

Um caso de hiperpermeabilidade capilar

A case report of capillary hyperpermeability

Mariana Verdelho Machado¹, Pedro Santos Sousa², Fernanda Rêgo³, José Luís Ducla Soares⁴

Resumo

Os autores apresentam um caso clínico de anasarca num homem de 64 anos com antecedentes de tumor neuroendócrino gástrico metastizado, em quem foi feito o diagnóstico de síndrome de hiperpermeabilidade capilar, após exclusão de outras causas de edema.

Segue-se uma revisão das principais causas de edema generalizado e da etiologia e tratamento da síndrome de hiperpermeabilidade capilar.

Palavras chave: síndrome de hiperpermeabilidade capilar, edema, citocinas.

Abstract

The authors report the case of a 64 year-old man with a diagnosis of metastatic neuroendocrine tumour since September 2004, who presented with anasarca. The diagnosis of capillary leak syndrome was made after exclusion of other causes of oedema.

A revision of causes of oedema, aetiology and treatment of capillary leak syndrome is made.

Key words: capillary leak syndrome, oedema, cytokines.

Introdução

Apresentamos um caso de Síndrome de Hiperpermeabilidade Capilar (SHC), também conhecida como Doença de Clarkson, uma vez que foi descrita pela primeira vez por este autor em 1960.¹

Trata-se de uma entidade rara, mas potencialmente letal, que se caracteriza por episódios de edema generalizado, hemoconcentração e hipoproteinemia ligeira.

O mecanismo fisiopatológico é, como o nome indica, um aumento da permeabilidade capilar, com passagem de plasma para o espaço extravascular, conduzindo a edema generalizado e, eventualmente, choque hipovolémico/distributivo.² É interessante notar que o edema pulmonar não faz, habitualmente, parte do quadro (pelo menos numa fase inicial), o que pode dever-se à baixa pressão hidrostática da circulação pulmonar.³

Caso clínico

Homem de raça caucasiana, 64 anos, internado a 22 de Março de 2005 por anasarca.

Trata-se de um doente com antecedentes de hipertensão arterial de longa data e de tumor gástrico neuroendócrino diagnosticado em Agosto de 2003. Apresentava, já na altura do diagnóstico, vários critérios de mau prognóstico, nomeadamente as dimensões do tumor (maior diâmetro de 3 cm), a profundidade da invasão (o tumor infiltrava a espessura da parede gástrica até ao tecido adiposo da subserosa), a invasão vascular, a diferenciação do tumor (altamente indiferenciado), ser do sexo masculino, a idade avançada e o facto de ter sido diagnosticado numa fase sintomática (apresentava queixas dispépticas e episódios de melenas). Foi submetido a gastrectomia total em Agosto de 2003 e, em Julho de 2004, foram detectadas metástases hepáticas. Manteve-se assintomático até Setembro de 2004, altura em que iniciou queixas de diarreia aquosa profusa, razão pela qual foi medicado com somatostatina e interferão α (INF- α). Ao fim de um mês, por intolerância clínica, o INF- α foi substituído por etopósido.

Em Março de 2005 (um mês antes do internamento) o doente mantinha as queixas de diarreia, verificando-se uma progressão da doença metastática hepática, apesar da quimioterapia, razão pela qual suspendeu a medicação com etopósido, mantendo a terapêutica com somatostatina.

¹Interna do Complementar de Gastroenterologia

²Interno do Geral

³Assistente Hospitalar Graduada

⁴Professor Associado da Faculdade de Medicina de Lisboa, Chefe de Serviço

Serviço de Medicina 1 do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 28.12.05

Aceite para publicação a 16.08.06



Radiografia pósterio-anterior de tórax, evidenciando um volumoso derrame pleural direito.

