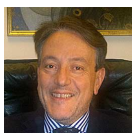


NEFROLOGO IN CORSIA

# Emoperitoneo dopo drop-out dalla dialisi peritoneale: una complicanza temibile



Giuseppe Gernone, Vito Pepe, Michele Giannattasio

S.C. di Nefrologia e Dialisi Ospedale "S. Maria degli Angeli", ASL Bari-Putignano

Corrispondenza a: Giuseppe Gernone; Nefrologia e Dialisi Ospedale "S. Maria degli Angeli"; ASL Bari - Putignano (Italia) - Via Cappuccini 7, 70017 Putignano (Italia); Tel. +39.0804050843, Cel. +39.3470377382, Fax +39.0804050842; mail: [g.ger@libero.it](mailto:g.ger@libero.it)

## Abstract

Donna di 55 anni affetta da insufficienza renale cronica terminale in trattamento emodialitico che presenta emoperitoneo dopo aver sospeso la dialisi peritoneale. Tale trattamento si è protratto per circa 8 anni durante i quali si sono verificati 2 episodi d'infezione dell' exit-site ed una peritonite a coltura negativa. La dialisi peritoneale viene infine interrotta per progressivo deficit dell'ultrafiltrazione associato a caratteristiche di trasporto della membrana peritoneale di tipo "alto". I segni clinici e radiologici erano suggestivi per peritonite sclerosante incapsulante, diagnosi confermata dalla biopsia del peritoneo. La paziente è stata trattata con successo mediante terapia immunosoppressiva. Il nostro caso è rilevante sia perché molte caratteristiche cliniche descritte devono richiamare l'attenzione sulla peritonite sclerosante incapsulante, rara ma potenzialmente letale complicanza della dialisi peritoneale, sia per il suo esito favorevole, purtroppo infrequente

Parole chiave: ascite, dialisi peritoneale, emoperitoneo, peritonite sclerosante incapsulante

## Introduzione

L'emoperitoneo è una delle complicanze non infettive della dialisi peritoneale (PD) ed è una complicanza benigna nella maggior parte dei casi. La causa più comune di emoperitoneo è correlata al ciclo mestruale ma può essere anche il principale segno clinico di peritonite sclerosante incapsulante (EPS) [1] (full text) [2].

Illustriamo un caso di emoperitoneo verificatosi dopo la sospensione della PD ed il passaggio al trattamento emodialitico.

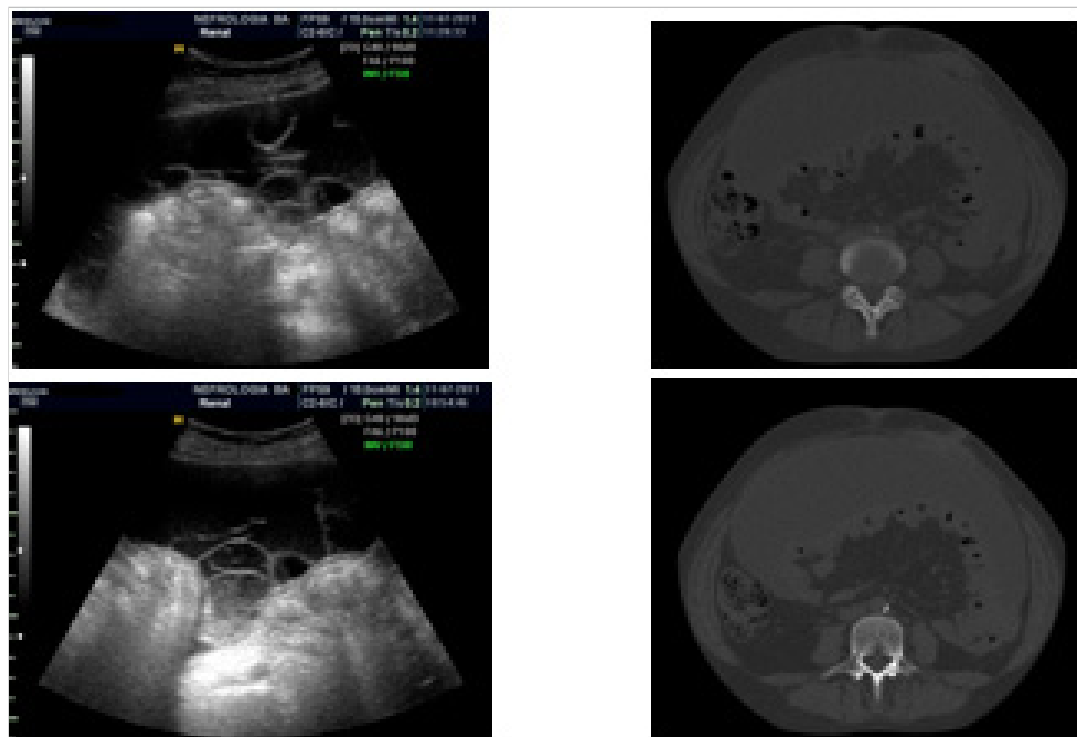
## Caso clinico

Paziente (pz) femmina di 55 anni con insufficienza renale cronica terminale in trattamento emodialitico da nefropatia IgA (biopsia renale nel 1987). Nel gennaio 2003 inizia trattamento dialitico mediante CAPD dopo impianto di catetere peritoneale autolocante. Il trattamento consisteva in 4 scambi da 2 litri di soluzione di glucosio all'1,36 %. All'inizio del trattamento il test di equilibrio peritoneale (PET) ha evidenziato una condizione di trasporto peritoneale di tipo "medio-alto" con un D/P creatinina a 4 ore di 0,68. Nel gennaio 2007 la pz va incontro ad una contrazione della diuresi (450 ml/24h) con ipertensione mal controllata dalla terapia,

