

# Cholestáza a karcinóm močovodu: Staufferov syndróm?

Štefan Sotak

I. interná klinika UN LP a UPJŠ LF v Košiciach

Staufferov syndróm je zriedkavý paraneoplastický syndróm klasicky spojený s renálnym svetlobunkovým karcinómom (clear cell renal carcinoma, ccRCC), raritne aj inými malignitami. Ide o ochorenie nejasnej patofyziológie charakterizovaný reverzibilným anikterickým, zriedkavo ikterickým, zvýšením pečeneých enzýmov, sedimentácie, trombocytózou, predĺžením aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (activated partial thromboplastin time, aPTT) a hepatosplenomegáliou pri absencii hepatobiliárnej obštrukcie. Preto je dôležité vziať do úvahy pri nevysvetliteľnej cholestáze pri absencii obštrukcie (napr. metastatickej) v pečeni Staufferov syndróm v diferenciálnej diagnostike. To môže umožniť včasné rozpoznanie a liečbu okultnej malignity. Po dosiahnutí remisie sa laboratórny nález parciálne alebo úplne upravuje. Kazuistika popisuje prípad pacientky s renálnym zlyhaním, autoimunitnou hemolytickou anémiou a nevysvetliteľnou cholestázou, ktorá môže byť vysvetlená Staufferovým syndrómom. Totiž pacientka exitovala a pri pitve sa zistil karcinóm močovodu.

**Kľúčové slová:** autoimunitná hemolytická anémia, cholestatická hepatopatia, karcinóm močovodu, renálne zlyhanie, Staufferov syndróm.

## Cholestasis and Carcinoma of the Ureter: Stauffer Syndrome?

Stauffer syndrome is a rare paraneoplastic syndrome classically associated with clear cell renal carcinoma, rarely with other malignancies. It is a disease of unclear pathophysiology characterized by reversible anicteric, rarely icteric, elevation of liver enzymes, sedimentation, thrombocytosis, prolongation of activated partial thromboplastin time and hepatosplenomegaly in the absence of hepatobiliary obstruction. Therefore, it is important to consider Stauffer syndrome in the differential diagnosis for unexplained cholestasis in the absence of obstruction (e.g. metastatic) in the liver. This may allow early recognition and treatment of occult malignancy. After achieving remission, the laboratory findings are partially or completely corrected. The case report describes a patient with renal failure, autoimmune hemolytic anemia and unexplained cholestasis, which can be explained by Stauffer syndrome. Namely, the patient exited and during the autopsy, carcinoma of the ureter was found.

**Keywords:** Autoimmune hemolytic anemia, cholestatic hepatopathy, ureteral carcinoma, renal failure, Stauffer syndrome.

## Úvod

Staufferov syndróm je zriedkavý typ paraneoplastického syndrómu. Prejavuje sa cholestázou a často aj hepatosplenomegáliou. Ikterus obvykle nie je prítomný (tzv. typický variant), no v literatúre bol popísaný aj variant s ikterom (tzv. atypický variant). Hepatálne anomálie však nie sú spôsobené nádorovou infiltráciou žlčových ciest alebo metastázami v pečeni. Vyskytuje sa predovšetkým pri ccRCC (1). Zaujímavé, a doteraz nevysvetlené, je to, že ak sa Staufferov syndróm vyskytuje pri ccRCC, ide takmer vždy o malígny nález na pravej obličke, nie na ľavej (2).

Diagnostické kritériá sú popísané v tabuľke 1.

Raritne bol popísaný aj pri hematoonkologických malignitách (lymfómy, leukémie, malígny histiocytóm), leiomyosarkóme, angiosarkóme, karcinóme prostaty, bronchiálnom karcinóme, karcinóme pankreasu, neuroendokrinných tumoroch gastrointestinálneho traktu a pri karcinóme močového mechúra (3). Ak v dôsledku liečby týchto malignít dôjde k remisii ochorenia, cholestáza sa výrazne zmierni, prípadne úplne vymizne. V prípade relapsu malignity sa môže opäť objaviť. Jeho prítomnosť je známkou horšej prognózy ochorenia (1).

**Tab. 1.** Diagnostické kritériá Staufferovho syndrómu

|                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prítomnosť aktívnej malignity, najmä ccRCC                                                                              |
| Môže byť prítomná hepatosplenomegália                                                                                   |
| Cholestáza v pečeni s alebo bez ikteru                                                                                  |
| Nepítomnosť metastáz v pečeni ani poškodenia žilových ciest (potvrdené zobrazovacím vyšetrením)                         |
| Vymiznutie Staufferovho syndrómu po nástupe remisie onkologického ochorenia a jeho znovuoobjavenia sa v prípade relapsu |

Zdroj: voľne podľa (1, 16, 17)

Laboratórne sa prejavuje v 3 až 90 % prípadov zvýšením alkalickéj fosfatázy (alkaline phosphatase, ALP), v 67 % predĺžením aPTT, hypoalbuminémiou, trombocytózou a v 15 až 30 % prípadov eleváciou nekonjugovaného bilirubínu ako aj  $\alpha$ 2- a  $\gamma$ -globulínov. Transaminázy sú elevované v 21 % prípadov (4).

