

Olov Wålinder, överläkare, område medicin (olov.walinder@jll.se)

Páll Einarsson, överläkare, område akutvård

Kerstin Lindberger, överläkare, område medicin; samtliga vid Östersunds sjukhus

Fallbeskrivning av systemiskt kapillärläckage-syndrom

Behandling med immunadsorption och leukotrienantagonist hade god effekt

Systemiskt kapillärläckage-syndrom (SCLS) karakteriseras av läckage av plasmaproteiner och vätska genom kapillärväggen till det extracellulära rummet ledande till hypoalbuminemi, hemokoncentration och hypovolemi. Insjuknandet är ofta akut med hypotension, chock, låg urinproduktion och muskelsvullnad [1]. Det sker ett massivt utträde av plasmamolekyler mindre än 200 000 dalton, särskilt albumin, medan molekyler större än 900 000 dalton, såsom IgM, blir kvar i blodbanan [2]. I de flesta fall kan man påvisa en M-komponent av typ IgG-kappa eller -lambda. Tillståndet är ovanligt, endast ca 50 fall har rapporterats [2-5]. Patienterna är medelålders, och män och kvinnor drabbas lika. Orsaken till kapillärläckaget är inte känd, men olika patogenetiska mekanismer har föreslagits [3].

Oberäknelig sjukdom med hög mortalitet

Behandlingen av attackerna är symtomatisk genom tillförsel av plasmasubstitut och isotona saltlösningar tills läckaget upphör och redistribution av plasmaproteiner och vätska till blodbanan kommer till stånd [2, 3]. Utan adekvat intensivvård är mortaliteten hög. Dödsorsaken är då antingen cirkulationskollaps i den initiala fasen eller lungödem i samband med redistributionen. Attackerna pågår i regel några dagar, och intervallet mellan dem varierar från några dagar till månader och år. Ingen specifik behandling av attackerna har visat sig vara effektiv. Olika profylaktiska behandlingar har prövats, men effekten är svår att utvärdera på grund av sjukdomens oberäkneliga förlopp [2-7].

Tidigare patient

Vi har tidigare beskrivit en patient med SCLS [8]. Han behandlades i profylaktiskt syfte med prednisolon och terbutalin och var besvärsfri under fyra år. Därefter återkom attackerna. En stor mängd farmaka prövades såväl under attackerna som i förebyggande syfte, men ingen behandling hade effekt. Han dog elva år efter sjukdomsdebuten under en attack som komplicerades av mesenterialvenstrombos på grund av hemokoncentrationen.

Vi beskriver här ytterligare en patient med SCLS, som hade återkommande attacker under nio år trots ett flertal olika profylaktiska behandlingar. Närvaron av en M-komponent i plasma antyder att SCLS kan vara en immunologisk sjukdom. Vi prövade därför plasmaferes men övergick till immunadsorption av plasmaproteiner, eftersom denna behandling föreföll mer selektiv och effektiv. Eftersom leukotriener

Sammanfattat



Systemiskt kapillärläckage-syndrom (SCLS) är ett ovanligt tillstånd som karakteriseras av periodiskt läckage av plasmaproteiner genom kapillärväggen ledande till hypoalbuminemi, hypovolemi, hemokoncentration och chock. Orsaken är okänd, och mortaliteten utan preventiv behandling är hög.

Vi beskriver en patient med frekventa attacker av SCLS, som inte svarade på förebyggande behandling under nio års tid.

Därför prövades immunadsorption av plasmaproteiner och tillägg av en leukotrienreceptorantagonist.

Behandlingen har nu pågått i sex år, och patienten har bara haft en attack under tiden. Den goda behandlingseffekten kan bero på avlägsnande av patogena immunglobuliner och/eller hämning av leukotrieninducerat kapillärläckage.

har rapporterats vara förhöjda vid attacker av SCLS [9] in-sattes också en leukotrienreceptorantagonist.

Fallbeskrivning

En 29 år gammal kvinna, 2-para, insjuknade 1989 med svåra kräkningar. Vid ankomst till sjukhuset var hon i chock med omätbart blodtryck och en puls på 120 per minut. Hon fördes till intensivvårdsavdelningen och behandlades med inotropa farmaka, albumin, saltlösningar och antibiotika. Cirkulationen stabiliserades efter några timmar.