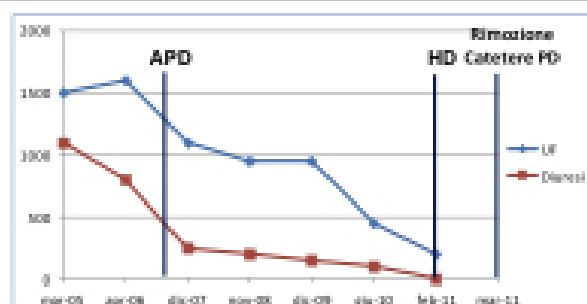
edema ed iperglicemia. Comincia quindi trattamento automatizzato APD con 10 litri di soluzione di glucosio al 2,27 % e 5 litri all'1,36 %, con volume di riempimento di 2000 ml, per 13 cicli di 24 minuti ciascuno. Allo stesso tempo, si verificano due episodi di infezione dell'exit-site da *Pseudomonas Aeruginosa*. Data la persistenza dello stato edematoso ed un'ulteriore contrazione della diuresi, nel dicembre del 2007, la pz cambia schema di dialisi e viene sottoposta a CCPD -1 con 15 litri di soluzione di glucosio al 2,27 % per 8 cicli di 37 minuti ciascuno ed un volume di riempimento di 1800 ml, associata a tecnica wet-day con 1500 ml icodestrina. Il PET successivo mostra che il trasporto peritoneale rimane "medio-alto" con un D/P creatinina a 4 ore di 0,73. Nel luglio 2008 la pz si ricovera per una pancreatite acuta ma continua la PD. Fino al gennaio 2010 la pz effettua CCPD -1 utilizzando soluzioni di glucosio al 2,27 e 3,86 % più icodestrina durante il giorno. Nel giugno 2010 un nuovo PET dimostra una consistente riduzione dell'ultrafiltrazione (UF) ed una condizione di "alto" trasporto peritoneale. Nel settembre 2010 viene pertanto confezionata una fistola artero-venosa latero-terminale, radio-cefalica, distale sinistra. I livelli di proteina C - reattiva (CRP) sono molto elevati (182 mg / l). Nel mese di ottobre 2010 la pz viene ricoverata per una peritonite a coltura negativa e nel febbraio 2011 inizia regolare trattamento emodialitico (Figura 2). Nel marzo 2011 viene rimosso il catetere peritoneale dato che nel dialisato non v'è fibrina né ascite. Contestualmente viene eseguita una biopsia del peritoneo con evidenza di ampi foci fibro-ialini. Nel luglio 2011 la pz si ricovera per la comparsa di dolori addominali, astenia, nausea e vomito. L'ecografia addominale rileva un versamento ascitico saccato ed un'ispessimento della membrana peritoneale (PM) confermati da una tomografia assiale computerizzata (TC) che mostra anche dislocazione posteriore delle anse intestinali senza segni di occlusione. (Figura 1) Viene eseguita una paracentesi evacuativa con drenaggio di circa 5 litri di ascite ematica i cui esami colturale e citologico risultano negativi; il dosaggio del CA 125 risulta ridotto. Nel Settembre 2011 una nuova TC mostra la ricomparsa di ascite per cui viene avviata terapia con prednisone 25 mg/die e tamoxifene 20 mg/die; azatioprina 50 mg/die viene aggiunta nel mese di ottobre. Nel marzo 2012 la pz si ricovera per un nuovo episodio di addominalgia; una seconda paracentesi rileva ascite ematica di colore scuro. Attualmente, dopo 20 mesi da quest'ultimo episodio, la pz manifesta una moderata distensione addominale con modesta ascite residua; i valori di CRP erano di 1.8 mg/l nel dicembre 2011 e di 1,6 mg/l nel luglio 2012 in assenza di sintomi gastrointestinali e astenia.

## Discussione

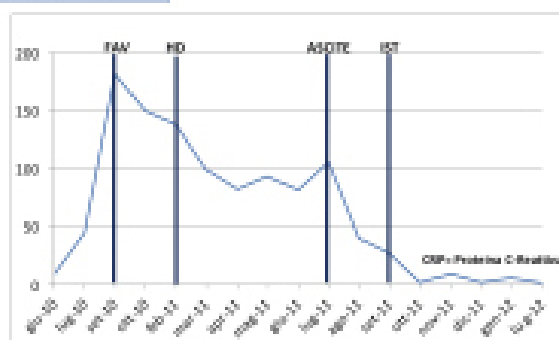
Nei pazienti sottoposti a PD, la presenza di emoperitoneo associato ai segni clinici e radiologici sopra descritti, in assenza di altra patologia addominale accertata, può essere molto suggestiva di EPS. Questa è una complicanza rara ma grave della PD, potenzialmente responsabile di elevata mortalità. Essa potrebbe rappresentare la fase più avanzata della sclerosi della PM e delle sue alterazioni infiammatorie. L'incidenza annuale di EPS aumenta con la durata della PD ed è rara nei pazienti in PD per meno di 2 anni. Nell'esperienza australiana Rigby ha segnalato un aumento della sua prevalenza rispettivamente dell' 1,9 % per i pazienti in PD > 2 anni sino al 10,8% ed al 19,4 % nei pazienti in PD per più di 6 e 8 anni [3] (full text). Similmente in uno studio multicentrico giapponese [4] l'incidenza (ed il tasso di mortalità) di EPS erano dello 0% nei pazienti sottoposti a PD per 3 anni mentre salivano fino al 5,9 % (28,6 %) nei pz in PD per 10 anni ed al 17,2% (100 %) per più di 15 anni. Al contrario un'incidenza più bassa è stata documentata in una più recente survey condotta in Australia e Nuova Zelanda: 0,3%, 0,8% e 3,9 % rispettivamente a 3 a 5 ed 8 anni [5]. Sebbene la EPS possa verificarsi durante il trattamento peritoneodialitico molti pazienti diventano sintomatici dopo cessazione della PD [3-5]. Si ritiene, però, che la durata della PD possa essere solo un fattore di rischio per lo sviluppo di EPS per cui dev'esservi un "second hit" che può



**Figura 1.**  
*Valutazione Radiologica (Radiologic evaluation)*  
*Ecografia/TAC (Ultrasound / Computed Tomography scan)*



APD= Automated Peritoneal Dialysis;  
HD= Emodialisi;  
PD= Dialisi Peritoneale



FAV= Fistola Arterovenosa; HD= Emodialisi;  
IST= Terapia Immunosoppressiva.

**Figura 2.**  
*UF, Diuresi e CRP Trend*

essere rappresentato da uno stimolo infiammatorio, dalla sospensione del trattamento o da una predisposizione genetica [6] [7]. A tal proposito si ritiene che episodi ricorrenti di peritonite, in particolare da *Staphylococcus Aureus* e *Pseudomonas Aeruginosa*, in combinazione con la durata della PD, siano le cause più comuni di EPS [3] (full text) [8] (full text) [9] (full text). Altri importanti fattori per la comparsa di sclerosi della PM sono rappresentati dalla bioincompatibilità delle soluzioni per dialisi e dal contatto prolungato della PM con i prodotti di degradazione del glucosio e della glicosilazione avanzata del glucosio (GDPs, AGEs), nonché con i plastificanti delle sacche per dialisi [9] (full text) [10] (full text) [11] (full text) [12] (full text) [13] (full text). La diagnosi si basa principalmente sul sospetto clinico e sui reperti radiologici, come di seguito descritto [3] (full text) [14]. Ci sono diversi aspetti nel nostro caso, suggestivi per EPS.

