaju mučninu i proljev u skladu s djelomičnom enkapsulacijom i edemom crijeva. Postoji blaga upala s izlučivanjem fibrina.

Stadij 3 - Enkapsulacija: Simptomi opstrukcije crijeva zbog stvaranja vlaknaste čahure koja uzrokuje inkapsuliranje. Može biti povezana s blagom do teškom upalom.

Stadij 4 - Kronični stadij ileusa: Bolesnici imaju potpunu opstrukciju crijeva uzrokovanu zadebljanjem inkapsulirane vlaknaste čahure. U ovom stadiju je upala slabo izražena ili je uopće nema.

DIJAGNOZA INKAPSULIRANE SKLEROZIRAJUĆE UPALE POTRBUŠNICE

Dijagnoza ISUP oslanja se na klinički nalaz, radiološke testove i patohistološku analizu zahvaćenog tkiva. Klinički se dijagnoza temelji prepoznavanjem znakova i simptoma (mučnina, anoreksija, preuranjeni osjećaj sitosti, gubitak težine, promjene u crijevnoj peristaltici i ascites) u rizičnih bolesnika (35). Krvni testovi također mogu otkriti visoke razine CRP-a i niske razine albumina. Navedeni simptomi i znakovi nisu specifični te stoga često ne budu povezani s ovom komplikacijom. (36). Kao posljedica toga, ISUP se često ne prepoznaje u svojim ranijim fazama te se zbog toga na njega mora misliti dovoljno rano. Budući da klinička slika ISUP može znatno varirati, potrebna su stalno nova znanstvena istraživanja kako bi se olakšala pravovremena dijagnostika (37). Ultrasonografija, dijagnostička primjena kontrasta topljivih u vodi i kompjuterizirana tomografija (CT) najčešće su korišteni radiološki testovi koji pomažu dijagnozi ISUP. Kompjuterizirana tomografija je metoda izbora u praćenju bolesnika s utvrđenom ISUP i pomaže u praćenju progresije bolesti. Povećanje površine i zadebljanje potrbušnice, kalcifikacija, strangulacija, zadebljanje stijenke i znakovi opstrukcije crijeva najčešći su CT nalazi u bolesnika s ISUP (38). No, s obzirom na rijetku i složenu prirodu bolesti (a većina CT nalaza nije specifična), tumačenje i dijagnoza mogu biti teški. Kirurški zahvat (laparoskopija/laparotomija i peritonejska biopsija) je često nužan za potvrdu dijagnoze (37).

Brojne su studije provedene u potrazi za potencijalnim biomarkerima u istočenom dijalizatu kako bi se postavila dijagnoza ISUP što ranije. Niske razine CA125 (što ukazuje na gubitak mezotelnih stanica) i visoke razine proupalnog citokina Interleukin-6 što su zabilježene nekoliko godina prije dijagnoze ISUP ukazujući da ti čimbenici mogu biti potencijalni rani dijagnostički biljezi (39). Potrebna su daljnje istraživanja kako bi se identificirali specifični biomarkeri. Trenutno dostupne radiološke tehnike također nisu korisne za pouzdano otkrivanje ISUP u ranijim fazama. Skeniranje asimptomatskih PD bolesnika se ne preporuča, jer se ISUP može pojaviti unutar godinu dana od urednog CT nalaza. Poznato je, također, da neće svi višegodišnji PD bolesnici s klinički i slikovno utvrđenim promjenama na potrbušnici razviti ISUP (40). Uporaba magnetske rezonance (MR) uz dinamičko oslikavanje (cine-MR) može biti korisno pri ranom otkrivanju ISUP. Međutim, potrebno je provesti dodatna istraživanja za potvrdu učinkovitosti ovog načina snimanja (41). Laparoskopija pri sumnji na ISUP može imati važnu ulogu u ranoj dijagnozi. Nedostatno razumijevanje specifičnih patofizioloških mehanizama ograničava mogućnost ranog otkrivanja i/ili prevencije nastanka ISUP.

MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

Blokada C5 u PD bolesnika poboljšala je ultrafiltraciju i dodatno smanjila aktivaciju sustava zgrušavanja krvi (42). Ostale studije potvrdile su ove rezultate pokazujući da blokada C5 značajno povećava volumen ultrafiltracije putem smanjenog peritonejskog transporta glukoze, najvjerojatnije sprječavanjem vazodilatacije inducirane s C5a (43). Nasuprot tome, inhibicija C3 putem deplecije komplementa faktorom otrova kobre, također dovodi do smanjenja oslobađanja kemoatraktanata, povećanja broja neutrofila i pojačane ultrafiltracije (43). Antikoagulansi su također testirani u liječenju upalne reakcije na dijalizat (44). Dodavanje heparina male molekulske težine u dijalizat može prevenirati sintezu trombina te inhibirati aktivaciju komplementa i povećanje broja neutrofila uz poboljšanje ultrafiltracije (44). Rezultati o mogućoj terapijskoj primjeni inhibicije komplementa u liječenju i/ili prevenciji ISUP su obećavajući, ali preostaje rješavanje brojnih nedoumica na putu prema definitivnom zaključku.

ZAKLJUČAK

Zaključno, biokompatibilnost otopina za PD ostaje bitan čimbenik u liječenju bolesnika ovom metodom nadomještanja bubrežne funkcije. Zbog bioinkompatibilnosti sustav komplementa je sustavno trajno aktiviran tijekom trajanja HD postupka, dok tijekom PD dolazi do njegove lokalne aktivacije. Osim toga, duljina liječenja metodom PD, infekcija, fibroza i kardiovaskularni događaji također doprinose aktivaciji sustava komplementa te posljedičnom razvoju ISUP. Navedene činjenice predstavljaju mogućnost za razvoj novih terapijskih mehanizama inhibicije komplementa s ciljem poboljšanja biokompatibilnosti dijaliznih otopina, učinkovitosti dijalize, dugoročnog ishoda liječenja i boljeg preživljenja.

L I T E R A T U R A

1. Li PK, Chow KM. Peritoneal dialysis—first policy made successful: perspectives and actions. *Am J Kidney Dis* 2013;62:993–1005.
2. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet* 2016;388:294–306.
3. Hi J, Yu M, Sheng M. Angiogenesis and inflammation in peritoneal dialysis: the role of adipocytes. *Kidney Blood Press Res* 2017;42:209–19.

