

Síndrome de *prune belly*. Un cuadro clínico con CAKUT y otras manifestaciones asociadas

Gregorio de la Mata Franco¹, María Herrero Goñi² y Arturo Galbarriatu Gutiérrez³

1. Nefrología Infantil. Hospital Universitario de Burgos.

2. Nefrología Infantil. Hospital Universitario Cruces, Baracaldo, Vizcaya.

3. Urología Infantil. Hospital Universitario Cruces, Baracaldo, Vizcaya..

RESUMEN

El síndrome de *prune belly* (SPB) es una entidad congénita rara que asocia afectación del desarrollo de la musculatura anterior de la pared abdominal, criptorquidia bilateral y anomalías del tracto urinario en grado variable. El nombre proviene del aspecto característico del abdomen con la piel arrugada como una ciruela pasa. La afectación clínica tiene un espectro muy variable y suele estar condicionada por el grado de afectación renal. Hay pacientes mínimamente afectados y otros que fallecen en el periodo neonatal inmediato o intraútero. Puede asociar malformaciones gastrointestinales y hepáticas, así como cardíacas y pulmonares. El factor más importante para la supervivencia a largo plazo es el grado de afectación renal. Los hallazgos clínicos más relevantes son la displasia renal, que afecta aproximadamente a la mitad de los pacientes; la ureterohidronefrosis grave, generalmente acompañada de reflujo vesicoureteral; la dilatación vesical, con formación de pseudodivertículos en región de cúpula/uraco; la estasis urinaria, con elevado residuo; y la dilatación de uretra posterior. En los casos graves, el oligoamnios asociado a la afectación renal ocasiona hipoplasia pulmonar que puede empeorar el pronóstico vital en el periodo neonatal.

Se presenta el caso de un paciente afecto de SPB en el que la afectación renal con uropatía grave asociada motivó la realización de trasplante renal de donante cadáver, así como diversas intervenciones urológicas, con una evolución desfavorable de función del injerto renal condicionada por infecciones de repetición y una mala función vesical.

Palabras clave:

CAKUT, *prune belly*, displasia renal, ureterohidronefrosis, criptorquidia bilateral, hipoplasia de la musculatura abdominal.

Abreviaturas:

SPB: Síndrome *prune belly*

RVU: reflujo vesicoureteral

CAKUT: *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract*

RUBACE: *Renal, ureter, bladder, abdominal wall, cryptorchidism and extrarenal affection*

CUMS: Cistouretrografía miccional seriada

ERC: Enfermedad renal crónica

SIL: Sondaje intermitente limpio

Correspondencia:

Email: gmata@saludcastillayleon.es

Recibido: 23/9/22. Aceptado: 5/10/22

INTRODUCCIÓN

El síndrome de *prune belly* (SPB) se caracteriza por la tríada clásica: 1) deficiencia de la musculatura abdominal, que ocasiona la apariencia arrugada característica de la pared abdominal (vientre en ciruela pasa); 2) afectación en grado variable del aparato urinario en forma de displasia renal y uropatía dilatada; y 3) criptorquidia bilateral en los varones. Las características de la pared abdominal fueron descritas inicialmente por Frölich¹ en 1839; Parker², en 1895, reflejó la tríada de anomalías.

La incidencia del SPB es de 2 a 4 pacientes por 100 000 nacimientos, aunque probablemente haya casos detectados por ecografías fetales cuyo embarazo sea interrumpido. Ocurre fundamentalmente en varones (un 95 % de los casos), aunque también hay casos descritos en mujeres, en las cuales no se observan anomalías gonadales³. Hay un amplio espectro de gravedad del síndrome, particularmente en lo que respecta a la afectación del aparato urinario, con algunos pacientes que no sobreviven al periodo neonatal y otros que se ven mínimamente afectados⁴.

Debido al diverso grado de afectación de la enfermedad, clásicamente en la literatura se ha clasificado a los pacientes según el espectro de la presentación clínica en el periodo neonatal, y se distinguen tres categorías⁵, de mayor a menor afectación. Actualmente, con la escala RUBACE⁶ (*Renal, Ureter, Bladder, Abdominal wall, Cryptorchidism and Extrarenal affection*), se asigna una puntuación determinada según el grado de afectación, lo que condiciona el manejo de cada paciente, que debe ser individualizado, y que abarca desde intervenciones precoces para desobstrucción de la vía urinaria en los casos más graves, hasta otros casos que solo precisan orquidopexia bilateral y reconstrucción de la pared abdominal.