*Primo*, la durata della PD (8 anni) con esposizione della PM alle soluzioni contenenti glucosio. La bioincompatibilità di queste soluzioni induce un'inflammatione cronica sterile della cavità peritoneale come riportato da Cnossen [8] (full text). Rigby ha riferito che il destrosio in se è tossico a causa della glicosilazione passiva del tessuto sottomesoteliale in caso di alterazioni del mesotelio [3] (full text). Inoltre, il glucosio di per sé induce le cellule mesoteliali a produrre Fibroblast Growth Factor che può avere un ruolo nella fibrosi della PM [15], [16] (full text). La bio-incompatibilità delle soluzioni per PD è caratterizzata anche dall'esposizione della PM ai GDPs ed AGEs (formati attraverso la sterilizzazione a vapore dei prodotti per PD il cui livello s'innalza con l'invecchiamento dovuto alla conservazione delle soluzioni ed è accelerato dal loro stoccaggio nei riscaldatori) [3] (full text), [10] (full text), [11] (full text). Inoltre l'ipertonicità e l'acidità delle soluzioni per PD così come i plastificanti ivi contenuti [3] sono i principali fattori promuoventi la perdita di UF, nonché la fibrosi e la sclerosi della PM. Ciò è confermato da Cnossen che ha stabilito come il contatto a lungo termine dei fluidi per dialisi non fisiologici con la cavità peritoneale promuove l'accumulo di AGEs nel peritoneo [8] (full text), [12] (full text), [13] (full text). Ciò, a sua volta, può favorire l'espressione di fattori di crescita come TGF-  $\beta$ 1, macrophage colony stimulating factor, interleukina-1 $\beta$  e VEGF che stimolano la trasformazione delle cellule mesoteliali in miofibroblasti avviando la fibrosi peritoneale [8] (full text), [9] (full text), [12] (full text), [14] [17] [18].

*Secondo*, l'aumentata permeabilità della PM con perdita di UF conseguenti al suo ispessimento sono segni tipici di EPS [4]. Inizialmente, la diminuzione dell'UF sembra essere legata sia all'aumentata permeabilità alle piccole molecole (che porta alla dissipazione del gradiente osmotico - deficit UF di tipo I) sia all'aumentato riassorbimento linfatico peritoneale dovuto all'espansione della superficie vascolare da neoangiogenesi. Successivamente, la grave fibrosi della PM, soprattutto in corso di EPS, sovrverte l'idrodinamica peritoneale e porta a deficit di UF di tipo II (a bassa permeabilità) [8] (full text) [19], [20] (full text). La diminuzione dei livelli di CA 125 nel liquido peritoneale può essere espressione della perdita di cellule mesoteliali ed un segnale allarmante per lo sviluppo di EPS soprattutto quando è improvvisa. Infine, l'elevato livello plasmatico di PCR, anche se non specifico per EPS, potrebbe esserne un segno indicativo [21]. Ad oggi però non esiste un marcatore in grado di consentire una diagnosi precoce [8] (full text).

*In terzo luogo*, la storia d'infezioni dell'exit-site da *Pseudomonas Aeruginosa* e di peritonite a coltura negativa prima dell'interruzione della PD può rappresentare un'ulteriore aspetto capace di indurre l'EPS. Rigby ha dimostrato che la comparsa di peritonite appare critica nello sviluppo di EPS poiché la perdita del mesotelio determina l'esposizione dello stroma della sottosierosa ad elevate concentrazioni di glucosio con conseguente ispessimento e radduplicazione delle membrane basali e cambiamenti del collagene e della matrice secondari a glicosilazione passiva. Questi cambiamenti sono anche compatibili con l'esposizione cronica

alle tossine batteriche derivate dal biofilm del catetere [3] (full text), [9] (full text). *Staphylococcus Aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa* e Funghi sarebbero implicati nell'esordio precoce di EPS [3] (full text). Infine, nel nostro caso, il riscontro di ampi foci fibroialini alla biopsia del peritoneo è in accordo con quanto riportato in letteratura riguardo alla diagnosi di EPS. Con l'alterazione della PM si realizza una ridotta fibrinolisi per cui si forma un mantello di fibrina che tende progressivamente ad organizzarsi sino a costituire una guaina di tessuto fibroso. Essendo la PD in grado di rimuovere la fibrina ed i mediatori della flogosi la sua interruzione può promuoverne il deposito e con ciò la progressione verso l'EPS [3] (full text), [4]. La presenza di depositi di fibrina ed il rigonfiamento dei fibroblasti assumono rilevanza statistica ai fini della diagnosi di EPS [22]. Tuttavia i reperti istologici rappresentano solo uno dei pilastri diagnostici [6]. Le manifestazioni cliniche di EPS sono varie, spesso non specifiche, legate a disturbi gastrointestinali ed includono: dolore addominale, nausea, vomito, anoressia, perdita di peso, malnutrizione, rigonfiamento addominale, deficit di UF, emoperitoneo (o ascite ematica quando la PD è stata interrotta) [1] (full text), [3] (full text), [14]. Nel nostro caso le manifestazioni cliniche iniziali sono state: dolore addominale diffuso, vomito e ascite ematica poco dopo la rimozione del catetere peritoneale. Quest'ultima è il sintomo più frequentemente riportato in corso di EPS [2], ma non è una regola. Nell'esperienza australiana, infatti, l'emoperitoneo è stato riscontrato soltanto nel 7 % dei casi, oltre il 90 % dei pz ha avuto ostruzione intestinale [3] (full text) risultata invece assente nel nostro caso dov'era presente sub-ileo; per tale motivo non è stato necessario effettuare una nutrizione parenterale (comunemente parte integrante del trattamento dell'EPS) allo scopo di mettere a riposo l'intestino. Le indagini radiologiche eseguite (ecografia e TC dell'addome) erano compatibili con EPS: l'ecografia ha rilevato anomalie della peristalsi intestinale, affastellamento delle anse intestinali con aderenze alla parete addominale posteriore, aree iperecogene tra le anse intestinali, formazione di membrane al davanti del piccolo intestino, ascite saccata ed ispessimento della PM e della parete intestinale così come riportato in letteratura [23], [24]. L'esame TC conferma l'ispessimento della PM e l'ascite saccata senza segni di occlusione (Figura 1). Più in generale, come riportato in letteratura, le calcificazioni peritoneali sono maggiormente evidenti nei pazienti in PD da più lungo tempo che hanno distensione del piccolo intestino (conseguente all'adesione delle anse intestinali, con formazione di "cocoon") e soprattutto nei pazienti con EPS avanzata. Possono, inoltre, essere presenti segni di ostruzione ed enhancement della PM alla TC con mdc. L'enhancement della PM potrebbe essere dovuto ad un aumentata vascolarizzazione della superficie peritoneale. [23], [25], [26] (full text) Il trattamento della EPS, spesso senza successo, include la terapia steroidea, immunosoppressiva e chirurgica mediante peritonectomia ed enterolisi. A tal proposito Latus riporta che il tempo tra la comparsa dei primi sintomi clinici compatibili con EPS ed il trattamento chirurgico debba essere molto breve [6]. Al contrario Nakamoto riserva il ricorso alla terapia chirurgica nel caso in cui quella conservativa non migliori i sintomi di EPS [1] (full text). Elevati livelli di CRP potrebbero essere correlati all'indicazione all'intervento chirurgico nei pazienti con EPS [6]. Le prime fasi della malattia rispondono meglio al trattamento conservativo dato lo stato iniziale della flogosi [2]. In letteratura i migliori risultati vengono riportati con l'uso di tamoxifene ed alcuni farmaci immunosoppressivi, compresi gli steroidi [27] [27] (full text) [28] (full text), anche se si tratta per lo più di "case report". Il miglioramento o la risoluzione dei sintomi di EPS sono stati osservati con l'aggiunta di azatioprina o ciclosporina, e dopo trapianto renale [1] (full text) [29]. Al contrario Fieren ha recentemente suggerito che il trapianto di rene possa essere un altro fattore di rischio per lo sviluppo di EPS [30] (full text). Nonostante i deludenti risultati riportati in letteratura la nostra pz ha, invece, risposto bene al trattamento con tamoxifene, corticosteroidi ed azatioprina. L'efficacia della terapia è basata, come descritto, sull'esame clinico,

