

# Vasküler "Leak" Sendromu

Dr. Kubilay ÇINAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**V**asküler leak sendromu(VLS) nadir gözlenen bir tablodur; ilk kez Clarkson ve arkadaşları tarafından 1960 yılında tanımlanmıştır (1). Şu ana kadar(2000 yılı için) bildirilmiş toplam 50 den fazla hasta mevcuttur. Tanımlanan ilk 25 hastada 5 yıl içerisinde mortalite %76 olarak gözlenmiştir. Morbidite ve mortalite oranları bu sendrom için hala yüksek olmakla birlikte yakın zamanda prognoz bir miktar daha iyileşmiştir (2).

VLS; artmış vasküler permeabilite, sıvı ve proteinlerin kapiller alandan dokuya kaçıışı sonunda interstisyel ödem, azalmış mikrosirkülasyon perfüzyon ve değişik şiddette organ hasarı ile karakterize bir tablodur.VLS pek çok patolojik durumda gözlenebilir;

- **İnterlökin (IL)-2, -3, -4 ile tedavi edilen kanser hastalarında ve interferon alfa kullanımı sırasında (3).**
- **İmmunotoksinlerin kullanımı sırasında (4).**
- **Granulosit makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF)**
- **Anti gangliozid antikorlar**
- **Siklosporin A, siklofosamid, mitomisin C, sitozin arabinozid**
- **Kemik iliği transplantasyonu (5)**
- **T hücreli lenfoma (6)**
- **Sepsis, travma, cerrahi ve yanıklardan sonra (7)**
- **Anti viral proteinler**
- **Pseudomonas ekzotoksini (PE)**

de VLS ye yol açabilir. Ön planda suçlanan ajan interlökin -2 aracı; lenfokin ile aktive olmuş katil hücreler (LAKs), tumor infiltre eden lenfositler (TILs), diğer sitokinler ve monoklonal antikorlardır.

## KLİNİK BULGULAR

Klinik olarak bu sendrom bir triad ile tanımlanır; hipotansiyon, hemokonsantrasyon ve hipoalbuminemi (bu tabloya sıklıkla monoklonal gammopati eşlik eder-multiple myelom varlığına dair bir kanıt olmaksızın).

VLS de prodromal semptomlar irritabilite, halsizlik, bulantı ve kanın ağrısındır. Bu tabloya çoğu zaman hipovolemi semptomları eşlik eder (susama hissi, senkop-presenkop). Ayrıca myalji gözlenir bu çoğu zaman subklinik kompartman sendromuna bağlıdır (7).

VLS kliniği pek çok olayların yol açtığı bir kaskad halinde gözlenir (Tablo 1);

- **Azalmış serum albumini ve plazma osmolaritesi sonucunda su ve elektrolitlerin doku aralığına kaçması ve interstisyel ödem**
- **Azalmış mikrosirkülasyon perfüzyon ve hipoksi**
- **Çoklu organ yetmezliği**

Akut atak sırasında 1-4 gün süresi ile akut hipovolemi semptomları gözlenir, belirgin bir şekilde sıvılar ve makromoleküller de doku aralığına bir kaçış mevcuttur. Bu dönemde kapillerler düzeyinde özellikle boyutları 200 kDa'nın altında olan moleküllere karşı bir geçirgenlik gözlenir zaman zaman bu geçirgenlik boyutları 900 kDa civarındaki moleküllere kadar artabilir. Ayrıca hastalarda bu dönemde hemokonsantrasyon, lökositoz, IgM konsantrasyonunda artış, albumin C3 ve C4 düzeylerinde bir azalma gözlenir (8).

**Tablo 1.** VLS de bulgular

<b>I. Organ yetmezliği</b>	<b>5. Hepatik yetmezlik</b>
<b>1. Pulmoner</b>	<b>6. Gastrointestinal</b>
Takipne	Kanama
Düşük PaO <sub>2</sub>	Bulantı, iştahsızlık
Azalmış ventilasyon/perfüzyon oranı	<b>II. Sistemik bulgular</b>
Pulmoner ödem	Hipoalbuminemi
<b>2. Kardiyovasküler</b>	Kilo artışı
Taşikardi	Ödem
Hipotansiyon	Periferik
Şok	Plevral/Perikardiyal
<b>3. Renal</b>	Anazarka
Albuminüri	Azalmış plazma onkotik basıncı
Oligüri	Azalmış DO <sub>2</sub>
Azalmış Na eksresyonu	Azalmış VO <sub>2</sub>
Azalmış kreatinin klerens	Ateş
<b>4. Hematolojik</b>	
Eozinofili	
Trombositopeni/Hemokonsantrasyon	

tabloları gözlenebilir.