V rámci dif. dg. procesu je, samozrejme, treba vylúčiť infekčný a autoimunitný pôvod hepatopatie, ako aj iné ochorenia, napr. hemochromatózu, Wilsonovu chorobu, nealkoholové stukovanie pečene, alkoholovú chorobu pečene atď. (5).

Čo sa týka zobrazovacích vyšetrení, ultrazvuk v hornej časti brucha je zvyčajne v medziach normy alebo môže vykazovať okrajovo zvýšenú echogenicitu a veľkosť pečene parenchýmu bez akejkoľvek dilatácie intra- alebo extrahepatálnych žilovodov alebo akéhokoľvek iného príznaku lokalizovaných lézií (5).

Endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia a magnetická rezonančná cholangiopankreatografia sú často v medziach normy (5).

Biopsia pečene odhalí cholestázu s občasou nešpecifickou infiltráciou neutrofilmi, lymfocytmi, monocytmi a zriedkavo aj granulómami (5).

Incidencia tohto syndrómu je neznáma. Podľa jednej štúdie sa objavuje v cca 15 % prípadov ccRCC, podľa inej štúdie je to 13,2 % (5).

Patofyziológia syndrómu je stále nedostatočne pochopená. Pozorovala sa súvislosť medzi vyššími hladinami zápalového interleukínu 6 (IL-6) a paraneoplastickými prejavmi pri ccRCC, vrátane cholestázy, hoci kauzálna úloha nie je príliš preukázaná. Podobné nálezy boli zaznamenané aj v prípadoch Staufferovho syndrómu u rakoviny prostaty (5).

Jedna hypotéza vysvetľujúca mechanizmus paraneoplastickej dysfunkcie pečene predpokladá uvoľňovanie buď humorálnej substancie alebo lyzozomálnych enzýmov z nádoru so vzdialenými účinkami na pečeň a hematopoetický systém. Zvýšenie aktivity lyzozomálnych enzýmov v pečene bunkách pacientov s ccRCC podporilo túto hypotézu (5).

Medzi ďalšie špekulované mechanizmy patrí generalizovaná hyper-vaskularizácia pečene pozorovaná pri angiografii, ukladanie amyloidu v pečeni, nešpecifický fokálny periportálny zápal pri biopsii pečene alebo autoimunitný fenomén namierený proti nádorovému antigénu, ktorý skrížene reaguje s pečeneým proteínom zapojeným do transportu bilirubínu v pečeni. Zvýšený IL-6 pri Staufferovom syndróme sa uvádza v literatúre vo väčšine prípadov. Blay et al. (1997) dokumentovali, že pacienti s ccRCC a zvýšenou ALP majú signifikantne vyššie hladiny sérového IL-6. Bhangoo et al. (2018) sa domnievajú, že spojenie IL-6 a cholestázy môže byť sprostredkované systémovým zápalom, pretože laboratórne markery vrátane C-reaktívneho proteínu (CRP) a haptoglobínu sú u týchto pacientov zvýšené. Tieto prozápalové cytokíny

inhibujú expresiu génu hepatobiliárneho transportéra, čo možno vysvetľuje zhoršený odtok žlče. Štúdia vykonaná Karakoliom et al. (2003) zistila, že liečba monoklonálnou protilátkou proti IL-6 zvrátila väčšinu biochemických abnormalít pacientov so Staufferovým syndrómom. Z toho možno vyvodiť záver, že IL-6 hrá pravdepodobne ústrednú úlohu v patogenéze Staufferovho syndrómu. To tiež vysvetľuje, prečo pacienti so zvýšenými hladinami sérového IL-6 a CRP majú zvýšené hladiny haptoglobínu, bilirubínu,  $\gamma$ -glutamyltransferázy, krvných doštičiek, polymorfonukleárných neutrofilov a ALP. Je tiež vidieť, že u pacientov so sérovým IL-6 nad 80 ng/l (norma: < 5 ng/l) sa zistilo, že hladiny hemoglobínu sú významne nižšie ako u pacientov s nízkymi/nedetegovateľnými hladinami sérového IL-6. Presná patofyziológia ale ešte nebola stanovená (5).

Pitevné štúdie pacientov s ccRCC odhalili štrukturálne zmeny, ako je hepatálna sínusoidálna dilatácia, vyskytujúca sa najmä fokálne v strednej zóne pečeneých lalokov, najmä bez nálezov súvisiacich s kongesciou centrálnej žily, poškodením endotelu alebo hepatocelulárnou nekrózou. Pozorované zmeny ale priamo nekorelujú dysfunkciou pečene (5).

## Popis prípadu

Kazuistika popisuje prípad 65-ročnej ženy, ktorá bola prvýkrát v živote hospitalizovaná v nemocnici. Jej hospitalizácia trvala 19 dní. Išlo o pacientku s dlhoročnou artériovou hypertenziou, esenciálnou trombocytémiou v sledovaní hematológa, v minulosti liečenou anagrelidom, t. č. bez liečby, chronickou tubulointerstiálnou nefritídou (TIN) v sledovaní nefrológa a autoimunitnou tyroiditídou v štádiu eutyreózy v sledovaní endokrinológa, t. č. bez liečby. Bola odoslaná jej ambulantným nefrológom pre náhlu výraznú eleváciu renálnych parametrov (približne na trojnásobok jej chronických hodnôt) a makroskopickú hematuriu.

