

Revista Cubana de Urología

PRESENTACIÓN DE CASO

Urología General

Síndrome de Stauffer en paciente con adenocarcinoma renal

Stauffer's syndrome in a patient with renal adenocarcinoma

Tomás Lázaro Rodríguez Collar, Mirel Pérez Pérez, René Santiago Borges Sandrino, Dariel Romero Calderón

Hospital Militar "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Stauffer es una manifestación paraneoplásica que consiste en una disfunción hepática no metastásica, presente en diversas enfermedades malignas dentro de las que se incluye el adenocarcinoma renal. **Objetivo:** presentar las particularidades clínicas y terapéuticas de un paciente con síndrome de Stauffer y adenocarcinoma renal. **Presentación del caso:** paciente masculino de 71 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, que consultó por febrícula, astenia y pérdida de peso. En el examen físico se encontró ligera hepatomegalia. Los exámenes de la serie hemática mostraron elevación de las cifras de las transaminasas, bilirrubina directa, fosfatasa alcalina y gamma- glutamil transpeptidasa. Además hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de protrombina y eritrosedimentación acelerada. El ultrasonido abdominal y la tomografía axial computarizada demostraron la presencia de un tumor renal derecho con características de malignidad. Se le realizó la nefrectomía total transperitoneal. En el transoperatorio se produjo sangramiento profuso que precisó de transfusiones de hemoderivados. La semana siguiente a la intervención descendieron ligeramente los parámetros de la función hepática pero, a los tres meses de operado volvieron a elevarse, en correspondencia con la aparición de metástasis hepáticas, pulmonares y en linfonodos abdominales. Inicialmente comenzó con tratamiento de interferón 2 alfa recombinante, pero al detectarse las metástasis se sustituyó por Avastín[®] según protocolo oncológico. **Conclusiones:** se debe sospechar la existencia de adenocarcinoma renal cuando se presenta el síndrome de Stauffer, así como prever el mal pronóstico del paciente, si luego de la nefrectomía, no se normalizan los marcadores de la función hepática.

Palabras clave: riñón; neoplasia maligna; síndrome paraneoplásico; síndrome de Stauffer.

Introduction: Stauffer's syndrome is a paraneoplastic manifestation consisting in non- metastatic hepatic failure which is present in different malignant diseases including renal adenocarcinoma. **Objective:** To present the clinical and therapeutic particularities of a patient with Stauffer's syndrome and renal adenocarcinoma. **Case presentation:** A 71 year- old male patient with history of arterial hypertension that came to the doctor with febricula, asthenia and loss of weight. On physical examination there was slight hepatomegaly. Haematic test showed elevated transaminases, direct bilirrubine, alkaline phosphatase and gamma- glutamil transpeptidase. Besides that, hipoalbuminemia, prolongation of protrombine time and accelerated erythro sedimentation were confirmed. Abdominal ultrasound and computed tomography showed the presence of a right renal tumor with malignant characteristics. Total transperitoneal nephrectomy was performed. During the transoperatory period there was profuse bleeding that required haemoderivative transfusions. A week after the operation, the levels of hepatic function were slightly lower, but three month after the operation these levels elevated again, corresponding with the appearance of hepatic, lung and abdominal lymph nodes metastasis. First received treatment with alpha 2 recombinant interferon, but when metastatic lesions were detected, the patient has palliative treatment with Avastín[®], according to oncologic protocol. **Conclusions:** When a patient has Stauffer's syndrome, the presence of renal adenocarcinoma must be suspected, as well as foresee the bad prognosis of the patient if after nephrectomy the indexes of hepatic function do not return to normal levels.

Keywords: Kidney; malignant neoplasia; paraneoplastic syndrome; Stauffer's syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stauffer (SS), descrito en 1961,¹ es un síndrome paraneoplásico que se caracteriza por disfunción hepática no metastásica, presente del 3 al 20 % de los pacientes con adenocarcinoma renal.² También se ha descrito en otras neoplasias malignas como: linfoma, leucemia linfocítica crónica, cáncer medular del tiroides, leiomiomasarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, sarcoma renal y schwannoma maligno, así como en entidades benignas como el quiste renal hemorrágico y la pielonefritis xantogranulomatosa.³

Se trata de una colestasis intrahepática que además de manifestarse clínicamente con fiebre, astenia, pérdida de peso, ictericia y hepato- esplenomegalia, presenta elevación de

la fosfatasa alcalina, gamma- glutamil transpeptidasa, bilirrubina, transaminasas, prolongación del tiempo de protrombina, hipoalbuminemia y eritrosedimentación acelerada, parámetros que se normalizan, en la mayoría de los casos, una vez que se controla la entidad que lo desencadena; cuando ocurre lo contrario constituye un signo de mal pronóstico.³

El objetivo de este trabajo es presentar un nuevo caso de SS en un paciente con adenocarcinoma renal, así como las particularidades clínicas y terapéuticas del mismo.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 71 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, que asistió a la consulta de Medicina Interna por

presentar astenia, febrícula vespertina y pérdida de unas 20 libras de peso en los últimos 3 meses, por lo que fue ingresado en la sala para mejor estudio.