sul dosaggio della CRP e sul monitoraggio ecografico dell'ascite. Nel nostro caso non è stata presa in considerazione alcuna terapia chirurgica.

## Conclusioni

Questo caso descrive una delle più importanti complicanze della PD: l'EPS. Gli aspetti clinici suggestivi di EPS erano: la durata della PD, l'aumentata permeabilità della PM, il riscontro di ascite ematica, la storia d'infezioni dell'exit-site da *Pseudomonas Aeruginosa* e di peritonite a coltura-negativa precedenti l'interruzione del trattamento peritoneodialitico. Altri segni erano rappresentati dal riscontro di ascite saccata e dall'affastellamento delle anse intestinali con aderenza alla parete addominale posteriore e dall'ispessimento della PM, rilevate all'ecografia ed alla TC dell'addome. La pz ha risposto al trattamento conservativo con tamoxifene, corticosteroidi ed azatioprina come invece usualmente accade nelle prime fasi della malattia. La terapia chirurgica non è stata presa in considerazione. Dati i progressi ottenuti nella diagnosi e nella terapia dell'EPS, sembra che la PD possa essere continuata con successo, e basso rischio di EPS, per circa 6 - 8 anni. Maggior cautela è necessaria per trattare più a lungo i pazienti.

---

## Bibliografia

- [1] Nakamoto H Encapsulating peritoneal sclerosis--a clinician's approach to diagnosis and medical treatment. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2005 Apr;25 Suppl 4:S30-8 (full text)
- [2] Pollock CA Bloody ascites in a patient after transfer from peritoneal dialysis to hemodialysis. *Seminars in dialysis* 2003 Sep-Oct;16(5):406-10
- [3] Rigby RJ, Hawley CM Sclerosing peritonitis: the experience in Australia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1998 Jan;13(1):154-9 (full text)
- [4] Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004 Oct;44(4):729-37
- [5] Johnson DW, Cho Y, Livingston BE et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: incidence, predictors, and outcomes. *Kidney international* 2010 May;77(10):904-12
- [6] Latus J, Ulmer C, Fritz P et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: a rare, serious but potentially curable complication of peritoneal dialysis-experience of a referral centre in Germany. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Apr;28(4):1021-30
- [7] Braun N, Alschner MD, Kimmel M et al. Encapsulating peritoneal sclerosis - an overview. *Nephrologie & therapeutique* 2011 Jun;7(3):162-71
- [8] Cnossen TT, Konings CJ, Kooman JP et al. Peritoneal sclerosis--aetiology, diagnosis, treatment and prevention. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Jul;21 Suppl 2:ii38-41 (full text)
- [9] Dobbie JW Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 1992;12(1):14-27 (full text)
- [10] Kjellstrand P, Martinson E, Wieslander A et al. Development of toxic degradation products during heat sterilization of glucose-containing fluids for peritoneal dialysis: influence of time and temperature. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 1995;15(1):26-32 (full text)
- [11] Schalkwijk CG, Posthuma N, ten Brink HJ et al. Induction of 1,2-dicarbonyl compounds, intermediates in the formation of advanced glycation end-products, during heat-sterilization of glucose-based peritoneal dialysis fluids. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 1999 Jul-Aug;19(4):325-33 (full text)
- [12] Honda K, Nitta K, Horita S et al. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultra-filtration. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1999 Jun;14(6):1541-9 (full text)
- [13] Miyata T, Horie K, Ueda Y et al. Advanced glycation and lipidoxidation of the peritoneal membrane: respective roles of serum and peritoneal fluid reactive carbonyl compounds. *Kidney international* 2000 Jul;58(1):425-35 (full text)
- [14] Kawanishi H Encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2005 Jun;10(3):249-55
- [15] Mactier RA The spectrum of peritoneal fibrosing syndromes in peritoneal dialysis. *Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis* 2000;16:223-8
- [16] Ogata S, Yorioka N, Kohno N et al. Glucose and prednisolone alter basic fibroblast growth factor expression in peritoneal



mesothelial cells and fibroblasts. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2001 Dec;12(12):2787-96 (full text)

[17] Nakamura S, Tachikawa T, Tobita K et al. Role of advanced glycation end products and growth factors in peritoneal dysfunction in CAPD patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 Mar;41(3 Suppl 1):S61-7

[18] Dobbie JW New concepts in molecular biology and ultrastructural pathology of the peritoneum: their significance for peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1990 Feb;15(2):97-109

[19] Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A et al. Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney international* 1990 Sep;38(3):495-506

[20] Smit W, Parikova A, Struijk DG et al. The difference in causes of early and late ultrafiltration failure in peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2005 Feb;25 Suppl 3:S41-5 (full text)

[21] Faller B, Marichal JF, Brignon P et al. [Local immunologic reactions induced by CAPD]. *Nephrologie* 1989;10 Suppl:30-3

[22] Honda K, Nitta K, Horita S et al. Histologic criteria for diagnosing encapsulating peritoneal sclerosis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis* 2003;19:169-75