Pacientka dlhodobo užívala bežné antihypertenzíva v dvojkombinácii, ostatné anamnestické údaje neboli zaujímavé.

Pri prijatí pacientka neudávala žiadne subjektívne ťažkosti, iba spomínala občasne červeno sfarbený moč, naposledy pred dvoma dňami.

Fyzikálne vyšetrenie bolo len s jedinou patológiou – pacientka bola morbidne obézna (BMI bol vyše 44).

Laboratórne sme registrovali akútne obličkové poškodenie, subnephrotický typ proteinúrie (Tab. 2), avšak bez známk hypervolémie, ďalej ľahkú hypoproteinémiou a hypoalbuminémiou a mikrocytovú anémiu stredne ťažkého stupňa typu chronických ochorení (Tab. 2). V moči bola mikroskopická hematuria glomerulárneho pôvodu a uroinfekcia (Tab. 2). Začali sme liečbu perorálnym chinolónom podľa citlivosti s postupnou úpravou močového nálezu.

Vstupné USG abdomenu so zameraním na obličky odhalilo pravostrannú dilatáciu dutého močového systému. Vedľajším nálezom bola steatóza pečene, inak bol nález na orgánoch dutiny brušnej v rámci normy. Na žiadosť urológa sme doplnili CT, avšak vzhľadom na obličkový status len natívne, ktoré prinieslo závery totožné s USG. Príčina dilatácie nebola zjavná.

Urológ zaviedol v danej oblasti stent, no podľa kontrolných zobrazovacích vyšetrení (kontrolné USG a natívne CT) dilatácia pretrvávala.