En el examen físico, además de constatarse la disminución del peso corporal, se detectó ligera hepatomegalia no dolorosa y de bordes romos.

Se le realizaron varios exámenes complementarios del laboratorio clínico ([tabla 1](#)), cuyos resultados, al conjugarlos con los síntomas y signos que presentaba, hicieron pensar en el SS, y se dirigieron las exploraciones sucesivas en busca de entidades neoplásicas.

la cara posterior del polo superior del riñón derecho, con signos de necrosis central. No litiasis ni ectasia. No adenopatías intrabdominales. Riñón izquierdo normal. Vejiga llena de paredes finas y regulares, no litiasis. Próstata homogénea de contornos regulares y 38 cc de volumen.

Ante este hallazgo ecográfico se indicó la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal contrastada, en la cual se visualizó una imagen hipodensa, con signos de necrosis central, localizada en la cara posterior del polo superior del riñón derecho y en íntimo contacto

Tabla 1. Resultados de exámenes del laboratorio positivos indicados al ingreso.

| Exámenes | Resultados |
|-----------------------|------------------|
| TGO | 58 U/L |
| TGP | 44 U/L |
| FAL | 600 U/L |
| GGT | 230 U/L |
| Albúmina | 30 g/L |
| Bilirrubina directa | 9,08 μ mol/L |
| Eritrosedimentación | 110 mm/h |
| Tiempo de protrombina | C: 12" |
| | P: 23" |

Leyenda: TGO: Transaminasa glutámico- oxalacética, TGP: Transaminasa glutámico- pirúvica, FAL: Fosfatasa alcalina, GGT: Gamma- glutamil transpeptidasa.

La radiografía antero posterior del tórax no presentaba alteraciones pleuro- pulmonares, y el área cardíaca era de forma y tamaño normales. En el ultrasonido abdominal se reportó ligera hepatomegalia, páncreas y bazo normales. Imagen compleja y heterogénea de unos 9 x 8 cm de diámetro, localizada a nivel de

con el hígado, que realizó tras la administración del contraste endovenoso. El riñón izquierdo era normal. No se describieron adenomegalias intrabdominales ([figura 1](#)).

Con los resultados del laboratorio, del ultrasonido y la TAC abdominales, se discutió el

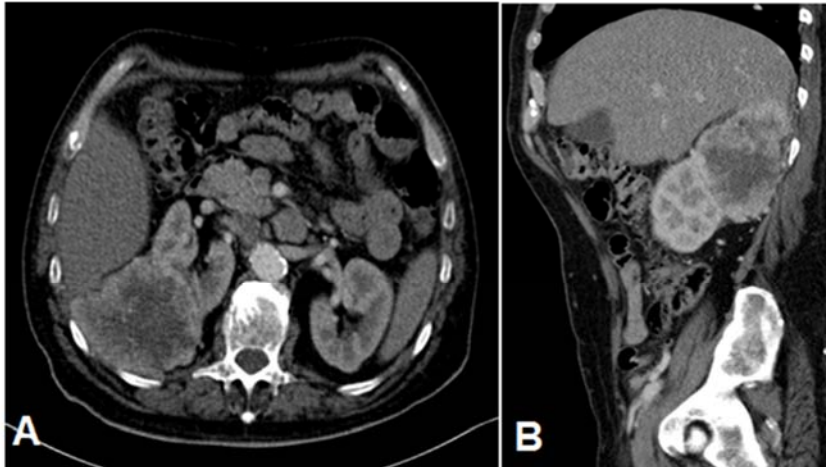


Figura 1. Vista transversal (A) y lateral (B) de la TAC abdominal, donde se aprecia la lesión tumoral hacia la cara posterior del polo superior del riñón derecho.

caso con el colectivo médico del servicio de Urología. Se concluyó como un caso de SS como manifestación paraneoplásica de un tumor renal maligno. Se decidió llevar al paciente al salón de operaciones para realizarle la nefrectomía total. Para evitar el sangramiento excesivo, dado el tamaño del tumor, se coordinó la embolización percutánea transfemoral de la unidad renal afectada, previo al acto quirúrgico, en otro centro hospitalario la cual se realizó satisfactoriamente.