FIG. 1

Duas semanas antes do internamento iniciou um quadro, de instalação progressiva, caracterizado por edema palpebral e da mão esquerda, que progrediu nos dias seguintes, atingindo os membros inferiores, o escroto e pênis e, posteriormente, a parede abdominal e torácica. Negava, nesta altura, alterações do trânsito intestinal, alterações cutâneas, broncospasma ou outras. Ao fim de uma semana surgiu dispneia em repouso e trepopneia em decúbito lateral esquerdo, razão por que recorreu ao serviço de urgência, ficando internado.

Exame objectivo: vigil e orientado, mas prostrado e desidratado, pressão arterial de 109-69 mmHg (note-se que o doente era hipertenso) com frequência cardíaca de 74 batimentos por minuto. Apresentava-se em anasarca com edema da face, língua, palato mole, lábios, tórax, abdómen, membros inferiores e escroto. Da observação destaca-se semiologia de derrame pleural à direita, sinais de ascite que não estava sob tensão e hepatomegalia volumosa (cerca de 15 cm abaixo do rebordo costal) de contornos bosselados, superfície irregular, consistência pétreia, não doloroso à palpação.

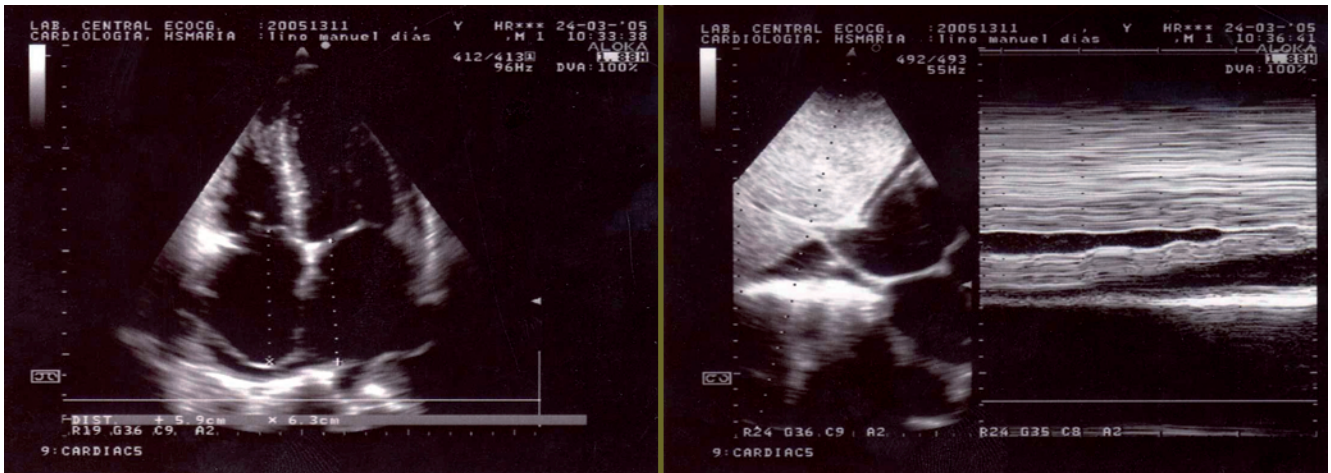
Analiticamente (*Quadros I, II e III*), destaca-se anemia (hemoglobina de 11 g/dL) normocítica e normocrômica, $7700 \times 10^6/L$ leucócitos com fórmula conservada e trombocitopenia ($98000 \times 10^6/L$), provas de função renal e função hepática normais com proteínas totais de 63 g/L e hipoalbuminemia de 33 g/L, embora com parâmetros de colestase francamente elevados.

