

Sindrome di nutcracker: una macroematuria intermittente di difficile diagnosi

A.M. Di Palma¹, G.S. Netti¹, F. Papagno¹, G. Antonica², G.C. Ettorre³, T. Prisco⁴, L. Gesualdo¹

¹Struttura Complessa Universitaria di Nefrologia, Dialisi e Trapianti, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Foggia

²Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, Sezione di Medicina Interna, Clinica Medica "Augusto Murri", Policlinico, Bari

³Cattedra di Radiologia, Università di Foggia, Foggia

⁴Unità di Emodialisi ad Assistenza Limitata, Accadia, Foggia

Nutcracker syndrome: A difficult case of recurrent gross hematuria

Background. The Nutcracker Syndrome (NS) is an uncommon clinical condition caused by compression and entrapment of the renal vein (LRV) as it passes through the angle between the superior mesenteric artery (SMA) and the aorta (meso-aortic angle). Intermittent macrohematuria, left peripelvic and gonadal vein varices and aspecific abdominal pain may be common manifestations of this syndrome.

Case-report. A 15-year-old white boy developed recurrent macrohaematuria in June 2002. He had a history of upper respiratory infection prior the first episode of gross hematuria followed by 4 other episodes of macrohematuria "sine causa". Blood pressure and renal function were normal. Routine laboratory tests showed only an increase in serum LDH levels (901 IU/L) with negative Coombs' test, both direct and indirect, and absence of schistocytes in the blood smear. Renal ultrasonography showed normal kidneys while an intravenous pyelography showed a "minus" in the right ureter. For this reason, a cystoscopy and a retrograde pielography were performed but resulted normal. A renal biopsy was carried out because of the presence of one episode of post-infective macrohaematuria, but light microscopy and immunofluorescence examinations were found to be normal. Renal ultrasonography and Color Doppler ultrasonography (CD-USG) oriented our diagnosis towards NS. An abdominal computerised tomography (CT) scan confirmed that the LRV was compressed between the aorta and the SMA.

Conclusions. NS cannot be diagnosed with routine diagnostic methods. Endoscopic and radiological methods may provide some clues for the presence of NS, while CD-USG may be considered to be the first level non-invasive method for diagnosis. The sensitivity and specificity of this test for diagnosing NS is reported as being 78% and 94%, respectively. The best treatment available for this syndrome is still being debated. (*G Ital Nefrol* 2004; 21: 288-92)

KEY WORDS: Nutcracker Syndrome, Recurrent macrohematuria, Color Doppler ultrasonography

PAROLE CHIAVE: Sindrome di nutcracker, Macroematuria ricorrente, Eco color Doppler

Introduzione

La sindrome di nutcracker è una rara entità clinica caratterizzata dalla compressione della vena renale di sinistra tra l'aorta addominale e l'arteria mesenterica superiore (angolo aorto-mesenterico) (1-3). Il quadro clinico di questa sindrome può essere caratterizzato da

macroematuria intermittente (4, 5), varicocele sinistro o sindrome venosa ovarica (6), e dolori addominali aspecifici, sebbene il riscontro occasionale di una dilatazione asintomatica della vena renale sinistra è evidenziabile in corso di Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) e Ultrasonografia (USG) in una percentuale variabile di soggetti.

