

NEFROLOGO IN CORSIA

Sindrome di prune belly in dialisi peritoneale



Dario Musone¹, Valentina Nicosia¹, Riccardo D'Alessandro¹, Antonio Treglia¹, Giuseppe Saltarelli¹, Maurizio Montella¹, Alessandro Sparagna², Francesco Amoroso¹

(1) UOC Nefrologia e Dialisi, PO Dono Svizzero, Formia

(2) UOC Chirurgia Generale, PO Dono Svizzero, Formia

Abstract

La sindrome di prune belly (PBS) è una rara condizione congenita caratterizzata da ipoplasia della muscolatura addominale, malformazioni delle vie urinarie e, nei maschi, da criptorchidismo. L'incidenza è stimata in un caso ogni 35.000-50.000 nati. L'insufficienza renale cronica, dovuta sia a diversi gradi di ipoplasia o displasia renale sia a complicanze infettive, compare nel 20-30% dei pazienti che sopravvivono al periodo neonatale. A causa della variabilità della penetranza fenotipica della nefropatia, non sono disponibili dati circa la velocità di progressione del danno renale. In ogni caso, non vi sono dubbi che la PBS sia principalmente una patologia di interesse pediatrico come dimostrato, per esempio, dal fatto che l'età media al trapianto è stata rilevata non superiore al quindicesimo anno di vita. È quindi infrequente la necessità di intraprendere una terapia sostitutiva della funzione renale in un paziente con PBS adulto. È ragionevole ipotizzare che i difetti della muscolatura della parete addominale possano rappresentare, in molti Centri di Nefrologia, un limite per l'utilizzo della dialisi peritoneale (PD) nel paziente adulto con PBS dove, al contrario, l'emodialisi rappresenterebbe la scelta più ovvia. Noi descriviamo invece il caso di un uomo di 44 anni affetto da PBS che, all'età di 41 anni, ha dovuto affrontare l'inizio della terapia sostitutiva scegliendo di accettare la sfida di sottoporsi a PD. Dopo più di tre anni di trattamento in dialisi peritoneale automatizzata notturna possiamo dire, in base ai risultati riportati, che la PD è una opzione percorribile nei pazienti adulti con PBS.

Parole chiave: Dialisi peritoneale, Paziente adulto, Sindrome di prune belly

Peritoneal dialysis in adult patients with prune belly syndrome: an impossible challenge?

Prune belly syndrome (PBS) is a rare congenital syndrome characterized by hypoplasia of the abdominal muscles, urinary tract malformations, and cryptorchidism in males. The estimated incidence is 1 in 35,000 to 50,000 live births. Chronic renal failure and end-stage renal disease (ESRD), due both to different degrees of renal hypoplasia or dysplasia and infectious complications, develops in 20-30% of patients who survive the neonatal period. No data are available on progression time to ESRD, owing to the variability of the phenotypic features of nephropathy. Nevertheless, PBS is primarily a pathology of pediatric interest as demonstrated, for example, by the reported average age at transplantation which usually does not exceed fifteen years of age. Therefore the need for renal replacement therapy (RRT) in adult patients with PBS is unusual. It is reasonable to suppose that the abdominal muscular defects may represent a limit for peritoneal dialysis (PD) utilization in PBS adult patients in many Kidney Units where, conversely, treatment with hemodialysis would be probably the easier choice. Here we describe the case of a 44-year-old man with PBS who, at the age of 41, required RRT and was faced with the challenge of accepting PD. After more than three years of nocturnal automated peritoneal dialysis treatment we can safely say, as the following case illustrates, that PD is a feasible option in PBS adult patients.