**Tab. 2.** Nami vyšetrené laboratórne parametre u pacientky

|                                     | pri prijatí                | 3. deň                     | 1. týždeň                  | 10 dní                     | 2. týždeň                  | niekoľko hodín pred exitom |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| sérum                               |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
| Na <sup>+</sup> (mmol/l)            | 131,1                      | 127,1                      | 128,2*                     | 130,9*                     | 128,5*                     | 133,9*                     |
| K <sup>+</sup> (mmol/l)             | 3,9                        | 4,6                        | 4,4*                       | 4,4*                       | 6,0*                       | 5,1*                       |
| urea (mmol/l)                       | 27,22                      | 39,76                      | 40,71*                     | 31,08*                     | 40,33*                     | 56,57*                     |
| kreatinín (μmol/l)                  | 303,7                      | 565,6                      | 666,6*                     | 569,0*                     | 348,3*                     | 278,1*                     |
| erytropoetín (IU/l)                 |                            |                            |                            | 97,34                      |                            |                            |
| osmolalita (mOsm/kg)                | 296                        | 318                        | 304                        | 298                        | 307                        | 332                        |
| CRP (mg/l)                          | 273,91                     | 144,61                     | 154,7                      |                            | 89,43                      | 25,5                       |
| PCT (μg/l)                          | 4,77                       | 3,11                       | 1,97                       |                            | 1,67                       | 0,696                      |
| IL-6 (ng/l)                         |                            |                            |                            |                            | 61,64                      | 891,5                      |
| pH                                  | 7,394                      | 7,267**                    | 7,337**                    | 7,407                      | 7,284**                    | 7,314**                    |
| HGB (g/dl)                          | 9,2***                     | 7,9***                     | 7,9***                     | 8,2***/*                   | 8,9***/*                   | 7,9***/*                   |
| RBC                                 | 3,64 × 10 <sup>12</sup> /l | 3,12 × 10 <sup>12</sup> /l | 3,00 × 10 <sup>12</sup> /l | 3,04 × 10 <sup>12</sup> /l | 3,16 × 10 <sup>12</sup> /l | 2,82 × 10 <sup>12</sup> /l |
| WBC                                 | 16,54 × 10 <sup>9</sup> /l | 12,22 × 10 <sup>9</sup> /l | 22,6 × 10 <sup>9</sup> /l  | 32,35 × 10 <sup>9</sup> /l | 5,77 × 10 <sup>9</sup> /l  | 0,2 × 10 <sup>9</sup> /l   |
| PLT                                 | 265 × 10 <sup>9</sup> /l   | 147 × 10 <sup>9</sup> /l   | 271 × 10 <sup>9</sup> /l   | 318 × 10 <sup>9</sup> /l   | 37 × 10 <sup>9</sup> /l    | 43 × 10 <sup>9</sup> /l    |
| INR                                 |                            |                            | 1,10                       | 1,03                       | 0,95                       | 0,97                       |
| aPTT (s)                            |                            |                            | 32,8                       | 25,1                       | 25,1                       | 25,7                       |
| Fe (μmol/l)                         | 7,8                        |                            |                            |                            |                            |                            |
| feritín (μg/l)                      | 1238,1                     |                            |                            |                            |                            |                            |
| saturácia transferínu (mg/l)        | 3,72                       |                            |                            |                            |                            |                            |
| voľný HGB (mg/l)                    |                            |                            | 186                        |                            |                            |                            |
| kreatínkináza (μkat/l)              | 0,28                       |                            |                            |                            |                            |                            |
| kreatínkináza – MB frakcia (μkat/l) | 0,17                       |                            |                            |                            |                            |                            |
| myoglobín (μg/l)                    | 79,8                       |                            |                            |                            |                            |                            |
| voľný haptoglobín (g/l)             |                            |                            | 2,35                       |                            |                            |                            |
| ceruloplazmín (g/l)                 |                            |                            | 0,28                       |                            |                            |                            |
| amoniak (μmol/l)                    |                            |                            | 40                         | 39,4                       |                            |                            |
| cholinesteráza (μkat/l)             |                            |                            | 29,2                       |                            |                            | 32,5                       |
| reumatoidný faktor (IU/ml)          |                            |                            | negat.                     |                            |                            |                            |
| ANA (IU/ml)                         |                            |                            | negat.                     |                            |                            |                            |
| ANCA (IU/ml)                        |                            |                            | negat.                     |                            |                            |                            |
| ASMA (IU/ml)                        |                            |                            | negat.                     |                            |                            |                            |
| anti-LKM 1 (IU/ml)                  |                            |                            | negat.                     |                            |                            |                            |
| priamy Coombsov test                |                            |                            | pozit.                     |                            |                            |                            |
| nepriamy Coombsov test              |                            |                            | negat.                     |                            |                            |                            |
| IgA (IU/ml)                         |                            |                            | 5,15                       |                            |                            |                            |
| IgE (IU/ml)                         |                            |                            | 27,74                      |                            |                            |                            |
| IgG (IU/ml)                         |                            |                            | 8,83                       |                            |                            |                            |
| IgM (IU/ml)                         |                            |                            | 0,42                       |                            |                            |                            |
| konjugovaný bilirubín (μmol/l)      | 52,62                      | 74,12                      | 127,09                     | 147,83                     | 261,76                     | 246,39                     |
| nekonjugovaný bilirubín (μmol/l)    | 24,28                      | 52,18                      | 66,91                      | 74,97                      | 45,04                      | 50,61                      |
| AST (μkat/l)                        | 1,96                       | 3,21                       | 0,98                       | 1,19                       | 1,45                       | 0,93                       |
| ALT (μkat/l)                        | 3,36                       | 2,89                       | 1,29                       | 0,88                       | 1,2                        | 1,32                       |
| De Ritisov index****                | 0,58                       | 1,11                       | 0,76                       | 1,35                       | 1,21                       | 0,71                       |
| ALP (μkat/l)                        | 6,01                       | 7,59                       | 6,32                       | 4,12                       | 4,31                       | 3,87                       |
| GMT (μkat/l)                        | 2,79                       | 9,66                       | 5,94                       | 2,71                       | 2,93                       | 4,43                       |
| celkové bielkoviny (g/l)            | 45,5                       |                            | 41,8                       |                            | 40,9                       |                            |
| albumín (g/l)                       | 19,8                       |                            | 21,2                       |                            | 21,2                       | 20,5                       |
| lahké reťazce                       |                            | negat.                     |                            |                            |                            |                            |
| sérológické vyšetrenie              |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
| anti-HAV (IU/l)                     |                            |                            | negat.                     |                            |                            |                            |
| HBsAg (IU/l)                        |                            |                            | negat.                     |                            |                            |                            |
| anti-HCV (IU/l)                     |                            |                            | negat.                     |                            |                            |                            |

**Tab. 2.** Nami vyšetrené laboratórne parametre u pacientky (pokračovanie)

|                                      | pri prijatí    | 3. deň         | 1. týždeň | 10 dní | 2. týždeň | niekoľko hodín pred exitom |
|--------------------------------------|----------------|----------------|-----------|--------|-----------|----------------------------|
| <b>močový sediment</b>               |                |                |           |        |           |                            |
| <b>erytrocyty</b>                    | 3509,9/μl***** | 2071,5/μl***** |           |        |           |                            |
| <b>leukocyty</b>                     | 8082,3/μl      | 4812,3/μl      |           |        |           |                            |
| <b>valce</b>                         | negat.         | negat.         |           |        |           |                            |
| <b>baktérie</b>                      | 769,5/μl       | 216,8/μl       |           |        |           |                            |
| <b>kvasinky</b>                      | 1030,1/μl      | 275,6/μl       |           |        |           |                            |
| <b>ľahké reťazce</b>                 |                | negat.         |           |        |           |                            |
| <b>funkčné vyšetrenie obličiek</b>   |                |                |           |        |           |                            |
| <b>glomerulárna filtrácia (ml/s)</b> |                |                | 0,09      |        |           |                            |
| <b>tubulárna rezorpcia (%)</b>       |                |                | 87,04     |        |           |                            |
| <b>bielkoviny v moči (g/24 h)</b>    |                |                | 2,73***** |        |           |                            |
| <b>albumín v moči (mg/24 h)</b>      |                |                | 843,4     |        |           |                            |

