

## Systemisch capillairleksyndroom

E. BEULS EN B. J. A. RIJNDERS

Het systemisch capillairleksyndroom is een zeer zeldzame, maar levensbedreigende aandoening. Aangezien de patiënten zich presenteren met onverklaarde ernstige bloeddrukdaling of shock en soms met lichte koorts kan dit ziektebeeld met septische of anafylactische shock verward worden. De periode van shock wordt veroorzaakt door lekken van serum en plasmaproteïnen uit de circulatie, waardoor er enerzijds een typische daling van de plasmaproteïneconcentratie is en anderzijds een extreme stijging van de hematocriet – dit laatste ondanks het vaak toedienen van meerdere liters plasma-expanders. Wij beschrijven een patiënt met het typische verloop van de ziekte en bespreken de eventuele hinderenissen bij het stellen van de diagnose.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A was een 61-jarige man, een gepensioneerd militair. In de voorgeschiedenis onderging hij een appendectomie en laparoscopische cholecystectomie. Daarnaast vertoonde hij nog een discushernia LII-LIII, hij had recidiverende maagulcera en er werd bij hem eerder coronariografie verricht naar aanleiding van atypische thoracale pijn en ECG-wijzigingen tijdens cyclogometrie, maar daarbij werden geen belangrijke afwijkingen gevonden. In februari klaagde hij over lichte koorts en epigastrische pijn, waarvoor gastroscopie werd verricht; die toonde oesofagitis graad I (erytheem, maar geen erosies). In aansluiting hierop trad een ernstige shock op, waarvoor plasma-expansie, inotropica en breedspectrumantibiotica gegeven werden omdat men vermoedde dat het ging om een sepsis na gastroscopie. Patiënt herstelde volledig binnen 48 uur. In december van hetzelfde jaar kreeg hij een nieuwe, gelijkaardige aanval, opnieuw in aansluiting op een gastroscopie. De shock was met ondersteunende therapie snel reversibel. De tentatieve diagnose luidde 'anafylactische reactie op een onbekend allergeen, misschien glutaraaldehyde' (een desinfectans gebruikt voor de ontsmetting van gastroscopen). In maart van het daaropvolgende jaar had patiënt 2 nieuwe aanvallen, telkens met klachten van anorexie en epigastrische pijn, en met vertigo, waarbij de huisarts een bloeddruk van 80/50 mmHg vaststelde. Orale vochtinname bracht beterschap.

In mei werd patiënt opgenomen met nausea, epigastrische last en duizeligheid. Hij had ook wat oedeem van de oogleden. De klachten verdwenen zonder therapie binnen 48 uur na opname. Begin juli zagen wij patiënt poliklinisch en namen wij hem op met klachten van neusobstructie, epigastrisch ongemak, nausea, dunne ontlasting en orthostatisme. De bloeddruk bij opname bedroeg 80/00 mmHg. Het verdere klinische onderzoek bracht geen afwijkingen aan het licht. De bloeddruk

### SAMENVATTING

Een 61-jarige man had recidiverende aanvallen van ernstige shock. Klachten van loopneus, epigastrische ongemakken met nausea, vertigo, orthostatisme en soms lichte koorts gingen aan de episoden vooraf. Tijdens de aanvallen was er belangrijke hypotensie, een sterke stijging van de hematocriet, een daling van de eiwit- en de albumineconcentratie in het bloed en een prerenale nierinsufficiëntie. Bij de patiënt was bovendien een paraproteïne aanwezig, type IgG-kappa. De shock reageerde telkens snel op intraveneuze toediening van vocht en werd gevolgd door een periode van uitgesproken polyurie. Het patroon was kenmerkend voor systemisch capillairleksyndroom, een zeldzame, doch dikwijls fataal verlopende aandoening, gekenmerkt door episoden van onverklaard lekken van plasma uit de circulatie. Etiologie en pathogenese zijn onbekend. Aanvallen worden met ondersteunende behandeling gecoupeerd (vochttoediening, inotropica) en kunnen daarna met preventieve medicamenteuze therapie (terbutaline, theofylline) worden voorkomen. Het systemisch capillairleksyndroom dient in de differentiële diagnose van idiopathische en anafylactische shock te worden geïncludeerd.

daalde de daaropvolgende uren tot onmeetbare waarden, wat een opname op de dienst Intensieve Zorgen noodzakelijk maakte.