Key words: Adult patient, Peritoneal dialysis, Prune belly syndrome

Introduzione

La sindrome di prune belly (PBS) è una anomalia congenita caratterizzata principalmente da ipoplasia della muscolatura addominale, dilatazione delle vie urinarie associata o meno a ipoplasia o displasia renale e, nei maschi, da criptorchidismo. Sono femmine solo il 3-5% dei pazienti. La malattia, nota anche come sindrome di Eagle-Barrett o sindrome triade, include molte altre caratteristiche meno costanti: ipoplasia polmonare (58% dei casi), anomalie cardiovascolari (25%), gastrointestinali (24%) e muscoloscheletriche (23%) [1]. La prognosi dipende dalla diversa penetranza e coesistenza di queste anomalie nel feto. In particolare, i pazienti con ipoplasia polmonare e severa displasia renale hanno una mortalità vicina al 100% nei primi giorni di vita; i pazienti senza coinvolgimento polmonare hanno una prognosi dettata dal diverso grado di displasia renale che può richiedere o meno il trattamento dialitico precoce [2]. L'insufficienza renale cronica compare nel 25-30% dei pazienti che sopravvivono all'età neonatale [3]. Sebbene conosciamo quali siano i fattori prognostici per la funzione renale a lungo termine, un nadir della creatininemia maggiore di 0,7 mg% nei primi cinque giorni di vita, l'entità delle anomalie morfologiche renali e le pielonefriti [4], la velocità di progressione del danno renale verso lo stadio predialitico rimane da definire. Nonostante la PBS sia principalmente una patologia di interesse pediatrico (nei pazienti che sviluppano danno renale progressivo l'età media al trapianto è riportata tra 7,5 e 13,5 anni [5]), esistono in letteratura riscontri, anche se rari, di PBS in pazienti adulti con insufficienza renale [6] [7] [7]. In questi aneddotici riscontri mancano del tutto dati relativi alla terapia sostitutiva. Per quanto ci risulta riportiamo il primo caso in letteratura di un paziente adulto con PBS in dialisi peritoneale cronica.

Caso clinico

Descriviamo il caso di un uomo di 44 anni che accede per la prima volta alla nostra Unità di Nefrologia nel 2001 già con insufficienza renale cronica.

La sua storia clinica inizia pochi giorni dopo la nascita con la prima ospedalizzazione per pielonefrite. La dimissione riportava, tra l'altro, le diagnosi di "agenesia della muscolatura della parete addominale, idronefrosi sinistra, malformazioni delle vie urinarie". La prima cistoureterografia minzionale documentata risale al 1978 all'età di 8 anni; il referto recitava: "ipoplasia del rene e dell'uretere destro, reflusso vescicoureterale lieve con uretere allungato e tortuoso"; lo svuotamento vescicale era descritto nella norma. La funzione renale era normale.

Due anni più tardi una nuova cistoureterografia minzionale evidenziava enorme idronefrosi sinistra, residui di uraco, severo reflusso vescicoureterale sinistro; la vescica era descritta ancora normale ma con ipertrofia del collo, peggiorata era invece la dilatazione dell'uretere sinistro. All'età di 11 anni, a causa della compromissione dello svuotamento vescicale, il paziente è stato sottoposto a cistoplastica secondo Politano e a rimodellamento del tratto distale dell'uretere sinistro secondo Hendren per ridurre il reflusso vescicoureterale. Sebbene fosse evidente la scarsa organizzazione strutturale della parete addominale centrale, con uno strato muscolare molto sottile, il paziente non è stato sottoposto ad alcun intervento di ricostruzione specifico. In questo periodo la funzione renale risulta nella norma e, per la prima volta, vengono riportate le diagnosi di criptomonorchidismo sinistro e ipospadia di-

stale. Il paziente riferisce che la sua funzione renale è stata normale fino al 1999 e che la sua storia clinica, nello stesso periodo, è stata caratterizzata da continue infezioni delle vie urinarie. Nel 2001 la dilatazione della vescica e l'idroureteronefrosi sinistra risultano massive, la rappresentazione della corticale renale minima.

Nello stesso anno il paziente iniziava l'autocaterizzazione per provvedere all'adeguato svuotamento vescicale. Nel 2006 viene sottoposto a un tentativo infruttuoso di posizionamento di pacemaker vescicale. Nel 2009, dopo una accurata e meditata valutazione predialitica, in accordo con la sua volontà, il paziente è stato arruolato nel nostro programma di dialisi peritoneale (PD). È stato impiantato con tecnica chirurgica un catetere peritoneale swan neck a doppia cuffia. Dopo tre settimane di break in, con normale guarigione dell'exit site (ES), il paziente iniziava la dialisi peritoneale automatizzata intermittente notturna (NIPD) con sistema break point. La prima prescrizione è stata: volume totale 12 Lt, volume di carico 1,5 Lt, durata 9 ore, break point teorico 75%. Sebbene BSA e BMI fossero rispettivamente 1,97m² e 24,6 il paziente non tollerava volumi di carico maggiori. La pressione intra-peritoneale (IPP), rilevata con tecnica di Durand, era di 8 cmH₂O, inferiore quindi a quella ritenuta generalmente normale (12 cmH₂O) [8] (full text). Sottoposto a Personal Dialysis Capacity (PDC) test (Gambro, Lund, Svezia) [9] e a determinazione dell'adeguatezza dialitica, il paziente mostrò parametri dialitici a target: Kt/V settimanale (wKt/V) 1,95, clearance della creatinina settimanale (wCCL) 68,8 L/w/1,73 m², la funzione renale residua (FRR) era 4,78 ml/min/1,73 m²; la caratteristica di trasporto peritoneale risultante fu di tipo medio-lento (area PDC 19.173 cm/1,73 m²).