QUADRO I

Hemograma / Coagulação

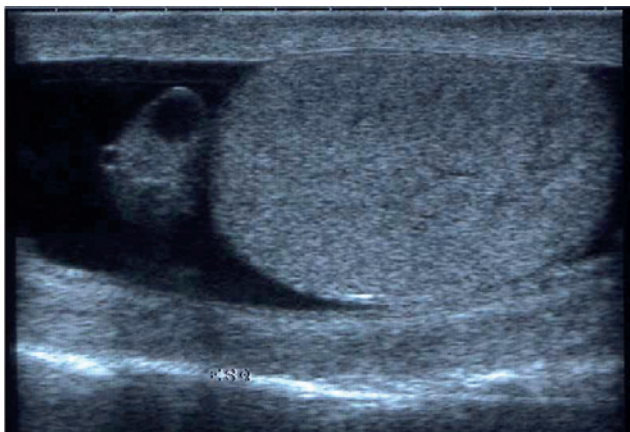
Hemograma		
Eritrócitos	3,59	$\times 10^{12}/L$
Hemoglobina	11,0	g/dL
Hematócrito	34,9	%
VGM	97,2	fL
HGM	30,7	pg
CMHG	31,6	g/dL
RDW	14,4	%
Leucócitos	7,69	$\times 10^9/L$
Neutrófilos	84,2%	
Eosinófilos	0,3%	
Basófilos	0,4%	
Linfócitos	11,4%	
Monócitos	3,7	
Plaquetas	98,0	$\times 10^9/L$
Plaquetócrito	0,09	%
VPM	8,9	fL
PDW	16,6	%
Coagulação		
APTT		
Tempo Doente	35,3 s	
Tempo Controlo	33,0 s	
Doente/Controlo	1,1 s	
TP		
Tempo Doente	14,6 s	
Tempo Controlo	13,1 s	
INR	1,11 s	

Restante electroforese das proteínas sem alterações, nomeadamente sem hipergamaglobulinemia (9,9 g/L). Imunoelectroforese sem alterações, e sem banda monoclonal na imunofixação. As provas de função tiroideia eram normais e não havia evidência de proteinúria patológica na urina de 24 horas. Marcadores tumorais elevados, com NSE 91,88 $\mu g/L$, serotonina urinária 150,28 mg/24h e ácido 5-hidroxiindolacético urinário 19,2 mg/24h. Factores de complemento (C3, C4 e CH50) dentro dos valores de referência, bem como o C1 e o inibidor do C1q. O doseamento de citocinas foi normal (interleucina 2 e seu receptor e



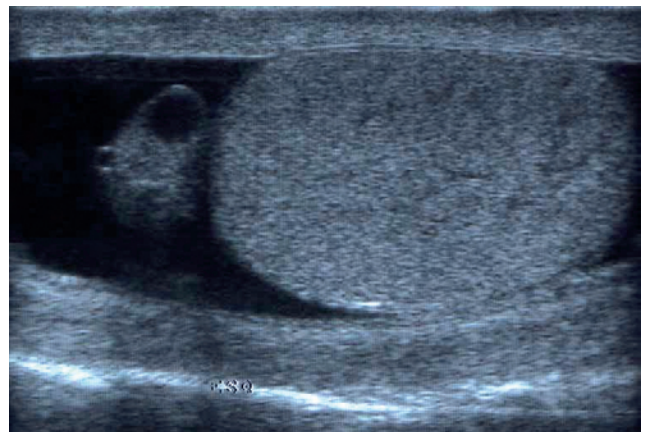
Ecocardiograma TT revelando pequeno derrame pericárdico sem sinais de tamponamento.

FIG. 2



Ecografia escrotal revelando hidrocele bilateral e edema escrotal.

FIG. 3



TC torácica após toracocentese revelando metastização pulmonar.

FIG. 4

factor de necrose tumoral), com exceção do interferão alfa (INF- α), que se encontrava elevado (5,8 pg/mL para um valor de referência inferior a 3).

A radiografia de tórax (Fig. 1) mostrava um volumoso derrame pleural direito que, após toracocentese, drenou 1750 mL de líquido seroso com critérios de transudado, asséptico e sem células neoplásicas.

Efectuou ecocardiograma trans-torácico (Fig. 2) que revelou um pequeno derrame pericárdico sem sinais de tamponamento, boas funções sistólica e diastólica, global e segmentar. A ecografia escrotal (Fig. 3) mostrou um hidrocele bilateral e edema do escroto.