Caso Clinico

ID, maschio di 15 anni, è arrivato alla nostra attenzione nel giugno 2002 per macroematuria ricorrente. Nell'anamnesi il paziente riferiva un episodio di infezione delle vie aeree superiori a maggio del 2002 antecedente al primo episodio di macroematuria, al quale erano seguiti altri 4 episodi di macroematuria "sine causa". L'anamnesi patologica del paziente prima di questi episodi era negativa. Al momento del ricovero sono state rilevate una PA nella norma (120/70 mmHg), una frequenza cardiaca di 77 bpm ed una temperatura corporea di 36.5 °C. L'esame obiettivo era completamente negativo; la manovra di Giordano era negativa bilateralmente, così come erano assenti dolori addominali. Gli indici di funzionalità renale erano nella norma e l'esame del sedimento urinario non mostrava nulla di rilevante. Il paziente non riferiva alcuna allergia e non aveva fatto uso di farmaci. I test di laboratorio mostravano un incremento dell'LDH (901 UI/L) (**Domanda n° 1**). La presenza di anemia emolitica è stata esclusa con il test di Coombs diretto ed indiretto risultati negativi. Lo striscio periferico non mostrava la presenza di schistociti. I valori di LDH ritornavano nella norma dopo 4-5 giorni dalla remissione dell'ematuria. Inoltre, durante gli episodi di macroematuria non vi era riduzione dei livelli di emoglobinemia ed ematocrito e i test della coagulazione (PT, PTT, Tempo di Ivy) erano nella norma. La ricerca di bacilli tubercolari nelle urine risultava negativa (**Domanda n° 2**).

L'ecografia renale mostrava reni normali per dimensioni, forma e morfologia. Il rene sinistro misurava 108 mm di diametro longitudinale mentre il rene destro 100 mm; anche l'ecografia vescicale non mostrava alcuna alterazione degna di nota. Successivamente è stata eseguita una urografia endovenosa con posa minzionale che metteva in evidenza un'immagine di *minus* al terzo medio dell'uretere destro. Per tale ragione è stata eseguita una cistografia con pielografia retrograda entrambe risultate negative (**Domanda n° 3**).

Avendo escluso cause emolitiche e urologiche, la presenza anamnestica di una macroematuria post-infettiva, poneva l'indicazione ad eseguire una agobiopsia renale percutanea: l'esame dei frammenti biotici in microscopia ottica ed immunofluorescenza non evidenziava alcuna patologia renale.

A questo punto, sorgeva il sospetto di una sindrome di nutcracker. Pertanto, è stato eseguito un eco color Doppler dell'aorta addominale e dei vasi renali con valutazione dell'indice di Okada; tale esame evidenziava una dilatazione della vena renale sinistra con un indice di Okada pari a 3 che deponesse per una diagnosi di sindrome di nutcracker (Fig. 1). Al fine di ottenere una diagnosi di certezza è stata eseguita una angio-TAC dei grossi vasi addominali che evidenziava una compressione della vena renale di sinistra da parte del tronco dell'arteria mesenterica superiore (Fig. 2a-b).

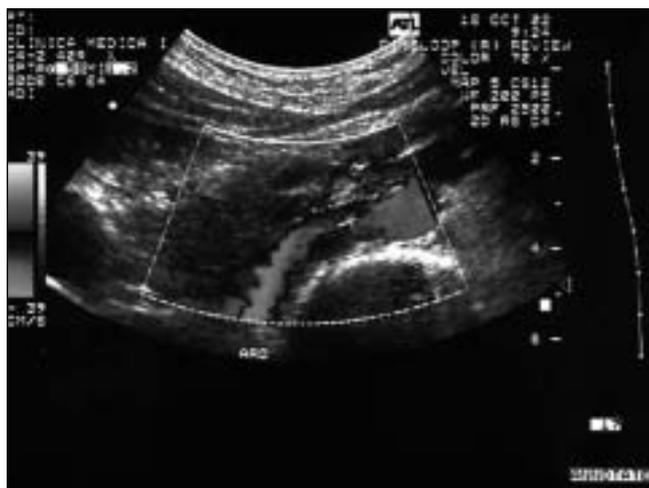


Fig. 1 - Eco color Doppler dell'aorta addominale e dei vasi renali: riscontro di dilatazione della vena renale sinistra.