Luego de 48 horas de la embolización se procedió a la nefrectomía total derecha vía anterior transperitoneal ([figura 2](#)).

En el transoperatorio se produjo sangramiento profuso dada la abundante circulación colateral que presentaba el tumor por lo que, en un primer momento, se restauró la volemia con la administración de cristaloides y coloides. Luego se suministró concentrado de glóbulos rojos para mejorar el transporte de

oxígeno, y plasma fresco congelado para aportar factores de la coagulación. Con estas medidas se logró mantener la estabilidad hemodinámica. El paciente fue trasladado a la sala de cuidados intensivos posquirúrgicos. El informe histopatológico de la pieza quirúrgica fue: adenocarcinoma renal de células claras sin infiltración

de la grasa perirrenal ni permeación vascular ni linfática.

El drenaje del lecho quirúrgico estuvo productivo durante los siguientes 7 días del posoperatorio momento en que, con el tratamiento específico, se normalizó el tiempo de protrombina.



Figura 2. Imagen de la pieza quirúrgica, ya fijada en formaldehído, donde se aprecia el tumor renal derecho con signos de necrosis central.

A la semana de la intervención se le repitieron los exámenes complementarios, los cuales mostraron solo ligera mejoría con respecto a los preoperatorios ([tabla 2](#)).

y del tiempo de protrombina, tal y como se aprecia en la [tabla 3](#).

Se le realizaron estudios imaginológicos

Tabla 2. Resultados de los exámenes del laboratorio la semana posterior a la intervención quirúrgica.

| Exámenes | Resultados |
|-----------------------|------------------|
| TGO | 35 U/L |
| TGP | 15 U/L |
| FAL | 339 U/L |
| GGT | 114 U/L |
| Albúmina | 27 g/L |
| Bilirrubina directa | 7,89 μ mol/L |
| Eritrosedimentación | 90 mm/h |
| Tiempo de protrombina | C: 12" |
| | P: 17" |

El paciente fue egresado a los 10 días del posoperatorio, asintomático y con aceptable estado general.

Luego de 5 días de alta hospitalaria y tras un intenso acceso de tos, presentó eventración a través del tercio superior de la herida quirúrgica, por lo que fue re-operado para nuevo cierre de la pared abdominal.

Durante los 3 meses posteriores a la primera intervención presentó buen estado general, se mantuvo asintomático y ganó 8 libras de peso corporal. Al mes de la intervención fue evaluado en consulta de Oncología y se le indicó tratamiento con interferón 2 alfa recombinante según esquema habitual para esta entidad. Sin embargo, los exámenes del laboratorio clínico mostraron empeoramiento progresivo de los parámetros de la función hepática, con excepción de los valores de la bilirrubina directa

evolutivos. En el ultrasonido abdominal se reportó la presencia de una lesión tumoral de 63 x 59 mm en el lóbulo derecho del hígado. La TAC tóraco- abdominal contrastada informó una lesión tumoral en el lóbulo hepático derecho de 83 x 64 x 60 mm, que realizó con el contraste. Además se reportaron adenopatías mesentéricas y peri- hepáticas, de entre 1 y 1,5 cm de diámetro, así como lesiones nodulares en ambas bases pulmonares, todas de aspecto metastásico.

Ante estos hallazgos, se estaba en presencia de un caso de adenocarcinoma renal metastásico, y se decidió remitir nuevamente al paciente a la consulta de Oncología donde se acordó, por el equipo multidisciplinario, aplicarle tratamiento paliativo con el anticuerpo monoclonal Avastín® (Bevacizumab) a la dosis y frecuencia que

Tabla 3. Resultados de los exámenes del laboratorio a los tres meses de la nefrectomía derecha.

| Exámenes | Resultados |
|-----------------------|------------------|
| TGO | 40 U/L |
| TGP | 40 U/L |
| FAL | 501 U/L |
| GGT | 185 U/L |
| Albúmina | 36 g/L |
| Bilirrubina directa | 4,78 μ mol/L |
| Eritrosedimentación | 88 mm/h |
| Tiempo de protrombina | C: 12" |
| | P: 14" |

establece el protocolo oncológico, para este tipo de pacientes.