Se han encontrado diversas alteraciones genéticas en pacientes afectados de SPB^{7,8,9,10}, aunque no se ha descrito un único gen responsable de la enfermedad.

El SPB se caracteriza por un aparato urinario dilatado de baja presión desde la pelvis renal hasta la uretra que condiciona una estasis urinaria con dificultad de vaciado y presencia de residuos posmiccionales elevados¹¹. La vejiga suele asociar agrandamiento masivo y paredes lisas sin trabeculaciones¹², así como la aparición de pseudodivertículo en cúpula vesical. El trigono es más ancho y los meatos ureterales suelen estar desplazados a una posición más lateral de lo habitual, contribuyendo a la aparición del reflujo vesicoureteral (RVU)¹³. El cuello vesical está mal definido y se abre a una uretra prostática alargada y dilatada.

El tratamiento de estos pacientes debe ser individualizado, según el fenotipo clínico que presenten. El objetivo principal es preservar la función renal; secundariamente, mejorar la imagen corporal y la calidad de vida, y preservar la fertilidad, así como una función sexual adecuadas.

CASO CLÍNICO

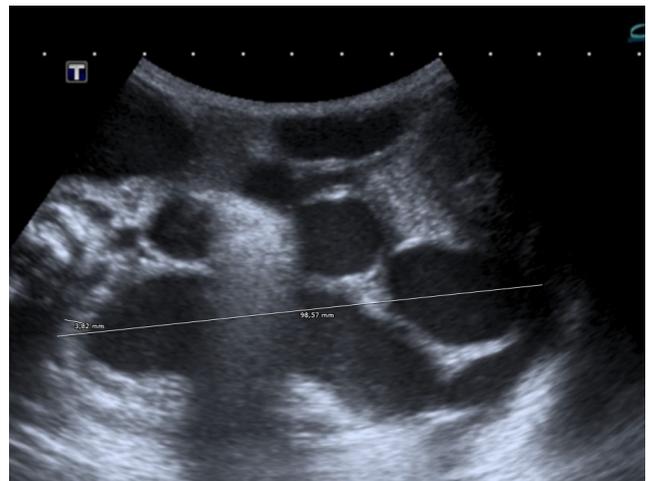
Presentamos el caso de un niño de 11 años controlado desde el nacimiento por SPB. Embarazo controlado en un país africano, en el que se detecta oligoamnios y sospecha de enfermedad renal poliquística bilateral. Parto en medio hospitalario a las 37 semanas de gestación. Nace un varón con peso de 3180 g (percentil 50-75) y longitud de 50 cm (percentil 50-75). Realiza micción espontánea en paritorio. Presenta un abdomen distendido, con piel arrugada y redundante en los flancos, y a la palpación impresiona de escaso desarrollo de la musculatura abdominal (Figura I). Asocia criptorquidia bilateral.

Figura I. Aspecto del abdomen con piel sobrante y arrugada como una «ciruela pasa».



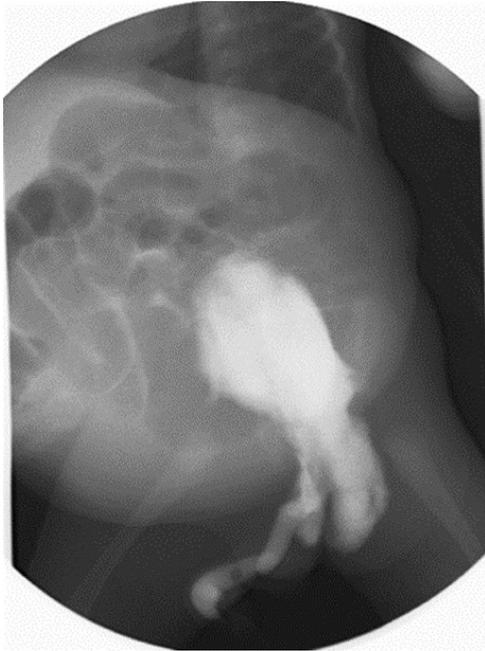
Ingresa en Unidad Neonatal de centro de origen con sospecha de SPB para estudio de vía urinaria y malformaciones asociadas. La ecografía de aparato urinario (Figura II) objetiva ureterohidronefrosis bilateral grave. Los riñones son de elevado tamaño (95 y 98 mm), con mala diferenciación corticomedular y adelgazamiento cortical bilateral (grosor 3-4 mm). Se inicia amoxicilina profiláctica.