A TC toraco-abdomino-pélvica (Fig. 4 e 5) revelou doença disseminada com metastização pulmonar e hepática extensa e ascite moderada.

Foi feito então o diagnóstico de anasarca por provável SHC, sendo o doente medicado com prednisona ev na dose de 50 mg por dia, furosemida ev na dose de 40 mg por dia e teofilina po na dose de 250 mg duas vezes por dia. Assistiu-se a uma melhoria franca do quadro, com resolução progressiva, ao longo de uma semana, dos derrames pleural e pericárdico e da ascite, e com redução marcada do edema periférico dos membros inferiores, tendo alta para a consulta de oncologia ao 7º dia de internamento.

QUADRO II

Bioquímica

Ureia	47 mg/dL	AST	47 U/L
Creatinina	0,7 mg/dL	ALT	30 U/L
Ionograma		GGT	1273 U/L
Sódio	144 mmol/L	Fosfatase Alcalina	341 U/L
Potássio	3,3 mmol/L	Bilirrubina Total	0,4 mg/dL
Cloretos	101 mmol/L	Bilirrubina Directa	0,2 mg/dL
Ác. Úrico	6,0 mg/dL	Amilase	33 U/L
Cálcio	8,8 mg/dL	Proteínas Totais	63 g/L
Fósforo	3,7 mg/dL	Albumina	33,3 g/L
Magnésio	1,8 mg/dL	_1	3,3 g/L
		_2	9,2 g/L
Glicose	76 mg/dL	_1	3,5 g/L
		_2	3,9 g/L
CK	31 U/L	γ	9,9 g/L
LDH	425 U/L		

Discussão

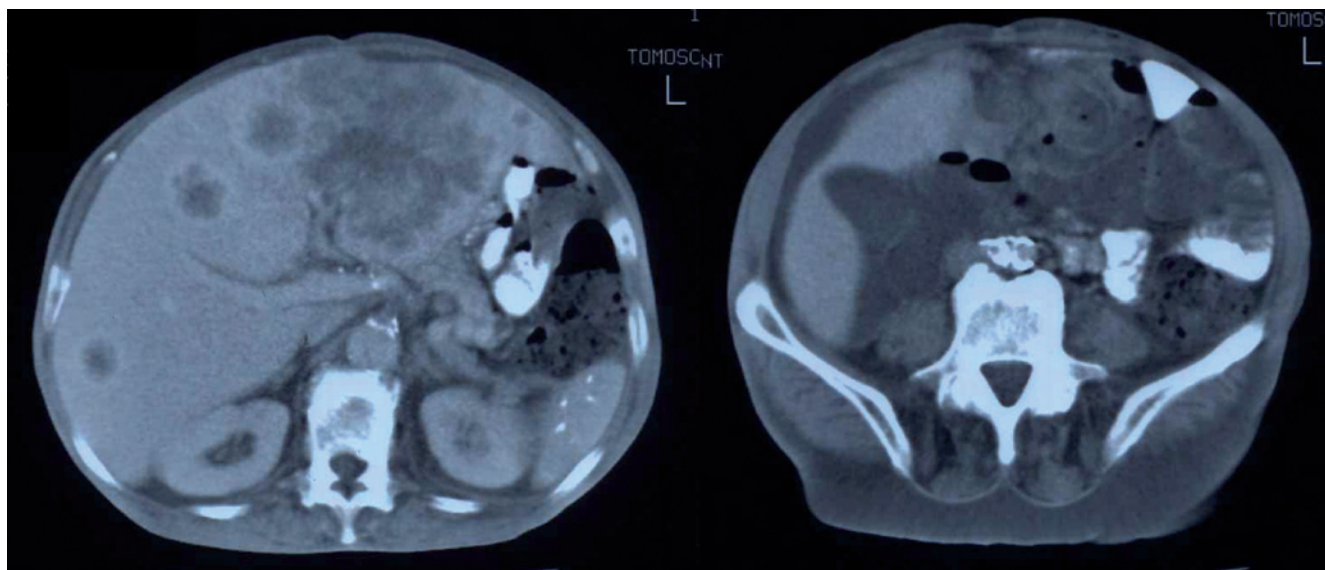
O diagnóstico de SHC só pode ser feito após exclusão de outras causas mais frequentes de edema. Vários são os mecanismos possíveis de desenvolvimento de anasarca.