Con questi risultati il programma dialitico è stato ottimizzato in un volume totale 8,9 Lt, volume di carico 1,6 Lt, tempo di sosta 55 minuti contro i 30 della prescrizione precedente, il break point teorico lasciato identico. Un recente tentativo di trasferire il paziente a un sistema di NIPD con dialisi tidal senza sistema *break point* è fallito a causa della estrema variabilità della performance del catetere. In 41 mesi di trattamento dialitico il paziente non ha mai avuto infezioni dell'ES e/o del tunnel; il tasso di peritonite è stato 0.29 episodi/anno, contro un tasso di 0.25 episodi/anno nella restante popolazione dialitica della nostra Unità nello stesso periodo. L'unico episodio di peritonite avuto, da allentamento dell'attenzione nelle procedure di connessione/disconnessione, è stato a coltura negativa a causa della concomitante assunzione di antibiotici assunti ciclicamente come profilassi delle infezioni delle vie urinarie. Il paziente non ha sviluppato ernie, leaks o significative complicanze di funzionalità del catetere. A conferma della variabilità della performance del catetere, il break point effettivo rilevato è stato compreso tra il 55 e l'85%. Le caratteristiche cliniche del paziente sono riassunte in tabella 1.

Da segnalare come complicanza di rilievo un episodio di diverticolite su diverticolosi del colon discendente e del sigma (a testimonianza ulteriore della eterogeneità delle malformazioni proprie della PBS). Questo evento ha reso necessario il temporaneo trasferimento in emodialisi (due settimane) al fine di prevenire, con la presenza della soluzione dialitica in addome, la possibile estensione dell'infezione al peritoneo.

Molto recentemente il paziente ha mostrato segni clinici attribuibili a iperidratazione. Sottoposto a esame PET 3,86% [10] il paziente ha evidenziato il viraggio delle caratteristiche di trasporto peritoneale (da medio-lento ad alto trasportatore con D/P creat 0,8) con buone prestazioni ultrafiltrative (UF a 4h 500 ml, DipNa⁺ -7). Il programma dialitico è stato modificato portando il volume totale a 14 Lt, quello di riempimento a 1,7 Lt, riducendo i tempi di sosta a 25'. La successiva determinazione della adeguatezza dialitica ha mostrato valori a target (wKt/V 2.02, wCCL 62.9 L/w/1,73 m²) con FRR 3.1 ml/min/1,73 m²).

Discussione

La dialisi peritoneale automatizzata (APD) può essere usata con successo nei bambini con PBS così come provato da diverse esperienze in letteratura [11]. Nella popolazione di pazienti pediatrici, neonatale in particolare, le difficoltà connesse all'accesso vascolare sono ben note, tanto che la PD deve essere una opzione di trattamento da proporre alla famiglia sempre.

Sono stati descritti diversi problemi connessi alla PD nei pazienti pediatrici con PBS: difficoltà di ancoraggio della cuffia a causa dell'esiguità dello strato muscolare; non adeguata guarigione dell'ES, *leakage*, aumentato rischio di complicanze infettive o di sviluppare ernie sono ritenute possibili conseguenze delle malformazioni strutturali della parete addominale; la soluzione dialitica nell'addome può esacerbare le conseguenze delle già presenti anomalie strutturali della colonna vertebrale (scoliosi, dislocazione delle vertebre). Questi aspetti critici non sono comunque riconosciuti come controindicazioni alla PD nei neonati o nei bambini con PBS [12] (full text), in particolare se la PD è APD. Al contrario è ragionevole pensare che riscontrare questi elementi in un paziente adulto possa essere motivo di esclu-

Tabella 1. Caratteristiche cliniche.

Età (anni)	44
Sesso	M
BMI	24,6
BSA (m ²)	1,97
IPP (cm H ₂ O)	8
Catetere	swan neck doppia cuffia
NIPD 1 :	
volume totale (lt)	12
volume di carico (lt)	1,5
durata (h)	9
tempo di sosta (min)	30
break point teorico (%)	75
PDC test (cm/1,73 m ²)	19.173 (medio-lento)
NIPD 2 :	
volume totale (lt)	8,9
volume di carico (lt)	1,6
durata (h)	9
tempo di sosta (min)	55
break point teorico (%)	75
wKt/V	1.95
wCCI (L/w/1,73 m ²)	68.8
FRR (ml/min/1,73 m ²)	4.78
Break point effettivo (%)	55-85
PET 3,86%	D/P creat 0.8 (alto) UF 4h 500 ml DipNa ⁺ -7
NIPD 3 :	
volume totale (lt)	14
volume di carico (lt)	1.7
durata (h)	9
tempo di sosta (min)	25
break point teorico (%)	75
wKt/V	2.02
wCCI (L/w/1,73 m ²)	62.9
FRR (ml/min/1,73 m ²)	3.1
Infezioni ES e/o tunnel	0
Tasso di peritonite (episodi/anno)	0.29