Figura II. Ecografía renal. Nefromegalia con importante hidronefrosis y adelgazamiento cortical.



Se realiza cistouretrografía miccional seriada (CUMS) (Figura III), que muestra un marcado aumento de longitud y calibre de la uretra y megavejiga (capacidad de 100 ml), así como mala definición de contornos, con aspecto desflechado. No se objetiva RVU. En cistoscopia se confirma la ausencia de estenosis uretral. La vejiga tiene un divertículo uracal en cúpula vesical de gran tamaño, con el meato ureteral izquierdo ectópico muy lateralizado en la superficie trigonal, mientras que el orificio ureteral derecho es normotópico, en forma de agujero de golf.

Figura III. Cistografía. Megauretra. Vejiga grande, con mala definición de contornos. No se objetiva reflujo vesicoureteral.



El décimo día de vida realiza una sepsis de probable origen urológico, con urocultivo estéril, probablemente por la antibioterapia profiláctica que estaba recibiendo. A los 15 días de vida se efectúa pieloureterostomía proximal en asa bilateral para facilitar el drenaje de orina debido a la dificultad para su correcta evacuación, a la mala evolución de la nefropatía analítica y ecográfica, y a la dilatación vesicoureteral, junto con una alta sospecha de RVU, a pesar de la prueba negativa en la CUMS.

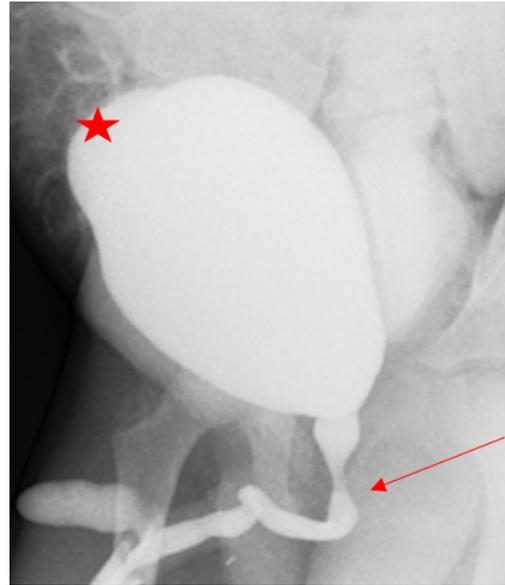
Posteriormente, es manejado de forma ambulatoria, adecuándose el tratamiento médico. Se descarta afectación de otros órganos y se realiza gastrostomía y funduplicatura de Nissen, plastia de rectos abdominales y orquidopexia bilateral.

Desde el año y medio de vida, el paciente es valorado y seguido en la consulta pretrasplante renal pediátrico del Hospital Universitario Cruces por descenso de función renal. Se realiza, junto con el hospital de origen (Hospital Universitario de Burgos), optimización de tratamiento de enfermedad renal crónica (ERC), así como valoración por el equipo de urología para estudio y preparación de vía urinaria para el trasplante renal futuro.

A los 5 años y medio, estando el paciente en situación estable, con ERC estadio IV en prediálisis, sin infecciones urinarias y con vistas a comprobar el funcionamiento vesical de cara al trasplante renal, se decide realizar la reconstrucción de la vía urinaria izquierda (la correspondiente al riñón con menor función en prueba de DMSA), con el cierre de la pieloureterostomía proximal. Tras la intervención quirúrgica, el paciente presenta múltiples episodios de infecciones urinarias febriles e incluso pionesfros a pesar de profilaxis antibiótica.

