Peritonite esclerosante encapsulante em receptora de transplante renal – relato de caso

Encapsulating Peritoneal Sclerosis in a kidney transplant recipient – Case Report

Resumo

A peritonite esclerosante encapsulante (PEE) é uma condição rara e grave, frequentemente associada à diálise peritoneal, caracterizada por obstrução intestinal, que pode ter uma evolução fatal em 20% dos pacientes. Apresenta-se como uma massa de tecido fibroso, recobrindo os tecidos viscerais, e pode comprometer o funcionamento fisiológico de todo o aparelho digestivo. O presente estudo relata um caso de PEE decorrente de diálise peritoneal (DP) devido à insuficiência renal por glomeruloesclerose focal e segmentar. No caso relatado, a paciente foi submetida a DP e passou por dois transplantes renais intervisivos. São descritas as técnicas cirúrgicas e as medidas clínicas adotadas, que se revelaram úteis na resolução da obstrução intestinal, com melhora dos efeitos secundários da PEE. A dieta parenteral mostrou ser um importante fator para a manutenção do aporte nutricional, auxiliando na cicatrização e no nível sérico de proteínas, vitaminas e eletrólitos. A terapia com tamoxifeno e a administração de hipossulfito de sódio foram eficientes para retardar o avanço da PEE.

Palavras-chave: Peritonite; Diálise Peritoneal; Transplante de Órgãos; Transplante de Rim; Fibrose Peritoneal.

Introdução

A peritonite esclerosante encapsulante (PEE) é uma grave complicaçô que acomete pacientes em diálise peritoneal (DP). Trata-se de complicaçô rara, com incidência de 0,9 a 7,3%.\(^1\) A ocorrência da PEE está relacionada ao tempo de exposição do peritônio à solução de diálise, chegando a 19,4% naqueles com mais de oito anos de tratamento,\(^2\) com morbidade e mortalidade variando entre 25 a 55%.\(^3\)

Encapsulating Peritoneal Sclerosis (EPS) is a severe and rare condition frequently associated with peritoneal dialysis, characterized by bowel obstruction, with lethal consequences in 20% of the patients. The disease presents as a mass of fibrous tissue encapsulating visceral organs that may potentially compromise digestive tract function. This report describes the case of a patient under peritoneal dialysis (PD) due to chronic kidney disease secondary to focal segmental glomerulosclerosis diagnosed with EPS. The patient had undergone two living-donor kidney transplant procedures. Surgical techniques and clinical measures employed to unravel bowel obstruction are described, which have been shown to ameliorate EPS secondary complications. Parenteral nutrition has significantly contributed to afford adequate nutrition, improving tissue healing as well as serum protein levels, vitamins and electrolytes. Therapy with tamoxifen and sodium thiosulfate effectively delayed the development of EPS.

Keywords: Peritonitis; Peritoneal Dialysis; Organ Transplantation; Kidney Transplantation; Peritoneal Fibrosis.
Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de PEE são a duração da DP e episódios repetidos de peritonite. Contudo, há relato de associação ao uso de drogas como betabloqueadores e ao uso de soluções hiperosmolares. Recentemente, nota-se aumento da incidência de PEE nos primeiros anos após transplante renal.

O diagnóstico de PEE baseia-se nas características clínicas de obstrução e demonstração, por imagem ou durante a cirurgia, de espessamento da membrana peritoneal, resultando em encapsulamento do intestino. A confirmação precoce auxilia na prevenção das complicações intestinais, que podem progredir mesmo após a interrupção da DP.

Há poucos relatos sobre a conduta cirúrgica, sendo que a maioria descreve enterectomias, lise de aderências intestinais ou peritonectomia.

**OBJETIVO**

O objetivo é relatar um caso de PEE decorrente de DP em uma paciente submetida previamente a dois transplantes renais, que evoluiu com obstrução intestinal.

**RELATO DE CASO**

LFS, sexo feminino, 25 anos, teve diagnóstico de glomeruloesclerose segmentar e focal aos 2 anos de idade. Recebeu tratamento com corticoide, porém aos 3 anos de idade iniciou terapia dialítica (DP).

