

SYSTEMIC CAPILLARY LEAK SYNDROME: UN CASO DI SHOCK IPOVOLEMICO A GENESI IGNOTA

M. Cicardi, A. Giacco Bellatorre, M. Del Medico

Dipartimento di Scienze Cliniche Università di Milano, Ospedale L. Sacco Milano

IL CASO CLINICO

Un uomo di 56 anni si presenta in pronto soccorso per episodio pre-sincopale (senso di mancamento, visione offuscata, sudorazione fredda, cardiopalmo, astenia agli arti inferiori).

Il paziente riferisce inoltre comparsa di malessere generale, marcata astenia, poliuria e addominalgie diffuse il giorno precedente.

In anamnesi una duodenocefalopancreasectomia per carcinoma dell'ampolla di Vater 8 anni prima, trattato con chemioterapia adiuvante (cicli di 5-F-uracile e cis-platino); follow-up riferito negativo. Non viene riportata alcuna altra patologia di rilievo in atto o pregressa.

Il paziente non assume alcuna terapia continuativa e non ha assunto farmaci di recente.

All'esame obiettivo risulta agitato, vigile, lucido, collaborante e orientato nello spazio-tempo. Aipretico, eupnoico a riposo, presenta sudorazione algida. Si evidenziano edemi pastosi in sede declive (fino al terzo prossimale di gamba, bilateralmente); mucose idratate e rosee.

I polsi sono ipovalidi, simmetrici. Giugulari piane. Toni cardiaci tachifrequenti, validi, pause libere; al torace il murmure vescicolare è presente, le basi sono libere e mobili, non si apprezzano rumori patologici all'auscultazione. Non si osservano grossolani deficit neurologici. FC 104 bpm con alcune extrasistoli, PA 95/60 in clinostatismo, non valutabile in ortostatismo per comparsa di sintomatologia pre-sincopale. L'addome è trattabile, modestamente dolente, non vi sono segni di peritonismo, organomegalia o masse anormali. Peristalsi valida. Non linfadenopatie superficiali.

Quali sono le cause più probabili di edema?

Quali quelle da escludere per prime?

Il quadro è dominato da ipotensione associata ad edemi declivi.

Una possibile origine è quella cardiovascolare: uno scompenso acuto di circolo può manifestarsi tipicamente con edemi, insufficienza renale, ipotensione.

Una sindrome nefrosica difficilmente si instaura in modo così rapido, la poliuria sembra inoltre essere solo transitoria, pertanto non sembra la diagnosi più probabile.

In assenza di una nota epatopatia e di segni di ascite, si può tralasciare l'ipotesi di una cirrosi.

Altre possibili cause di edema con ipotensione sono la sepsi, i farmaci (diuretici, calcio-antagonisti, interleuchina-2), shock anafilattico, compressione di vasi venosi o linfatici, malnutrizione, ipotiroidismo.

Al tracciato ECG non vi sono alterazioni di rilievo. La radiografia del torace non evidenzia addensamenti parenchimali o versamento, il mediastino e l'ombra cardiaca non appaiono allargati.

Gli esami di laboratorio mostrano un quadro di emocoagulazione: GR 7.710.000/mmc; GB 23.700/mmc; Hb 22.7 g/dl; Ht 67%; Plt 321.000/mmc; creatinina 2.2 mg/dl.

L'anamnesi negativa per cardiopatie e il tracciato ECG negativo non rafforzano l'ipotesi cardiovascolare. Visti i sintomi iniziali è stata comunque dosata la troponina, risultata negativa su due prelievi.

Alla luce dei dati strumentali e di laboratorio ci si può orientare su una ipovolemia efficace, dovuta a perdita di liquidi o al loro sequestro nell'interstizio rimane però completamente non spiegata l'eziologia di una tale condizione.