Por este motivo, se repite CUMS, donde se evidencia RVU masivo a riñón izquierdo, que asciende por un uréter dilatado y tortuoso. Durante la fase miccional (que requiere maniobras de compresión abdominal para iniciarse) se detalla una imagen estenótica en uretra posterior que condiciona una leve dilatación de uretra prostática (Figura IV).

Figura IV. Cistouretrografía miccional seriada pretrasplante. La flecha señala una imagen de estenosis de uretra posterior, y la estrella, un pseudodivertículo en cúpula vesical.



Se realiza una cistomanometría que confirma la existencia de una vejiga de gran capacidad, de casi 500 ml, con una nula actividad detrusora que mantiene en todo el estudio unas presiones basales por debajo de los 10 cm H₂O. Durante la fase de llenado, no se objetiva punto de fuga ni subida de la presión por encima de su basal. Se termina la prueba por importante globo vesical. El paciente realiza micción posterior con dificultad de inicio y chorro de baja presión, pero sin interrupciones. El sondaje de la prueba se realizó sin dificultad.

Ante las evidentes dificultades para lograr un adecuado vaciamiento de la vía urinaria baja por un sistema de bajo flujo y estasis urinaria, se instruye al paciente y a sus familiares para realizar un régimen de sondaje intermitente limpio (SIL) que la familia, pese a las dificultades iniciales, acaba llevando a cabo con desigual resultado.

Dado el mal control de las infecciones urinarias y los múltiples ingresos, se decide la reapertura de la nefrostomía izquierda 10 meses después de su malogrado cierre, sin que el paciente presente posteriormente más infecciones. Se suspende la realización de SIL.

A los 7 años y medio recibe un trasplante renal de donante cadáver, que transcurre sin incidencias en el periodo agudo. Es dado de alta hospitalaria con una creatinina de 0,54 mg/dl (GFRe/talla 90 ml/min/1,73 m²).

Presenta poliuria franca por riñones nativos cuantificada de aproximadamente 1500-2000 ml diarios (ambos abocados a pieloureterostomías bilaterales), con diuresis por injerto de 500 ml. Ante el difícil manejo hídrico, a los 2 meses del trasplante renal se realiza un desanclaje de los estomas urinarios, junto a la nefroureterectomía laparoscópica bilateral de sus riñones nativos. Se constata diuresis con chorro no entrecortado, aunque precisa de maniobras de presión abdominal para iniciar micción.

Tras el trasplante, el paciente ha presentado múltiples complicaciones, como gastroenteritis infecciosas y una intolerancia a la lactosa grave, que ha condicionado diarreas que cursan con importante depleción de volumen y daño renal prerrenal de forma repetida. Además, reinicia infecciones urinarias (que habían cesado pretrasplante, una vez reabierto la nefrostomía izquierda). Todo ello contribuye a un empeoramiento progresivo de la función del injerto.

Dada la reaparición de infecciones, se realiza ecocistografía que evidencia una vejiga de morfología polilobulada de gran capacidad, un divertículo paraureteral de Hutch izquierdo, junto a un RVU a riñón trasplantado grado IV y al remanente ureteral izquierdo. Valorado de forma multidisciplinar, se reinicia el régimen de SIL tras las micciones (3-4 al día), comprobando una técnica adecuada por parte de los familiares y logrando una expulsión de residuo posmiccional medio de aproximadamente 80 ml en todos los sondajes. Ecográficamente, se ha constatado una mejora en el vaciado y en la dilatación de la vía urinaria baja, con estabilización de la función renal.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Hemos presentado el caso complejo de un paciente con SPB y evolución clínica tórpida.

Se sabe que en la evolución natural de este síndrome sobreviene una uropatía progresiva, y que casi un tercio de los pacientes evolucionarán a ERC¹⁴. El grado de la hidronefrosis no se correlaciona con el grado de displasia y, si está presente, no suele ser obstructiva, sino secundaria a un RVU de alto grado¹⁵.

En relación con el RVU que no se visualizó en la primera cistografía realizada al nacimiento, dado que este es casi una constante en el SPB, es probable que debiéramos haber repetido la cistografía inicial para confirmarlo una vez cerrada la primera ostomía. Así quizás hubiéramos podido evitar infecciones urinarias que condicionaron el pronóstico renal.