Sete meses depois, aos 4 anos, foi submetida ao primeiro transplante renal (doador: mãe) em outro serviço. A imunossupressão consistiu em ciclosporina, azatioprina e prednisona. Aos 16 anos (12 anos pós-transplante), em virtude da má aderência ao regime de imunossupressão, evoluiu com rejeição crônica, reiniciando tratamento dialítico com DP.

Aos 20 anos, realizou o segundo transplante renal (doador: pai), também em outro serviço. Apresentou rejeição hiperaguda, comprovada por biópsia, sendo realizada transplantectomia. A paciente optou por reiniciar o tratamento com DP. Três anos depois, já tendo apresentado três episódios de peritonite, observou a presença de conteúdo fibrinoso e “areia” pelo efluente de líquido peritoneal. Mesmo assim, recusou-se a mudar a terapia para hemodiálise.

Aos 24 anos, iniciou quadro de perda ponderal associado a dor abdominal difusa, náuseas e vômitos. Procurou o Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP), sendo reinternada devido a quadro de obstrução intestinal. Nessa ocasião, foi realizada biópsia de peritônio por videolaparoscopia, que evidenciou esclerose do peritônio. Diante da suspeita diagnóstica de PEE, foi iniciado tratamento com prednisona 40 mg/dia e tamoxifeno 40 mg/dia. Nesse momento, optou-se pela conversão da DP para hemodiálise.

Seis meses depois, aos 25 anos, foi reinternada na BP por novo quadro de obstrução intestinal por PEE. Nessa internação, foi iniciado tratamento com tiossulfato (hipossulfito de sódio 25% - 80 mL diluídos em 200 mL de SF 0,9%), endovenoso, três vezes/semana, na última hora da sessão de hemodiálise. Essa intervenção teve boa resposta clínica, com retorno da evacuação, e alta hospitalar sem queixas gastrointestinais. A paciente voltou para a cidade de origem. Entretanto, devido à dificuldade de acesso a medicação, o tratamento foi interrompido e os sintomas retornaram.

Cinco meses depois, foi internada novamente no Hospital BP com obstrução intestinal. A tomografia computadorizada evidenciou espessamento difuso do peritônio parietal e visceral com extensas calcificações, envolvendo o mesentério e alças entéricas. Detectado também moderado pneumoperitôneo e ascite (Figura 1). A videolaroscopia evidenciou grande quantidade de líquido purulento e estenose em íleo terminal e ceco. Foi indicada cirurgia aberta, sendo encontrado calcificação grosseira na cavidade e alteração da anatomia do intestino delgado e grosso (Figuras 2A e 2B), além da confirmação de obstrução intestinal. Procedeu-se a enterectomia segmentar do íleo terminal estenótico (Figura 2C), com fechamento do cólon ascendente e confecionada ileostomia terminal, além de lavagem e drenagem da cavidade abdominal. O anatomopatológico da peça mostrou serosite crônica fibrino-leucocitária em organização com fibrose e hialinização, associada
a múltiplas áreas de calcificações distróficas e válvula íleo-cecal exibindo hipertrofia lipomatosa.

A paciente foi mantida com dieta parenteral para melhorar o aporte nutricional. Evoluiu bem, com melhora do estado geral. A ileostomia manteve-se funcionante, sendo posteriormente realimentada por via oral.

Três meses depois, a paciente apresentou acidente vascular cerebral hemorrágico e foi a óbito.

DISCUSSÃO

A paciente do relato de caso, portadora de doença renal crônica de longa data, desenvolveu PEE após ter realizado DP por mais de 8 anos, intercalada com dois transplantes renais. A patogênese dessa doença não está bem definida. Além dos processos infecciosos (peritonites), é possível que o peritônio tenha sido pré-condicionado pelas soluções utilizadas na DP, que levam a uma inflamação permanente e progressiva. Nesse processo, tem sido descrita a participação do mediador fibrogênico TGF-β, resultando em um processo de fibrose progressivo com posterior encapsulamento das alças intestinais.

Nos pacientes submetidos a transplante renal, o trauma do transplante associado à inflamação causada pelas soluções de DP pode contribuir para o desenvolvimento de fibrose peritoneal. Além disso, o uso de inibidores de calcineurina, que induzem maior expressão de TGF-β, pode também contribuir para o desenvolvimento de fibrose.

