

# SÍNDROME DE STAUFFER O HIPERFOSFATASEMIA COMO SÍNDROME PARANEOPLÁSICO DEL HIPERNEFROMA

C. FERNÁNDEZ DELGADO\*, B. G. ROVAI\*\*, A. RAPADO ERRAZTI  
Y R. VELA NAVARRETE

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y UROLOGÍA. FUNDACIÓN JIMÉNEZ  
DÍAZ Y UNIVERSIDAD AUTÓNOMA. MADRID. \*SECCIÓN DE  
REUMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO  
DE SEVILLA. \*\*FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD  
NACIONAL DEL NORDESTE DE ARGENTINA.

Presentamos el caso de una mujer de 50 años que consulta por astenia progresiva, prurito de meses de evolución y elevación de enzimas hepáticas espacio-ocupantes. La ecografía abdominal reveló una tumoración renal derecha. La tomografía axial computarizada (TAC) confirmó el hallazgo, no encontrándose otras lesiones extrarrenales de diseminación tumoral. Las alteraciones bioquímicas habían desaparecido un mes más tarde de la extirpación del tumor. Revisamos la literatura sobre esta forma de presentación del tumor renal y el significado pronóstico del síndrome paraneoplásico.

*A female 50 years old patient was remitted with elevation of hepatic enzymes, essential pruritus and malaise. An abdominal ecography and a computed tomography show a tumor on the right kidney. After nephrectomy, there was remission of the clinical and biochemical abnormalities. We review the physiopathology of the paraneoplastic syndrome in renal cell carcinoma.*

**KEY WORDS:** Renal cell carcinoma, alkaline phosphatase, pruritus, gamma-glutamyl transpeptidase.

**PALABRAS CLAVE:** tumor renal, fosfatasa alcalina, prurito, gamma-glutamil transpeptidasa.

### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 50 años de edad, que acude a consulta por haberle encontrado 3 meses antes alteraciones bioquímicas enzimáticas de la función hepática, coincidiendo con una revisión ginecológica.

En los antecedentes personales destacaba haber sido diagnosticada de quiste ovárico, colon espástico y síndrome menopáusico actual. Hace un año presentó un episodio urticarial que fue estudiado sin encontrar patología, por lo que fue tratada con el diagnóstico de urticaria/angioedema crónico idiopático. En aquella época la analítica mostraba un hematocrito de 37,3% con una hemoglobina de 12,6 g/dl, volumen corpuscular medio 93  $\mu$ m. Eosinófilos: 2%. Gammaglutamil transpeptidasa (GGT): 28 U/l con una fosfatasa alcalina (FAL) total de 89 U/l.

Reinterrogada, refería desde 6 meses antes pérdida de peso progresivo con alteraciones del estado general y cansancio ves-

pertino sin fiebre. En el estudio actual, el hematocrito es del 30,3% con una hemoglobina de 9,9 g/dl, VCM 83  $\mu$ m y 1,3 de eosinófilos. GGT: 267 U/l y FAL: 223 U/l. En la exploración física se obtuvieron los siguientes datos: talla 163; peso: 58.500; tensión arterial 120/80; palpación abdominal negativa; no había alteraciones dérmicas ni ictericia u otros estigmas hepáticos.

Para completar su estudio se practicó una determinación de anticuerpos e *Echinococcus*, toxoplasma y *Yersinia* que fueron negativos. En la ecografía abdominal no se apreciaban alteraciones a nivel de hígado, vía biliar o vesícula, llamando la atención una formación sólida, de estructura ecográfica-inhomogénea y 75 mm de diámetro máximo en el polo superior del riñón derecho (fig. 1). Esta imagen se confirma en la tomografía axial computarizada abdominal, que sugiere una tumoración renal con necrosis central. La vena renal es permeable y no hay adenopatías retroperitoneales (fig. 2).

La enferma fue intervenida con el diagnóstico de carcinoma de células renales (CCR). Se realizó una nefrectomía derecha total. El informe macroscópico describe una neoformación bien delimitada de 8 x 7 x 6,5 cm y 350 g, localizada entre la parte media y el polo superior del riñón. Constituida por tejido amarillento con múltiples cavidades quísticas de tamaño



Fig. 1.