De dag voor opname had de huisarts een ambulante bloedafname verricht. In vergelijking met dit bloedmonster toonde bloed van dag 2 van de opname een sterke stijging van de hematocriet van 45% naar 66%, een daling van de concentratie totaaleiwit van 63 g/l naar 59 g/l en een daling van serumalbumine van 40 g/l naar 35 g/l. De concentratie serumcreatinine liep op van 80 µmol/l naar 132 µmol/l, die van ureum van 9,2 mmol/l naar 17 mmol/l (figuur). Ook werd er een paraproteïne, type IgG-kappa, gevonden. De C<sub>1</sub>-esteraseremmeractiviteit en de uitslag van een korte adrenocorticotroop-hormoonstest waren normaal, evenals de serumtryptasewaarden (zowel op het moment van de ergste aanval als bij een poliklinische controle). Behandeling met intraveneus vocht bracht opnieuw snel beterschap en vanaf dag 3 na opname ontstond er gedurende 48 uur een uitgesproken diurese (meer dan 5 l over 24 uur). Ook de biochemische afwijkingen verdwenen snel (zie de figuur). Op dag 2 ontstonden er geringe oedemen van de benen; die waren 48 uur later weer verdwenen.

Wij vermoedden dat patiënt leed aan het systemisch capillairleksyndroom en schreven daarom een preventieve behandeling met terbutaline 5 mg 3 dd per os voor. Een verklarend briefje met de diagnose werd ter bewaring aan patiënt meegegeven. Hij stelde het 6 maanden na de laatste aanval goed. Inmiddels was theofylline aan de behandeling toegevoegd.

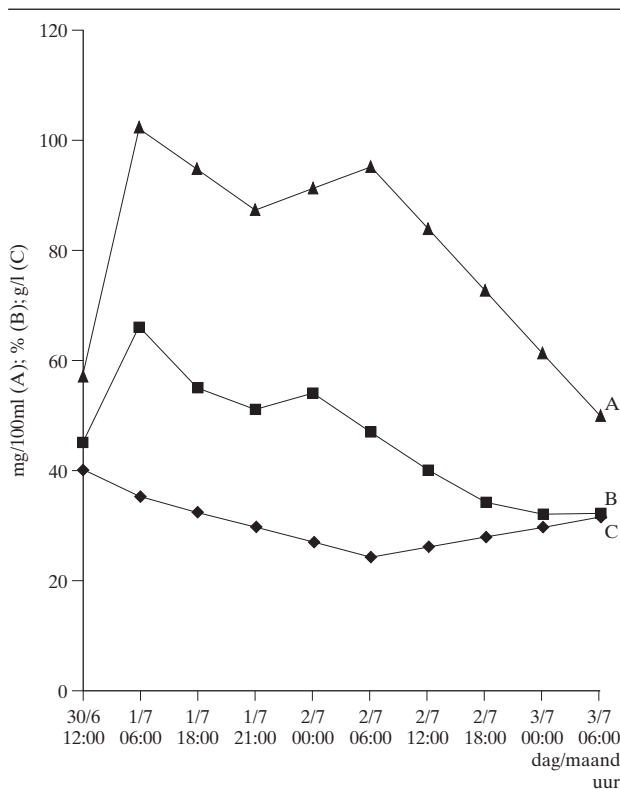
### BESCHOUWING

Het systemisch capillairleksyndroom is een zeldzame aandoening die voor het eerst beschreven werd door

Universitaire Ziekenhuizen, afd. Algemeen Interne Geneeskunde, Herestraat 49, B-3000 Leuven, België.

Dr.E.Beuls en dr.B.J.A.Rijnders, assistent-geneeskundigen.

Correspondentieadres: dr.B.J.A.Rijnders (e-mail bart.rijnders@uz.ku.leuven.ac.be).



Veranderingen van de concentratie ureum (A; in mg/100 ml ( $\times 0,167$  geeft mmol/l)), van de hematocriet (B; in %) en van de concentratie albumine (C; in g/l) bij patiënt A.