\* hodnota je už pri pravidelnom dialyzovaní pacientky

\*\* metabolická acidóza s high anion gap

\*\*\* mikrocyt

\*\*\*\* hodnota je už pri pravidelnom podávaní erytrocytárnych mas pacientke

\*\*\*\*\* pomer AST/ALT

\*\*\*\*\* viac než 80 % erytrocytov bolo dysmorfných

\*\*\*\*\* neselektívny typ proteínúrie

**Vysvetlivky:**

CRP – C-reaktívny proteín; PCT – prokalcitonín; IL-6 – interleukín 6; HGB – hemoglobín; RBC – red blood cells (červené krvinky); WBC – white blood cells (biele krvinky); PLT – platelets (krvné doštičky); INR – international normalised ratio (medzinárodný normalizovaný pomer); aPTT – activated partial thromboplastin time (aktivovaný parciálny tromboplastínový čas); ANA – antinuclear antibody (antinukleárna protilátka); ANCA – anti-neutrophil cytoplasmic antibody (antineutrofilová cytoplazmatická protilátka); ASMA – anti-smooth muscle antibody (protilátka pri hladkému svalu); anti-LKM 1 – anti-liver/kidney microsomal antibody 1 (protilátka proti mikrozómom pečene/obličiek 1); AST – aspartátaminotransferáza; ALT – alanínaminotransferáza; ALP – alkaline phosphatase (alkalická fosfatáza); GMT – glutamyltransferáza; anti-HAV – protilátka proti vírusovej hepatitíde typu A; HBsAg – hepatitis B surface antigen (povrchový antigén vírusu hepatitídy typu B); anti-HCV – protilátka proti vírusovej hepatitíde typu C

EKG bolo v norme. Vstupné RTG hrudníka bolo bez závažnejšej patológie (aterosklerotické zmeny oblúka aorty a hranične dilatovaný tieň srdca doľava pri známej diagnóze artériovej hypertenzie).

Z ďalších laboratórných nálezov sme zistili hepatopatiu nejasnej etiológie – boli elevované hepatálne aj cholestatické enzýmy a taktiež nekonjugovaný aj konjugovaný bilirubín bez obrazu subikteru/ikteru (Tab. 2).

Už krátko po začatí hospitalizácie sa laboratórny status začal výrazne zhoršovať, pacientke prudko stúpili renálne parametre (tab. 2), pacientka začala byť uremická, bola oligoanurická, preto sme ju po dohovore s nefrológom začali pravidelne dialyzovať. Napriek tomu sa renálne parametre nezlepšovali (Tab. 2).

Monoklonálna gamapatia ani zjavné iné hematoonkologické ochorenie neboli dokázané (Tab. 2).

Po týždni hospitalizácie došlo k rozvoju komplikácie. Pozorovali sme nárast hladín bilirubínu, a to konjugovaného aj nekonjugovaného. Pacientka ale nevykazovala klinické znaky cirhózy pečene ani hepatálneho zlyhávania. U pacientky sme nezistili hemochromatózu, Wilsonovu chorobu, autoimunitnú ani infekčnú hepatitídu ani alkoholovú chorobu pečene (Tab. 2). Nepredpokladali sme, že by takéto laboratórne hodnoty boli iba na podklade steatózy pečene.

Po dvoch týždňoch od začiatku hospitalizácie došlo k ďalšej komplikácii – vzniku bicytopénie. Mikrocytová anémia, ktorá sa prehĺbila zo stredne ťažkého do ťažkého stupňa (Tab. 2), bola kombinovanej etiológie: chronických ochorení pri základnom obličkovom postihnutí, straty močom, ale najpodstatnejšiu mieru na poklese hemoglobínu mal rozvoj autoimunitnej hemolytickej anémie. Vytvoril sa typický laboratórny aj klinický obraz: ikterus v dôsledku nárastu nekonjugovaného bilirubínu,

pozitívna priameho Coombsovho testu, zvýšenie voľného hemoglobínu a pokles voľného haptoglobínu (Tab. 2). Druhou zložkou bicytopénie bola trombocytopénia ťažkého stupňa. Napriek tomu pacientka nemala príznaky krvácania. Rozvinul sa ale u nej anemický syndróm. Konzultovali sme hematológa, ktorý vyjadril podozrenie na Evansov syndróm, odporučil podanie glukokortikoidov i. v. (metylprednizolón v dávke 1 mg/kg/deň), čo sme aj zrealizovali. Napriek tomu bol efekt len parciálny, resp. takmer nulový. Medzi diskutabilné rozhodnutia patrilo opakované, prakticky denné, podávanie erytrocytárnych koncentrátov pri plne rozvinutom hemolytickom procese. Bolo to však nevyhnutné, nakoľko to požadoval nefrológ z dôvodu udržania stabilnej hladiny hemoglobínu kvôli dialýze.

Pre výraznú eleváciu onkomarkerov svedčiacich pre možnú pľúcnu alebo pankreatickú malignitu (Tab. 3) sme ešte doplnili CT so zameraním sa na pľúca s nálezom mykotickej pneumónie, no taktiež bez klinického korelátu, preto sme pacientke podali dve rezervné antibiotiká a rezervné antimykotikum parenterálne v redukovaných dávkach vzhľadom na hepatálny a renálny status. K poklesu markerov zápalu ale nedošlo (Tab. 2). Nakoľko sme u pacientky predpokladali nenávratné poškodenie obličiek s nutnosťou doživotnej mimotelovej eliminačnej liečby, realizovali sme aj CT abdomenu s kontrastom so zameraním na pankreas a pravú obličku. Nijakú patológiu pankreasu sme ale nezistili, naďalej sme nepoznali príčinu pravostrannej dilatácie dutého obličkového systému.