sione da un programma di PD, in particolare in quelle Unità di Nefrologia con limitata esperienza in questa metodica dialitica. D'altra parte il paziente giovane-adulto, come in questo caso, presenta raramente particolari difficoltà nell'allestimento dell'accesso vascolare, conseguentemente, in assenza di esperienze specifiche in letteratura, siamo persuasi che, nella maggior parte delle Unità di Nefrologia, un adulto con PBS e insufficienza renale predialitica possa essere più frequentemente trattato con emodialisi piuttosto che con PD. Il nostro è un giovane paziente, impegnato socialmente e professionalmente, nonché fermamente convinto della sua scelta di sottoporsi a PD.

In considerazione anche del fatto che nella nostra Unità siamo fortemente convinti circa i vantaggi della PD come primo *step* della terapia sostitutiva della funzione renale, noi stessi abbiamo prima accettato, poi incoraggiato la sua scelta. Contrariamente a quanto è descritto per i bambini, l'operatore chirurgo non ha avuto particolare difficoltà nel fissare la cuffia interna, con una doppia borsa di tabacco, all'aponeurosi dei retti dell'addome, nonostante la sua evidente sottigliezza. La lunghezza del tunnel è stata ideata ed eseguita più lunga di quella abituale (10 contro 8 cm; figura 1). Gli *outcomes* infettivi sono risultati più che soddisfacenti: il paziente non ha mai avuto infezioni dell'ES e/o del tunnel, il tasso di peritonite non si è dimostrato significativamente lontano da quello della restante nostra popolazione. Naturalmente, una volta scelta la PD, noi crediamo che la APD sia una scelta obbligata anche nei pazienti adulti con PBS. La posizione supina offre la possibilità di volumi di riempimento maggiori senza gravare sulla parete addominale o sul rachide (il nostro paziente, per esempio, ha una riduzione della lordosi fisiologica associata a retrolistesi di L5). Da questo punto di vista il mantenimento della FRR è un punto essenziale. Infatti, la perdita della FRR implica pressoché sistematicamente il passaggio da un trattamento NIPD ad uno automatizzato continuo (CCPD), opzione che consideriamo non percorribile a causa dell'ipoplasia della muscolatura addominale. A livello del tutto teorico l'ipoplasia della muscolatura della parete addominale dovrebbe consentire in questi pazienti, a parità di caratteristiche antropometriche rispetto ai pazienti non PBS, di utilizzare volumi di riempimento maggiori; questo avverrebbe per il fatto che al riempimento dell'addome l'incremento della IPP sarebbe minore. Per le stesse ragioni, in particolare per la mancanza del contributo della IPP nella fase di scarico, in questi pazienti il flusso di drenaggio è descritto incostante e a volte inadeguato. La nostra esperienza conferma queste osservazioni provenienti da popolazioni pediatriche. La IPP inferiore alla norma avrebbe dovuto consentirci di ricorrere a volumi di

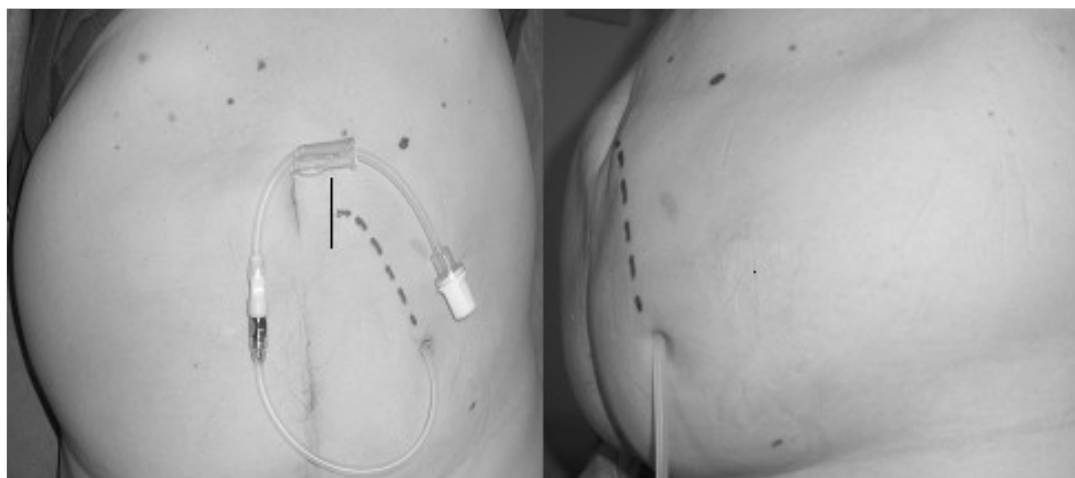


Figura 1.