[23] Campbell S, Clarke P, Hawley C et al. Sclerosing peritonitis: identification of diagnostic, clinical, and radiological features. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1994 Nov;24(5):819-25

[24] Hollman AS, McMillan MA, Briggs JD et al. Ultrasound changes in sclerosing peritonitis following continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clinical radiology* 1991 Mar;43(3):176-9

[25] Krestin GP, Kacel G, Hauser M et al. Imaging diagnosis of sclerosing peritonitis and relation of radiologic signs to the extent of the disease. *Abdominal imaging* 1995 Sep-Oct;20(5):414-20

[26] Vlijm A, Stoker J, Bipat S et al. Computed tomographic findings characteristic for encapsulating peritoneal sclerosis: a case-control study. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2009 Sep-Oct;29(5):517-22 (full text)

[27] Kawanishi H, Moriishi M Encapsulating peritoneal sclerosis: prevention and treatment. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2007 Jun;27 Suppl 2:S289-92 (full text)

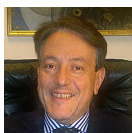
[28] Lo WK, Kawanishi H Encapsulating peritoneal sclerosis--medical and surgical treatment. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2009 Feb;29 Suppl 2:S211-4 (full text)

[29] Hawley CM, Wall DR, Johnson DW et al. Recovery of gastrointestinal function after renal transplantation in a patient with sclerosing peritonitis secondary to continuous ambulatory peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1995 Oct;26(4):658-61

[30] Fieren MW, Betjes MG, Korte MR et al. Posttransplant encapsulating peritoneal sclerosis: a worrying new trend? *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2007 Nov-Dec;27(6):619-24 (full text)

NEFROLOGO IN CORSIA

# Hemoperitoneum after drop-out from Peritoneal Dialysis



Giuseppe Gernone, Vito Pepe, Michele Giannattasio

S.C. di Nefrologia e Dialisi Ospedale "S. Maria degli Angeli", ASL Bari-Putignano

Corrispondenza a: Giuseppe Gernone; Nefrologia e Dialisi Ospedale "S. Maria degli Angeli"; ASL Bari - Putignano (Italia) - Via Cappuccini 7, 70017 Putignano (Italia); Tel. +39.0804050843, Cel. +39.3470377382, Fax +39.0804050842; mail: [g.ger@libero.it](mailto:g.ger@libero.it)

## Abstract

A 55-years-old woman with end-stage renal disease presented on hemodialysis bloody ascitis after transfer from peritoneal dialysis. During the 8 years of peritoneal dialysis, she had exit-site infection and a culture-negative peritonitis. She was dropped-out of hemodialysis for ultrafiltration failure associated with "high" peritoneal transport. Clinic and radiologic findings was suggestive for the encapsulating peritoneal sclerosis, which was confirmed upon biopsy of the peritoneum. The patient was treated successfully with immunosuppressive. Our case is relevant, both because many clinical features that have been described must draw attention to the encapsulating peritoneal sclerosis, rare but life-threatening complication of peritoneal dialysis and because of its favorable outcome, unfortunately infrequent

Key words: Ascitis, Encapsulating peritoneal sclerosis, Hemoperitoneum, peritoneal dialysis

## Introduction

Hemoperitoneum is one of the non infective complication of peritoneal dialysis (PD) and is a benign complication in most cases. The most common cause of bloody peritoneal effluent is related to the menstrual cycle, but hemoperitoneum was the main presenting clinical findings of a sclerosing peritonitis. [1] (full text) [2]. We report a case of hemoperitoneum occurring in a patient after the dropout from PD to hemodialysis.

## Case report

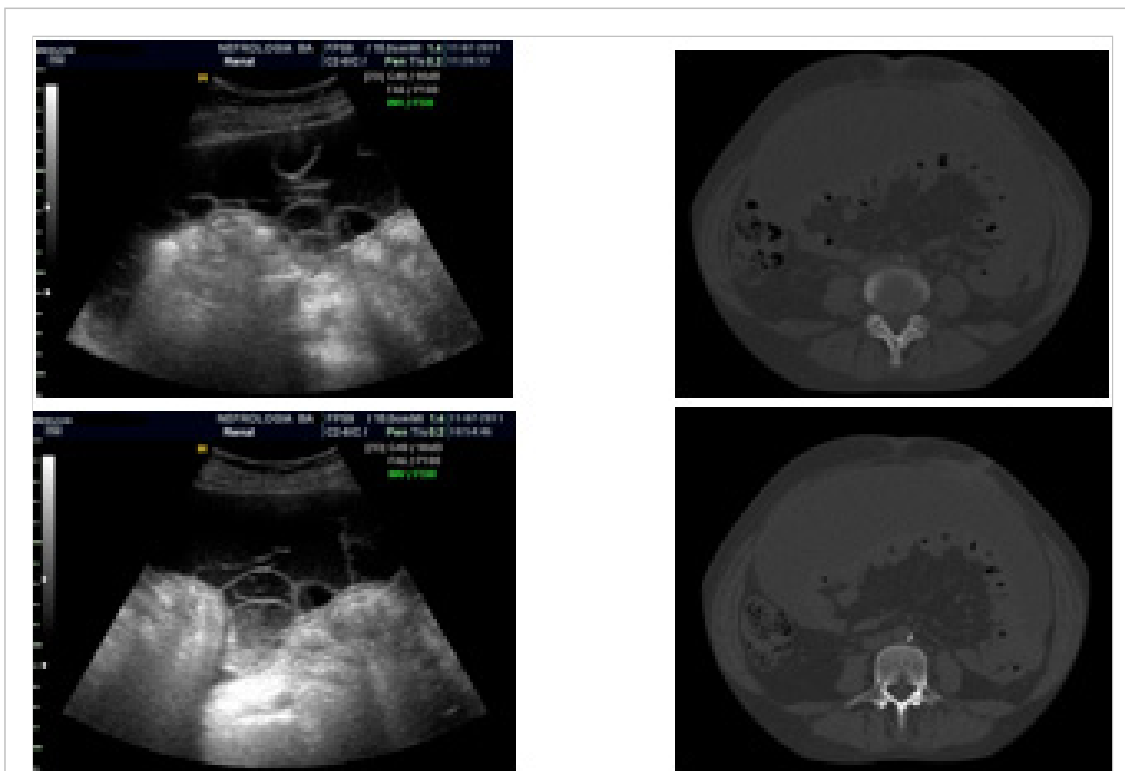
The patient was a 55 years old woman with end-stage renal disease due to IgA nephropathy ( kidney biopsy in 1987). In January 2003 she begins continuous ambulatory peritoneal dialysis after self-positioning catheter implantation. The treatment was 4 exchanges of 2 liters 1.36% glucose-containing solutions. At the beginning of the PD, peritoneal equilibration test (PET) resulted in a medium-high peritoneal transport with a D/P creatinine at 4 hours of 0.68. In January 2007 the patient show a reduction of urine output (450 ml/24h) with uncontrolled hypertension and edema as well as hyperglycemia. Therefore she begins automated PD with 10 liters of 2,27% glucose-containing solution and 5 liters at 1.36%, with filling volume of 2000 ml for 13 cycles of 24 minutes. At the same time she had two episodes of exit-site infection by *Pseudomonas Aeruginosa*. Given the persistence of the edematous