Akciğerlerdeki interstisyel ödemin miktarı pulmoner yetmezliğin şiddetini belirler. Sıvı kaçacağına sekonder gelişen intravasküler hipovolemi kardiyovasküler bulgulardan sorumludur. Solunum yetmezliği çoğu zaman mekanik ventilasyonu gerektirir. Benzer şekilde hipotansiyon vazopressor kullanımını gerekli kılar. Proteinüri ve oligüri böbrek yetmezliği (hipotansiyon ve rabdomyoliz nedeni ile gelişir) ve azalmış böbrek perfüzyonunun erken bulgularındandır. VLS nin sistemik bulgularından hipoalbuminemi ve kilo artışı ve ödem sıklıkla rapor edilir. Bunun yanında gastrik ödeme bağlı anoreksi ve bulantı gözlenir ve beyin ödeminde bağı afazi vakaları bildirilmiştir (4). Benzer şekilde myalji ve rabdomyoliz musküler ödem ile ilişkili olabilir (9).

VLS nin düzelme döneminde başlangıçta damar dışına kaçan sıvı ve bu dönemde tedavi amaçlı olarak verilen sıvı yeniden damar içine dönmeye başlar. Bu dönemin en önemli problemi artmış intravasküler volümdür. VLS de ölümlerin en sık nedeni olan pulmoner ödem bu dönemde belirgindir. Hastalar bu dönemde asemptomatiktir ve laboratuvar parametrelerinde de monoklonal gammopati dışında bir problem gözlenmez (10).

Sausville ve arkadaşları 1995 yılında vasküler leak sendromu için bir sınıflandırmaya gitmişlerdir (Tablo 2).

**Tablo 2**

Grade
I Ayak bileğinde gode bırakan ödem
II Ayak bileğinde gode bırakan ödem ve 4.5 kg dan az kilo artışı
III Periferik ödem veya 4.5 kg dan fazla kilo artışı veya solunum fonksiyon bozukluğu olmaksızın plevral effüzyon varlığı
IV Anazarka; plevral effüzyon veya asit ve solunum fonksiyon bozukluğu veya pulmoner ödem
V Mekanik ventilasyon gerektiren solunum fonksiyon bozukluğu veya pressor kullanımı gerektiren hipotansiyon

## VLS DE TANI VE LABORATUAR

Birkaç istisna dışında multiple myeloma için bir kanıt olmaksızın monoklonal gammopati mevcuttur. IgG ön planda kappa veya lambda hafif zincir artışı gözlenir. Diğer laboratuvar incelemeleri (hematolojik, endokrinolojik, romatolojik, immunolojik, ve infeksiyöz) genellikle negatiftir. Hemokonsantrasyonun şiddeti akut atağın ciddiyeti ile koreledir (7).

## VLS'DE ALTTA YATAN OLASI MEKANİZMALAR

Vasküler endotel yapısının modifikasyonu;

- Endotel hücrelerinin tek sıralı (monolayer)

yaşanmasında değişiklikler

- Endotele lokositlerin adhezyonu
- Lokositlerin damar dışına çıkıp interstisyuma infiltrasyonu en önemli patogenetik yoldur. Bu değişiklikler olagelirken VLS aynı zamanda hücre/hücre ve hücre/matrix ilişkisinde de inflamatuvar cevap aracılı bozulmaya yol açar. Özellikle IL-2 ve immunotoksinlerin; endotel hücreleri, hücre iskeleti ve extrasellüler matrix deki hasar oluşturucu etkileri ile vasküler permeabilite de artışa yol açarlar. Özellikle risin A zinciri (RTA) içeren immunotoksinler, insan umbilikal kord endotel hücrelerine (HUVECs) karşı direkt bir etki ile endotel hücrelerinde yuvarlaklaşma ve tek sıralı yapılanmada bozulmaya yol açarak permeabilitede artış yaptıkları gösterilmiştir. Bu etkinin endotel ribozomundaki hasarlanma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Endotel hücrelerindeki bu yapı değişiklikleri PE yapısındaki immunotoksinler ile de gösterilmiştir (11). Hücre kültürü çalışmalarında IL-2 nin vasküler endotelde permeabiliteyi direkt olarak artırdığı gösterilmiştir, bu etki aynı zamanda anti-IL-2 reseptör antikorları ile bloke edilebilir. Fakat bu bulguya rağmen kültüre edilmiş insan umbilikal kord endotel hücrelerinde IL-2 nin bu etkisi gösterilememiştir. Sonuç olarak IL-2 aracılı VLS gelişimi için; bir kaskad sisteminin(aktive olmuş lökositler, sekonder sitokinler ve inflamatuvar mediatörlerin) gerekli olduğu kanısına varılmıştır (12).