Poco dopo l'ingresso al Pronto Soccorso il paziente sviluppa un quadro di shock cardiocircolatorio (vasocostrizione periferica, ipotensione severa, incontattabilità) per cui viene trasferito nel reparto di rianimazione. Viene trattato con abbondante idratazione (soluzione NaCl 0,9% e Plasma-expander), amine simpaticomimetiche e corticosteroidi. A causa della somministrazioni di abbondanti quantità di liquidi sviluppa un quadro di tipo anasarcatco, con edema generalizzato ai quattro arti e al tronco e abbondante versamento pleurico, associati a contrazione della diuresi. Questo in assenza di una significativa correzione dell'ematokrito che inizia invece a realizzarsi in terza giornata e concomita con la progressiva stabilizzazione del quadro emodinamico e ripristino di valori pressori soddisfacenti.

Trasferito nel reparto di Medicina Interna, viene sottoposto ad ulteriori accertamenti. Si osserva normalizzazione dei valori di ematokrito e della funzione renale. La proteinemia, inizialmente ridotta (Pr.tot 5.6 g/dl; alb 3.0 g/dl), rientra nei

limiti dopo alcuni giorni (Pr.tot. 7.2; Alb. 3.7 g/dl in quinta giornata). La PCR, il fattore reumatoide, il fibrinogeno e la VES risultano nei limiti, così come la formula leucocitaria.

L'elettroforesi delle proteine sieriche mostra una componente monoclonale di tipo IgG/κ. La funzione tiroidea, gli indici di sintesi, il metabolismo marziale risultano nei limiti. L'esame delle urine (effettuato durante la fase di risoluzione del quadro) mostra densità 1009, pH 6.0, proteinuria assente.

Vengono effettuati dosaggi delle catecolamine urinarie, delle frazioni C3 e C4 del complemento, del C1-inibitore, del cortisolo plasmatico e urinario, tutti nei limiti. L'ecografia dell'addome non mostra alterazioni di rilievo. I marker neoplastici risultano negativi. La risonanza magnetica dell'encefalo (eseguita nel sospetto di patologia ipotalamo-ipofisaria) mostra piccole lesioni corticali e sottocorticali fronto-temporali e nei nuclei della base bilateralmente. Alcune delle lesioni corticali mostrano minima componente emorragica. Il quadro viene interpretato come compatibile con ischemia su base emodinamica ipotensiva.

Per escludere una patologia linfoproliferativa associata alla componente monoclonale viene eseguita una biopsia osteomidollare, che risulta completamente nella norma.

In considerazione dell'esito negativo degli accertamenti viene posta diagnosi di Systemic Capillary Leak Syndrome (ipotensione, emococoncentrazione, ipoprotidemia). Il paziente viene inviato ad un centro di riferimento terziario per una rivalutazione globale e per l'impostazione di una terapia profilattica. La diagnosi viene confermata e viene iniziato trattamento con verapamil 120 mg x 2 die e teofillina 300 mg die. Viene consigliato per il trattamento dell'attacco acuto l'utilizzo di plasma expander preferendo le soluzioni contenenti molecole di alto peso molecolare, somministrabili in boli ripetuti (250cc), a seconda della risposta pressoria, per evitare la somministrazione di una quantità eccessiva di liquidi, che potrebbe risultare dannosa nel periodo di recupero.

L'EVIDENZA

La Systemic Capillary Leak Syndrome (SCLC), o malattia di Clarkson, è una rara patologia ad eziologia ignota, caratterizzata da episodi ricorrenti di shock ipovolemico correlato a stravasato di plasma dal letto vascolare allo spazio interstiziale, accompagnato da emococoncentrazione, ipoalbuminemia e edema generalizzato.

Fu descritta per la prima volta nel 1960 da Bayard Clarkson, in una donna di 34 anni, che soffriva di ricorrenti episodi di edema generalizzato e grave ipotensione, associati a importante emococoncentrazione e ipoalbuminemia (1). Questi episodi si verificavano caratteristicamente nella fase premenstruale, per un periodo di due anni circa; la paziente morì in seguito a uno di questi episodi. Non era affetta da patologie concomitanti, né pregresse. Non soffriva di patologie ginecologiche, non presentava dismenorrea e aveva portato a termine 2 gravidanze senza complicanze di sorta. L'ipotesi immunologica è stata considerata sin dall'inizio come quella più probabile; si riteneva che la paziente, prima del ciclo sviluppasse una reazione di ipersensibilità nei confronti di un antigene endogeno. Per questo motivo, vista l'inefficacia dei farmaci cortisonici e l'incremento della frequenza degli episodi, la paziente fu sottoposta ad isteroannessiectomia. Dopo tre mesi di apparente benessere gli episodi cominciarono a ripresentarsi. Gli unici reperti di anormalità furono lievi alterazioni della formula leucocitaria (lieve eosinofilia e lieve linfocitosi) e una piccola componente monoclonale. L'autopsia non dimostrò alterazioni peculiari, ma solo lesioni focali dovute all'ipoperfusione degli organi legata alla marcata ipotensione durante gli attacchi.

