

Systemisk vaskulær lækage-syndrom

Overlæge Knud Bonnet Yderstræde,
professor Moustapha S. Kassem & 1. reservelæge Claus Bogh Juhl

Odense Universitetshospital,
Medicinsk Endokrinologisk Afdeling M

Systemisk vaskulær lækage-syndrom (SVLS) er en sjælden, men muligvis også overset tilstand. Indtil omkring 1990 var der kun beskrevet omkring 50 tilfælde [1], men der er siden sket en øget indrapportering. Meget få tilfælde af kronisk systemisk vaskulær lækage-syndrom (KSVLS) er beskrevet i litteraturen [2], mens enkelte tilfælde af SVLS har haft et kronisk, remitterende forløb [3]. Tilstanden udgør en patologisk entitet karakteriseret ved generaliserede ødemer, rekurrente episoder med hypotension, hæmokoncentration og hypoalbuminæmi uden albuminuri. Tilstanden er derfor en vigtig differentialdiagnose hos patienter med uforklaret generaliseret ødem. SVLS blev primært beskrevet af *Clarkson* i 1960 [4]. Nedenfor beskrives et tilfælde af KSVLS med tilfredsstillende terapeutisk respons.

Sygehistorie

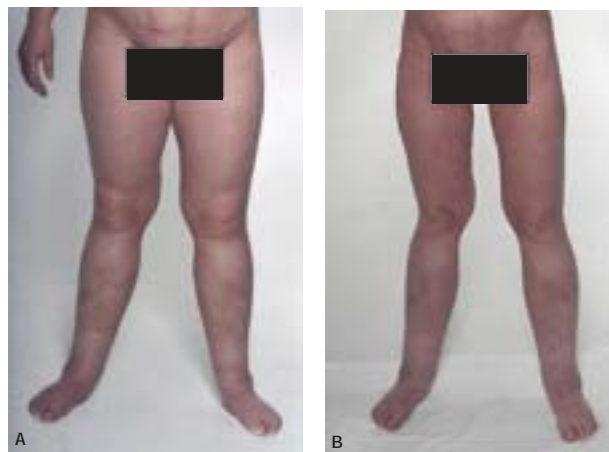
En 51-årig kvinde, der havde haft type 1-diabetes fra syvårsalderen, blev indlagt med en uforklaret vægtstigning på 18 kg over en periode på tre måneder ledsaget af generaliseret ødem. Der var diabetesrelaterede komplikationer i form af mikrovaskulære manifestationer (retinopati grad 1, ingen nefropati); desuden var der makrovaskulære komplikationer i form af apoplektisk insult med yderst beskedne sequelae. Herudover havde patienten velbehandlet Graves sygdom, og en klinisk undersøgelse viste generaliseret ødem (**Figur 1**). Blodtrykket var 120-130/60-80, hvilket var hendes habituelle niveau. Hun blev udredt for nyre-lever-sygdom, malign lidelse, kardial sygdom og anden systemsygdom. Det primære undersøgelsesprogram omfattede følgende billeddiagnostiske undersøgelser: computertomografi af thorax og abdomen, ultralydundersøgelse af abdomen og ekkokardiografi. Man fandt bilateral pleuraeksudat. Ved en biopsi fra en enkelt palpabel halsglandel fandt man reaktive forandringer uden malignitetssuspicio. Serologiske markører for et panel af vira (cytomegalovirus, Epstein-Barr-virus, Parvovirus B19 og hiv), tumormarkører samt screening for antinukleære antistoffer og antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer gav alle upåfaldende resultater. Ved en endokrinologisk udredning fandt man normal hypofyse-, thyroidea- og binyrefunktion. S-albumin var reduceret til 29 g pr. l (ref. 37-48 g pr. l) og dU-natrium var meget lav (<20 mmol). M-komponent i serum var positiv (type immunglobulin G (IgG)-kappa), men totalimmunglobu-

linkoncentrationen var normal. M-komponent i serum normaliseredes efter behandling. Serum C1-esterase-inhibitoraktiviteten var let eleveret. Hæmoglobinniveauet var initialt 8,5 mM og faldt til 6,6 mM (ref. 7,0-10,0 mM) efter påbegyndelse af behandling. Undersøgelser af perifert blod og knoglemarv viste T-lymfocytose, og ved en flowcytometrisk undersøgelse fandt man en CD4/CD8-ratio på 21/54. Denne ratio normaliseredes under behandlingen til 21/26.