Vid ankomsten var Hb-värdet 194 g/l och sjönk till 138 g/l samma dag. S-albumin var lågt, 20 g/l, men ökade till 42 g/l. Leukocyterna minskade från 23,0 till $7,2 \times 10^9/l$. S-kreatinin sjönk från 262 till 51 $\mu\text{mol/l}$. Det fanns inga hållpunkter för binjurebarksinsufficiens, och alla bakterieodlingar var negativa. Det förelåg ingen M-komponent vid serumelektrofores. Ingen säker diagnos kunde fastställas.

I juli 1990 genomgick hon en normal förlossning, och i de-

cember 1990 fick hon en ny attack. Vid ankomst till sjukhuset var hon i chock med ett systoliskt blodtryck på 60–70 mm Hg och en puls på 100 per minut. Under de första två dagarna erhölet hon 12,3 liter isoton saltlösning samt plasma och albumin intravenöst, men urinproduktionen var bara 1,5 liter. Hb var som högst 188 g/l och serumalbumin som lägst 22 g/l. Hon återhämtade sig långsamt, och attacken var över efter sju dagar. Ingen orsak till attacken kunde fastställas, och tillståndet bedömdes som idiopatiskt SCLS. I december 1990 insattes profylaktisk behandling med terbutalin 5 mg tre gånger dagligen och prednisolon 7,5 mg dagligen, som beskrivits av Löfdahl och medarbetare [7].

I 1992 påvisades en M-komponent av typ IgG-kappa, mindre än 1 g/l, som har kvarstått och inte ökat i koncentration. Undersökning av benmärgen gav inga hållpunkter för myelom. Analys av komplementsystemet visade en lätt sänkning av både C3 och C4. Komplementfunktionen, både den klassiska och den alternativa vägen, var emellertid normal. Koncentrationen av C1-inhibitor, C1q och C1s var också normal. Funktionell analys av C1-inhibitorn visade normalt värde. Analyserna utfördes när det inte förelåg några tecken till attack.

Trots fortsatt behandling med terbutalin och prednisolon hade patienten fortsatta attacker. Vi prövade också teofyllin i kombination med terbutalin i åtta månader men utan effekt på attackerna. Totalt hade patienten 40 attacker under nio år, från 1989 till 1997. Attackfrekvensen ökade under 1996 och 1997 (Figur 1). Flertalet av dessa attacker var mindre allvarliga men krävde intensivvård. Plasmaferes prövades vid tre tillfällen, och attackerna gick snabbt över. Immunadsorption av plasmaproteiner bedömdes vara effektivare, och i november 1997 gavs denna behandling första gången.

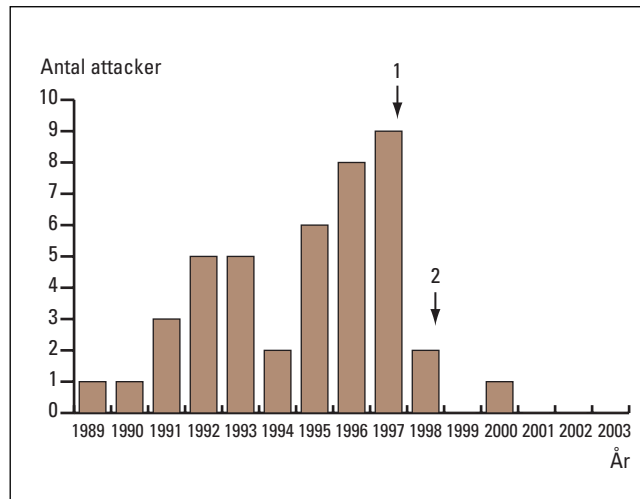
Behandling genom immunadsorption av plasmaproteiner

Immunadsorption utfördes så som beskrivits av Freiburghaus [10]. Blodplasma separerades genom filtrering i Excorim PEM 10 och pumpades sedan till en monitor Citem 10, utrustad med två Immunosorbakolonner. Dessa kolonner består av liganden protein A, som är bunden till en matris av Sepharose. Protein A är en komponent i cellväggen hos *Staphylococcus aureus*, som har affinitet för den konstanta regionen i antikropparna. Blodplasma återfördes sedan till patienten.