Nonostante le indagini diagnostiche fossero state inconcludenti, Clarkson e colleghi riuscirono a dimostrare grazie a studi con albumina marcata l'imponente stravasato proteico nel comparto extravascolare, e quindi l'aumentata, ma transitoria, permeabilità vascolare.

Si ritiene che fino al 70% del volume intravascolare possa fuoriuscire durante gli episodi acuti(2). La frazione di plasma in grado di oltrepassare la barriera capillare è costituita da acqua e dai componenti plasmatici con peso molecolare fino a 200 KDa (quindi dalla maggioranza delle proteine ivi contenute)(3).

Non è chiaro il meccanismo patogenetico alla base di questo fenomeno: anche durante l'attacco acuto non sono state evidenziate alterazioni istologiche dei capillari tali da giustificare la massiva perdita di liquidi. È stato però osservato un cospicuo infiltrato cellulare linfocitario perilesionale CD8+, le cui cellule esprimevano il recettore per l'IL-2, nel derma di questi soggetti. Inoltre si è potuto dosare il medesimo recettore nel sangue del paziente. Si ipotizza dunque che queste cellule, capaci di attività citotossica, atti-

vate dalla presenza di livelli elevati di interleuchina 2, medino il danno endoteliale alla base della formazione di edema. Negli strati più superficiali del derma si è riscontrata l'inusuale presenza di cellule CD1a/s100+, che svolgono tipicamente la funzione di cellule presentanti l'antigene.

Si potrebbe dunque pensare che qualche molecola con caratteristiche di antigene possa fungere da trigger e scatenare l'attacco acuto (4, 5). Questa ipotesi è avvalorata dall'evidenza di un quadro analogo in pazienti trattati con IL-2 ricombinante (rIL-2) (6) e in pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di midollo (7).

La letteratura riguardo i provvedimenti terapeutici è scarsa, dato l'esiguo numero dei pazienti, la difficoltà a reclutarli e a sottoporli a studi randomizzati.

Alla Mayo Clinic di Rochester 8 pazienti sono stati seguiti per circa 18 anni (follow-up medio di 9 anni) e sottoposti a profilassi con terbutalina e teofillina (2). È stata riscontrata una sostanziale efficacia dell'associazione di questi due farmaci, con una netta riduzione del numero degli episodi (diminuiti di 30 volte) e della loro gravità. Da notare che nei pazienti che dimostravano recidive durante il trattamento i livelli di teofillina erano sub-terapeutici. Solo uno di essi morì durante un attacco acuto e un altro per le complicanze di una lunga terapia corticosteroidica. Purtroppo questo regime terapeutico fu, nella quasi totalità dei casi, causa di effetti collaterali legati ai suoi effetti simpaticomimetici (tremori, ansia, insonnia), è quindi necessario valutare il grado di compliance dei pazienti alla luce di questi effetti.(2).

Un trattamento alternativo, che non trova però allo stato attuale evidenze, se non la nostra esperienza, è rappresentato dall'associazione di teofillina e verapamil. Il calcio antagonista dovrebbe agire impedendo la contrazione delle cellule endoteliali e quindi l'allargamento delle giunzioni intercellulari. Potrebbe sembrare un paradosso dato che i calcio antagonisti annoverano tra i loro più frequenti effetti collaterali proprio l'edema. Uno studio, effettuato paragonando l'azione di verapamil e diltiazem sulla permeabilità vascolare dei ratti, sembra dimostrare che il secondo ma non il primo sia in grado di aumentarla e quindi di mediare lo stravasamento di plasma e albumina dal letto vascolare al comparto interstiziale, provocando edema(8).