4. Akoh JA. Peritoneal dialysis associated infections: an update on diagnosis and management. *World J Nephrol* 2012;1:106–22.
5. Zhou Q, Bajo M-A, del Peso G, Yu X, Selgas R. Preventing peritoneal membrane fibrosis in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2016;90:515–24.
6. Augustine T, Brown PW, Davies SD, Summers AM, Wilkie ME. Encapsulating peritoneal sclerosis: clinical significance and implications. *Nephron Clin Pract* 2009;111:149-54.
7. Jurić I, Bašić-Jukić N, Kes P. First documented case of endometrial carcinoma in a patient treated with tamoxifen for encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2013;33(3):338–39.
8. Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. 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;20Suppl 4:S43-55.
9. Gandhi VC, Humayun HM, Ing TS, Daugirdas JT, Jablowk VR, Iwatsuki S i sur.. Sclerotic thickening of the peritoneal membrane in maintenance peritoneal dialysis patients. *Arch Intern Med* 1980;140:1201-3.
10. Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA, Scottish Renal Registr. Encapsulating peritoneal sclerosis in the new millennium: a national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1222-9.
11. Jörres A, Topley N, Gahl GM. Biocompatibility of peritoneal dialysis fluids. *Int J Artif Organs* 1992;15:79-83.
12. Wieslander AP. Cytotoxicity of peritoneal dialysis fluid - is it related to glucose breakdown products? *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:958-9.
13. Mortier S, De Vriese AS, Van de Voorde J, Schaub TP, Passlick-Deetjen J i sur. Hemodynamic effects of peritoneal dialysis solutions on the rat peritoneal membrane: role of acidity, buffer choice, glucose concentration, and glucose degradation products. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:480-9.
14. Boulanger E. Peritoneal and systemic inflammation: the benefits of using biocompatible peritoneal dialysis fluids. *Perit Dial Int* 2008;28:28-31.
15. Kawanishi H, Moriishi M. Epidemiology of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan. *Perit Dial Int* 2005;25Suppl 4:S14-8.
16. Baroni G, Schuinski A, de Moraes TP, Meyer F, Pecoits-Filho R. Inflammation and the peritoneal membrane: causes and impact on structure and function during peritoneal dialysis. *Mediators Inflamm* 2012;912595.
17. Tang S, Leung JC, Chan LY, Tsang AW, Chen CX, Zhou W i sur.. Regulation of complement C3 and C4 synthesis in human peritoneal mesothelial cells by peritoneal dialysis fluid. *Clin Exp Immunol* 2004;136:85-94.
18. Barbano G, Cappa F, Prigione I, Tedesco F, Pausa M, Gugliemino R i sur. Peritoneal mesothelial cells produce complement factors and express CD59 that inhibits C5b-9-mediated cell lysis. *Adv Perit Dial* 1999;15:253-7.
19. Sei Y, Mizuno M, Suzuki Y, Imai M, Higashide K, Harris CL i sur. Expression of membrane complement regulators, CD46, CD55 and CD59, in mesothelial cells of patients on peritoneal dialysis therapy. *Mol Immunol* 2015;65:302-9.
20. Oliveira E, Araújo JE, Gómez-Meire S, Lodeiro C, Perez-Melon C, Iglesias-Lamas E i sur. Proteomics analysis of the peritoneal dialysate effluent reveals the presence of calcium-regulation proteins and acute inflammatory response. *Clin Proteomics* 2014;11:17.
21. Wen Q, Zhang L, Mao HP, Tang XQ, Rong R, Fan JJ, Yu XQ. Proteomic analysis in peritoneal dialysis patients with different peritoneal transport characteristics. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;438:473-8.
22. Zavvos V, Buxton AT, Evans C, Lambie M, Davies SJ, Topley N i sur. A prospective, proteomics study identified potential biomarkers of encapsulating peritoneal sclerosis in peritoneal effluent. *Kidney Int* 2017;92:988-1002.
23. Raaijmakers R, Pluk W, Schröder CH, Gloerich J, Cornelissen EA, Wessels HJ i sur. Proteomic profiling and identification in peritoneal fluid of children treated by peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2402-5.
24. Wang HY, Tian YF, Chien CC, Kan WC, Liao PC, Wu HY i sur. Differential proteomic characterization between normal peritoneal fluid and diabetic peritoneal dialysate. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1955–63.
25. Bartosova M, Schaefer B, Bermejo JL, Tarantino S, Laitschka F, Macher-Goeppinger S i sur. Complement Activation in Peritoneal Dialysis-Induced Arteriopathy. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:268-282.
26. Bazargani F, Rother RP, Braide M. The roles of complement factor C5a and CINC-1 in glucose transport, ultrafiltration, and neutrophil recruitment during peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:688-96.
27. Mizuno M, Ito Y, Mizuno T, Harris CL, Suzuki Y, Okada N, Matsuo S i sur. Membrane complement regulators protect against fibrin exudation increases in a severe peritoneal inflammation model in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:F1245-51.
28. Danobeitia JS, Djamali A, Fernandez LA. The role of complement in the pathogenesis of renal ischemia-reperfusion injury and fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2014;7:16.
29. Rumpfeld M, McDonald SP, Johnson DW. Higher peritoneal transport status is associated with higher mortality and technique failure in the Australian and New Zealand peritoneal dialysis patient populations. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:271-8.
30. Yáñez-Mó M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramírez-Huesca M, Domínguez-Jiménez C, Jiménez-Heffernan JA i sur. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med* 2003;348:403-13.
31. Moinuddin Z, Summers A, Van Dellen D, Augustine T, Herrick SE. Encapsulating peritoneal sclerosis-a rare but devastating peritoneal disease. *Front Physiol* 2014;5:470
32. Cnossen TT, Konings CJ, Kooman JP, Lindholm B. Peritoneal sclerosis - aetiology, diagnosis, treatment and prevention. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21 Suppl 2:ii38-41.

33. Meijvis SC, Herpers BL, Endeman H, de Jong B, van Hannen E, van Velzen-Blad H i sur. Mannose-binding lectin (MBL2) and ficolin-2 (FCN2) polymorphisms in patients on peritoneal dialysis with staphylococcal peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1042-5.