Diskussion

Diagnosen kronisk vaskulær lækagesyndrom blev sandsynliggjort af en kronisk vægtstigning, generaliseret ødem og pleural eksudat samt hypoalbuminæmi, hæmokoncentration og serum IgG-kappa M-komponent. Man påbegyndte behandling med prednisolon 25 mg × 2 daglig og terbutalin 7,5 mg × 2 daglig. Herudover blev der suppleret med slyngediuretikum, som i monoterapi var uden effekt. Klinisk blev der opnået tilfredsstillende effekt (**Figur 1**), og i løbet af fem døgn sås et vægttab på 5 kg. Efter tre måneder var patienten tilbage på den præmorbid vægt. En opfølgende kontrol to måneder senere viste, at patienten fastholdt vægten og klinisk var velbefindende. Prednisolon og terbutalin blev seponeret, uden at der skete ændringer i vægten efter yderligere tre måneders forløb.

To kliniske billeder er beskrevet ved SVLS. En tilstand med akut (og intermitterende) generaliseret ødem, svær hypovolæmi og hypovolæmisk shock med forhøjet hæmatokrit og reduceret serum albumin. Den akutte tilstand er forbundet med høj mortalitet. I modsætning til denne tilstand er der beskrevet mere kroniske forløbsformer [3]. En række differen-



Figur 1. En 51-årig kvinde med generaliseret ødem og en vægtstigning på 18 kg over tre måneder blev behandlet med slyngediuretikum uden effekt på ødemtilstanden. **A.** Ved indlæggelsen sås der veludtalt diffust ødem. **B.** Efter behandling med prednisolon og terbutalin resolverede tilstanden, og patienten opnåede den præmorbid vægt. Herefter havde hun stabil vægt igennem seks måneder.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

tialdiagnostiske overvejelser skal foreligge, før diagnosen KSVLS kan stilles. Således skal nefrotisk syndrom, protein-tabende enteropati, kroniske leversygdomme og inkompen-seret hjertesygdom udelukkes. Også angioødem relateret til C1-esterase-inhibitor-mangel skal udelukkes.

Patogenesen ved SVLS er ukendt, men et lignende klinisk billede er observeret hos patienter med hæmatologiske lidelser og under immunterapi med interleukin 2 (IL-2), som kan medføre vaskulær lækage af vekslende varighed og ofte et kronisk forløb [3]. Der er flere hypoteser til forklaring af den vaskulære skade, der er observeret ved SVLS. Øget cytokinproduktion på grund af virusinfektion eller immunologisk reaktion, herunder tumornekrosefaktor alfa (TNF- α) og IL-2, er beskrevet [5]. Effekten af steroidbehandling kan være be-tinget af kontrol af cytokinfrigørelse. Man har også postuleret, at tilstedeværelse af M-komponent kan medføre vaskulær skade. I en opgørelse af 13 tilfælde [3] blev der fundet mono-klonal gammopati hos alle. I det her beskrevne tilfælde fandt vi en reduktion i CD4/CD8-ratio, hvilket ikke tidligere er be-skrevet, men støtter tilstedeværelsen af en immunologisk re-aktion. I enkelte tilfælde er der fundet ophobning af CD8⁺-cel-ler omkring beskadigede endotelceller [6]. Efter behandling med klinisk god effekt normaliseredes denne ratio i det aktu-elle tilfælde, og CD4/CD8-ratio kan derfor muligvis bruges som biologisk markør for sygdommens aktivitet.