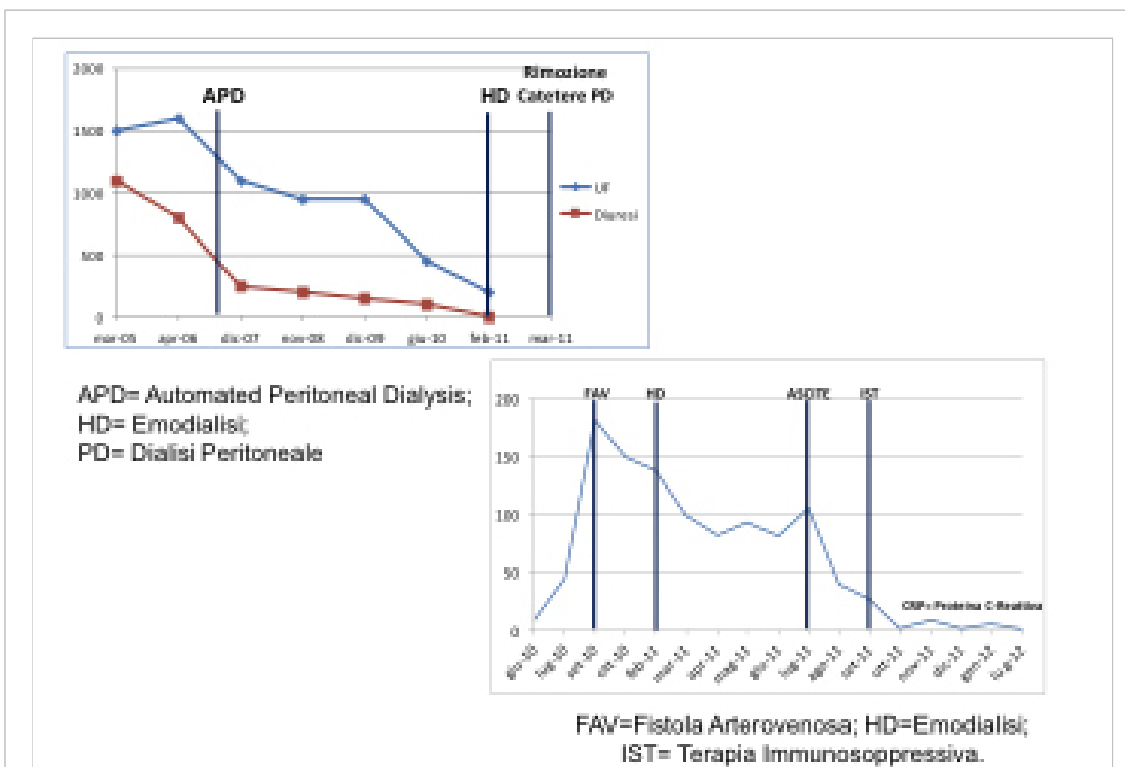
state, and a further diuresis contraction, in December 2007 the patient change the dialysis schedule, starting CCPD-1 with 15 liters of 2.27% glucose-containing solution for 8 cycles of 37 minutes length and filling volume of 1800 ml, using wet-day technique with 1500 ml icodextrin. The following PET shows that the peritoneal membrane (PM) transport characteristics remained medium-high with a D/P creatinine at 4 hours of 0.73. In July 2008 the patient was hospitalized for an acute pancreatitis, PD was continued. Up to January 2010 she continued CCPD-1 using dialysis solutions by 2.27% and 3.86% glucose and icodextrin during daytime. In June 2010 a new PET evidenced ultrafiltration (UF) failure and characterized by a high transport. In September 2010 arteriovenous fistula was prepared. C-reactive protein (CRP) levels was very high (182 mg/l). In October 2010 she was hospitalized for a culture-negative peritonitis, so in February 2011 began regular hemodialysis treatment (Figura 2). In March 2011 the peritoneal catheter was removed since there is no fibrin in the peritoneal lavage nor there being ascites. Simultaneously biopsy of the PM was performed with evidence of wide fibro-jalyn foci. In July 2011 the patient was hospitalized for abdominal pain, fatigue, nausea and vomiting. Abdominal ultrasound (US) detects a loculated ascitis and tickening of the PM layer confirmed by a computed tomography (CT) scan which also showed posterior dislocation of intestinal loops without signs of occlusion. (Figura 1) Evacuative paracentesis was performed by a gravity drainage for about 5 liters of bloody ascitis: fluid culture and cytology was negative, CA 125 levels was decreased. In 2011 September a new CT scan shows the reappearance of ascitis thus therapy with prednisone 25 mg daily and tamoxifen 20 mg daily was started; azathioprine 50 mg daily is added in October. In March 2012 she was hospitalized for a new episode of abdominal pain, evacuative paracentesis showed a dark-bloody ascitis. Currently the patient has moderate abdominal distension with moderate residual ascitis; CRP values was 1.8 mg/l in december 2011 and 1.6 mg/l in july 2012. No more gastrointestinal signs and fatigue are present actually.

