

Variante "no clásica" o "atípica" del síndrome de Stauffer en paciente con carcinoma renal de células claras: reporte de caso

Gómez-Quesada, Yalinne; Vargas-Rubio, Rómulo D.; Suárez-Quintero, Yanette; Ovalle-Hernández, Alan F.

Yalinne Gómez-Quesada

Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia
Universidad Javeriana, Colombia

Rómulo D. Vargas-Rubio

Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia
Universidad Javeriana, Colombia

Yanette Suárez-Quintero

Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia
Universidad Javeriana, Colombia

Alan F. Ovalle-Hernández

afovalle@javeriana.edu.co
Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia
Universidad Javeriana, Colombia

Hepatología

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia
ISSN: 2711-2330
ISSN-e: 2711-2322
Periodicidad: Semestral
vol. 2, núm. 2, 2021
editor@revistahepatologia.com

Recepción: 18 Febrero 2021

Aprobación: 11 Junio 2021

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7743992009/>

DOI: <https://doi.org/10.52784/27112330.143>

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: La manifestación paraneoplásica conocida como síndrome de Stauffer tiene una presentación atípica, caracterizada por ictericia y colestasis intrahepática. Presentamos el caso de un paciente de 53 años de edad, con antecedente de una masa renal derecha en plan de resección quirúrgica programada, con cuadro de evolución de dolor abdominal en hipocondrio derecho e ictericia. A su ingreso se documentó hepatoesplenomegalia, elevación de bilirrubinas a expensas de la directa, y de fosfatasa alcalina junto con elevación de transaminasas. Se descartaron causas obstructivas a nivel de vía biliar intra y extrahepática. No se documentaron metástasis o lesiones focales a nivel de parénquima, ni lesiones de etiología vascular que explicaran el cuadro. También se descartó hepatitis B, C e infección por VIH, por lo cual se consideró un probable síndrome de Stauffer. Fue llevado a nefrectomía intrahospitalaria, con posterior diagnóstico patológico compatible con carcinoma de células claras. Luego del procedimiento se normalizó la bioquímica hepática y se corrigió la ictericia. Es importante reconocer que la afectación hepática en el contexto de neoplasias, no es solo atribuida a metástasis a distancia, sino también a la existencia de síndromes paraneoplásicos como condicionantes.

Palabras clave: síndrome de Stauffer, síndromes paraneoplásicos, carcinoma de células renales, ictericia, colestasis, transaminasas, fosfatasa alcalina.

Abstract: The paraneoplastic manifestation known as Stauffer syndrome has an atypical presentation, characterized by jaundice and intrahepatic cholestasis. We present the case of a 53-year-old patient, with a history of a right renal mass with a planned surgical resection, who developed abdominal pain in the right upper quadrant and jaundice. Upon admission, hepatosplenomegaly, elevated bilirubin, at the expense of direct bilirubin, alkaline phosphatase and elevated transaminases were documented. Intra- and extrahepatic bile ducts obstruction were ruled out. There were no documented metastases or focal lesions at the level of the parenchyma, or lesions of vascular etiology that could explain the condition. Hepatitis B, C and HIV infection were also ruled out, and a probable Stauffer syndrome was considered. In-hospital nephrectomy was performed, with subsequent pathology compatible with clear cell carcinoma. After the procedure, liver biochemistry was normalized and jaundice was corrected. It is important to recognize that liver involvement in the context of neoplasms is not only attributed

to distant metastases but to the existence of paraneoplastic syndromes as determining factors.

Keywords: Stauffer syndrome, paraneoplastic syndrome, renal cell carcinoma, jaundice, cholestasis, transaminases, alkaline phosphatase.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stauffer lleva su nombre por el gastroenterólogo estadounidense llamado Herbert Maurice Stauffer [1], quien describe en 1961 los primeros 5 casos de pacientes con carcinoma renal de células claras con disfunción hepática, caracterizado por ausencia de metástasis hepáticas, hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia, elevación de fosfatasa alcalina y prolongación de tiempos de coagulación, con reversibilidad de los cambios una vez se realiza manejo quirúrgico de la neoplasia [1-3]. Si bien la descripción inicial se caracteriza por ausencia de ictericia, una variante descrita como “no clásica” o “atípica”, caracterizada por ictericia, ha sido más recientemente reportada [4-7]. La neoplasia más frecuentemente relacionada es el carcinoma renal de células claras, con una incidencia del 3% al 6% en estos pacientes [8]; sin embargo, también ha sido asociado a cáncer de próstata como segundo en frecuencia, al igual que con sarcoma de tejidos blandos y neoplasias hematológicas como linfoma de Hodgkin de células T [9-12]. Al revisar la literatura local, no se describen casos como el que presentamos a continuación, el cual hace parte de la variante “atípica” o “no clásica” del síndrome de Stauffer, no obstante, no es claro si esta variante posee una fisiopatología subyacente diferente, y por tanto, diferencias en el pronóstico a considerar.