Ani gynekologické vyšetrenie vrátane mamografie malignitu nedetegovalo.

Laboratórne vyšetrenia v zmysle systémového ochorenia boli takisto negatívne (Tab. 2).

**Tab. 3.** Hladiny nami vyšetrených onkomarkerov u pacientky

| onkomarker              | hladina |
|-------------------------|---------|
| CEA (µg/l)              | negat.  |
| AFP (µg/l)              | negat.  |
| CA 15-3 (kIU/l)         | negat.  |
| CA 125 (kIU/l)          | 74,45   |
| CA 19-9 (kIU/l)         | 317,23  |
| CA 72-4 (kIU/l)         | negat.  |
| CYFRA 21-1 (µg/l)       | 8,67    |
| NSE (µg/l)              | 19,2    |
| β2-mikroglobulín (mg/l) | 20,6    |
| pro-GRP (ng/l)          | 252,2   |

Perhospitalizačne vznikla u pacientky erythrodermia. Dermatológ odporučil biospiu kože, nakoľko do úvahy prichádza možnosť Sézaryho syndrómu (avšak lymfadenopatia ani splenomegália neboli prítomné). Histologické vyšetrenie bolo bez určenia jednoznačného záveru, do úvahy prichádzala polieková toxicita.

Následne sa pacientka začala hemodynamicky zhoršovať, bola hypotenzná (tlak krvi bol približne 90/60 mmHg a ďalej klesal), preto bola napojená na inotropnú podporu s postupnou úpravou krvnej tenzie do normy. Preklad na monitorované lôžko, resp. jednotku intenzívnej starostlivosti odmietla. V kontrolnom krvnom obraze vznikla závažná leukopénia, ktorú sme sa snažili korigovať podaním rastového faktora (Tab. 2). Plánovali sme ešte zrealizovať biopsiu obličky a kostnej drene a vyšetriť prípadnú prítomnosť antitrombocytárných autoprotilátok v periférnej krvi, aby sme jednoznačne potvrdili alebo vyvrátili možnosť Evansovho syndrómu.

K tomu už ale nedošlo, nakoľko pacientka náhle exitovala. Rozšírená kardiopulmonálna resuscitácia bola neúspešná.

Podľa pitevného nálezu bol bezprostrednou príčinou smrti ARDS s krvácaním do alveol. Ako príčina dilatácie dutého močového systému sa zistil karcinóm z urotelového epitelu strednej časti pravého močového, ktorý sa predtým neukázal na žiadnom zobrazovacom vyšetrení, ani sme nedetegovali eleváciu onkomarkerov na tento typ malignity. Obličky boli postihnuté TIN a vaskulárnou nefrosklerózou. V pečeni bol obraz stukovatenia.

## Diskusia

U tejto pacientky sa perhospitalizačne objavil celý rad patológií, ktoré môžeme rozdeliť do štyroch skupín: obličkové zlyhanie, cholestatická hepatopatia, bicytopénia a dilatácia pravého močového (pitvou zistená malígna obštrukcia). Bola otázka, ako a či vôbec tieto patologické stavy vzájomne súvisia (Tab. 4).

Príčinu renálneho zlyhania s nutnosťou mimotelovej eliminačnej liečby si môžeme vysvetliť akútnym zhoršením chronickej obličkovej choroby na podklade dlhoročnej vaskulárnej nefrosklerózy a dlhoročnej chronickej TIN. To by vysvetľovalo falošnú pozitivitu onkomarkerov β2-mikroglobulín

(6), CA 125 (7), CYFRA 21-1 (8) (tento onkomarker mohol byť elevovaný aj pri rozvíjajúcej mykotickej pneumónii (9)) a pro-GRP (8) (Tab. 3, 4). Môžeme len špekulovať, prečo k akútnemu zhoršeniu nefropatie došlo.

Dilatácia pravého močového bola spôsobená obštrukciou karcinómom, to sme zistili až pri pitve. Zobrazovacie vyšetrenia to nepreukázali.

Bicytopénia mohla byť spôsobená Evansovým syndrómom. Jeho prítomnosť sa nepodarilo preukázať (ani vyvrátiť), nakoľko, ako už bolo spomenuté, nebolo vykonané vyšetrenie na prítomnosť antitrombocytárných protilátok.

Podľa dostupnej literatúry môže byť Evansov syndróm zriedkavo aj paraneoplastický pri mnohých solídnych tumoroch, napr. aj takých, ktoré pochádzajú z urotelu (10). Nebol síce popísaný prípad, kedy by sa Evansov syndróm vyskytol pri karcinóme močového, no takáto možnosť sa jednoznačne vylúčiť nedá, nakoľko výstelku močového tvorí histologicky urotel a karcinóm urotelu môže raritne spôsobiť paraneoplastický Evansov syndróm.