## VLS'DE PATOFİZYOLOJİ

Olayın düzelleme döneminde kapiller permeabilite normaldir. Extravazasyon sadece akut atak sırasında gözlenir. Bu kaçışın patofizyolojisi çok kaotiktir; klasik kompleman sisteminin aktivasyonu, kalıcı bir şekilde 5-lipoksigenazın stimülasyonu (13), son olarak ta IL-2 suçlanan mekanizmalardır (14). Artmış monoklonal proteinlerin rolü açık değildir (15).

## VLS DE TEDAVİ

VLS eğer IL-2 uygulaması sırasında gelişmiş ise bu uygulamayı kesmek öncelikli yaklaşımdır. Ama VLS de tedavi yaklaşımı hasta özelinde uygulanacak bir algoritim gerektirir. Bunlar ödem, oligüri ve kilo fazlası için diüretik uygulamaları, pulmoner yetersizlik için entübasyon ve mekanik ventilasyon, renal perfüzyon ve kan basıncını düzeltmek için sıvı tedavisi ve vasopressor uygulanabilir.

TNF alfa IL-2 aracılı VLS de primer mediatör olduğundan; TNF üretiminin inhibisyonu VLS de

etkili bir yaklaşım olabilir. Bunu destekler şekilde ratlarda yapılmış bir çalışmada TNF ye karşı pasif immunizasyonun IL-2 aracılı VLS de(makromoleküler kaçış ve hipotansiyon) etkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumda IL-2 nin anti tumor etkisi de azalmaktadır (12).

Pentoksifilin, TNF alfa üretiminde inhibitör rol oynar; farelerde IL-2 aracılı VLS de çoklu organ hasarı ve ödemi önlediği gösterilmiş olup VLS tedavisinde kullanılabilir bir tedavi seçeneğidir (12). Bunu yanında pentoksifilin yanı sıra zamanda IL-2 ile aktive olmuş lökositlerin integrin aracılı adheransına engel olduğu da gösterilmiştir (16).

Buna ek olarak antiinflamatuvar tedavi ve immunosupressif tedavi de IL-2 aracılı VLS de etkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada dexametazon ve siklofosfamid VLS tablosundaki akciğer ödemi tedavisinde farelerde etkili bulunmuştur. Non steroid antiinflamatuvarlar da benzer şekilde VLS semptomlarını azaltmışlardır (17).

Bu deneysel uygulamalar ışığında önerilen güncel tedavi yaklaşımı; kapiller kaçış fazında böbrek, beyin ve diğer vital organlarda perfüzyonun devamı için sıvı desteği uygulamaktır. Bu dönemde tansiyonu normal düzeylere getirme çabası hastalığın düzelleme fazında ödemde artışa ve pulmoner ödeme zemin hazırlar. Kolloidlerin kristaloid sıvı uygulamalarına bir üstünlüğü yoktur. Diğer tedavi yaklaşımları; IV aminofilin, terbütalin, plazmaferez, prostasiklin ve Gingko biloba uygulamasını içerir kısmen başarılı sonuçlar mevcuttur (7).

VLS nin düzelleme aşamasında ise klinisyen bir anda hipovoleminin düzeltilmesinden hipervolemi ile mücadele tedavisine kendisini hazırlamalıdır. Santral venöz basınç takibi yararlıdır, ve bu dönemde loop diüretiklerinden efektif bir şekilde faydalanılabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu gözleniyor ise hemodiyaliz ve hemofiltrasyon agresif bir şekilde uygulanmalıdır.