Clarkson et al. in 1960.<sup>1</sup> De ziekte is gekenmerkt door recidiverende hypovolemische shock, te wijten aan verlies van grote hoeveelheden plasma uit de circulatie ten gevolge van een onverklaarde tijdelijke hyperpermeabiliteit van de bloedvaten. Tot 70% van het plasmavolume kan op deze manier in korte tijd uit de bloedbaan verdwijnen. Een lekkage van eiwitten (met een molecuulmassa tot ongeveer 200 kDa) door de bloedvatwand kon worden aangetoond. Door deze lekkage daalt de concentratie van albumine en van totaaleiwit in het serum, ondanks de uitgesproken hemoconcentratie. Er is geen proteïnurie. De hypovolemie veroorzaakt een prerenale nierinsufficiëntie en meestal is er ook een hyperleukocytose. Bij alle patiënten – op enkele uitzonderingen na – is in het serum, maar niet in de urine, een paraproteïne aanwezig van het type IgG, meestal IgG-kappa. De C1-esteraseremmeractiviteit is niet afwijkend.

De volgende kenmerken zijn dus meestal samen aanwezig: idiopathische shock, extreme en reversibele hemoconcentratie, monoklonale gammopathie en snel reversibele hypoalbuminemie. Tenslotte is het systemisch capillairleksyndroom typisch een recidiverende aandoening. Deze kenmerken zouden als majeure criteria beschouwd kunnen worden, alhoewel hierover geen consensus bestaat.

**Klinische verschijnselen.** Prodrumi van lethargie of irritabiliteit, abdominale pijn met nausea, braken en diarree, loopneus, duizeligheid en klachten van orthostatisme

gaan aan de aanvallen vooraf. Soms is er koorts. Na deze prodromi treden vaak veralgemeende oedemen en hypotensie op en dan kan het beeld verder evolueren naar een hypovolemische shock. Opvallend is dat zelfs bij belangrijke hypotensie het bewustzijn meestal normaal blijft en dat de longvasculatuur gespaard blijft; longoedeem treedt in de regel niet op tijdens de aanvallen. Virale infecties worden vaak als uitlokkende factor vermeld, maar dit is misschien een verkeerde interpretatie van de klassieke prodromi. Clarkson et al. beschreven een opvallende samenhang van de aanvallen met de menstruele cyclus van vrouwelijke patiënten, doch deze is later niet bevestigd.<sup>1</sup> De meeste aanvallen zijn van korte duur en verdwijnen spontaan. Na de aanval volgt een recuperatiefase waarin het verloren gegane vocht geresorbeerd wordt in de bloedbaan en wordt uitgeplast. Indien tijdens de aanval op te agressieve wijze vocht wordt toegediend bestaat het risico op overvulling en dan kan wél longoedeem optreden.

De ziekte openbaart zich meestal rond de middelbare leeftijd en is even frequent bij mannen als bij vrouwen. Recidieven zijn de regel en deze vertonen de neiging om in frequentie en intensiteit toe te nemen; uiteindelijk verlopen ze vaak fataal.<sup>2</sup>

De differentiële diagnose moet evidente en minder evidente vormen van shock omvatten (septische, hypovolemische, cardiogene ('low-output' en 'high-output' (door arterioveneuze fistels)) en anafylactische shock), maar ook C1-esteraseremmerdeficiëntie, systemische mastocytose en idiopathische anafylaxie.

**Pathofysiologie.** Bijna 40 jaar na de eerste beschrijving is de pathofysiologie van het systemisch capillairleksyndroom nog steeds onbekend. Gezien de algemene aanwezigheid van een paraproteïne is de verleiding groot om hieraan een pathogenetische rol toe te schrijven. Ook werden 2 patiënten beschreven bij wie de monoklonale gammopathie evolueerde naar een multipel myeloom en bij wie na chemotherapeutische behandeling van het myeloom de aanvallen van shock verdwenen.<sup>3</sup> In hun oorspronkelijk artikel schrijven Clarkson et al. dat men de hyperpermeabiliteit kan uitlokken door bij proefdieren plasma van de patiënt in te spuiten,<sup>1</sup> doch latere experimenten met onder meer de partieel gezuiverde paraproteïne bevestigen dit niet. Bij één patiënt werd een stoornis in het arachidonzuurmetabolisme van de leukocyten gevonden,<sup>4</sup> doch ook van deze bevinding kwam geen bevestiging.