1. Causa Cardíaca: não havia evidência de insufi-

ciência cardíaca esquerda, já que a dispneia do doente resolveu com a drenagem do derrame e não havia evidência de congestão pulmonar no exame objectivo. Por outro lado, além da anasarca não havia outra evidência de insuficiência cardíaca de predomínio direito, já que não havia ingurgitamento jugular nem refluxo hepato-jugular e a hepatomegalia era sugestiva de fígado metastático e não de fígado de estase. A ecocardiografia TT confirmou a ausência de disfunção sistólica ou diastólica.

2. Causa Renal: o doente não apresentava manifestações de síndrome urémica e a avaliação laboratorial mostrou provas de função renal normais. Por outro lado foi excluído síndrome nefrótica, uma vez que a hipoalbuminemia era muito ligeira e não apresentava proteinúria patológica.

3. Causa Hepática: uma vez que a metastização hepática neste doente era muito exuberante, poderia ter conduzido a um compromisso da função hepática por substituição do tecido hepático normal. No entanto, apesar de o doente apresentar alterações marcadas das provas hepáticas, nomeadamente nos parâmetros de colestase (que se relacionam com as lesões ocupando espaço), as provas de função estavam preservadas, uma vez que não apresentava alterações na coagulação (nomeadamente no tempo de protrombina) e a hipoalbuminemia era



TC abdominal revelando metastização hepática e ascite moderada.

FIG. 5

QUADRO III

Bioquímica / Urina de 24 h

Bioquímica		
VSE	21	s/1 ^a H
PCR	0,33	mg/dL
NSE	91,88 Mg/L	(0-16,3)
TSH	1,89	μU/mL
FT3	1,31	pg/mL
FT4	0,90	ng/dL
ANA, AML	negat	
Urina de 24 H		
Proteinúria	40 mg/24 H	
Serotonina	150,28 mg/24H	
Ácido 5-hidroxiindolacético	19,2 mg/24H	
IgG	9,53	g/L
IgA	2,32	g/L
IgM	0,58	g/L
cadeia κ	1,89	g/L
cadeia λ	1,49	g/L
Imunofixação	∅	
CH50	60,6	(0,31)
C1 inib	0,33	(0,13)
C1q	0,13	(1,10)
C3	1,06	(1,06)
C4	0,29	(0,29)
IL-2	15,9	(<31,2)
IL-2R	444	(223-710)
TNF-α	16,4	(0-20,0)
INF- α	5,8	(<3,0)

muito ligeira.

4. Causa Nutricional: também era uma hipótese que tinha que ser descartada, já que se trata de um doente com doença neoplásica disseminada, que se acompanha obviamente de grande anorexia e intolerância alimentar. No entanto, os défices nutricionais justificariam esta anasarca se condicionassem uma hipoalbuminemia marcada. Este não é o caso, e o valor da albumina do doente não se associa a uma diminuição da pressão oncótica que promova o desenvolvimento de edema.

5. Enteropatia Perdedora de Proteínas: apesar de não ter sido efectuada uma avaliação complementar para excluir esta entidade, nomeadamente o doseamento de α1-antitripsina fecal, exclui-se pela normalidade do proteinograma.