Con respecto a la segunda cistografía pretrasplante que se llevó a cabo, en nuestro caso mostró una imagen de estenosis uretral posterior que no se confirmó clínicamente, ya que realizaba micciones sin goteo. Probablemente

la imagen observada fue debido a que en la zona de transición donde la uretra prostática se torna membranosa, esta tiende a formar unos pliegues redundantes de la mucosa que simulan una obstrucción en los estudios por imagen.

En los pacientes con SPB, el trasplante renal tiene buen pronóstico a largo plazo, pero antes de llevarlo a cabo hay que realizar un adecuado estudio y preparación de las vías urinarias a fin de reducir al mínimo el volumen vesical residual¹⁶⁻¹⁸.

Nuestro paciente se encontraba con una derivación urinaria alta bilateral y, en consecuencia, con una vejiga que no se podía valorar adecuadamente pretrasplante. Se realizó estudio cistomanométrico que confirmó la posibilidad de sondear la uretra, a pesar de la renuencia inicial del paciente. El estudio mostró una vejiga que, acorde con la literatura, presentaba una gran distensibilidad, con una capacidad vesical muy grande. Además, tenía retraso en la primera sensación de orinar y prácticamente nula actividad detrusora. En estos pacientes, la capacidad de vaciamiento es variable, y alrededor del 50 % de ellos orinan de forma espontánea con una buena presión y velocidad de flujo, y bajo residuo posmiccional¹⁹. Sin embargo, nuestro caso requería de maniobras de compresión manual del hipogastrio para comenzar la micción, y el residuo posmiccional superaba el 40 % del volumen vesical inicial.

Ante la inmediatez del trasplante, se discutió cómo permitir un vaciado correcto para evitar una lesión del injerto a corto y largo plazo. El paciente y sus familiares se opusieron inicialmente a los sondajes vesicales, si bien acabaron realizándolos. Ante los resultados muy erráticos y desiguales de la eliminación del residuo tras los sondajes, se planteó la necesidad de una derivación urinaria permanente, que fue rechazada por el paciente en repetidas ocasiones.

Tras el trasplante, hubo un periodo en el que el paciente no se sometió a un régimen de sondajes por considerar la familia una buena higiene miccional. A pesar de la nefrectomía bilateral de los riñones nativos, nuevamente comenzó a presentar infecciones urinarias que atribuimos al RVU al injerto y al residuo en el bolsón ureteral izquierdo. En sesión multidisciplinar se planteó la posibilidad de intervención quirúrgica sobre el RVU del injerto, si bien se desestimó por parte del servicio de Urología por tener pocas garantías de éxito.

Tras varias infecciones urinarias, la familia accedió a retomar SIL en un intento de retrasar la realización de una derivación vesical definitiva, que se había propuesto con anterioridad en varias ocasiones. Con esta medida se ha conseguido disminuir el residuo vesical, sin que el paciente haya presentado nuevas infecciones urinarias en el último año y con estabilización de la función del injerto.

En casos tan complejos, se puede plantear realizar una derivación vesical definitiva continente, tipo Mitrofanoff, que consiste en la realización de un canal de sondaje (generalmente apéndice cecal) abocado a un estoma cutáneo y a vejiga que permita la evacuación de la orina. Todo ello contribuye a una mejor evacuación del tracto urinario inferior y evitar una mala evolución del injerto. No obstante, como en este caso, la dificultad frente a la toma de decisiones irreversibles y la propia negativa de la familia hacen que a veces haya que posponerlas, probablemente en detrimento del paciente.

Creemos que en este paciente la mala función vesical y el RVU al injerto han contribuido al empeoramiento de la función renal; sin embargo, no solo podemos atribuirlo a estas causas, ya que ha presentado en varias ocasiones cuadros graves de depleción hídrica con daño renal agudo prerrenal que han contribuido a esta mala evolución de la funcionalidad (actualmente, casi 4 años tras el trasplante, tiene un GFR_e por Schwartz-IDMS 36 ml/min/1,73 m²).

En conclusión, el cuidado de los pacientes con SPB requiere un enfoque multidisciplinario, integrado por diversos profesionales, con el objetivo de afrontar los múltiples problemas que conlleva la enfermedad.