Behandlingen utfördes under tre konsekutiva dagar, till en början med 7–8 veckors intervall. Den tredje och fjärde dagen gavs 50 g 5-procentig immunglobulinlösning intravenöst föregått av 1 mg klemastin och 0,25 g metylprednisolon i 100 ml 0,9-procentig NaCl-lösning. En arteriovenös fistel anlades i september 1998 för att underlätta behandlingarna. Samtidigt insattes 75 mg acetylsalicylsyra, som patienten har fått fortsätta med sedan dess. Sedan behandlingen med immunadsorption sattes in hade patienten några smärre episoder av kapillärläckage (Figur 1). Intervallet mellan behandlingarna avkortades därför från 7–8 veckor till 4 veckor. En leukotrienreceptorantagonist, montelukast, 20 mg dagligen, insattes 5 månader efter det att immunadsorptionen påbörjades. I juli 2000 hade patienten en episod som behandlades framgångsrikt med en extra serie av immunadsorption. Av praktiska skäl har intervallet mellan behandlingarna successivt ökat till sex veckor. Patienten har mått bra och har inte haft några fler attacker. Dosen montelukast minskades till 10 mg dagligen i april 2001 på grund av illamående.

Allvarligt tillstånd med okänd patofysiologi

Idiopatiskt SCLS är ett mycket allvarligt tillstånd. Den av oss tidigare beskrivna patienten avled i komplikationerna till en attack. Den här beskrivna kvinnan var ofta svårt sjuk under attackerna, initialt på grund av hypovolemi, i redistributions-



Figur 1. Behandling med immunadsorption startade i november 1997. Behandling med montelukast insattes i mars 1998 efter två attacker i början av året.

fasen på grund av hotande lungödem. Vid en av attackerna drabbades hon av kapillärläckage i perikardiet med åtföljande hjärttamponad, som dock kunde behandlas med perikardiocentes.

Patofysiologin till SCLS är inte känd. Hos flertalet patienter med SCLS har man kunnat påvisa en M-komponent, varför man misstänkt att den är av patogenetisk betydelse. M-komponenten från patienter med SCLS har renats och har inte befunnits vara sig binda till odlade endotelceller eller utöva någon toxisk inverkan på dessa [11]. Det är inte sannolikt att M-komponenten är direkt involverad i kapillärläckaget utan bara en markör för en immunologisk rubbning.

Data har presenterats som antyder en patogenetisk roll för komplementsystemet vid SCLS [7]. Hos vår patient var koncentrationerna av C3 och C4 något låga under symtomfria perioder. Det förelåg emellertid inga tecken till aktivering av komplementsystemet, och de låga värdena kan därför återspegla ett kapillärläckage även mellan attackerna. Det förelåg inga tecken till aräditärt angioödem eller förvärvat brist på C1-inhibitorn.

Leukotriener har betydande hemodynamiska effekter, såsom stimulation av leukocytadhesion till vaskulärt endotel och ökning av den mikrovaskulära permeabiliteten, vilket leder till ökad plasmaexsudation [9, 12]. Leukocyter som preparerats från patienter med SCLS har visat ökad halt av leukotrien B4 [9]. Det visades nyligen att koncentrationen av leukotriener i urinen ökade under en SCLS-attack och sjönk när attacken klingade av [12]. Halten av leukotrien E4 har rapporterats vara förhöjd vid SCLS associerad med benmärgstransplantation [13]. Leukotriener kan därför vara involverade i patogenesen till SCLS.

Cytokiner har föreslagits vara av etiologisk betydelse vid SCLS, eftersom patienter som behandlas med interleukin-2 har utvecklat kapillärläckage [14]. Man har kunnat påvisa en ökning av mononukleära celler med receptorer för interleukin-2 hos en patient med idiopatiskt SCLS, men interleukin-2 kunde inte påvisas i plasma [15].

Olika behandlingsstrategier

Terbutalin i kombination med prednisolon användes av Löfdahl och medarbetare [7] i ett fall av SCLS, varvid attackfrekvensen tycktes minska. Den av oss tidigare beskrivna patienten behandlades också på detta sätt under flera år [8]. Under de första fyra åren föreföll behandlingen vara effektiv men

inte under de följande åren. Den här beskrivna patienten behandlades också med denna kombination från 1990 till 2001. Möjligen förelåg även i detta fall en effekt under de första åren (Figur 1).