DISCUSIÓN

El SS fue descrito por primera vez en 1961, en un paciente con hepato- esplenomegalia de supuesto origen nefrogénico.¹

Se trata de una manifestación paraneoplásica presente entre el 3 y el 20 % de los pacientes con carcinoma renal,^{2,4,5} aunque también se le ha encontrado en pacientes afectados de: linfomas, leucemia linfocítica crónica, cáncer medular del tiroides, leiomiomas, sarcoma renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, y schwannoma maligno. Además se le ha reportado acompañando a entidades benignas como el quiste renal simple hemorrágico, y a formas pseudotumorales de la pielonefritis xantogranulomatosa.^{3,6,7}

Aunque la patogenia del SS no está esclarecida del todo, se piensa que el tumor secreta hepatotoxinas o enzimas lisosomales que estimulan a catepsinas o a fosfatasa, las cuales

conducen al daño hepatocelular. Otra hipótesis plantea que el deterioro hepático, causado por las enzimas antes mencionadas, activa las células T del sistema inmune y la producción de anticuerpos contra los antígenos hepáticos. Finalmente se especula que en estos pacientes existe producción de citocinas (IL- 6), existiendo una relación directa entre sus niveles y los de la fosfatasa alcalina y la gamma- glutamil transpeptidasa, además de que con el tratamiento de anticuerpos monoclonales anti-IL- 6, se ha logrado revertir a la normalidad, la mayoría de los parámetros de la función hepática alterados en el SS.^{3,8}

Se trata de una colestasis intrahepática que se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por fiebre, astenia, pérdida de peso y en ocasiones ictericia. Al examen físico es frecuente constatar hepatoesplenomegalia.^{3,9} El caso que se reporta en este artículo se puede considerar bastante representativo del SS, ya que tenía la mayoría de los síntomas y signos reportados en la literatura consultada; solo no presentó ictericia ni esplenomegalia.

Según los autores revisados, los principales hallazgos bioquímicos, que denotan la afectación de la función hepática en el SS, están representados por la elevación sanguínea de transaminasa glutámico-oxalacética, transaminasa glutámico-pirúvica, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa, bilirrubina a expensas de la fracción directa, prolongación del tiempo de protrombina, hipoalbuminemia y eritrosedimentación acelerada. El paciente de esta investigación presentaba elevados todos los parámetros antes citados, lo que coincide con la descripción típica del SS que se hace en los trabajos revisados sobre el tema.^{3,8,9}

Se plantea que entre el 60 y el 70 % de los casos de SS se normalizan, los indicadores séricos de la función hepática, luego de la nefrectomía,^{4,5} y que cuando esto ocurre la supervivencia en el primer año supera el 85 %.¹⁰ También se reconoce que cuando sucede lo contrario la supervivencia al año de la nefrectomía es solo del 26 %, y que en el 90 % de estos pacientes se demuestra enfermedad metastásica.⁸ Desafortunadamente, el paciente que se expone en este artículo no presentó normalización de los marcadores de la función hepática después de la nefrectomía, lo que desde un primer instante nos hizo sospechar que, como plantean los estudios consultados, el pronóstico del mismo no sería favorable apareciendo evolutivamente lesiones metastásicas en pulmones, linfonodos abdominales y en el propio hígado, en apenas tres meses del posoperatorio.

Es conocida la poca supervivencia de los pacientes con carcinoma renal metastásico; los no

tratados apenas llegan al año de vida y solo el 10 % alcanza vivir 5 años. La interleuquina- 2 y el interferón 2 alfa recombinante han sido los tratamientos fundamentales empleados, para los pacientes con carcinoma renal metastásico. Estos fármacos son citocinas no específicas que se piensa tienen acción antitumoral, por medio de la estimulación de la respuesta inmune antitumoral, la cual no es adecuada en estos pacientes. Sin embargo, el interferón 2 alfa recombinante no se usa como monoterapia por mucho tiempo. Se ha empleado la combinación de este con el anticuerpo monoclonal Avastín® (Bevacizumab) aunque de modo particularizado según el caso, ya que esta mezcla suele producir efectos tóxicos como fatiga, anorexia, hipertensión arterial y proteinuria.¹¹

Según los resultados de una investigación doble ciego fase III, con una muestra de 649 pacientes con carcinoma renal metastásico, se comparó el tiempo de supervivencia de un grupo tratado con interferón 2 alfa recombinante más placebo, con otro a base de interferón 2 alfa recombinante más Avastín®. En el primer grupo la supervivencia fue de sólo 5,4 meses por 10,2 en el segundo.¹²