V prípade, že by pacientka autoimunitnú trombocytopéniu nemala, bola tu ešte možnosť patológie priamo v kostnej dreni. Ako už bolo spomenuté, trepanobiopsické vyšetrenie kostnej drene sa nestihlo zrealizovať.

Anagrelid môže zriedkavo spôsobovať poliekové poškodenie pečene (11) ako aj renálnu insuficienciu (12), no pacientka tento liek už niekoľko rokov neužívala.

Onkomarkery, samozrejme, nie sú primárne určené na diagnostiku ochorenia. No výrazná elevácia onkomarkerov u tejto pacientky nás nútila zamyslieť sa.

Onkomarkery CEA (13) a CYFRA 21-1 (8) boli zvýšené (Tab. 3) pri mykotickej pneumónii.

Onkomarker CA 125 môže byť zvýšený (tab. 3) pri malígnych ochoreniach ženských vnútorných pohlavných orgánoch, ďalej pri malignitách pľúc a pleury (14). Vyšetrenia, ktoré sme pacientke urobili perhospitalizačne (gynekologické konzílium, CT hrudníka so zameraním na pľúca) malignitu nepreukázalo. Tento onkomarker, ako už bolo spomenuté, však môže byť falošne pozitívny pri renálnej insuficiencii (7) (tab. 4).

Onkomarker CA 19-9 je pozitívny pri malignitách pankreasu, intra- a extrahepatálnych žľazových ciest, žľazníka, žalúdka, hrubého čreva, konečníka a ovária (15). Diagnostické vyšetrenia ani následná pitva nijakú malignitu týchto štruktúr nepreukázali. CA 19-9 je falošne pozitívny pri cholestáze (tab. 4), zápalových ochoreniach žalúdka, čreva, pankreasu a pečene (15).

Pacientka nemala hepatomegáliu ani splenomegáliu, no tie nemusia byť pri Staufferovom syndróme zväčšené vždy (16, 17).

Jednoznačnú príčinu cholestatickej hepatopatie sa nám napriek intenzívnemu diagnostickému procesu nepodarilo preukázať. Keďže pacientka nemala obštrukciu žľazových ciest (a to ani benígnu, ani malígnu), je možné, že u pacientky sa rozvinul Staufferov syndróm,

**Tab. 4.** Možné vysvetlenie jednotlivých patologických nálezov u pacientky s možnou koreláciou onkomarkerov

| ochorenie                  | možné vysvetlenie                        | onkomarkery                          |
|----------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|
| dilatácia pravého močového | karcinóm                                 |                                      |
| bicytopénia                | autoimunita – možný Evansov syndróm      |                                      |
| renálne zlyhanie           | chronická TIN + vaskulárna nefroskleróza | β2-mikroglobulín, CYFRA 21-1, CA 125 |
| cholestatická hepatopatia  | Staufferov syndróm?                      | CA 19-9                              |

**Tab. 5.** Porovnanie biochemických markerov pri Staufferovom syndróme a u našej pacientky

| biochemické markery     | Staufferov syndróm | naša pacientka        |
|-------------------------|--------------------|-----------------------|
| AST                     | zvýšené            | zvýšené               |
| ALT                     | zvýšené            | zvýšené               |
| ALP                     | zvýšené            | zvýšené               |
| GMT                     | zvýšené            | zvýšené               |
| nekonjugovaný bilirubín | zvýšený            | zvýšený*              |
| albumín                 | znižený            | znižený**             |
| aPTT                    | predĺžený          | normálny              |
| IL-6                    | zvýšený            | zvýšený***            |
| PMN                     | zvýšené            | zvýšené****           |
| PLT                     | zvýšené            | normálne/znižené***** |
| CRP                     | zvýšené            | zvýšené*****          |
| haptoglobín             | zvýšený            | nevyšetrený           |
| sedimentácia            | zvýšená            | nevyšetrené           |
| $\alpha_2$ -globulín    | zvýšený            | nevyšetrené           |
| $\gamma$ -globulín      | zvýšený            | nevyšetrené           |

\* Zvýšenie nekonjugovaného bilirubínu bolo pozorované už pred vznikom autoimunitnej hemolytickej anémie.

\*\* Albumín mohol byť znížený aj pri masívnej proteinúrii.

\*\*\* IL-6 mohol byť zvýšený aj pri uroinfekcii.

\*\*\*\* PMN mohli byť zvýšené aj pri uroinfekcii.

\*\*\*\*\* Trombocyty mohli byť znížené pri možnom Evansovom syndróme.

\*\*\*\*\* CRP mohlo byť zvýšené aj pri uroinfekcii.

#### Vysvetlivky:

AST – aspartátaminotransferáza, ALT – alanínaminotransferáza, ALP – alkaline phosphatase (alkalická fosfatáza), GMT – glutamyltransferáza, aPTT – activated partial thromboplastin time (aktivovaný parciálny tromboplastínový čas), IL-6 – interleukín 6, PMN – polymorfonukleárne neutrofily, PLT – platelets (krvné doštičky), CRP – C-reaktívny proteín

paraneoplastický syndróm, ktorý sa fakticky stanovuje per exclusio-nem, v tomto prípade pri karcinóme pravého močového. Takto by sme mohli vysvetliť cholestatickú hepatopatiu (Tab. 2) ako aj eleváciu onkomarkera CA 19-9 (Tab. 3, 4).