6. Causas Endócrinas: perturbações endócrinas, nomeadamente o hipotiroidismo, foram excluídas, com provas de função tiroideia normais. De facto o hipotiroidismo pode associar-se a retenção tissular de líquidos, com edema mole das pálpebras, face e mãos. Edema generalizado também se pode associar a Síndrome de Cushing com hiperaldosteronismo secundário, no entanto o doente não apresentava estigmas de hipercortisolismo, nomeadamente hipertensão, *facies* cushingóide, obesidade central, fragilidade capilar ou estrias.

7. Angioedema ou Edema Alérgico: não há outra evidência de reacção alérgica ou angioneurótica, nomeadamente quadros de urticária ou eosinofilia. Por outro lado, os factores de complemento C1 e, principalmente, o inibidor do receptor de C1q estavam dentro dos valores de referência.

A fisiopatologia do SHC pode dividir-se em duas fases. A primeira deve-se a um aumento da permeabilidade capilar que favorece a passagem de líquidos e albumina para o espaço extravascular, manifestando-se por edema generalizado, hemoconcentração, hipoproteinemia ligeira e associando-se, nos casos mais graves, a choque distributivo. A segunda fase caracteriza-se por repleção vascular com hipervolemia.²

A etiologia do SHC ainda está mal compreendida. A maioria dos casos (84%) associa-se a uma gamapatia monoclonal, predominantemente IgG kappa.⁴ Apesar de haver estudos com resultados díspares, muitos autores defendem uma acção directa da paraproteína IgG com lesão endotelial e hiperpermeabilidade capilar.⁵ Pode também associar-se a fármacos; o mais estudado é a IL-2,⁶ utilizada, por exemplo para o tratamento de carcinoma de células renais disseminado e de melanoma. Outros fármacos podem estar envolvidos, como o interferão β (INF-β) no tratamento da esclerose múltipla,^{7,8} e estando um caso descrito de SHC após medicação com INF-α para hepaticidade crónica a vírus C.⁹ De facto citocinas como a IL-2, o INF e o factor de necrose tumoral (TNF) parecem desempenhar um papel fulcral na fisiopatogénese do SHC.¹⁰ Hoffman et al avaliaram 4 doentes com SHC e verificaram que todos tinham concentrações séricas de IL-2 e do seu receptor elevadas, e 3 de TNF e INF. Os autores admi-

tiram que a formação do edema fosse uma consequência de uma alteração na função das células endoteliais pelas citocinas, tendo por base descrições prévias de interações complexas entre linfócitos, citocinas e endotélio durante processos inflamatórios levando a extravasão de leucócitos.¹¹ Neste caso a alteração seria mediada por citocinas e restrita a um aumento de permeabilidade vascular. É interessante notar que o nosso doente tinha sido medicado com INF- α , no entanto, apenas por um curto período de tempo e já tinha interrompido essa medicação 5 meses antes do episódio de anasarca. Outro aspecto interessante neste caso é o facto de apresentar níveis séricos de INF- α elevados. Agentes de quimioterapia como a gemcitabina,¹²⁻¹⁴ bem como o ácido retinóico¹⁵ e o etopósido,¹⁶ também podem desencadear um quadro de SHC. De facto o doente esteve medicado com etopósido até 2 semanas antes do início do quadro, sendo que uma relação causal não pode ser excluída.

Algumas neoplasias foram relacionadas com SHC, nomeadamente tumores sólidos do tracto gastrointestinal (cólon e recto) e do pulmão² e linfomas.¹⁷ Apesar de não haver casos descritos de SHC associado a tumores neuroendócrinos, é possível que este caso seja uma síndrome paraneoplásica ao carcinóide gástrico.

O tratamento do SHC ainda é empírico e de suporte, no entanto é actualmente aceite a corticoterapia que pode controlar a lesão endotelial mediada por citocinas e os diuréticos de ansa (especialmente na fase de repleção vascular que normalmente se segue à fase inicial de permeabilidade vascular). A teofilina e β_2 -agonistas como a terbutalina parecem ser eficazes no tratamento e prevenção de novos ataques.³ Outros métodos terapêuticos têm sido usados de forma empírica, como plasmaferese, extractos de Ginkgo biloba e antagonistas do cálcio.¹⁸

A evolução do SHC pode ser letal numa fase inicial de extravasamento vascular com mortalidade por choque distributivo e, numa fase posterior de repleção vascular com hipervolemia, morte em edema pulmonar. Esta entidade tende a ter episódios recorrentes. No caso do doente apresentado, o prognóstico está muito dependente da sua doença de base, uma neoplasia com metastização disseminada.