Immagini originali dell'addome del paziente. Sulla sinistra, il tunnel diretto verso il basso e l'exit site in sede paramediana rispetto ai retti dell'addome. Sulla destra, il tipico aspetto a prugna dell'addome.

riempimento maggiori di quelli utilizzati (peraltro non necessari visti i parametri di adeguatezza dialitica a target) che sono risultati però non tollerati dal paziente. In realtà in posizione supina il carico di 2 Lt di soluzione dialitica non ha determinato particolari problemi (con questo volume di carico infatti la IPP è risultata essere 8 cmH₂O), i problemi di intolleranza emergevano nelle occasioni in cui dopo la connessione al cycler il paziente aveva necessità di porsi in posizione eretta (protrusione eccessiva dell'addome). Relativamente invece all'aspetto del drenaggio della soluzione dialitica, l'osservazione di una IPP ridotta può spiegare la riscontrata imprevedibilità delle prestazioni del catetere (break point reale molto variabile) nonché il fallimento della metodica a tidal fissa; la bassa IPP infatti, dovuta allo scarso contributo del ritorno elastico della parete addominale, lascia la fase di drenaggio della soluzione dialitica affidata esclusivamente al lavoro di aspirazione del cycler e ai parametri che lo influenzano (posizione del catetere, tensione intestinale, posizione del paziente, ecc.) parametri questi intrinsecamente variabili inter- e intradialiticamente.

Dal nostro punto di vista il cycler con sistema break point rappresenta una buona soluzione a questo problema consentendo, in particolare, di scongiurare o ridurre il rischio di "sovraccarico" di volume intraddominale.

In conclusione, questo caso suggerisce che la PBS in un paziente adulto, nonostante tutti i potenziali problemi, non è una controindicazione alla PD; ovviamente il paziente con PBS non è certamente il "miglior" candidato alla PD ma, se fortemente motivato e se seguito da un team con esperienza, la sfida può essere portata avanti con successo.

Bibliografia

- [1] Hassett S, Smith GH, Holland AJ et al. Prune belly syndrome. *Pediatric surgery international* 2012 Mar;28(3):219-28
- [2] Woodard JR The prune belly syndrome. *The Urologic clinics of North America* 1978 Feb;5(1):75-93
- [3] Burbige KA, Amodio J, Berdon WE et al. Prune belly syndrome: 35 years of experience. *The Journal of urology* 1987 Jan;137(1):86-90
- [4] Noh PH, Cooper CS, Winkler AC et al. Prognostic factors for long-term renal function in boys with the prune-belly syndrome. *The Journal of urology* 1999 Oct;162(4):1399-401
- [5] Fusaro F, Zanon GF, Ferrel AM et al. Renal transplantation in prune-belly syndrome. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2004 Oct;17(9):549-52
- [6] Wallner M, Kramar R Detection of prune-belly syndrome in a 35-year-old man: a rare cause of end-stage renal failure in the adult. *American journal of nephrology* 1990;10(5):413-5
- [7] Kerbl K, Pauer W Renal failure and uraemia leading to the diagnosis of prune belly syndrome in a 34-year-old man. *International urology and nephrology* 1993;25(2):205-8
- [8] Durand PY Measurement of intraperitoneal pressure in PD patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2005 Jul-Aug;25(4):333-7 (full text)
- [9] Haraldsson B Assessing the peritoneal dialysis capacities of individual patients. *Kidney international* 1995 Apr;47(4):1187-98
- [10] La Milia V [Peritoneal equilibration test: actuality and future perspectives]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2007 Nov-Dec;24(6):510-25
- [11] Fischbach M Ask the expert. Is peritoneal dialysis (CAPD or APD) appropriate for small children with prune belly syndrome and terminal renal failure? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2001 Nov;16(11):936-7
- [12] Crompton CH, Balfe JW, Khoury A et al. Peritoneal dialysis in the prune belly syndrome. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 1994;14(1):17-21 (full text)