Ak by tomu skutočne tak bolo, išlo by o prvý popísaný prípad Staufferovho syndrómu pri karcinóme močového. Na definitívne potvrdenie našej domnienky by pacientka musela podstúpiť chirurgickú a onkologickú terapiu, aby sa jej onkoprocés dostal do remisie, pričom by cholestáza vymizla.

Odchýlky biochemických parametrov, aké nájdeme pri Staufferovom syndróme, sú prakticky totožné s patologickými séro-vými nálezmi, aké sme našli u našej pacientky (Tab. 5).

Vzhľadom na to, že Staufferov syndróm je raritná diagnóza, i keď pravdepodobne bude značne poddiagnostikovaná, nie je v odbornej literatúre o ňom dostatok údajov, ktoré by boli podopreté aj štatisticky. Ako sami priznávajú aj viacerí autori, ochorenie vzhľadom na svoju raritnosť nie je dostatočne preštudované (5). Naše predpoklady zatiaľ niet s čím v literatúre porovnať.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:**

Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

#### LITERATÚRA:

- Jakse G, Madersbacher H. Stauffer's syndrome. Reversible Hepatic Dysfunction in Renal Cell Carcinoma. Wien Klin Wochenschr. 1978;90(8):268-270.
- Bedke J, Buse M, Kurosch A, et al. Paraneoplastische Syndrome des Nierenzellkarzinoms. Urologe. 2007;46:45-48.
- Elseidy SA, Awad AK, Mandal D, et al. Stauffer syndrome: A Comprehensive Review of the Disease and Diagnostic Plan Proposal. Egypt J Intern Med. 2022;34(39). Available from DOI: <10.1186/s43162-022-00128-6>.
- Steins M, van de Loo J. Pathogenese der nephropathisch bedingten Koagulopathien. In: Onkodin.de. vom 22. Oktober 2002.
- Sharma N, Darr U, Darr A, et al. Stauffer Syndrome: A Comprehensive Review of the Icteric Variant of the Syndrome. Cureus. 2019;11(10):e6032. Available from DOI: <10.7759/cureus.6032>.
- Al-Taei IK, Al-Safar JJ, Al-Falahi YS et al. The Clinical Significance of  $\beta_2$ -microglobulin in End-Stage Renal Disease. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2003;14(4):492-496.
- Bastani B, Chu N. Serum CA-125 Level in End-stage Renal Disease Patients Maintained on Chronic Peritoneal Dialysis or Hemodialysis: The Effect of Continuous Presence of Peritoneal Fluid, Peritonitis, and Peritoneal Catheter Implantation. Am J Nephrol. 1995;15(6):468-472.
- Nakahama H, Tanaka Y, Fujita Y, et al. CYFRA 21-1 and ProGRP, Tumor Markers of Lung Cancer, are Elevated in Chronic Renal Failure Patients. Respirology. 1998;3(3):207-210.
- Rapellino M, Niklinski J, Pecchio F, et al. CYFRA 21-1 as a Tumour Marker for Bronchogenic Carcinoma. Eur Respir J. 1995;8:407-410.
- Mhaber S, El Kabli A, Mourabit S, et al. An Evans Syndrome Revealing a Renal Neoplasm. JCRMH 2023; 3(8). Available from DOI: <10.54289/JCRMH2300138>.
- Shire Canada Inc. AGRYLIN® product monograph. Saint-Laurent, Quebec; 2013.
- Kwiatkowski J, Kuliszewicz-Janus M, Rymer W, et al. Treatment of Essential Thrombocythemia with Anagrelide Is Associated with an Increased Risk of Worsened Kidney Function. Pharmacology. 2021;106(5-6):316-322.
- Weber TH, Kerttula Y. Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Blood in Cases of Pneumonia. Scand J Infect Dis. 1986;18(6):547-550.
- Bast RC, Xu F-J, Yu Y-H et al. CA 125: The Past and the Future. The International Journal of Biological Markers. 1998;13(4):179-187. Available from DOI: <10.1177/172460089801300402>.
- Lee T, Teng TZJ, Shelat VG. Carbohydrate Antigen 19-9 – Tumor Marker: Past, Present, and Future. World J Gastrointest Surg. 2020;12(12):468-490. Available from DOI: <10.4240/wjgs.v12.i12.468>.
- Hogan DE Jr, Datta S, Kesar V, et al. Stauffer Syndrome: The Renal-Hepato Syndrome: 2164. Am J Gastroenterol. 2017;112:S1195. Available from WWW: <https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2017/10001/stauffer\_syndrome\_\_the\_renal\_hepato\_syndrome\_\_2164.2165.aspx>.
- Denaro N, Garrone O, Occeci M, et al. Unusual Fatal Outcome Following Administration of a Combination of Anti-PD1 and Anti-CTLA4 in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Liver Toxicity Case Report and a Literature Review. EJCRIM 2021; 8. Available from DOI: <10.12890/2021\_002639>.