CASO CLÍNICO

Hombre de 53 años con historia de dolor abdominal en hipocondrio derecho de 1 mes de evolución, asociado a ictericia y coluria sin acolia 15 días antes de su ingreso. Tenía antecedente de masa renal derecha en plan de resección quirúrgica, y tabaquismo pesado previo, sin consumo crónico de alcohol. Refería uso crónico de morfina para manejo del dolor y manifestó ingesta ocasional de una planta llamada “boldo” (*Peumus boldus*) con intención de pérdida de peso por no más de 4 días, no obstante, esto fue posterior al inicio de la ictericia y cuadro referido.

A su ingreso el paciente se encontró afebril, icterico, con hepatoesplenomegalia. Los exámenes iniciales documentaron patrón colestásico, con elevación de fosfatasa alcalina e hiperbilirrubinemia a expensas de la directa, asociado a elevación moderada de transaminasas y prolongación de tiempo de protrombina (TP). Se realizó ecografía hepatobiliar que no documentó signos de colecistitis aguda, solo colelitiasis sin dilatación de vía biliar intra o extrahepática. La colangiorrsonancia no evidenció coledocolitiasis ni dilatación de vía biliar (**figura 1**). En búsqueda de metástasis o compromiso vascular, se realizó tomografía de abdomen contrastada que reveló hepatoesplenomegalia, y en la región interpolar lateral del riñón derecho se identificó masa que alcanzó una dimensión de 33 mm (**figura 2**). Un Doppler de vasos portales descartó trombosis de la vena porta y de supra hepáticas, sin embargo, presentó aumento del calibre de la porta como único signo de hipertensión portal. Adicionalmente, el perfil para virus hepatotropos e infección por VIH fue negativo. Luego de descartar las causas más probables que explicaran el cuadro clínico presentado, se consideró diagnóstico etiológico de un síndrome de Stauffer, y se indicó la realización de nefrectomía radical derecha intrahospitalaria, la cual fue llevada a cabo sin complicaciones (**figura 3**). El paciente presentó una mejoría de las pruebas de bioquímica hepática días antes de la intervención quirúrgica, pero sin llegar a la normalidad, con resolución completa de la elevación de las transaminasas 2 meses luego del postoperatorio, y leve

persistencia de la hiperbilirrubinemia, pero sin ictericia clínica. La patología confirmó un carcinoma renal de células claras Fuhrman 2, WHO/ISUP grado 2, con compromiso limitado al riñón.

Los diagnósticos diferenciales para considerar en este paciente eran, por un lado, la trombosis venosa de la porta y el síndrome de Budd-Chiari, descartados con Doppler portal y TAC de abdomen. Adicionalmente, no presentaba ascitis que es ampliamente descrita en el cuadro agudo. Finalmente, se descartó toxicidad hepática en relación con la sustancia herbal (**boldo**), ya que refirió haberla consumido una vez ya presentaba los síntomas, además, la hepatoesplenomegalia no está explicada por la misma. No se descartó sobreposición de ambas entidades en este paciente, puesto que como se muestra en las **figuras 4y 5**, la normalización de los parámetros se dio lentamente antes del procedimiento quirúrgico, quizás presumiendo un factor adicional subyacente.



FIGURA 1.

Imagen de colangiorrsonancia, donde no se evidencia coledocolitiasis ni dilatación de vía biliar.

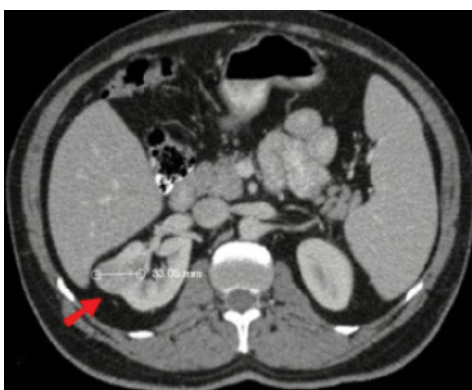


FIGURA 2.

Imagen de TAC de abdomen contrastado, que evidencia masa en riñón derecho de 33 mm.



FIGURA 3.
Nefrectomía radical.