Teofyllin eller aminofyllin i kombination med terbutalin har rapporterats minska frekvensen och intensiteten av attackerna [5, 6]. Vår patient behandlades med denna kombination i åtta månader. Under denna tid hade hon flera attacker, varav två av allvarlig karaktär, varför behandlingen bedömdes som verkningslös.

Plasmaferes utfördes vid tre tillfällen och resulterade i lindrigare attacker. Ewan och medarbetare [16] beskrev en längre remissionsperiod efter plasmaferes, men Amoura och medarbetare [4] fann ingen förbättring. Vi beslöt att pröva immunadsorption av plasmaproteiner, eftersom den är effektivare än plasmaferes och mindre plasma går till spillo. Vår patient har nu behandlats med regelbunden immunadsorption i sex år. Sedan intervallen mellan behandlingarna förkortats och en leukotrienreceptorantagonist adderats till terapin har hon endast haft en attack.

Med immunadsorption avlägsnas immunglobuliner, antikroppar och immunkomplex från plasma. M-komponenten elimineras men återkommer före nästa behandling. Med hänsyn till Zhangs resultat [11] förefaller det osannolikt att adsorption av M-komponenten är orsak till remissionen. Denna kan snarare bero på elimination av andra immunglobuliner eller immunkomplex av patogenetisk betydelse i överensstämmelse med effekten av immunadsorption vid flera autoimmuna sjukdomar [10]. Efter varje serie av immunadsorption ges höga doser av immunglobulin intravenöst. Detta kan bidra till den gynnsamma effekten, eftersom höga doser immunglobulin har viktiga effekter på immunsystemet, såsom neutralisering av cirkulerande antikroppar, undertryckande av antikropsproducerande B-cellskloner, hämning av komplementmedierade reaktioner och modulering av cytokineffekter [17].

Behandling med immunadsorption är kostsam. Immunosorbakolonner räcker nästan ett år vid ett behandlingsintervall på sex veckor. Årskostnaden för kolonner, övrig utrustning och immunglobulin uppskattas till ca 500 000 kr. Personalkostnader tillkommer. Vi avser att dels pröva lägre doser immunglobulin, dels förlänga behandlingsintervallen under noggrann kontroll med avseende på ökande kapillär-läckage. Detta bör reducera kostnaderna. Dessa skall dock relateras till att patienten behövt intensivvårdsbehandling vid endast ett tillfälle sedan behandlingen inleddes jämfört med 40 gånger dessförinnan.

Behandling med montelukast, en leukotrienreceptorantagonist, initierades kort efter det att immunadsorptionen startades. Montelukast binds till cysteinyleukotrienreceptorn (CysLT₁) och motverkar den biologiska effekten av leukotriener såsom ökat kapillär-läckage och plasmaexsudation [12]. Det har nyligen rapporterats att montelukast reducerat frekvensen av attacker hos ett par patienter med SCLS [12]. Även en hämmare av leukotriensyntesen, zileuton, tycktes förhindra episoder av kapillär-läckage [12]. Det rör sig om få patienter med kort uppföljningstid, varför resultaten får bedömas med försiktighet. Det är möjligt att behandlingen med montelukast bidragit till det gynnsamma sjukdomsförloppet även hos vår patient.

Våra rekommendationer

SCLS kan vara vanligare än man har förmodat. Man bör mistänka tillståndet vid oklara chocktillstånd. Nyligen beskrevs en kronisk form av SCLS med ett lindrigare och långdraget förlopp [18]. Baserat på våra erfarenheter rekommenderar vi att patienter med SCLS i första hand erhåller profylaktisk be-