Interleukine(IL)-2 (en ook sommige chemotherapeutica zoals docetaxel) kunnen een systemisch capillairleksyndroom veroorzaken, maar bij patiënten met het systemisch capillairleksyndroom kunnen verhoogde spiegels van IL-2 niet worden aangetoond.<sup>5</sup> Wel werd bij een aantal patiënten een toegenomen aantal monocyten met IL-2-receptoren vastgesteld; misschien spelen cytokinen dus toch een pathogenetische rol. Alhoewel bij patiënten met een septische shock eveneens capillaire hyperpermeabiliteit bestaat in samenhang met vasodilatatie, is de extreme hemoconcentratie van het systemisch capillairleksyndroom hierbij zelden of nooit aanwezig.

**Behandeling.** De behandeling van een aanval bestaat hoofdzakelijk uit ondersteunende maatregelen: infusie van kristallijne vloeistoffen of colloïden om de bloeddruk op peil te houden. Dit moet echter met de nodige voorzichtigheid gebeuren omdat tijdens de recuperatiefase het verloren vocht snel in de circulatie geresorbeerd wordt. Als de ernst van de aanval gering is, geeft dit aanleiding tot polyurie, in ernstige gevallen tot acuut longoedeem. Gebruik van diuretica en zelfs hemodialyse kan noodzakelijk zijn.

Ter preventie van nieuwe aanvallen zijn meerdere middelen met wisselend succes geprobeerd (tabel).<sup>3-6,8</sup> Gunstige resultaten zijn vooral beschreven bij terbutaline, alleen of in combinatie met theofylline. Terbutaline, een  $\beta_2$ -sympathicomimeticum, veroorzaakt relaxatie van bronchiale gladde spieren via de productie van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP). De hypothese dat bij het systemisch capillairleksyndroom door contractie van endotheelcellen openingen tussen de endotheelcellen zouden ontstaan, verantwoordelijk voor de hyperpermeabiliteit van de bloedvaten, kan misschien het werkingsmechanisme van terbutaline en theofylline verklaren. Terbutaline zou de contractie van endotheelcellen namelijk remmen via de productie van cAMP; theofylline zou op dezelfde wijze werken. Analooq aan wat gebeurt ter hoogte van de bronchiale gladde spieren, zou ook ter hoogte van het endotheel tijdens behandeling met terbutaline een terugdringing van het aantal  $\beta_2$ -receptoren kunnen optreden met vervolgens verminderde effectiviteit van het middel.<sup>6</sup> Misschien kan men die afname van de werkzaamheid voorkomen door aan de behandeling corticosteroiden toe te voegen. Uit een recent retrospectief onderzoek van 8 patiënten bleek dat de kans op succesvolle preventieve behandeling onder meer afhankelijk was van het behouden van therapeutische theofyllinespiegels.<sup>9</sup>

**Prognose.** De prognose van de eerst beschreven patiënten met dit syndroom was slecht: geen enkele patiënt had een overlevingsduur van meer dan 5 jaar. De laatste jaren lijkt de prognose echter te verbeteren. Dit kan het gevolg zijn van enerzijds het meer algemeen bekend worden van de ziekte, waardoor de diagnose ook wordt gesteld bij patiënten die de aandoening in minder ern-

stige mate hebben, en anderzijds het beschikbaar zijn van een, misschien effectieve, preventieve therapie.