Inoltre è citato in letteratura un case report in cui il verapamil è stato utilizzato durante la fase acu-

ta di un attacco di SCLS e sembrerebbe aver avuto effetto, seppur temporaneo (9).

Epidemiologia

Risulta molto difficile stimare l'incidenza della patologia a causa della sua bassa frequenza e della probabile presenza di casi non diagnosticati. Dalle revisioni della letteratura disponibili sono disponibili circa 100 reports. L'età media è di 47 ± 13 , con range compreso tra 3 e 68 anni. Il rapporto M:F è di 1.4 (10). La mortalità, in assenza di profilassi, sembrerebbe essere pari al 76% a 5 anni dalla diagnosi(11).

Caratteristiche cliniche

La caratteristica fondamentale di questa patologia è la comparsa di shock associato a ipovolemia efficace in almeno un episodio acuto. Non tutti gli attacchi acuti però evolvono verso un vero quadro di shock, e si sono osservati casi in cui il paziente non presentava alcuna recidiva dopo il primo episodio. In circa la metà dei casi si osserva una sindrome prodromica caratterizzata da sintomi simil-influenzali (malessere, mialgia), dolore addominale, nausea o vomito, polidipsia, vertigine e rinorrea(10). Di solito nei casi ricorrenti i pazienti riportano quasi sempre gli stessi sintomi prodromici .

Durante l'attacco si osserva marcata ipotensione, generalmente accompagnata dalla comparsa concomitante di edema di entità variabile, spesso generalizzato(12). Frequentemente si osserva sequestro di fluidi nel terzo spazio (versamento pleurico bilaterale, ascite, versamento pericardico(13)). Sono inoltre stati descritti quadri di edema cerebrale(14), edema della glottide e papilledema, con grave ipovisus. Lo stravasamento di liquidi nei tessuti muscolari può determinare la comparsa di sindrome compartimentale e conseguente rhabdmiolisi massiva(15), quadro che impone trattamento chirurgico con fasciotomia e un attento monitoraggio della funzionalità renale. L'insufficienza renale è quasi sempre presente durante gli attacchi ma è generalmente di tipo pre-renale e solo in pochi casi si è osservata riduzione della clearance anche dopo la risoluzione dell'attacco. Sono descritti inoltre casi di necrosi tubulare acuta.

Bisogna far notare che, se in alcuni casi il quadro di shock è predominante e il paziente necessita di essere intubato e trattato in un reparto di rianimazione, ci sono stati casi in cui i pazienti nonostante una marcata ipotensione (PAS 60-70 mmHg, PAD 40-30 mmHg) erano coscienti e in grado di mantenere la posizione eretta senza ma-

nifestare gravi sintomi presincopali o franca sincope.

Durante la fase di risoluzione, che avviene di solito dopo pochi giorni dall'inizio dei sintomi, nei pazienti sottoposti a cospicua terapia infusionale di sostenimento (a volte si arriva anche a 40L di liquidi somministrati in pochi giorni) si sono verificati casi di edema polmonare acuto, verosimilmente dovuto al sovraccarico di circolo conseguente al recupero di liquidi dall'interstizio(16).

Esami di laboratorio

Un riscontro costante nella SCLS è l'incremento dell'ematocrito (fino a 70% nei casi più gravi). Il quadro di emoconcentrazione si caratterizza per l'aumento di tutte le serie cellulari spesso accompagnato da bassi livelli di albumina e di proteine (che a differenza della componente corpuscolata del sangue tendono a passare nello spazio intercellulare)(11). Un dato piuttosto frequente è il riscontro di modeste linfocitosi e eosinofilia. Vi è una forte correlazione tra la malattia di Clackson e la presenza di gammopatia monoclonale all'elettroforesi proteica(17). Nelle serie disponibili in letteratura, in circa la metà dei casi descritti si è riscontrata la presenza di una componente monoclonale (su 39 casi 28 presentavano catene IgG κ , 8 IgG λ , 1 IgA e 1 IgM)(10).