As manifestações clínicas iniciais da PEE podem ser inespecíficas. Sintomas iniciais como dor abdominal, perda de peso, náuseas e vômitos são os mais comuns. O diagnóstico precoce é importante para a introdução de medidas que visem retardar o avanço e as complicações da doença.

O manuseio da PEE é complexo. Nos casos de complicações abdominais da PEE, a intervenção cirúrgica é imperativa para o tratamento de quadros como obstrução intestinal, fístulas enterocutâneas e necrose intestinal. Além disso, a lavagem da cavidade abdominal com a retirada de calcificações intraperitoneais pode contribuir para a diminuição de focos infecciosos. No presente caso, realizou-se,
adicionalmente, o desbridamento criterioso do excesso de tecido fibroso (“escamas”) que revestia as alças de intestino delgado, do peritônio visceral e parietal. Além das manobras cirúrgicas, o suporte nutricional é primordial e deve ser iniciado precocemente, podendo ser usados suplementos orais, enteral ou nutrição parenteral. O aporte nutricional adequado é fundamental para auxiliar a cicatrização.

Não há consenso sobre o tratamento medicamentoso da PEE. A imunossupressão com corticoide, azatioprina ou mofetil após o transplante ou como terapia específica pode apresentar bons resultados. Na falência desses tratamentos, uma alternativa é o uso de tamoxifeno, como descrito em diversos relatos na literatura, mostrando regressão da fibrose retroperitoneal e da PEE.

De fato, o tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrógenos, pode representar uma nova opção terapêutica para promover o bloqueio de processos de fibrose. O tamoxifeno demonstrou eficácia em promover a regressão da fibrose em inúmeros casos de fibrose retroperitoneal idiopática, na PEE e também em distúrbios fibroscleróticos, como tumores desmoides, e mediastinite fibrosante.

Os efeitos antifibróticos desse medicamento também foram descritos em outros modelos de doenças associadas com fibrose. Além das evidências clínicas de regressão da fibrose utilizando esse fármaco, estudos in vitro sugerem que possui propriedades antifibróticas. O tamoxifeno suprime a transcrição e a síntese de colágeno, diminui a expressão de TGF-β e inibe a proliferação de fibroblastos.

O presente caso teve como agravante um processo de calcificação acentuada, inclusive da membrana peritoneal, sugerindo um estado de calcifilaxia. Podem ser considerados fatores de risco para a calcifilaxia o metabolismo de cálcio e fósforo desregulado na doença renal crônica, o período prolongado em DP e o uso de quelantes de fósforo à base de cálcio em altas doses em longo prazo.

Para o tratamento de calcifilaxia tem sido relatado o uso de tiossulfato de sódio endovenoso ou mesmo intraperitoneal. O tiossulfato de sódio é um potente antioxidante e também aumenta a solubilidade dos depósitos de cálcio. As doses endovenosas para adultos variaram de 5-75 g após ou durante a hemodialise. A dose mais comumente utilizada é a de 25 g após cada diálise. Os tempos de infusão variam entre 30 a 60 minutos. Embora geralmente bem tolerados, os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos e acidose metabólica.