Discussione

La sindrome di nutcracker è una rara condizione clinica dovuta alla compressione della vena renale sinistra nell'angolo aorto-mesenterico formato dall'aorta addominale e dall'origine dell'arteria mesenterica superiore (1-3). Ciò determina un'ipertensione della vena renale sinistra e, conseguentemente, lo sviluppo di circoli venosi collaterali con varicosità intra e peri-renali che causano ematuria in seguito alla rottura dei sottili setti tra le vene e il sistema collettore caliceale (2, 7). Clinicamente tale sindrome è caratterizzata dalla comparsa di macroematuria, spesso dopo sforzo fisico, associata o meno a dolori addominali diffusi o localizzati al fianco sinistro. Può essere presente varicocele sinistro o sindrome venosa gonadica; sono stati descritti casi di sindrome di nutcracker caratterizzati da proteinuria ortostatica (8, 11). Il caso clinico riportato suggerisce che essa debba essere sempre sospettata nel caso di macroematurie ricorrenti *sine causa* e in particolare dopo sforzo. La diagnosi non immediata del nostro caso può essere ricondotta alla presenza, nella storia anamnestica del paziente, di un *minus* ureterale all'urografia endovenosa e di una macroematuria intrainfettiva, elementi che lasciavano ipotizzare in prima istanza la presenza di lesione espansiva endoureterale, esclusa con la pielografia ascendente, e in seconda istanza una sospetta glomerulonefrite a depositi di IgA, esclusa con l'esame istologico.

Tale sindrome non può essere diagnosticata mediante i comuni metodi diagnostici, pertanto frequentemente essa rimane non diagnosticata (12-14). L'urografia endovenosa potrebbe mostrare dei segni indiretti di varicosità (15); la cistoscopia, invece, potrebbe rivelare un sanguinamento dall'orifizio ureterale sinistro; la TAC potrebbe mostrare la compressione della vena renale sinistra tra aorta addomi-

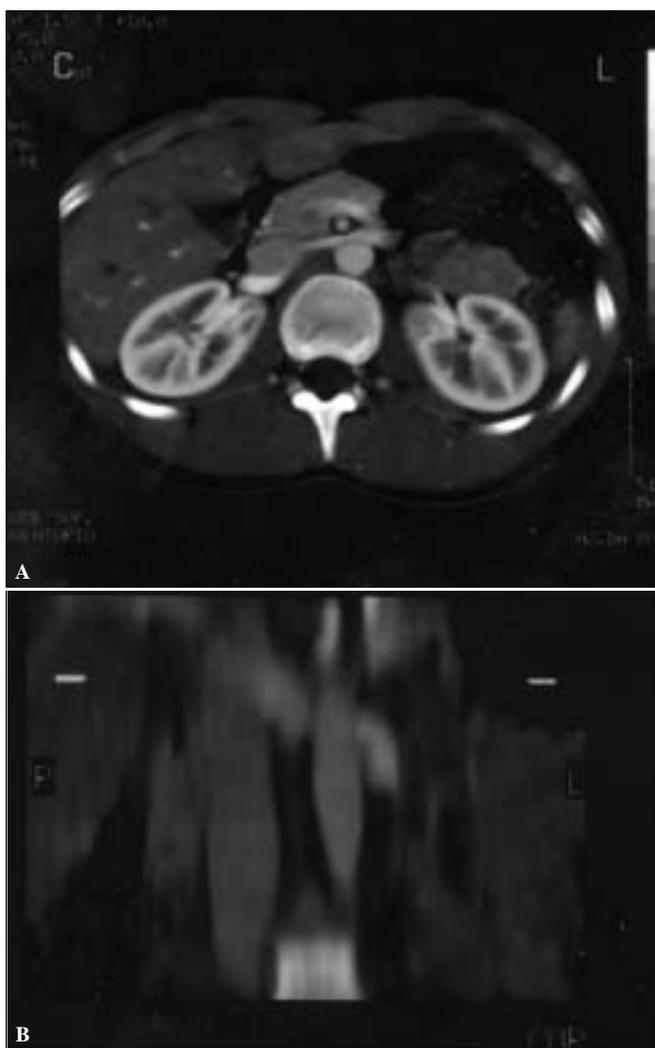


Fig. 2 - A) AngioTAC dei grossi vasi addominali: Compressione della vena renale sinistra da parte del tronco iniziale dell'arteria mesenterica superiore. **B)** AngioTAC dei grossi vasi addominali (stratigrafia): La vena renale sinistra decorre al di sotto del compasso aorto-mesenterico.

nale e l'arteria mesenterica superiore e la coesistenza di circoli venosi collaterali anormali (16, 17). L'angio-TAC, la risonanza magnetica e l'angio-RMN, ad oggi, sono gli strumenti diagnostici più appropriati (18).