Diagnosi differenziale

Lo stravasato capillare può essere associato a diverse condizioni, come la sepsi, la mastocitosi sistemica, il deficit di C1-inibitore (angioedema ereditario o acquisito), cause iatrogene (calcio antagonisti, IL-2(18), gemcitabina(19), interferone(20)), malattie linfoproliferative, sindrome di Sezary. Sono state descritte associazioni anche con il periodo post-partum.

Generalmente la presentazione clinica è piuttosto drammatica e il paziente viene valutato durante la fase acuta.

Le caratteristiche tipiche dell'episodio sono quindi l'ipotensione, fino allo shock ipovolemico, e la presenza di edemi importanti o generalizzati, a rapida insorgenza.

Davanti a questo quadro vanno escluse in primis cause cardiovascolari di scompenso acuto (cardiopatia ischemica, rottura di corde tendinee, tamponamento cardiaco, miocardite) e quadri di sepsi. A questo scopo sono utili i dati anamnestici (angor, cardiopatie note, traumi toracici, iperpiressia) e gli esami strumentali (radiografia del torace, ECG, ecocardiografia). Altre cause di edema e ipovolemia, come la sindrome nefrosica e

lo scompenso ascitico, si instaurano generalmente in modo più lento.

Elementi che depongono a favore della diagnosi di SCLS, oltre alla esclusione di altre cause di edema e ipotensione, sono

- la ricorrenza degli episodi
- la presenza di prodromi come quelli sopra descritti nelle 24 ore precedenti
- il riscontro di elevati valori di ematocrito associato a bassi livelli di proteine, indicie di uno stravasato di liquidi accompagnati da macromolecole
- la scarsa risposta agli interventi terapeutici più comuni (infusione di liquidi, glucocorticoidi, amine vasoattive)
- l'evoluzione benigna se accompagnata da un'attento monitoraggio e da una assistenza adeguata dal punto di vista della stabilità emodinamica.

Naturalmente è necessario procedere, dopo la valutazione in urgenza, alla esclusione di patologie che possano scatenare quadri di SCLS secondaria, come le patologie neoplastiche, linfoproliferative o autoimmuni sopra citate, in particolare in presenza di componente monoclonale.

Trattamento

Non ci sono al momento protocolli validati per il trattamento acuto degli episodi di SCLS o per la profilassi delle recidive.

ATTACCO ACUTO: l'unica terapia parzialmente efficace sembra essere l'infusione di soluzioni di tipo plasma-expander, favorendo quelle contenenti molecole più pesanti (attualmente la più adatta presente sul mercato sembra essere una soluzione a base di Poli-O-2 idrossietil-amido, con PM medio di 130 kDa). La posologia dei plasma expander deve essere valutata in base al quadro emodinamico, considerando che buona parte del volume infuso costituirà un sovraccarico di circolo nella fase di regressione dell'attacco, quando cioè il flusso sarà dall'interstizio allo spazio vascolare. Sembra ragionevole l'infusione di boli di 250 ml da ripetere in funzione della risposta clinica. È stato proposto l'utilizzo di C1-inibitore che sembra dare buoni risultati nei pazienti pediatrici, ma non ci sono evidenze nell'adulto al riguardo.

TERAPIA DI MANTENIMENTO: per la prevenzione delle recidive si utilizzano farmaci che svolgono una azione sulla contrattilità delle cellule endoteliali. A questo scopo sono stati utilizzati beta-bloccanti, teofillinici e calcio-antagonisti.

Sulla base della nostra esperienza e in base alle evidenze di letteratura suggeriamo l'utilizzo di

verapamil, 40 mg x 3 da incrementare se tollerato fino a dosaggio pieno di 80 mg x 3.

