

Erhöhte Cholestaseparameter ohne Cholestase

Stauffer-Syndrom: eine Paraneoplasie des Nierenzellkarzinoms

Lorenz Nägeli^a, Moreno Futterer^b, Guido Tenti^c, Martin Krause^d

^a Medizinisches Zentrum Arbon

^b Anästhesie, Kantonsspital Münsterlingen

^c Chefarzt, Urologische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen

^d Chefarzt, Medizinische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen

Fallbeschreibung

Ein 86-jähriger Mann stellte sich in der hausärztlichen Praxis vor, nachdem es in den vergangenen vier Monaten zu einer Allgemeinzustandsverschlechterung mit Müdigkeit, Energielosigkeit und Appetitlosigkeit gekommen war. Zudem hatte er in den letzten zwei Monaten 6 kg Gewicht verloren, gelegentlich subfebrile Temperaturen gemessen und Nachtschweiss gehabt. Die persönliche Anamnese war bis auf einen Status nach transientser ischämischer Attacke (TIA) vor 19 Jahren und ein chronisches lumbovertebrales Schmerzsyndrom bland. Seit der TIA nahm er regelmässig Acetylsalicylsäure ein. Der klinische Status zeigte sich unauffällig. Im Labor fielen eine mikrozytäre, hypochrome Anämie sowie eine CRP-Erhöhung von 155 mg/l (Norm <5 mg/l) und eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit von 76 mm/h (Norm <20 mm/h) auf. Ausserdem waren die Cholestaseparameter erhöht mit

einer Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) von 137 U/l (Norm <71 U/l) und einer alkalischen Phosphatase von 292 U/l (Norm <129 U/l) bei normalen Transaminasen und normalem Bilirubin. Der Urinstatus war bland.

Die weiterführende Abklärung mittels Sonographie des Abdomens ergab einen grossen Nierentumor rechts, der sich im Computertomogramm (CT) bestätigte. Eine Erweiterung der Gallenwege konnte dabei nicht nachgewiesen werden. Sowohl im CT wie auch skelettszintigraphisch fanden sich keine Hinweise für Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Interleukin-6 war mit 178,5 pg/ml deutlich erhöht (Norm <3,1 pg/ml).

Es erfolgte die laparoskopische Tumornephrektomie rechts. Histologisch ergab sich die Diagnose eines hellzelligen Nierenzellkarzinoms mit einem Durchmesser von 6,6 cm. Die Cholestase- und Entzündungsparameter sowie Interleukin-6 (IL-6) normalisierten sich postoperativ. Im weiteren Verlauf kam es zu einer deutlichen Verbesserung des Allgemeinzustandes mit vollkommener Regredienz der B-Symptomatik. Über den Zeitraum von zwei Jahren konnte kein Rezidiv des Nierenzellkarzinoms nachgewiesen werden.

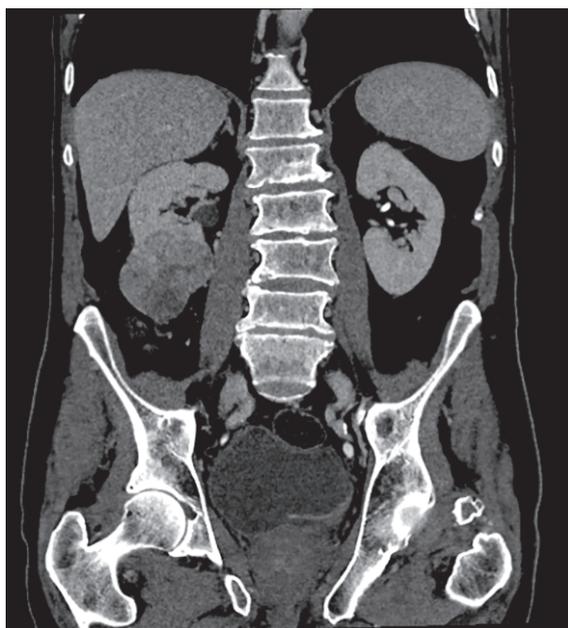


Abbildung 1: Hellzelliges Nierenzellkarzinom rechts als Ursache für erhöhte Cholestaseparameter ohne Gallenabflusshindernis (Stauffer-Syndrom).

Kommentar

Dieser 86-jährige Mann präsentierte sich mit einer Allgemeinzustandsverschlechterung und einer B-Symptomatik. Laborchemisch fiel neben einer Anämie und erhöhten Entzündungsparametern die Erhöhung der Cholestaseparameter bei allerdings normalem Bilirubin auf. Auf der Suche nach der Ursache fanden sich erstaunlicherweise keine Leberpathologie und kein Gallenabflusshindernis, dafür jedoch ein hellzelliges Nierenzellkarzinom. Nach der Tumornephrektomie normalisierten sich die Cholestase- und Entzündungsparameter.