Behandlingen af SVLS er, fraset behandling af grundsyg-

dommen, empirisk baseret og udgøres af beta-stimulerende medikamina, glukokortikoider og teofyllin. Den kliniske monitorering er den væsentligste til vurdering af behandlings-responset. Der mangler overbevisende data, for at man kan anbefale måling af CD4/CD8-ratio i diagnostisk øjemed, men det kunne være relevant som et supplement hos de patienter, hvor der er overvægt af CD8⁺-celler i perifert blod. Nogle til-fælde af SVLS kan forudgå malign sygdom (e.g. myelomatose eller leukæmi), og derfor anbefales det at følge disse patienter.

Korrespondance: Knud Bonnet Yderstræde, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: knud.yderstraede@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 10. juni 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Assaly R, Olson D, Hammersley J et al. Initial evidence of endothelial cell apoptosis as a mechanism of systemic capillary leak syndrome. *Chest* 2001; 120:1301-8.
2. Airaghi L, Montori D, Santambrogio L et al. Chronic systemic capillary leak syndrome. *J Intern Med* 2000;247:731-5.
3. Amoura Z, Papo T, Ninet J et al. Systemic capillary leak syndrome: report of 13 patients with special focus on course and treatment. *Am J Med* 1997;103: 514-9.
4. Clarkson B, Thomson D, Horwith M et al. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med* 1960;29:193-216.
5. Hoffmann U, Fontana A, Steurer J et al. Idiopathic oedema with increased cytokine production: a pathogenetic link? *J Intern Med* 1998;244:179-82.
6. Cicardi M, Berti E, Caputo V et al. Idiopathic capillary leak syndrome: Evidence of CD8-positive lymphocytes surrounding damaged endothelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:417-9.

Borrelialymfocytom i mamma

Reservelæge Kristina Strålman, overlæge John Hørby & reservelæge Lene Dissing Sjø

Hørsholm Sygehus, Brystkirurgisk Klinik, og Hillerød Sygehus, Patologisk Afdeling

Kasuistikken beskriver et tilfælde af tumor i mamma, opstået efter bid af skovflåt.

Sygehistorie

En 44-årig kvinde blev henvist til Brystkirurgisk Klinik af praktiserende læge på grund af en fladeformet proces under højre papil/areolaregion. Der forelå ingen anamnesticke oplysninger om tidligere bid af skovflåt (*Ixodes ricinus*), ligesom der ikke var observeret erythema migrans i højre papil/areola-regionen.

Ved den kliniske undersøgelse fandtes en 30 mm \times 30 mm \times 3 mm skiveformet proces profund for højre areola. Forhol-

dene ved højre papil/areola region vurderedes iøvrigt normale, specielt var huden intakt, uden misfarvning eller sår-dannelser. Der fandtes ingen andre isolerede tumores i højre mamma eller patologiske lymfeknuder i aksiller, hverken in-fra- eller supraklavikulært.

Parakliniske undersøgelser: En mammografi viste let for-tykkelse af areola i overensstemmelse med palpationsfundet. (Figur 1). Forandringerne var derimod ikke synlige på den samtidigt foretagne ultralydsscanning. Processen blev biop-te-ret med stansebiopsi. En histologisk undersøgelse viste pseu-dolymfom, og på anbefaling fra patologisk afdeling blev der foretaget måling af *Borrelia*-antistof. Der påvistes en forhøjet *Borrelia burgdorferi*-antistof IgG-titer på 497 (ref. <6 U pr. ml), og patienten påbegyndte behandling med tablet phenoxy-methylpenicillin 1,5 MIE \times 3 i ti dage. Ved klinisk kontrol på Brystkirurgisk Klinik seks uger senere målte den skiveformede fortætning 8 mm \times 8 mm \times 2 mm og var således formindsket til en tredjedel af den oprindelige diameter. Der fandtes ikke indikation for kirurgisk intervention. Ved afsluttende kontrol