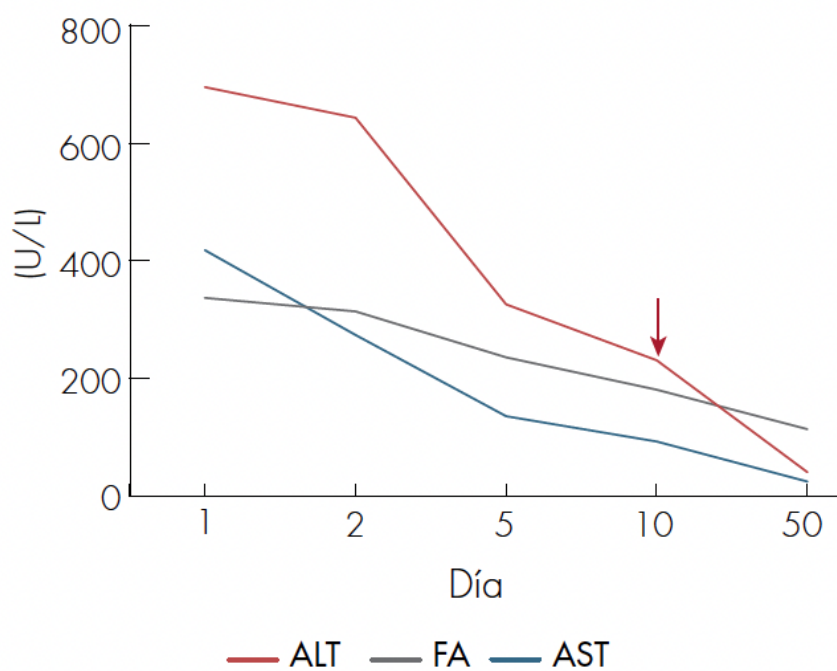


FIGURA 4.
Niveles de ALT (alanino amino-transferasa), AST (aspartato aminotransferasa) y FA (fosfatasa alcalina). La flecha indica el momento de la cirugía.

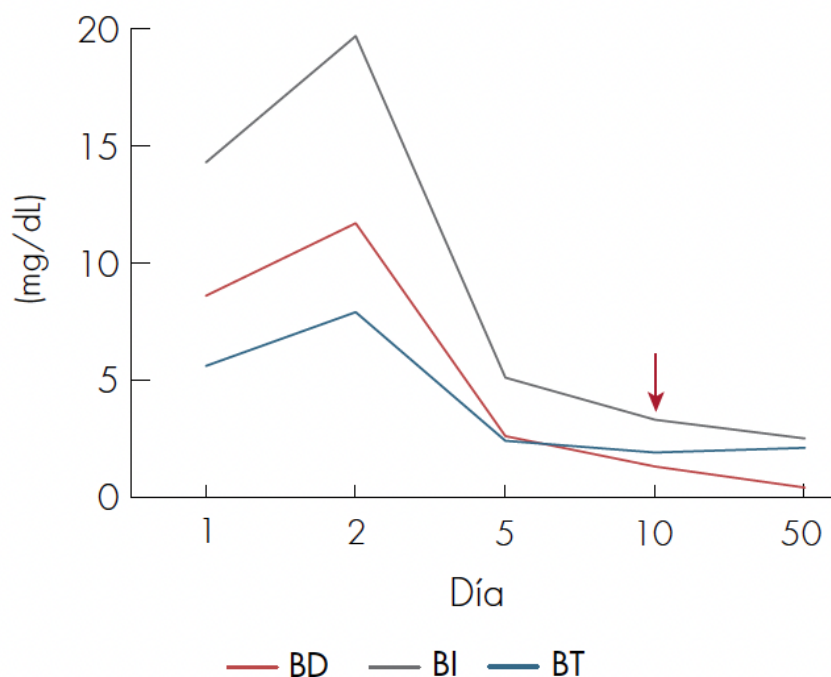


FIGURA 5.
Niveles de BT (bilirrubina total), BD (bilirrubina directa) y BI (bilirrubina indirecta). La flecha indica el momento de la cirugía.

DISCUSIÓN

El síndrome de Stauffer es una entidad rara, descrita en reportes y series de casos, con una incidencia real desconocida [10]. Su fisiopatología no es del todo clara; entre las hipótesis planteadas, se encuentra la liberación de sustancias humores y enzimas lisosomales desde el tumor, que condicionan daño directo hepático. La hipervascularidad hepática asociada, depósito amiloide e inflamación periportal descritas en biopsias hepáticas de pacientes con el síndrome, apoyan la teoría de un fenómeno autoinmune que genera una reacción cruzada con proteínas intrahepáticas, ocasionando la disfunción [13]. Niveles altos de IL-6 se han visto correlacionados con la elevación de la fosfatasa alcalina en cierto grupo de pacientes [14,15], entre otras citoquinas que posiblemente pueden generar una inhibición de genes involucrados en el transporte biliar, explicando la colestasis [16].

La elevación de la fosfatasa alcalina es el hallazgo bioquímico más común descrito hasta en el 90% de los casos, y la elevación de transaminasas e hiperbilirrubinemia en 21% y 15% de los casos, respectivamente [14]. La presentación típica se caracteriza por aumento de las enzimas hepáticas, sin ictericia, y con frecuencia trombocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y prolongación de los tiempos de coagulación. En cambio, en la presentación atípica, se describe hiperbilirrubinemia, ictericia y prurito. Pocos casos describen trombocitosis, y la hepatoesplenomegalia, aunque es más frecuente en el cuadro típico, se describe en ambos [10]. En el caso de nuestro paciente las características son de una variante atípica o no clásica.