## Discussion

As described in this case-report, in patients undergoing PD, the occurrence of hemoperitoneum with clinical and radiological signs above mentioned, without other demonstrated abdominal pathology, may be very suggestive of encapsulating peritoneal sclerosis (EPS). EPS is a rare but serious complication of PD that can leads high mortality, and could represent the most advanced stage of PM sclerosis and a series of inflammatory changes of the PM. The annual incidence of EPS increases with lenght of PD: it is rare in patients on PD for less than 2 years. In the australian experience Rigby reported an increased prevalence from 1.9% for patients on PD > 2 years to 10.8 and 19.4 % in patients on PD for greater than 6 and 8 years respectively [3] (full text). Whereas in the japanese multicenter study [4] the incidence (and mortality rate) of EPS was 0% in patients who had undergone PD for 3 years up to 5.9% (28.6%) for 10 years and 17.2% (100%) more than 15 years. But lower incidence was found in an, more recent, Australian and New Zealand survey: 0.3 %, 0.8 % and 3.9 % at 3,5 and 8 years [5]. Though EPS may occur on PD, most patients became symptomatic after cessation of PD [3] (full text) [4] [5]. The time on PD might be only a risk factor in the development of EPS so a "second hit" must occur e.g. an inflammatory stimulus, discontinuation of PD or genetic predisposition [6] [7]. Recurrent episodes of peritonitis, with special reference to *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*, combined with the length of PD, are considered the most common causes of EPS [3] (full text) [9] (full text). Other important factors for PM sclerosis are the bioincompatibility of dialysis solutions, the prolonged contact of the PM with the glucose degradation products of and advanced glycation end products (GDPs, AGEs), and the dialysis bags plasticizers [9] (full text) [12] (full text). The diagnosis is mainly based on clinical suspicion and radiologic findings



**Figura 1.**  
*Valutazione Radiologica (Radiologic evaluation)*  
*Ecografia/TAC (Ultrasound / Computed Tomography scan)*



**Figura 2.**  
*UF, Diuresi e CRP Trend*

as described below [3] (full text). There are several aspects in our case that are suggestive for EPS. First, the PD duration (8 years) with PM exposure to glucose solutions. Bioincompatibility of these solutions induce a chronic sterile inflammation of the peritoneal cavity as reported by Cnossen [8] (full text). Rigby reported that dextrose itself is toxic due to passive glycosylation of the submesothelial tissue when the mesothelium is breached due to injury. [3] (full text) Moreover, glucose per se induces mesothelial cells to secrete Fibroblast Growth Factor and may have a role in PM fibrosis [15], [16] (full text). The dialysate bioincompatibility is also characterized by PM exposure to GDPs and AGEs (formed through heat sterilization products, their level rise with ageing of the dialysate and is accelerated by storage at high temperature) [3] (full text). Furthermore hypertonicity and acidity of the PD solutions as well as plasticisers in the dialysate [3] (full text) are the main stimulating factors promoting UF loss, PM fibrosis and sclerosis. This is confirmed by Cnossen who found that long-term contact of the peritoneal cavity to non-physiological dialysis fluids promotes AGE accumulation in the peritoneum [8] (full text). This may favor the expression of growth factors such as TGF- $\beta$ 1, macrophage colony stimulating factor, interleukin-1 $\beta$  and VEGF stimulating transformation of mesothelial cells to myofibroblasts and initiating peritoneal fibrosis. [8] (full text) [9] (full text)

Second, the increased permeability of the PM, with the UF loss and PM thickening are typical signs of EPS [4]. Initially, the UF decrease seems to be linked both to the raising permeability to small molecules (which leads the osmotic gradient dissipation - type I UF deficit) and increased peritoneal lymphatic reabsorption due to expanded vascular surface area as a consequence of increased neoangiogenesis. Later, severe PM fibrosis, especially in EPS, subverts the peritoneal hydrodynamic and leads to Type II UF deficiency (low permeability) [8] (full text). Moreover we found a decreased CA 125 levels in dialysate. This may be due to loss of mesothelial cells and may be an alarming sign for the development of EPS when suddenly decrease. At last, elevated plasma levels of CRP, although not specific for EPS, have been suggested as indicative sign [21]. However there is not yet a good marker able to allow an early diagnosis [8] (full text). Third, the history of exit-site infection by *Pseudomonas Aeruginosa* and a culture-negative peritonitis before PD discontinuation may represent additional aspects promoting the EPS. Rigby show that the peritonitis appears critical in the development of EPS because there is a loss of the mesothelium with subserosal stroma exposure to high concentrations of glucose and consequent thickening and reduplication of basement membranes and changes in the collagen and matrix secondary to passive glycosylation. These changes are also compatible with chronic exposure to bacterial toxins derived from catheter biofilm [3] (full text) [9] (full text). *Staphylococcus Aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa* and Fungi may be more likely to lead an early onset of EPS [3] (full text). Finally in our case the evidence of wide fibroblast foci at the biopsy of the peritoneum is in agreement with literature regarding the peritoneum signs of the EPS patients. In effect with damage of the PM there is decreased fibrinolysis; a fibrin mantle forms that is progressively organized, resulting in a sheath of new fibrous tissue. PD acts to remove the fibrin and inflammatory mediators, so cessation of dialysis may promote fibrin accretion and has been implicated in the progression of EPS [3] (full text), [4]. Fibrin deposition and fibroblast swelling are the parameters that exhibited statistically significant differences [22]. However histological findings are only one diagnostic pillar of EPS [6]. The clinical manifestations are various, often non specific, related to gastrointestinal disturbance and include abdominal pain, nausea, vomiting, anorexia, weight loss, malnutrition, abdominal fulness, impaired UF, bloody dialysate (or ascitis when PD was discontinued) [1] (full text) [3] (full text). In this case report the initial clinical manifestations are: diffuse abdominal pain, vomiting and bloody ascitis just after the peritoneal catheter removal. The latter is the most frequently reported [2] but is not a rule. In the Australian's experience

haemoperitoneum was 7% only, over 90 % had small-bowel obstruction [3] (full text), nevertheless absent in our case were there was a sub-ileus and so it was not necessary to start parenteral nutrition for bowel rest (historically part of EPS treatment). Radiological evaluation that include US and CT scan was compatible with EPS: US detect abnormalities of the small intestine peristalsis, clustered bowel loops with adhesions to the posterior abdominal wall, echogenic areas between bowel loops, membrane formation in front of the small intestine, loculated ascitis, and thickening of the PM as well as the intestinal wall as reported in the literature [23] [24]. CT scan confirm the PM thickening and loculated ascites without signs of occlusion (Figura 1). More broadly, as reported in the literature, peritoneal calcifications are most evident in patients on PD for the longest time and and that have the small intestine distension related to adhesions of bowel loops with “cocoon”; that are particularly involved in patients with advanced stages of EPS. Signs of obstruction and PM enhancement with contrast-enhanced CT may be present. PM enhancement might be due to an increased vascular peritoneal surface area. [23] [25]. Although frequently unsuccessful the EPS treatment includes steroid therapy, immunosuppression and surgery through peritonectomy and enterolysis. Latus reports that the time of first clinical symptoms consistent with EPS to requirement of surgery is very short [6]. In contrast Nakamoto reserve surgery if conservative therapy does not improve the symptoms of EPS [1] (full text) [2]. Elevated CRP levels could be correlated with requirement for surgery in patients whit EPS [6]. The earlier stages of disease respond better to conservative treatment because early stage of inflammation [2]. In literature better results are reported with tamoxifen and some immunosuppressive drugs, including steroids [27] (full text) [28] (full text), but mostly are case reports. Improvement or resolution of EPS symptoms was observed with addition of azathioprine or cyclosporin, after renal transplantation [1] (full text) [29]. In contrast Fieren recently suggested that kidney transplantation as another possible risk factor for development of EPS [30] (full text). Despite the disappointing results reported in the literature our patient responded well to conservative treatment with tamoxifen, corticosteroids and azathioprine. The effectiveness of therapy is based on clinical examination, CRP dosing and ultrasound monitoring of ascitis, as described. Surgery has not been considered.