En Cuba, *Ares Valdés*¹³ en su serie de 18 pacientes, informó que 13 casos fueron tratados mediante nefrectomía más interferón 2 alfa recombinante, y 5 solamente con monoterapia de interferón. La respuesta fue completa apenas en 4 pacientes, y en los otros 14, la enfermedad progresó a los pocos meses de tratamiento. La supervivencia de los pacientes al 1ro, 2do, 4to y 5to años fue del 56, 33, 28 y 22 % respectivamente. En nuestro país no existen aún reportes de grandes series sobre el empleo del Avastín®, en pacientes con carcinoma renal metastásico.

CONCLUSIONES

Se debe sospechar la existencia de adenocarcinoma renal cuando se presenta el síndrome de SS, así como prever el mal pronóstico del paciente, si luego de la nefrectomía, no se normalizan los marcadores de la función hepática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stauffer MH. Nephrogenic hepatoesplenomegaly. *Gastroenterology*. 1961;40:694.
2. Blas Reina A, García Vázquez RA, Arriaga Aguilar J, Avechucó Carrillo ZG, Vázquez Gálvez A, León Duarte IL, et al. Tumor renal cromóforo y miomatosis uterina en paciente monorrena. *Rev Mex Urol*. 2013 [citado 10 Feb 2017];73(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revistamexicanadeurologia.com/Revistas/2013/Espanol/Noviembre-Diciembre/07%20CC%20TUMOR%20RENAL%20CROMOFOGO.pdf>
3. Hinojosa Yanahuaya J, Mon- Mon C, Ortega Marcos O, Herrero Berrón JC, Ortiz Libreros M, Vigil Medina A. Síndrome de Stauffer y carcinoma de próstata, dos casos en pacientes de hemodiálisis crónica. *Nefrología*. 2013 [citado 10 Feb 2017];33(5):[aprox 2 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952013000600024
4. Campbell SC, Novick AC, Bukowski RM. Neoplasms of the upper urinary tract. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Craig CA, editors. *Campbell- Walsh Urology*. 9th ed. Chapter 47 [CD-ROM]. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
5. Flavin K, Vasdev N, Ahead J, Lane T, Hanbury D, Nathan P, et al. Perioperative considerations in metastatic renal cell carcinoma. *Rev Urol*. 2016 [cited 2017 Feb 10];18(3):[about 10 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5102929/>
6. Caballero Vázquez A, Hidalgo Rico MA, Fernández Sánchez A. Afectación metastásica pulmonar de sarcoma renal de células claras en paciente de 70 años. *Arch Bronconeumol*. 2014 [citado 10 Feb 2017];50(10):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/afectacion-metastasis-pulmonar-sarcoma-renal/articulo/S0300289613003360/>
7. Moreno Palacios J, Wingartz Plata H, Pardo Belasteguigoitia P, Moreno Aranda J. Síndrome de Stauffer en cáncer de células transicionales de vejiga. *Arch Esp Urol*. 2011 [citado 10 Feb 2017];64(9):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1810/181022519008.pdf>
8. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: The many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol*. 2002 [cited 2017 Feb 10];4(4):[about 8 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985675>
9. Ates I, Kaplan M, Yilmaz N. A Stauffer's syndrome variant associated with renal cell carcinoma and thrombocytopenia. *African J Urol*. 2015 [cited 2017 Feb 10];21:[about 3 p.]. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110570415000983>

10. González García FJ, Hontoria Briso- Montiano JM, Sánchez Chapado M. Tumores malignos del parénquima renal. En: Castiñeiras Fernández J. Libro del Residente de Urología. Madrid: Gráficas Marte, S.L.; 2007. P. 441.

11. Lane BR, Canter DJ, Rini BI, Uzzo RG. Cancer of the kidney. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer. Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia: Wolters Klumer Health; 2015. p. 879.

12. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa 2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized double - blind phase III trial. Lancet. 2007 [cited 2017 Feb 10];370:[about 9 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>

13. Ares Valdés Y. Sobrevida de los pacientes con carcinoma renal avanzado tratados con interferón. Arch Esp Urol. 2009 [citado 10 Feb 2017];62(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/urol/v62n1/03.pdf>

Recibido: 2017-03-11.

Aprobado: 2017-05-09.

Tomás Lázaro Rodríguez Collar. Hospital Militar "Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

Dirección electrónica: tomasrc@infomed.sld.cu