Em conclusão apresentámos um caso clínico que se mostrou um desafio diagnóstico, pela raridade da situação e pela necessidade de uma avaliação holística e multidisciplinar do doente. ■

Bibliografia

- Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH: Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Trans Assoc Am Physicians* 1960; 73:272-282.
- Leonart R, Alonso R, Cisteró-Bahima A: Thirty-four year old woman with generalized oedemas, oligoanuria and hypovolaemic shock. *Alergol Immunol Clin* 1999; 14:336-342.
- Droder RM, Kyle RA, Greipp PR: Control of systemic capillary leak syndrome with aminophylline and terbutaline. *Am J Med* 1992; 92:523-526.
- Stachel D, Schmid I, Lang T, Haas RJ, Otte JB: Double bone marrow transplantation for severe aplastic anemia after orthotopic liver transplantation: implications for clinical management and immune tolerance. *Transpl Int* 2002; 15:39-44.
- Atkinson JP, Waldmann TA, Stein SF, Gelfand JA, Macdonald WJ, Heck LW, Cohen EL, Kaplan AP, Frank MM: Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy; studies in a sixth patient and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:225-239.
- Vial T, Descotes J: Clinical toxicity of interleukin-2. *Drug Saf* 1992; 7:417-433.
- Walther EU, Hohlfeld R: Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999; 53:1622-1627.
- Niederwieser G: Lethal capillary leak syndrome after a single administration of interferon beta-1b. *Neurology* 2000; 54:1545-1546.
- Yamamoto K, Mizuno M, Tsuji T, Amano T: Capillary leak syndrome after interferon treatment for chronic hepatitis C. *Arch Intern Med* 2002; 162:481-482.
- Hoffman U, Fontana A, Steurer J, al e: Idiopathic oedema with increased cytokine production: a pathogenic link? *Journal of Internal Medicine* 1998; 244:179-182.
- Zimmermann GA, Prescott SM, McIntire TM: Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Immunol Today* 1992; 13:93-98.
- Biswas S, Nik S, Corrie PG: Severe gemcitabine-induced capillary-leak syndrome mimicking cardiac failure in a patient with advanced pancreatic cancer and high-risk cardiovascular disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16:577-579.
- Pulkkanen K, Kataja V, Johansson R: Systemic capillary leak syndrome resulting from gemcitabine treatment in renal cell carcinoma: a case report. *J Chemother* 2003;15:287-289.
- De Pas T, Curigliano G, Franceschelli L, Catania C, Spaggiari L, de Braud F: Gemcitabine-induced systemic capillary leak syndrome. *Ann Oncol* 2001; 12:1651-1652.
- Ponzinibbio C: [Retinoic acid syndrome]. *Medicina (B Aires)* 1997; 57:473-485.
- Worth LL, Jaffe N, Benjamin RS, Papadopoulos NE, Patel S, Raymond AK, Jia SF, Rodriguez C, Gano J, Gianan MA, et al.: Phase II study of recombinant interleukin 1alpha and etoposide in patients with relapsed osteosarcoma. *Clin Cancer Res* 1997; 3:1721-1729.
- Jillella AP, Day DS, Severson K, Kallab AM, Burgess R: Non-Hodgkin's lymphoma presenting as anasarca: probably mediated by tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha). *Leuk Lymphoma* 2000; 38:419-422.
- Ranzoy O, Adour D, Arler P: Chronic systemic capillary syndrome not requiring treatment? *Am J Med* 1998; 130:905-909.