## VLS DE PROFLAKSİ

VLS için küratif tedavi yaklaşımı mevcut değildir. Teofilin ve terbütalinin ataklar arasında uygulanması hastalardaki atak siddetini ve sıklığını azaltmaktadır. Fakat kullanılan dozlar atak aralarında maksimal tolere edilebilen dozlara çekilmelidir. Literatürde VLS sonrası multiple myelom gözlenen bildirilmiş iki hastadan dolayı, tüm VLS tanısı alan hastalar multiple myelom yönünden düzenli takipte tutulmalıdırlar (2).

## KAYNAKLAR

1. Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. Am J Med 1960; 29: 193-216.
2. Amoura Z, Papo T, Ninet J, et al. Systemic capillary leak syndrome: report on 13 patients with special focus on course and treatment. Am J Med 1997;103:514-9.
3. Rosenberg SA., Lotze MT, Muul LM, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. N Engl J Med 1987: 316; 889-97.
4. Soler-Rodriguez AM, Ghetie MA, Oppenheimer-Marks N. Ricin A-chain and ricin A-chain immunotoxins rapidly damage human endothelial cells: Implications for vascular leak syndrome. Exp Cell Res 1993; 206; 227-39.
5. Funke I, Prummer O, Schrezenmeier H. Capillary leak syndrome associated with elevated IL-2 serum levels after allogeneic bone marrow transplantation. Ann Hematol 1994; 68; 49-52.
6. Dereure O, Portales P, Clot J. Biclinal Sezary syndrome with capillary leak syndrome. Dermatology 1994; 188;152-6.
7. Teelucksingh S, Padfield PL, Edwards CR. Systemic capillary leak syndrome. Q J Med 1990;75:515-24.
8. Atkinson JP, Waldmann TA, Stein SF, et al. Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy; studies in a sixth patient and a review of the literature. Medicine (Baltimore). 1977; 56: 225-39.
9. Dolberg-Stolik OC, Putterman C, Rubinow A, et al. Idiopathic capillary leak syndrome complicated by massive rhabdomyolysis. Chest 1993; 104: 123-6.
10. Bouhaja B, Somrani N, Thabet H, et al. Adult respiratory distress syndrome complicating a systemic capillary leak syndrome [Letter]. Intensive Care Med 1994; 20: 307-8.
11. Kuan C, Pai LH, Pastan I. Immunotoxins containing pseudomonas exotoxin that target LeY damage human endothelial cells in an antibody-specific mode: Relevance to vascular leak syndrome. Clin Cancer Res 1995; 1:1589-94.
12. Edwards MJ, Abney DL, Heniford BT, Miller FN. Passive immunization against tumor necrosis factor inhibits IL-2-induced microvascular alterations and reduces toxicity. Surgery 1992; 112; 480-6.
13. Rondeau E, Sraer J, Bens M, Doleris LM, et al. Production of 5-lipoxygenase pathway metabolites by peripheral leukocytes in capillary leak syndrome (Clarkson disease). Eur J Clin Invest 1987;17:53-7.
14. Cicardi M, Gardinali M, Bisiani G, et al. The systemic capillary leak syndrome: appearance of interleukin-2-receptor-positive cells during attacks. Ann Intern Med 1990; 113: 475-7.
15. Zhang W, Ewan PW, Lachmann PJ. The paraproteins in systemic capillary leak syndrome. Clin Exp Immunol 1993; 93: 424-9.
16. Kovach NL, Lindgren CG, Fefer A, Thompson JA. Pentoxifylline inhibits integrin-mediated adherence of interleukin-2-activated human peripheral blood lymphocytes to human umbilical vein endothelial cells, matrix components and cultured tumor cells. Blood 1994; 84: 2234-42.
17. Siegall CB, Liggitt D, Chace D, et al. Prevention of immunotoxin-mediated vascular leak syndrome in rats with retention of antitumor activity. Proc Natl Acad Sci 1994; 91: 9514-8.

*Hiçbir şey bilmeyen hiçbir şeyi sevmez. Hiçbir şey yapmayan, hiçbir şey anlamaz. Hiçbir şey anlamayan değersizdir. Oysa anlayan kişi aynı zamanda sever, farkına varır, görür... Birşeyin aslında, ne kadar bilgi varsa daha fazla sevgi vardır.*

*Paracelsus*