handling med en leukotrienreceptorantagonist eller en block-erare av leukotriensyntesen. Tillägg av terbutalin i kombina-tion med teofyllin skall övervägas. Om patienten trots denna behandling har återkommande allvarliga attacker föreslår vi profylaktisk behandling med immunadsorption.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med* 1960;29:193-216.
- Atkinson JP, Waldmann TA, Stein SF, Gelfand JA, MacDonald WJ, Heck LW, et al. Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy: studies in a sixth patient and a review of the literature. *Medicine* 1977;56:225-39.
- Teelucksingh S, Padfield PL, Edwards CR. Systemic capillary leak syndrome. *Q J Med* 1990;75:515-24.
- Amoura Z, Papo T, Ninet J, Hatron PY, Guillaumie J, Piette AM, et al. Systemic capillary leak syndrome: report on 13 patients with special focus on course and treatment. *Am J Med* 1997;103:514-9.
- Tahirikheli NK, Greipp PR. Treatment of the systemic capillary leak syndrome with terbutaline and theophylline. A case series. *Ann Intern Med* 1999;130:905-9.
- Droder RM, Kyle RA, Greipp PR. Control of systemic capillary leak syndrome with aminophylline and terbutaline. *Am J Med* 1992;92:523-6.
- Löfdahl CG, Sölvell L, Laurell AB, Johansson BR. Systemic capillary leak syndrome with monoclonal IgG and complement alterations. *Acta Med Scand* 1979;206:405-12.
- Hjalmar U, Wälinder O, Mårtensson A, Karlsson A, Venge P. Hypovolemisk chock med ödem/hemokonzentration på grund av periodiskt läckage av plasma-proteiner. *Läkartidningen* 1985;82:2971-3.
- Rondeau E, Sraer J, Bens M, Moulouquet Doleris L, Lacave R, Sraer JD. Production of 5-lipoxygenase pathway metabolites by peripheral leucocytes in capillary leak syndrome (Clarkson disease). *Eur J Clin Invest* 1987;17:53-7.
- Freiburghaus C. Extracorporeal immunoadsorption [dissertation]. University of Lund; 1998.
- Zhang W, Ewan PW, Lachmann PJ. The paraproteins in systemic capillary leak syndrome. *Clin Exp Immunol* 1993;93:424-9.
- Lilly CM, Silverman ES, Sheffer AL. Systemic capillary leak syndrome, leukotrienes, and anaphylaxis. *J Intensive Care Med* 2002;17:189-94.
- Cahill RA, Zhao Y, Murphy R, Sala A, Foegh M, Spitzer T, et al. High urinary leukotriene E₄ (LTE₄) and thromboxane 2 (TXB₂) levels are associated with capillary leak syndrome in bone marrow transplant patients. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res* 1990;21:525-8.
- Rosenstein M, Ettinghausen SE, Rosenberg SA. Extravasation of intravascular fluid mediated by the systemic administration of recombinant interleukin 2. *J Immunol* 1986;137:1735-42.
- Cicardi M, Gardinali M, Bisiani G, Rosti A, Allavena P, Agostoni A. The systemic capillary leak syndrome: appearance of interleukin-2-receptor-positive cells during attacks. *Ann Intern Med* 1990;113:475-7.
- Ewan PW, Lachmann PJ, Morice AH, Forster PJ. Treatment of systemic capillary leak syndrome. *Lancet* 1988;2:1496.
- Mouthon L, Kaveri SV, Spalter SH, Lacroix-Desmazes S, Lefranc C, Desai R, et al. Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune-mediated diseases. *Clin Exp Immunol* 1996;104 Suppl 1:3-9.
- Airaghi L, Montori D, Santambrogio L, Miadonna A, Tedeschi A. Chronic system-ic capillary leak syndrome. Report of a case and review of the literature. *J Intern Med* 2000;247:731-5.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Systemic capillary leak syndrome (SCLS) is an unusual condition characterized by periodic leakage of plasma proteins through the capillary wall, leading to hypoalbuminaemia, hypovolaemia, haemoconcentration and shock. The pathogenesis is unknown and the mortality high. Various prophylactic treatments have been tried but are difficult to evaluate because of the unpredictable course of the disease. We describe one patient with frequent attacks of SCLS, that did not respond to any kind of treatment regimens over a period of nine years. Subsequently, therapy with regular immunoadsorption of plasma proteins and a leukotriene receptor antagonist was attempted. This treatment has now been given for six years and only one episode of capillary leakage has occurred. The effect may be due to removal of pathogenic immunoglobulins or immune complexes and/or inhibition of leukotriene-induced capillary leakage.

Olov Wälinder, Pål Einarsson, Kerstin Lindberger

Correspondence: Olov Wälinder, Område medicin, Östersunds sjukhus, SE-831 83 Östersund, Sweden (olov.walinder@jll.se)