Sin embargo, durante el abordaje diagnóstico se tuvo la incertidumbre respecto al posible componente de hepatotoxicidad asociado a la sustancia herbal “boldo” (*Peumus boldus*), que si bien se ingirió por pocos días y los síntomas ya habían iniciado cuando el paciente se expuso, esta noxa pudiese haber facilitado o empeorado la

bioquímica hepática inicial, que explicaría su descenso previo a la intervención quirúrgica, sin normalización completa, lográndose meses después posterior a la nefrectomía.

A nivel de biopsia, no hay hallazgos histopatológicos específicos a nivel hepático, sin embargo, se describe infiltración no específica por neutrófilos, linfocitos y monocitos, y ocasional dilatación sinusoidal [6], por lo cual, no es útil para diferenciar hepatotoxicidad, ya que es otra entidad en la que se pueden apreciar hallazgos similares (hepatitis, necrosis, rara vez fibrosis y proliferación ductal con colestasis) [17]. Esto nos habla de la importancia de lograr un mejor entendimiento de la fisiopatología del síndrome de Stauffer, y con ello buscar marcadores que permitan que el síndrome deje de ser un diagnóstico de exclusión.

REFERENCIAS

1. Stauffer MH. Nephrogenic hepatomegaly. *Gastroenterology* 1961;40:694.
2. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2002;4:163-170.
3. Souadjian JV, Susset J, Longpré B, Lebel E, Marcoux AJ, Côté R. [Stauffer's syndrome: reversible hepatic dysfunction in a patient with hypernephroma]. *Can Med Assoc J* 1971;105:394-396.
4. Giannakos G, Papanicolaou X, Trafalis D, Michaelidis I, Margaritis G, Christofilakis C. Stauffer's syndrome variant associated with renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2005;12:757-759. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2005.01149.x>.
5. Tomadoni A, García C, Márquez M, Ayala JC, Prado F. Stauffer's syndrome with jaundice, a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma: a case report. *Arch Esp Urol* 2010;63:154-156.
6. Sharma N, Darr U, Darr A, Sood G. Stauffer syndrome: A comprehensive review of the icteric variant of the syndrome. *Cureus* 2019;11:e6032. <https://doi.org/10.7759/cureus.6032>.
7. Ateş İ, Kaplan M, Yılmaz N. A Stauffer's syndrome variant associated with renal cell carcinoma and thrombocytopenia. *Afr J Urol* 2015;21:217-219. <https://doi.org/10.1016/j.afju.2015.05.005>.
8. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Kofteridis DP. Unusual causes of intrahepatic cholestatic liver disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1879-1882. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i12.1879>.
9. Karakolios A, Kasapis C, Kallinikidis T, Kalpidis P, Grigoriadis N. Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation of prostate adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:480-483. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(03\)00227-1](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(03)00227-1).
10. Fontes-Sousa M, Magalhães H, da Silva FC, Maurício MJ. Stauffer's syndrome: A comprehensive review and proposed updated diagnostic criteria. *Urol Oncol* 2018;36:321-326. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.01.019>.
11. Bardia A, Thompson CA, Podratz KC, Okuno SH. Bizarre big belly ball: intraabdominal abscess mimicking stauffer syndrome secondary to uterine leiomyosarcoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:134-136.
12. Yalçın S, Kars A, Sökmensüer C, Atahan L. Extrahepatic Hodgkin's disease with intrahepatic cholestasis: report of two cases. *Oncology* 1999;57:83-85. <https://doi.org/10.1159/000012005>.
13. Sharara AI, Panella TJ, Fitz JG. Paraneoplastic hepatopathy associated with soft tissue sarcoma. *Gastroenterology* 1992;103:330-332. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91131-m](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91131-m).
14. Jangouk P, Hashash JG. An unusual cause of painless jaundice. Renal cell carcinoma (Stauffer syndrome). *Gastroenterology* 2014;146:913, 1138. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.038>.
15. Bhango MS, Cheng B, Botta GP, Thorson P, Kosty MP. Reversible intrahepatic cholestasis in metastatic prostate cancer: An uncommon paraneoplastic syndrome. *Mol Clin Oncol* 2018;8:609-612. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1564>.
16. Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, Menetrier-Caux C, Schemann S, Négrier S, et al. Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1997;72:424-430.

17. Álvarez-Umaña SV, Soto-Cerdas JV, Quirós-Quirós VD, González-Sáenz M. Hepatotoxicidad por sustancias de origen botánico. Med Leg Costa Rica 2016;33:85-95.