Bibliografia

- 1) Clarkson, B., D. Thompson, M. Horwith, and E. H. Luckey. 1960. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *The American journal of medicine* 29:193-216.
- 2) Tahirkheli, N. K., and P. R. Greipp. 1999. Treatment of the systemic capillary leak syndrome with terbutaline and theophylline. A case series. *Annals of internal medicine* 130:905-909.
- 3) Marasini, B., L. Bergamaschini, G. Boccassini, and A. Agostini. 1979. Systemic capillary leak syndrome. Evaluation of single protein fractions in serum and in interstitial fluid. *Bibliotheca anatomica*:41-43.
- 4) Cicardi, M., M. Gardinali, G. Bisiani, A. Rosti, P. Allavena, and A. Agostoni. 1990. The systemic capillary leak syndrome: appearance of interleukin-2-receptor-positive cells during attacks. *Annals of internal medicine* 113:475-477.
- 5) Cicardi, M., E. Berti, V. Caputo, F. Radice, M. Gardinali, and A. Agostoni. 1997. Idiopathic capillary leak syndrome: evidence of CD8-positive lymphocytes surrounding damaged endothelial cells. *The Journal of allergy and clinical immunology* 99:417-419.
- 6) Rosenstein, M., S. E. Ettinghausen, and S. A. Rosenberg. 1986. Extravasation of intravascular fluid mediated by the systemic administration of recombinant interleukin 2. *J Immunol* 137:1735-1742.
- 7) Al-Homaidhi, A., H. M. Prince, H. Al-Zahrani, D. Doucette, and A. Keating. 1998. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-associated histiocytosis and capillary-leak syndrome following autologous bone marrow transplantation: two case reports and a review of the literature. *Bone marrow transplantation* 21:209-214.
- 8) Taherzadeh, M., and J. B. Warren. 1997. Comparison of diltiazem and verapamil on rat microvascular permeability. *Microvascular research* 54:206-213.
- 9) Kang, P. M., C. Lawrence, G. A. Khan, and R. M. Hays. 1995. Fulminating systemic capillary leak syndrome with lymphocytosis and hypogammaglobulinemia. *Renal failure* 17:615-617.
- 10) Dhir, V., V. Arya, I. C. Malav, B. S. Suryanarayanan, R. Gupta, and A. B. Dey. 2007. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS): case report and systematic review of cases reported in the last 16 years. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 46:899-904.
- 11) Teelucksingh, S., P. L. Padfield, and C. R. Edwards. 1990. Systemic capillary leak syndrome. *The Quarterly journal of medicine* 75:515-524.
- 12) Assaly, R., D. Olson, J. Hammersley, P. S. Fan, J. Liu, J. I. Shapiro, and M. B. Kahaleh. 2001. Initial evidence of endothelial cell apoptosis as a mechanism of systemic capillary leak syndrome. *Chest* 120:1301-1308.
- 13) Chihara, R., H. Nakamoto, H. Arima, K. Moriwaki, Y. Kanno, S. Sugahara, H. Okada, and H. Suzuki. 2002. Systemic capillary leak syndrome. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 41:953-956.
- 14) Bertorini, T. E., M. S. Gelfand, and T. F. O'Brien. 1997. Encephalopathy due to capillary leak syndrome. *Southern medical journal* 90:1060-1062.
- 15) Matsumura, M., Y. Kakuchi, R. Hamano, S. Kitajima, A. Ueda, M. Kawano, and M. Yamagishi. 2007. Systemic capillary leak syndrome associated with compartment syndrome. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 46:1585-1587.
- 16) Claessens, Y. E., L. M. Joly, A. Cariou, and E. Oksenhendler. 1999. Acute reversible cardiac involvement associated with systemic capillary leak syndrome. *Intensive care medicine* 25:334-335.
- 17) Zhang, W., P. W. Ewan, and P. J. Lachmann. 1993. The paraproteins in systemic capillary leak syndrome. *Clinical and experimental immunology* 93:424-429.
- 18) Bascon, J. U. 1998. Vascular leak syndrome: a troublesome side effect of immunotherapy. *Immunopharmacology*, 39/3 (1998) 255. *Immunopharmacology* 39:255, 257.
- 19) De Pas, T., G. Curigliano, L. Franceschelli, C. Catania, L. Spaggiari, and F. de Braud. 2001. Gemcitabine-induced systemic capillary leak syndrome. *Ann Oncol* 12:1651-1652.
- 20) Yamamoto, K., M. Mizuno, T. Tsuji, and T. Amano. 2002. Capillary leak syndrome after interferon treatment for chronic hepatitis C. *Archives of internal medicine* 162:481-482.