Fig. 2.

variable entre 0,2 y 1 cm de diámetro, de contenido hemático. Ni el uréter ni los vasos están afectados. La tumoración no infiltra la cápsula renal. En la grasa perirrenal no se aislaron ganglios. Diagnóstico anatomopatológico: carcinoma de células renales claras de grado nuclear I a III. Extremos de resección libres (estadio I de Robson, T2).

Clínicamente la enferma mejora subjetivamente y pasado un mes tras la inter-

Correspondencia: C. Fernández Delgado.  
Servicio de Medicina Interna.  
Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2.  
28040 Madrid.  
Correo electrónico: arapado@fd.es

Aceptado para su publicación el 2-III-2001.

vención refiere que no ha vuelto a presentar episodios de prurito y ha ganado peso y vitalidad. En la analítica, la hemoglobina sube a 11,5 g/dl con un hematocrito del 36% y VCM 89 um, mientras las enzimas hepáticas se han reducido a GGT 27 U/l y FAL 93 U/l; fracción isoenzimática 100% hepática.

## COMENTARIOS

El número de formas de FAL humana se caracteriza por su movilidad electroforética, termolabilidad, propiedades inmunológicas y enzimáticas. Las isoformas las podemos clasificar en: a) tejido-inespecíficas y se expresan en hígado, riñón y hueso; b) la isoforma intestinal y c) la isoforma placentaria. Los genes de la FAL intestinal y placentaria ocupan posiciones vecinas en el cromosoma 2, mientras que la isoenzima tisular inespecífica se localiza en el cromosoma 1<sup>1-3</sup>. La determinación de las isoenzimas tejido-inespecíficas puede realizarse por termolabilidad y electroforesis. Actualmente el método de mayor sensibilidad es mediante la utilización de autoanticuerpos monoclonales.

Ante la presencia de enzimas hepáticas anormales, sobre todo con una separación isoenzimática estrictamente hepática, el procedimiento más eficaz es la ecografía abdominal, ya que permite diagnosticar patología obstructiva al tiempo que una participación parenquimatosa, aunque en nuestro caso las enzimas eran específicas espacio-ocupantes. Ante la demostración ecográfica de una masa renal, el paso siguiente es la tomografía computarizada, que descarta la participación hepática, la evidencia de metástasis a nivel del abdomen o pelvis, la participación de la vena renal y, por supuesto, las características anatómicas de la masa renal, que eran sugestivas de una enfermedad maligna.

El CCR, con su tríada clásica de hematuria, dolor abdominal y masa palpable, sólo se aprecia en el 10% de los enfermos y nuestra paciente no presentaba ninguno de ellos. Frente a ello, la detección incidental de masa renal puede presentarse entre el 25% y el 40%. Algunos síntomas como la fiebre, el malestar general, la anorexia y la pérdida de peso, presentes en nuestra enferma, son absolutamente ines-

pecíficos y pueden preceder a la evidencia del tumor renal entre semanas y años<sup>5</sup>.

Hasta el 20% de los pacientes con CCR presentan síntomas paraneoplásicos. Éstos están en relación con la elaboración de distintas sustancias: hormonas y precursores de hormonas, prostaglandinas, enzimas, proteínas activas, polipéptidos e inmunoglobulinas<sup>6</sup>. Entre ellos se ha descrito la hipercalcemia, la producción ectópica de corticotropina, de hormona coriónica y de prolactina. También se ha descrito policitemia por la producción ectópica de eritropoyetina e hipertensión arterial<sup>7</sup>.

Un hallazgo frecuente en el CCR es la disfunción hepática no metastásica con la elevación de la FAL. Aunque en la mayoría de los casos no se realizó el estudio isoenzimático, éste parece no ser óseo. Su imagen podría ser tumoral<sup>8</sup> y de hecho, una enzima conocida como isoenzima de Reagan es una FAL similar a la forma placentaria que se ha descrito en una gran variedad de neoplasias. Puede ser que cada tumor produzca un tipo de isoenzima peculiar en los distintos pacientes<sup>9</sup>. También se ha documentado elevación de la  $\alpha$ -2 globulina, que en la mayoría de los casos se debe al incremento de la haptoglobulina<sup>10</sup>.