Bij enkele patiënten werd tijdens de follow-up progressie van de aandoening naar de ziekte van Kahler vastgesteld. Op het moment van diagnose van het systemisch capillairleksyndroom voldeed bij ons weten echter maar één patiënt aan de diagnostische criteria voor multipel myeloom.<sup>3</sup>

#### CONCLUSIE

Waarschijnlijk wordt het systemisch capillairleksyndroom door de zeldzaamheid en de kans op verwarring met andere ziektebeelden nog vaak niet herkend. Zoals ook bij onze patiënt gebeurde, kan een aanval gemakkelijk verward worden met een septische of anafylactische shock. Betere bekendheid van het syndroom en aandacht voor de klassieke combinatie van hypovolemische shock, hemoconcentratie met een paradoxaal gedaalde serumeiwitconcentratie en de aanwezigheid van een paraproteïne (vooral type IgG-kappa), kunnen bijdragen tot het vroegtijdig stellen van de diagnose en op die manier misschien tot een verbetering van de prognose voor de betrokken patiënten.

#### ABSTRACT

*Systemic capillary leak syndrome.* – A man aged 61 had recurrent attacks of severe shock. The episodes were preceded by symptoms such as a runny nose, epigastric discomfort with nausea, vertigo, orthostatism and sometimes light fever. During the attacks there were marked hypotension, a strong rise of the haematocrit, a decrease of the protein and albumin concentrations in the blood and prerenal kidney failure. In addition, there was a paraprotein, type IgG-kappa. The shock every time responded rapidly to intravenous administration of fluid and was followed by a period of substantial polyuria. The pattern was characteristic of systemic capillary leak syndrome, a rare but frequently fatal disease characterized by episodes of unexplained extravasation of plasma. The aetiology and pathogenesis are unknown. Attacks are suppressed by supportive therapy (administration of fluids, inotropics) and future attacks may be prevented by the intake of terbutaline and theophylline. The systemic capillary leak syndrome should be considered in the differential diagnosis of idiopathic and anaphylactic shock.

#### LITERATUUR

- 1 Clarkson B, Thompson D, Horwith M. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med* 1960;29:193-216.
- 2 Teelucksingh S, Padfield PL, Edwards CR. Systemic capillary leak syndrome. *Q J Med* 1990;75:515-24.
- 3 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.
- 4 Rondeau E, Sraer J, Bens M, Doleris LM, 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.
- 5 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.
- 6 Doorenbos CJ, Es A van, Valentijn RM, Es LA van. Systemic capillary leak syndrome. Preventive treatment with terbutaline. *Neth J Med* 1988;32:178-84.

Casuïstische preventieve therapieën beproefd bij patiënten met het systemisch capillairleksyndroom<sup>3-6,8</sup>

terbutaline (met of zonder theofylline en/of corticosteroiden)  
theofylline  
corticosteroiden  
epoprostenol  
*Ginkgo biloba*-extract  
antihistaminica  
tranexaminezuur  
danazol  
cromoglicinezuur  
diuretica  
niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)  
ciclosporine  
intraveneuze immunoglobulinen  
polychemotherapie voor multipel myeloom  
plasmaferese

<sup>7</sup> Treatment of systemic capillary leak syndrome [letter]. *Lancet* 1988; ii:1496.

<sup>8</sup> Droder RM, Kyle RA, Greipp PR. Control of systemic capillary leak syndrome with aminophylline and terbutaline. *Am J Med* 1992;92: 523-6.

<sup>9</sup> Tahirkheli NK, Greipp PR. Treatment of the systemic capillary leak syndrome with terbutaline and theophylline. A case series. *Ann Intern Med* 1999;130:905-9.

Aanvaard op 12 oktober 1999

## Medische opleiding

### *Leidt de medische opleiding nog artsen op?\**

J.J.DE LANGE

Het artsdiploma geeft aan de houder de wettelijke bevoegdheid om de geneeskunst in haar volle omvang te beoefenen. Diverse regelingen, opgesteld door de beroepsgroep zelf alsmede de Wet Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (BIG), hebben deze bevoegdheid in de praktijk sterk ingeperkt. Praktisch betekent dit dat het behalen van het artsdiploma geen eindpunt meer is. Wil men de geneeskunde zelfstandig uitoefenen, dan moet men een vervolgopleiding volgen. De eindtermen voor de artsenopleiding, zoals vastgelegd in het Raamplan 1994 artsopleiding zijn begintermen voor de specialistenopleiding.<sup>1</sup> Elke arts die een vervolgopleiding heeft gevolgd, is daardoor dus medisch specialist. In de praktijk wordt met de term 'medisch specialist' die specialist bedoeld die onder de regelgeving van het Centraal College Medische Specialismen (CCMS) valt. Daarnaast kent men nog de regelgeving voor huis- en verpleeghuisartsen bij het College voor Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde en die voor de sociaal-geneeskundigen bij het College voor Sociale Geneeskunde. Voor de uitvoering van de regelgeving van de 3 colleges zijn 3 registratiecommissies verantwoordelijk.