Altra metodica diagnostica non invasiva è l'eco color Doppler che permette la misurazione in mm dei diametri delle porzioni ristretta e dilatata della vena renale sinistra, della vena renale destra e dell'aorta addominale. Da questi si deducono, secondo i criteri di Okada, i seguenti parametri:

- Il rapporto tra la porzione dilatata e quella ristretta della vena renale sinistra (D/N ratio)
- Il rapporto tra la porzione dilatata dell'arteria renale e l'aorta (D/A ratio)
- La differenza tra il diametro del segmento dilatato

TABELLA I - CRITERI DI OKADA PER LA DIAGNOSI ULTRASONOGRAFICA DELLA SINDROME DI NUTCRACKER. UN PUNTEGGIO ≥ 2 INDICA LA PRESENZA DI UNA SINDROME DI NUTCRACKER.

Rapporti	Risultati	Punteggio
D/N Ratio	> 3.7	1
	≤ 3.7	0
D/A Ratio	> 0.75	1
	≤ 0.75	0
RVD	> 1.7	1
	≤ 1.7	0

della vena renale sinistra e quello della vena renale destra (RVD).

Ad ognuno di questi tre parametri viene attribuito un punto in base al superamento di un valore soglia: la diagnosi di sindrome di nutcracker è posta quando vengono assegnati almeno due punti (11, 19, 20).

Secondo alcuni autori, questa metodica per la diagnosi di sindrome di nutcracker avrebbe una sensibilità ed una specificità rispettivamente del 78% e del 94% (1). Nel nostro caso, è stato l'esame che ha orientato la diagnosi, successivamente, confermata con l'angio-TAC.

Anche la venografia e la misurazione delle pressioni venose sono metodiche utilizzabili nella diagnosi di sindrome di nutcracker, sebbene la misurazione delle pressioni venose risente della posizione del paziente e della presenza dei circoli venosi collaterali (21, 22) (**Domanda n° 4**).

Il trattamento della sindrome di nutcracker varia a seconda della gravità dei sintomi (23). Nei casi di ematuria modesta è consigliata la terapia conservativa, mentre la terapia chirurgica è indicata per le forme di ematuria severa accompagnate ad anemizzazione e dolori addominali. In questi casi si interviene mediante nefropessi con escissione dei circoli collaterali peri-renali, by-pass o trasposizione della vena renale sinistra (24-26).

L'autotrapianto del rene sinistro rappresenta un trattamento alternativo che proteggerebbe il rene dai fenomeni ischemici (27). Inoltre, si può considerare la possibilità di posizionare uno stent intravascolare mediante tecnica mini-invasiva (28-30). Non bisogna, comunque, dimenticare che alcune volte, la macroematuria ricorrente va in remissione spontanea. Infatti, il nostro paziente dal settembre 2003, non ha più presentato episodi di macroematuria.

Attualmente il paziente segue un programma di follow-up clinico. È interessante, infine, notare che la remissione degli episodi di macroematuria è coincisa con un aumento staturale di 5 cm che il paziente ha presentato nell'arco di un anno.

Test di verifica

1) Quale di queste affermazioni è corretta:

- L'incremento dell'LDH sierico non è un marker specifico di emolisi intravascolare
- L'incremento dell'LDH sierico è un marker specifico di anemia emolitica.
- L'incremento dell'LDH sierico indica un infarto tissutale
- Nessuna delle precedenti affermazioni è vera
- Tutte le precedenti sono vere.

2) Quale indagine tu eseguiresti successivamente?

- Ecotomografia renale e vescicale
- Cistoscopia
- Pielografia retrograda
- Tomografia computerizzata dell'addome
- Biopsia renale.

3) Quale indagine tu eseguiresti successivamente a questo punto?

- Eco color Doppler renale
- Angiografia renale
- Tomografia computerizzata tridimensionale
- Angio-tomografia computerizzata dell'addome
- Biopsia renale.