La afectación de las enzimas hepáticas puede estar en relación con la infiltración metastásica del hígado o bien también por una disfunción no metastásica como fue descrita por primera vez por Stauffer en 1961 como «esplenomegalia nefrogénica», también llamado «síndrome de disfunción hepatonefrogénica no metastásica»<sup>11</sup>.

Acontece entre el 10% y el 15% de los casos con tumor renal. Estas alteraciones incluyen elevación de las transaminasas y de la FAL o hipoprotrombinemia y retornan a la normalidad tras la cirugía del tumor. En caso de que no haya normalización de estas alteraciones bioquímicas el pronóstico es significativamente peor<sup>11,12</sup>. Hay varios trabajos recientes sobre el papel de la FAL en el pronóstico del CCR<sup>13-15</sup>. En uno de estos estudios Chuang et al encuentran que el 21% de los pacientes analizados tenían elevados niveles de FAL no encontrando diferencias significativas entre los estadios II, III y IV aunque sí menor elevación en el estadio I. La persistencia de FAL elevada tras nefrectomía radical o el aumento tras niveles normales se correlacio-

nó con recidiva local o lesión metastásica. Aproximadamente el 60% de estos pacientes tenían además otras manifestaciones paraneoplásicas, lo cual ensombrecía el pronóstico.

Frente a ello, en un estudio realizado por la Escuela de Medicina de Atlanta<sup>16</sup>, donde se revisaron 723 pacientes con CCR metastásico con el fin de determinar la relación entre la FAL y la metástasis ósea de CCR, los resultados no fueron significativos y concluyen que la FAL es un indicador poco sensible de metástasis óseas.

La GGT se sintetiza en el tubo contorneado proximal, reticuloendoplásmico liso del hígado, páncreas y próstata<sup>17,18</sup>. La GGT circulante en el suero es mayoritariamente de origen hepático en los sujetos sanos. Sandock et al<sup>19</sup> en un estudio retrospectivo de 53 pacientes con CCR metastásico y 29 con CCR local demostraron niveles elevados de GGT en un gran porcentaje de pacientes con CCR metastásico frente a niveles normales en CCR localizado. Quizá esto pueda ser explicado porque las células metastásicas sean las que segreguen GGT.

El resto de las manifestaciones inespecíficas que presentó nuestra enferma, como la caquexia, el malestar general y la pérdida de peso se asocian hasta en un tercio de los enfermos. La fiebre aparece en un 10% al 20%; a veces es el único síntoma clasificado como fiebre no filiada o de origen desconocido que se ve entre el 2% y el 4% de los enfermos<sup>20,21</sup>.

El cuadro de prurito también se ha descrito en relación con diversas enfermedades malignas y en otras enfermedades de la medicina interna. Las más frecuentes están asociadas a ictericia colestásica o a la hipercalcemia<sup>22,23</sup>.

Este prurito también ha sido descrito en la enfermedad de Hodgkin, la policitemia vera, el déficit de hierro y la uremia, el linfoma no Hodgkin, la leucemia, el mieloma múltiple, los tumores sólidos y en el síndrome mielodisplásico, así como en enfermedades endocrinas como la diabetes, el hipertiroidismo, el hipotiroidismo y el síndrome carcinoide. También en enfermedades neurológicas focales como tumores cerebrales, infarto cerebral y en la esclerosis múltiple y, por supuesto, en diferentes enfermedades infecciosas como las

parasitosis y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Un trabajo de la Clínica Mayo demuestra el papel del CCR como síndrome multifuncional, por lo que ha sido llamado «el tumor del internista», donde el prurito fue su primera manifestación. En la presentación de este prurito, aparte de la ictericia colestásica, también parece jugar un papel importante la serotonina y la histamina; de manera que en su tratamiento puede ser útil la paroxetina o el tropisetron<sup>24</sup>.