Em conclusão, o presente relato de caso ressalta a importância das intervenções cirúrgicas para o tratamento de complicações da PEE, tanto para retirar o paciente do quadro de obstrução intestinal, uma conhecida complicação dessa patologia, quanto para lavar a cavidade abdominal e retirar as calcificações. Além disso, o tratamento coadjuvante com tamoxifeno e tiossulfato de sódio pode representar uma alternativa terapêutica para controlar o processo de fibrogênese e calcifilaxia, respectivamente.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Bruno Henrique Dantas Ribeiro, Vanessa Suemi Takenaka, Felipe Sbrolini Borges, Thales Franco de Andrade, Sibele Braga Lessa, Jorge Marcelo Padilha Mancero, Irene L. Noronha e André Ibrahim David contribuíram substancialmente para a concepção e desenho do trabalho, coleta e análise ou interpretação dos dados; Bruno Henrique Dantas Ribeiro, Vanessa Suemi Takenaka, André Ibrahim David e Irene L. Noronha foram os responsáveis pela redação do trabalho e sua revisão crítica; todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Stuart S, Booth TC, Cash CJC, Hameeduddin A, Goode JA, Harvey C, et al. Complications of continuous ambulatory peritoneal dialysis. Radiographics. 2009 Mar/Apr;29(2):441-60.
2. Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, Imada A, Kubo H, Kin M, et al. Encapsulated peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled multicenter study. Am J Kidney Dis. 2004 Oct;44(4):729-37.
3. Latus J, Ulmer C, Fritz P, Rettenmaier B, Bieger D, Lang T, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: a rare, serious but potentially curable complication of peritoneal dialysis- experience of referral centre in Germany. Nephrol Dial Transplant. 2013 Apr;28(4):1021-30.
4. Habib AM, Preston E, Davenport A. Risk factors for developing encapsulating peritoneal sclerosis in the icodextrin era of peritoneal dialysis prescription. Nephrol Dial Transplant. 2010 May;25(5):1633-8.
5. Nitsch D, Davenport A. Designing epidemiology studies to determine the incidence and prevalence encapsulating peritoneal sclerosis (EPS). Perit Dial Int. 2015 Dec;35(7):678-82.
6. Kawanishi H, Moriishi M, Ide K, Dohi K. Recommendation of the surgical option for treatment of encapsulating peritoneal sclerosis. Perit Dial Int. 2008 Jun;28(Suppl 3):S205-10.
7. Kawanishi H, Harada Y, Noriyuki T, Kayuri T, Takahashi S, Moriishi M, et al. Treatment options for encapsulating peritoneal sclerosis based on progressive stage. Adv Perit Dial. 2001;17:200-4.
8. Kawanishi H, Banshodani M, Yamashita M, Shintaku S, Dohi K. Surgical treatment for encapsulating peritoneal sclerosis: 24 years’ experience. Perit Dial Int. 2019 Mar/Apr;39(2):169-74.
9. Margetts PJ, Bonniaud P, Liu L, Hoff CM, Holmes CJ, West-Mays JA, et al. Transient overexpression of TGF-β1 induces epithelial mesenchymal transition in the rodent peritoneum. J Am Soc Nephrol. 2005 Feb;16(2):425-36.
10. Khanna A, Plummer M, Bromberek C, Bresnahan B, Hariharan S. Expression of TGF-beta and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity. Kidney Int. 2002 Dec;62(6):2257-63.
11. Danford CJ, Lin SC, Smith MP, Wolf JL. Encapsulating peritoneal sclerosis. World J Gastroenterol. 2018 Jul;24(28):3101-11.
12. Bhandari S. Recovery of gastrointestinal function after renal transplantation in patients with sclerosing peritonitis secondary to continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis. 1996 Apr;27(4):604.
13. Wong CF, Beshir S, Khalil A, Pai P, Ahmad R. Successful treatment of encapsulating peritoneal sclerosis with azathioprine and prednisolone. Perit Dial Int. 2005 May;25(3):285-7.
14. Guest S. Tamoxifen therapy for encapsulating peritoneal sclerosis: mechanism of action and update on clinical experiences. Perit Dial Int. 2009 May/Jun;29(3):252-5.
15. Korte MR, Fierimont DE, Lingsma HE, Weimar W, Betjes MG, et al. Tamoxifen is associated with lowers mortality of encapsulating peritoneal sclerosis: results of the Dutch Multicentre EPS Study. Nephrol Dial Transplant. 2011 Feb;26(2):691-7.
16. Dellè H, Rocha JR, Cavaglié RC, Vieira Junior JM, Malheiros DM, Noronha IL. Antifibrotic effect of tamoxifen in a model of progressive renal disease. J Am Soc Nephrol. 2012 Jan;23(1):37-48.
17. Farah M, Crawford RI, Levin A, Yan CC. Calciphylaxis in the current era: emerging ‘ironic’ features?. Nephrol Dial Transplant. 2011 Jan;26(1):191-5.
18. Schlieper G, Brandenburg V, Ketteler M, Floege J. Sodium thiosulfate in the treatment of calcific uremic arteriolopathy. Nat Rev Nephrol. 2009 Sep;5(9):539-43.
19. Mataic D, Bastani B. Intraperitoneal sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. Ren Fail. 2006;28(4):361-3.
20. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. Am J Kidney Dis. 2004 Jun;43(6):1104-8.