4) Qual è il migliore trattamento per questa sindrome?

- Trattamento conservativo
- Autotrapianto
- Stent intravascolare
- Transposizione della vena renale destra
- Il trattamento è ancora dibattuto.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Riassunto

Introduzione. La sindrome di nutcracker (NS) è una rara entità clinica caratterizzata dalla compressione della vena renale di sinistra tra aorta addominale e l'arteria mesenterica superiore (angolo aorto-mesenterico). Questa

sindrome può essere caratterizzata clinicamente da macroematuria intermittente, varicocele sinistro o sindrome venosa ovarica e dolori addominali aspecifici.

Caso clinico. ID, un paziente maschio di 15 anni, ha sviluppato nel giugno 2002 una macroematuria intermittente. Nell'anamnesi il paziente riferiva un episodio di infezione delle alte vie aeree a maggio del 2002 antecedente al primo episodio di macroematuria, al quale erano seguiti altri 4 episodi di macroematuria "sine causa". La pressione arteriosa e la funzione renale erano normali. Gli esami di laboratorio hanno evidenziato un incremento dell'LDH (901 UI/L) con un test di Coombs diretto e indiretto negativi e assenza di schistociti nello striscio di sangue periferico.

L'ecografia renale mostrava reni normali, mentre l'urografia endovenosa evidenziava un'immagine di *minus* al terzo medio dell'uretere destro, per cui venivano eseguite una cistografia con pielografia retrograda entrambe risultate negative. Per la presenza di un episodio di macroematuria postinfettiva all'anamnesi, veniva eseguita una biopsia renale che evidenziava un rene normale.

L'ecografia renale e l'eco color Doppler hanno orientato quindi la diagnosi verso una NS. La angio-TAC dei grossi vasi addominali ha confermato la compressione della vena renale di sinistra da parte del tronco dell'arteria mesenterica superiore.

Conclusioni. La NS può non essere diagnosticata con le normali indagini di routine: le tecniche endoscopiche e radiologiche possono rivelare alcuni segni della presenza di questa sindrome, mentre l'eco color Doppler può essere considerato l'indagine di primo livello non invasiva della diagnostica della NS. Secondo alcuni studi, la sensibilità e la specificità di questa metodica applicata alla diagnosi di NS è pari al 78% e al 94% rispettivamente. Il miglior trattamento disponibile per questa sindrome è ancora dibattuto.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Loreto Gesualdo

Direttore Cattedra di Nefrologia

Struttura Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto

Università di Foggia Policlinico

Viale Pinto, 1

71100 Foggia

e-mail: l.gesualdo@unifg.it

Bibliografia

- Chen YM, Wang IK, Ng KK, et al. Nutcracker syndrome: an overlooked cause of hematuria. *Chang Gung Med J* 2002; 25: 700-5.
- Hanna HE, Santella RN, Zawada ET Jr, Masterson TE. Nutcracker syndrome: an under diagnosed cause for hematuria? *S D J Med.* 1997; 50: 429-36.
- Russo D, Minutolo R, Iaccarino V, et al. Gross hematuria of uncommon origin: the nutcracker syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: E3.
- Shaper KR, Jackson JE, Williams G. The nutcracker syndrome: an uncommon cause of haematuria. *Br J Urol* 1994; 74: 144-6.
- Stassen CM, Weil EH, Janevski BK. Left renal vein compression syndrome ("nutcracker phenomenon"). *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1989; 150: 708-10.