En casos como el nuestro, el hallazgo de alteraciones enzimáticas hepáticas asintomáticas debe obligar a un estudio completo del enfermo y descartar la participación paraneoplásica de un tumor renal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Torgny Stigbrand MD. Present status and future trends of human alkaline phosphatases. En: Human Alkaline Phosphatases. Progress in Clinical and Biological Research. Vol 166. New York: Alan R. Liss, 1984; 130-138.
2. Fishman WH. Alkaline phosphatase isozymes: recent progress. Clin Biochem 1990; 23: 99-104.
3. Esbrit P, Rapado A, Castro HJ. Isoenzimas de la fosfatasa alcalina. Aspectos bioquímicos y clínicos. Rev Clin Esp 1975; 137: 195-201.
4. De la Piedra C. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo. En: Rapado Errazti A, Díaz Curiel M, eds. Manual Práctico de Osteoporosis en Atención Primaria. Madrid: FHOEMO, 1996; 125-132.
5. Harewood GC, Gupta D, Litin SC. 64-year-old man with venous thrombosis and abnormal liver enzymes. Mayo Clin Proc 1999; 74: 285-288.
6. Dayal HH, Wilkinson GS. Epidemiology of renal cell cancer. Semin Urol 1989; 7: 139-143.
7. Laski ME, Vugrin D. Paraneoplastic syndromes in hypernephroma. Semin Nephrol 1987; 7: 123-130.
8. Nathanson L, Fishman WH. New observations on the Regan isoenzyme of alkaline phosphatase in cancer patients. Cancer 1971; 27: 1.388-1.397.
9. Fishman WH, Inglis NI, Stolbach LL, et al. A serum alkaline phosphatase isoenzyme of human neoplastic cell origin. Cancer 1968; 28: 150-154.
10. McPhedran P, Finch SC, Nemerson YR, et al. Alpha-2 globulin «spike» in renal carcinoma. Ann Intern Med 1972; 76: 439-441.
11. Stauffer MH. Nephrogenic hepatosplenomegaly (abstract). Gastroenterology 1961; 40: 694.
12. Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, et al. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. J Urol 1978; 119: 468-471.
13. Rivas del Fresno M. Nuestra experiencia con el adenocarcinoma renal (II): curso clínico, diagnóstico y factores pronósticos antes del tratamiento quirúrgico. Arch Esp Urol 1995; 48: 67-71.
14. Chuang YC, Lin AT, Chen KK, et al. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. J Urol 1997; 158: 1.684-1.687.
15. Geib AB. Renal cell carcinoma: current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer 1997; 80: 981-986.
16. Kritek L, Sanders WH. Normal alkaline phosphatase levels in patients with bone metastases due to renal cell carcinoma. Urology 1998; 51: 397-399.
17. Penn R, Worthington DJ. Is serum  $\gamma$ -glutamyltransferase a misleading test? Br Med J 1983; 286: 531-535.
18. Speigts VO. Assessment of serum gammaglutamyl transpeptidase levels in low-stage renal cell carcinoma. Amer J Clin Path 1990; 93: 560-563.
19. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. The role of gamma-glutamyl transpeptidase in the preoperative metastatic evaluation of renal cell carcinoma. J Urol 1997; 157: 798-799.
20. Berger L, Sinkoff MW. Systemic manifestations of hypernephroma: a review of 273 cases. Am J Med 1957; 22: 791-796.
21. Chisholm GD, Roy RR. The systemic effects of malignant renal tumors. Br J Urol 1971; 43: 687-700.
22. Lober CW. Pruritus in malignancy. Clin Dermatol 1993; 11: 125-128.
23. Dourakis SP, Sinani C, Deutsch M, et al. Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 311-314.
24. Zyllicz Z, Krajnik M. Pruritus in cancer: uncommon, but sometimes worse than the pain. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 1.937-1.940.

## NOTICIAS

### PREMIOS AL MEJOR TRABAJO EN REEMO 2001

EDICIONES DOYMA, S.A.

#### CONVOCA

LOS PREMIOS AL MEJOR TRABAJO ORIGINAL Y AL MEJOR TRABAJO CLÍNICO  
PUBLICADOS EN LA REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS  
DURANTE EL AÑO 2001

1. Concurrerán a él todos los trabajos originales y clínicos publicados en la REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS, durante el año 2001.
2. El Consejo Editorial realizará para cada grupo una selección de los tres mejores trabajos.
3. El Comité Editorial posteriormente otorgará un premio de 100.000 ptas, acompañado de un diploma, al mejor trabajo de cada grupo. El premio será entregado al primer firmante del trabajo.
4. Las decisiones de los Jurados responderán a criterios de independencia y de objetividad.
5. El resultado será hecho público en el Congreso SEIOMM de 2002.