34. Mizuno M, Suzuki Y, Higashide K, Sei Y, Iguchi D, Sakata F i sur. High Levels of Soluble C5b-9 Complex in Dialysis Fluid May Predict Poor Prognosis in Peritonitis in Peritoneal Dialysis Patients. *PLoS One* 2017;12:e0169111.

35. Nakamoto H. Encapsulating peritoneal sclerosis - a clinician's approach to diagnosis and medical treatment. *Perit Dial Int* 2005;25 Suppl 4:S30-8.

36. Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. 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;20Suppl 4:S43-55.

37. Kawaguchi Y, Saito A, Kawanishi H, Nakayama M, Miyazaki M, Nakamoto H i sur. Recommendations on the management of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan, 2005: diagnosis, predictive markers, treatment, and preventive measures. *Perit Dial Int* 2005;25 Suppl 4:S83-95.

38. Vlijm A, Stoker J, Bipat S, Spijkerboer AM, Phoa SS, Maes R i sur. Computed tomographic findings characteristic for encapsulating peritoneal sclerosis: a case-control study. *Perit*

Dial Int 2009;29:517-22.

39. Sampimon DE, Korte MR, Barreto DL, Vlijm A, de Waart R, Struijk DG i sur. Early diagnostic markers for encapsulating peritoneal sclerosis: a case-control study. *Perit Dial Int* 2010;30:163-9.

40. Goodlad C, Tarzi R, Gedroyc W, Lim A, Moser S, Brown EA. Screening for encapsulating peritoneal sclerosis in patients on peritoneal dialysis: role of CT scanning. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(4):1374-9.

41. Wright B, Summers A, Fenner J, Gillott R, Hutchinson CE, Spencer PA i sur. Initial observations using a novel "cine" magnetic resonance imaging technique to detect changes in abdominal motion caused by encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2011;31:287-90.

42. Bazargani F, Rother RP, Braide M. The roles of complement factor C5a and CINC-1 in glucose transport, ultrafiltration, and neutrophil recruitment during peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:688-96.

43. Bazargani F. Acute inflammation in peritoneal dialysis: experimental studies in rats. Characterization of regulatory mechanisms. *Swed Dent J Suppl* 2005;171:1-57.

44. Bazargani F, Albrektsson A, Yahyapour N, Braide M. Low molecular weight heparin improves peritoneal ultrafiltration and blocks complement and coagulation. *Perit Dial Int* 2005;25:394-404.

SUMMARY

ENCAPSULATING PERITONEAL SCLEROSIS – THE ROLE OF COMPLEMENT

B. VUJIČIĆ and S. RAČKI

Rijeka University Hospital Centre, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Dialysis and Kidney Transplantation, Rijeka, Croatia

Peritoneal dialysis (PD) is the most widely used home dialysis technique and is as effective as hemodialysis for the treatment of end-stage renal disease. The peritoneum in the abdominal cavity of the patients acts as a semi-permeable membrane allowing diffusion between the dialysis fluid and the circulation. More biocompatible solutions are now being used that contain less glucose degradation products, which results in reduced peritoneal damage. The link between the complement system and PD seems less obvious because there is no direct contact with blood. However, mesothelial cells produce and secrete different complement factors including C4, C3, and C5 to C9. Cellular debris as a result of direct peritoneal damage by bioincompatible PD fluids, as well as antibodies against microorganisms could contribute to local complement activation during PD. Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) is a clinical syndrome of insidious onset, presenting late as chronic malnourishment with signs and symptoms of intermittent, acute or subacute gastrointestinal obstruction. Ultrasonography, water-soluble contrast studies and computed tomography scanning are the most widely used radiological tests to aid the diagnosis of EPS. Results on complement inhibition in PD look promising, but many hurdles remain to be solved. Infection, fibrosis, and cardiovascular events are linked to the complement system. These results indicate the possibility of complement interventions in dialysis to improve biocompatibility, dialysis efficacy, and long-term outcome.

Key words: biocompatible solutions, complement, encapsulating peritoneal sclerosis, peritoneal dialysis, peritonitis