Bibliografía

- Frohlich F (1839) Der Mangel der Muskeln, insbesondere der Seitenbauchmuskeln. CA Zurn, Würzburg, cited by Housden LG (1934). Arch Dis Child 9: 219.
- Parker RW: Case of an infant in whom some of the abdominal muscles were absent. Trans Clin Soc Lond 1895; 28:201-203.
- Routh JC, Huang L, Retik AB, Nelson CP. Contemporary epidemiology and characterization of newborn males with prune belly syndrome. Urology 2010; 76:44.
- Dénes F.T., Lopes R.I.: Prune-belly syndrome. Partin A.W.D-mochowski R.R.Kavoussi L.R.Peters C.A.Campbell-wals-wein urology.2021.Elsevier, IncPhiladelphia:pp. 581-601.
- Woodard JR. The prune belly syndrome. Urol Clin 1978;5(1): 75e93.
- Wong DG, Arevalo MK, Passoni NM, Iqbal NS, Jascur T, Kern AJ, et al. Phenotypic severity scoring system and categorisation for prune belly syndrome: application to a pilot cohort of 50 living patients. BJU Int 2019;123(1):130e9.
- Weber, S., Thiele, H., Mir, S., Toliat, M. R., Sozeri, B., Reuter, H., Draaken, M., Ludwig, M., Altmuller, J., Frommolt, P., Stuart, H. M., Ranjzad, P., and 12 others. Muscarinic acetylcholine receptor M3 mutation causes urinary bladder disease and a prune-belly-like syndrome. Am. J. Hum. Genet. 89: 668-674, 2011.
- Iqbal NS, Jascur TA, Harrison SM, et al. Prune belly syndrome in surviving males can be caused by Hemizygous missense mutations in the X-linked Filamin A gene. BMC Med Genet 2020; 21:38.
- Boghossian NS, Sicko RJ, Giannakou A, et al. Rare copy number variants identified in prune belly syndrome. Eur J Med Genet 2018; 61:145.
- Woolf AS, Stuart HM, Newman WG. Genetics of human congenital urinary bladder disease. Pediatr Nephrol 2014; 29:353.
- Woodard JR, Parrot TS. Reconstruction of the urinary tract in prune-belly uropathy. J Urol. 1978;119:824-828.
- Zugor V, Schott GE, Labanaris AP. The Prune Belly syndrome: urological aspects and long-term outcomes of a rare disease. Pediatr Rep 2012; 4:e20.
- Seidel NE, Arlen AM, Smith EA, et al. Clinical manifestations and management of prune-belly syndrome in a large contemporary pediatric population. Urol. 2015;85:211-215.
- Geary DJ, MacLusky IB, Churchill BM. A broader spectrum of abnormalities in the prune-belly syndrome. J Urol. 1986;135:324-326.
- Berdon WE, Baker DH, Wigger HJ, et al. The radiologic and pathologic spectrum of the prune-belly syndrome. The importance of urethral obstruction in prognosis. Radiol Clin North Am. 1977;15:83-92.
- Yalcinkaya F, Bonthuis M, Erdogan BD, van Stralen KJ, Baikov S, et al. . Outcomes of renal replacement therapy in boys with prune belly syndrome: findings from the ESPN/ERA-EDTA Registry. Pediatr Nephrol. 2018 Jan;33(1):117-124. doi: 10.1007/s00467-017-3770-9.
- Kamel MH, Thomas AA, Al-Mufarrej FM, O'Kelly P, Hickey DP. Deceased-donor kidney transplantation in prune belly syndrome. Urology. 2007 Apr;69(4):666-9. doi: 10.1016/j.urology.2007.01.015.
- Haberal HB, Zakri R, Olsburgh J. Medium and long-term clinical outcomes of kidney transplantation in patients with prune belly syndrome: a single-centre experience. Urology. 2022 Aug 29;S0090-4295(22)00730-0. doi: 10.1016/j.urology.2022.08.023.
- Kinahan TJ, Churchill BM, McLorie GA, et al. The efficiency of bladder emptying in the prune belly syndrome. J Urol 1992; 148:600.