Bij het indienen van nieuwe conceptopleidingseisen door de wetenschappelijke verenigingen aan het CCMS, waarbij soms voor een verlenging van de opleidingsduur werd gepleit, laaide de afgelopen jaren steeds weer de discussie op of dit nu wel eindeloos kon blijven doorgaan. Zou de specialistenopleiding in tijdsduur niet juist teruggebracht moeten worden? Dit was voor het presidium van het CCMS aanleiding om hieraan in 1998 een studiedag te wijden.<sup>2</sup> Op deze bijeenkomst kwam naar voren dat de verlenging van de opleidingsduur het gevolg is van een aantal maatschappelijke ontwikkelingen: de consequenties van het Arbeidstijdenbesluit voor assistent-geneeskundigen niet in opleiding (AGNIO's) en assistent-geneeskundigen in opleiding (AGIO's); de grote instroom van vrouwelijke AGIO's met een ge-

#### SAMENVATTING

In de praktijk is het artsexamen geen eindpunt en moet men een vervolgopleiding volgen om de geneeskunde zelfstandig uit te oefenen. Maatschappelijke factoren en een voortschrijdende ontwikkeling van de medische wetenschap nopen tot herbezinning over de structuur, de inhoud en de duur van de artsen- en de specialistenopleiding. Dit was het onderwerp van een Tijdschriftconferentie. Een mogelijkheid tot differentiatie in de basisopleiding is een vroege splitsing naar zorgartsen, klinisch specialisten en gezondheidsartsen. Bij de opleiding tot sociaal-geneeskundige moet men onder andere rekening houden met de invloed van opdrachtgevers. Voor huisartsen wordt nascholing steeds belangrijker, gezien alle maatschappelijke en andere ontwikkelingen. Opleidingen voor niet-snijdende specialisten kunnen worden verkort doordat in de huidige opleiding een belangrijk deel van de tijd wordt besteed aan aandachtsgebieden. Opleidingen voor snijdende specialisten kunnen worden verkort door een opleidingsprogramma in te stellen dat losstaat van de procedure. Specialisten zullen samen de verantwoordelijkheid dragen voor de totale zorg aan de patiënt.

deeltelijk andere visie dan tot nu toe gebruikelijk op hun latere beroepsuitoefening; de andere visie die mannelijke AGIO's veelal hebben op de beroepsuitoefening dan in het verleden gebruikelijk was; de mogelijkheid tot zwangerschaps-/ouderschapsverlof; nieuwe vormen van opleiding zoals die voor een ziekenhuisarts onder andere voortkomen uit het feit dat het ziekenhuis met AGIO's en AGNIO's werkt;<sup>3</sup> een steeds sterkere roep om in opleidingen meer aandacht te besteden aan nieuwe elementen als kennis van de organisatie van de gezondheidszorg, gestructureerd onderwijs in attitude et cetera. Uitspraken tijdens deze studiedag gedaan als 'te oud, te knap en te duur' en 'de grote en kleine menukaart' werden al spoedig door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport overgenomen.<sup>4 5</sup> Behalve de inhoud van de opleiding staan ook de vorm van de opleiding en de differentiatie binnen de basisopleiding steeds meer ter discussie.<sup>6-8</sup>

Op de nu gehouden Tijdschriftconferentie werd, na een aantal inleidingen, met elkaar van gedachten gewisseld over de structuur en de inhoud van de toekomstige specialistenopleidingen binnen de context van een groot aantal maatschappelijke veranderingen.

\*Verslag van de Tijdschriftconferentie gehouden op 29 oktober 1999.

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Anesthesiologie, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.  
Prof.dr.J.J.de Lange, anesthesioloog en voorzitter Centraal College Medische Specialismen.