Patienten mit einem hellzelligem Nierenzellkarzinom können sich mit einem breiten Spektrum an Symptomen präsentieren. Die klassische Trias mit Flankenschmerzen, Hämaturie und palpablem abdominalem Tumor findet sich bei weniger als 10% der Patienten,

Korrespondenz:
 pract. med. Lorenz Nägeli
 Medizinisches Zentrum
 Arbon
 Schlossgasse 4
 CH-9320 Arbon
 lorenz.naegeli[at]mzarbon.ch
 www.mzarbon.ch

aber bis zu 20% der Patienten haben verschiedene paraneoplastische Symptome wie Fieber, Kachexie, eine Hyperkalzämie, Anämie oder hepatische Dysfunktion [1]. In einer Studie bei 361 Patienten mit Nierenzellkarzinom wurde sogar bei über 20% der Patienten eine erhöhte alkalische Phosphatase nachgewiesen, ohne dass eine weitere Ursache hierfür gefunden werden konnte [2]. Viele Patienten mit Nierenzellkarzinom bleiben jedoch asymptomatisch, bis die Krankheit fortgeschritten ist. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben 25–30% der Patienten bereits Fernmetastasen [3].

Stauffer-Syndrom

1961 beschrieb Maurice H. Stauffer (Rochester, Minnesota) ein paraneoplastisches Syndrom bei hellzelligem Nierenzellkarzinom mit Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der γ -GT, ohne dass Lebermetastasen nachgewiesen werden können. Die Leberbiopsie zeigt dabei eine unspezifische Infiltration durch Neutrophile, Lymphozyten und Monozyten. Nach der chirurgischen Resektion des Nierentumors normalisieren sich die Cholestaseparameter [4]. Der Begriff «Stauffer-Syndrom» ist für das Nierenzellkarzinom reserviert. Eine Erhöhung der Cholestaseparameter ohne Lebermetastasen ist allerdings auch – wenn auch sehr selten – bei anderen Karzinomen beschrieben worden.

Über die Häufigkeit des Stauffer-Syndroms gibt es keine Angaben. In Anbetracht dessen, dass bei ca. 20% der Patienten mit Nierenzellkarzinom eine erhöhte alkalische Phosphatase gefunden wird, scheint dieses Syndrom allerdings nicht so selten zu sein [2].

Die Pathogenese des Stauffer-Syndroms ist ungeklärt, möglicherweise führt die Sekretion von Hepatotoxinen

und lysosomaler Enzyme durch den Tumor zu einer Leberzellschädigung. Ein leicht messbarer Parameter, der durch den Tumor produziert wird, ist IL-6. Es handelt sich um ein Zytokin mit starker pro-inflammatorischer Aktivität, das für gewisse paraneoplastische Syndrome beim hellzelligen Nierenzellkarzinom verantwortlich ist [5]. Es ist möglich, dass IL-6 nicht nur für die B-Symptome, sondern auch für die entzündliche Reaktion im Lebergewebe verantwortlich ist. Beim beschriebenen Patienten war die IL-6-Konzentration im Serum stark erhöht und fiel parallel zu Symptomen und Cholestase nach Tumorentfernung ab.

Wird bei hellzelligem Nierenzellkarzinom vor der Tumornephrektomie eine erhöhte alkalische Phosphatase nachgewiesen, so ist dies mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Wenn zur erhöhten alkalischen Phosphatase noch weitere paraneoplastische Syndrome wie Thrombozytose, Hyperkalzämie, Fieber, Anämie, Erhöhung der Transaminasen, Koagulopathie und Erythrozytose vorliegen, so ist die krankheitsspezifische Überlebensrate zusätzlich reduziert [2].

Die persistierende Erhöhung der alkalischen Phosphatase sowie deren erneuter Anstieg nach der radikalen Tumornephrektomie weisen auf Metastasen oder ein Lokalrezidiv hin, die Normalisierung der alkalischen Phosphatase gibt jedoch keine Garantie für Heilung [2]. Empfehlungen zur Bestimmung der alkalischen Phosphatase in der Tumornachsorge gibt es nicht. Zusammen mit der bildgebenden Diagnostik könnte sie für die Überwachung nach radikaler Tumornephrektomie hinzugezogen werden, wenn vor der Tumornephrektomie eine erhöhte alkalische Phosphatase mit anschließender Normalisierung nachgewiesen wurde.

Verdankung

Wir danken Prof. Dr. med. Klaus-Ulrich Wentz, Chefarzt Radiologie am Kantonsspital Münsterlingen, für die Überlassung des CT-Bildes.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol.* 1996;14:216–22.
- Chuang YC, Lin AT, Chen KK, Chang YH, Chen MT, Chang LS. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. *J Urol.* 1997;158:1684–7.
- Kamińska K, Czarnecka AM, Escudier B, Lian F, Szczylik C. Interleukin-6 as an emerging regulator of renal cell cancer. *Urol Oncol.* 2015;Aug 18. pii: S1078-439(15)00353-1. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.07.010.
- Stauffer MH. Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology.* 1961;40:694.
- 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;72:424–30.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Das Stauffer-Syndrom ist ein paraneoplastisches Syndrom des Nierenzellkarzinoms, das sich durch erhöhte Cholestaseparameter ohne Lebermetastasen auszeichnet.

Die entzündliche Begleitreaktion mit Fieber, Nachtschweiss und Gewichtsverlust ist durch Interleukin-6 mitverursacht, das möglicherweise auch die Cholestase auslöst.

Bei erhöhten Cholestaseparametern sollte differentialdiagnostisch an die Möglichkeit eines Nierenzellkarzinoms gedacht werden.

Bei Patienten mit Stauffer-Syndrom können nach der Tumornephrektomie die Cholestaseparameter zusammen mit der bildgebenden Diagnostik zur Tumornachsorge hinzugezogen werden. Klare Empfehlungen diesbezüglich gibt es jedoch keine.