## Conclusions

This case describes one of the most important complication of PD: the EPS. Clinical aspects suggestive for EPS are: long-term PD, increased permeability of the PM, bloody ascitis, history of exit-site infection by *Pseudomonas Aeruginosa* and culture-negative peritonitis preceding the PD discontinuation. Other signs are loculated ascitis and bundling of bowel loops with adhesions to the posterior abdominal wall with thickening of PM layers detected by US and CT scan. The patient responded well to conservative treatment with tamoxifen, corticosteroids and azathioprine as instead described in the earlier stages of the disease. Surgery has not been considered. Because of the current progress in diagnostic technology and therapeutic methodology of EPS, it appears that PD can be continued successfully, with an acceptable low risk for EPS, for about 6 - 8 years. Stricter caution is required for patients receiving PD for longer periods.

---

## Bibliografia

[1] Nakamoto H Encapsulating peritoneal sclerosis--a clinician's approach to diagnosis and medical treatment. *Peritoneal dialysis*

international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2005 Apr;25 Suppl 4:S30-8 (full text)

- [2] Pollock CA Bloody ascites in a patient after transfer from peritoneal dialysis to hemodialysis. *Seminars in dialysis* 2003 Sep-Oct;16(5):406-10
- [3] Rigby RJ, Hawley CM Sclerosing peritonitis: the experience in Australia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1998 Jan;13(1):154-9 (full text)
- [4] Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004 Oct;44(4):729-37
- [5] Johnson DW, Cho Y, Livingston BE et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: incidence, predictors, and outcomes. *Kidney international* 2010 May;77(10):904-12
- [6] Latus J, Ulmer C, Fritz P et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: a rare, serious but potentially curable complication of peritoneal dialysis-experience of a referral centre in Germany. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Apr;28(4):1021-30
- [7] Braun N, Alscher MD, Kimmel M et al. Encapsulating peritoneal sclerosis - an overview. *Nephrologie & therapeutique* 2011 Jun;7(3):162-71
- [8] Cnossen TT, Konings CJ, Kooman JP et al. Peritoneal sclerosis-aetiology, diagnosis, treatment and prevention. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Jul;21 Suppl 2:ii38-41 (full text)
- [9] Dobbie JW Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 1992;12(1):14-27 (full text)
- [10] Kjellstrand P, Martinson E, Wieslander A et al. Development of toxic degradation products during heat sterilization of glucose-containing fluids for peritoneal dialysis: influence of time and temperature. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 1995;15(1):26-32 (full text)
- [11] Schalkwijk CG, Posthuma N, ten Brink HJ et al. Induction of 1,2-dicarbonyl compounds, intermediates in the formation of advanced glycation end-products, during heat-sterilization of glucose-based peritoneal dialysis fluids. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 1999 Jul-Aug;19(4):325-33 (full text)
- [12] Honda K, Nitta K, Horita S et al. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultra-filtration. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1999 Jun;14(6):1541-9 (full text)
- [13] Miyata T, Horie K, Ueda Y et al. Advanced glycation and lipidoxidation of the peritoneal membrane: respective roles of serum and peritoneal fluid reactive carbonyl compounds. *Kidney international* 2000 Jul;58(1):425-35 (full text)
- [14] Kawanishi H Encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2005 Jun;10(3):249-55
- [15] Mactier RA The spectrum of peritoneal fibrosing syndromes in peritoneal dialysis. *Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis* 2000;16:223-8
- [16] Ogata S, Yorioka N, Kohno N et al. Glucose and prednisolone alter basic fibroblast growth factor expression in peritoneal mesothelial cells and fibroblasts. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2001 Dec;12(12):2787-96 (full text)
- [17] Nakamura S, Tachikawa T, Tobita K et al. Role of advanced glycation end products and growth factors in peritoneal dysfunction in CAPD patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 Mar;41(3 Suppl 1):S61-7
- [18] Dobbie JW New concepts in molecular biology and ultrastructural pathology of the peritoneum: their significance for peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1990 Feb;15(2):97-109
- [19] Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A et al. Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney international* 1990 Sep;38(3):495-506
- [20] Smit W, Parikova A, Struijk DG et al. The difference in causes of early and late ultrafiltration failure in peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2005 Feb;25 Suppl 3:S41-5 (full text)
- [21] Faller B, Marichal JF, Brignon P et al. [Local immunologic reactions induced by CAPD]. *Nephrologie* 1989;10 Suppl:30-3
- [22] Honda K, Nitta K, Horita S et al. Histologic criteria for diagnosing encapsulating peritoneal sclerosis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis* 2003;19:169-75
- [23] Campbell S, Clarke P, Hawley C et al. Sclerosing peritonitis: identification of diagnostic, clinical, and radiological features. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1994 Nov;24(5):819-25
- [24] Hollman AS, McMillan MA, Briggs JD et al. Ultrasound changes in sclerosing peritonitis following continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clinical radiology* 1991 Mar;43(3):176-9
- [25] Krestin GP, Kacel G, Hauser M et al. Imaging diagnosis of sclerosing peritonitis and relation of radiologic signs to the extent of the disease. *Abdominal imaging* 1995 Sep-Oct;20(5):414-20
- [26] Vlijm A, Stoker J, Bipat S et al. Computed tomographic findings characteristic for encapsulating peritoneal sclerosis: a case-control study. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2009 Sep-Oct;29(5):517-22 (full text)
- [27] Kawanishi H, Moriishi M Encapsulating peritoneal sclerosis: prevention and treatment. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2007 Jun;27 Suppl 2:S289-92 (full text)
- [28] Lo WK, Kawanishi H Encapsulating peritoneal sclerosis--medical and surgical treatment. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2009 Feb;29 Suppl 2:S211-4 (full text)
- [29] Hawley CM, Wall DR, Johnson DW et al. Recovery of gastrointestinal function after renal transplantation in a patient with sclerosing peritonitis secondary to continuous ambulatory peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1995 Oct;26(4):658-61
- [30] Fieren MW, Betjes MG, Korte MR et al. Posttransplant encapsulating peritoneal sclerosis: a worrying new trend? *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2007 Nov-Dec;27(6):619-24 (full text)