6. Weiner SN, Bernstein RG, Morehouse H, Golden RA. Hematuria secondary to left peripelvic and gonadal vein varices. *Urology* 1983; 22: 81-4.
7. Little AF, Lavoipierre AM. Unusual clinical manifestations of the Nutcracker Syndrome. *Australas Radiol* 2002; 46: 197-200.
8. Ekim M, Bakkaloglu SA, Tumer N, et al. Orthostatic proteinuria as a result of venous compression (nutcracker phenomenon) a hypothesis testable with modern imaging techniques. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 826-7.
9. Faizan MK, Finn LS, Paladin AM, et al. A 14-year-old girl with recumbent proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 379-81.
10. Lee SJ, You ES, Lee JE, et al. Left renal vein entrapment syndrome in two girls with orthostatic proteinuria. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 218-20.
11. Park SJ, Lim JW, Cho BS, et al. Nutcracker syndrome in children with orthostatic proteinuria: diagnosis on the basis of Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 39-45.
12. Ali-El-Dein B, Osman Y, Shehab El-Din AB, et al. Anterior and posterior nutcracker syndrome: a report on 11 cases. *Transplant Proc* 2003; 35: 851-3.
13. Hohenfellner M, Steinbach F, Schultz-Lampel D, et al. The nutcracker syndrome: new aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol* 1991; 146: 685-8.
14. Andrienne R, Limet R, Waltregny D, de Leval J. Hematuria caused by nutcracker syndrome: peroperative confirmation of its presence. *Prog Urol* 2002; 12: 1323-6.
15. Takemura T, Iwasa H, Yamamoto S, et al. Clinical and radiological features in four adolescents with nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1002-5.
16. Igari H. Diagnosis of nutcracker syndrome of the left renal vein: value of the corticomedullary phase of helical CT. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2001; 61: 292-7.
17. Kaneko K, Kiya K, Nishimura K, Shimizu T, Yamashiro Y. Nutcracker phenomenon demonstrated by three-dimensional computed tomography. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 745-7.
18. Kaneko K, Ohtomo Y, Yamashiro Y, Obinata K, Kurokawa S, Aizawa S. Magnetic resonance angiography in nutcracker phenomenon. *Clin Nephrol* 1999; 51: 259-60.
19. Stavros AT, Sickler KJ, Menter RR. Color duplex sonography of the nutcracker syndrome (aortomesenteric left renal vein compression). *J Ultrasound Med* 1994; 13: 569-74.
20. Takebayashi S, Ueki T, Ikeda N et al. Diagnosis of the nutcracker syndrome with color Doppler sonography: correlation with flow patterns on retrograde left renal venography. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 39-43.
21. Dever DP, Ginsburg ME, Millet DJ, Feinsten MJ, Cockett AT. Nutcracker phenomenon. *Urology* 1986; 27: 540-2.
22. Park YB, Lim SH, Ahn JH, et al. Nutcracker syndrome: intravascular stenting approach. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 99-101.
23. Shokeir AA, el-Diasty TA, Ghoneim MA. The nutcracker syndrome: new methods of diagnosis and treatment. *Br J Urol* 1994; 74: 139-43.
24. Hohenfellner M, D'Elia G, Hampel C, Dahms S, Thuroff JW. Transposition of the left renal vein for treatment of the nutcracker phenomenon: long-term follow-up. *Urology* 2002; 59: 354-7.
25. Thompson PN, Darling RC 3rd, Chang BB, Shah DM, Leather RP. A case of nutcracker syndrome: treatment by meso-aortic transposition. *J Vasc Surg* 1992; 16: 663-5.
26. Stewart BH, Reiman G. Left renal venous hypertension "nutcracker" syndrome. Managed by direct renocaval reimplantation. *Urology* 1982; 20: 365-9.
27. Chuang CK, Chu SH, Lai PC. The nutcracker syndrome managed by autotransplantation. *J Urol* 1997; 157: 1833-4.
28. Barnes RW, Fleisher HL 3rd, Redman JF, Smith JW, Harshfield DL, Ferris EJ. Meso-aortic compression of the left renal vein (the so-called nutcracker syndrome): repair by a new stenting procedure. *J Vasc Surg* 1988; 8: 415-21.
29. Segawa N, Azuma H, Iwamoto Y, et al. Expandable metallic stent placement for nutcracker phenomenon. *Urology* 1999; 53: 631-3.
30. Kim SH, Cho SW, Kim HD, Chung JW, Park JH, Han MC. Nutcracker syndrome: diagnosis with Doppler US. *Radiology* 1996; 198: 93-7.