

Luis Silva Val-Flores¹, Alberto Fior², Ana Santos³,
Luís Reis³, Luís Bento³

Será choque séptico? Um caso raro de choque distributivo

Is this septic shock? A rare case of distributive shock

1. Serviço de Medicina, Centro Hospitalar Oeste, Hospital Caldas da Rainha - Caldas da Rainha, Portugal.
2. Serviço de Medicina 1.2, Centro Hospitalar Lisboa Central, Hospital São José - Lisboa, Portugal.
3. Unidade de Urgência Médica, Centro Hospitalar Lisboa Central, Hospital São José - Lisboa, Portugal.

RESUMO

Os autores apresentam um caso raro de choque em doente sem antecedentes pessoais significativos, admitido na unidade de terapia intensiva por suspeita de choque séptico. Inicialmente, foi tratado com fluidoterapia sem melhoria, tendo sido aventada a hipótese de síndrome de hiperpermeabilidade capilar, após

confirmação de hipoalbuminemia paradoxal grave, hipotensão e hemoconcentração exuberante - tríade característica da doença. Os autores discutiram o diagnóstico diferencial e ainda realizaram uma revisão do diagnóstico e do tratamento da doença.

Descritores: Permeabilidade capilar; Hipotensão; Choque séptico; Hemoconcentração; Edema; Relatos de casos

INTRODUÇÃO

A síndrome de hipermeabilidade capilar (SHC), conhecida como doença de Clarkson, foi primeiramente descrito em 1960.⁽¹⁾ Os autores descrevem uma paciente com episódios repetidos de choque distributivo e edemas generalizados, consequente à passagem de fluido e de proteínas do espaço intravascular para o espaço extravascular.⁽¹⁾

Existem poucos relatos na literatura, com um número aproximado de 150 casos publicados.^(2,3) A SHC pode ser fatal em situações extremas, se não existirem tratamento e nem medidas para reverter o choque.

A fisiopatologia da síndrome baseia-se na disfunção do endotélio vascular, permitindo a passagem de fluidos e macromoléculas do espaço vascular para o interstício.⁽⁴⁾ Essa alteração resulta na depleção de fluido e, consequentemente, num estado de hipoperfusão e hipóxia tecidual característico do choque. Os elementos celulares permanecem no território vascular, resultando em elevação da contagem de leucócitos, eritrócitos e plaquetas.⁽⁴⁾

RELATO DE CASO

Mulher de 53 anos, leucodérmica, com antecedentes de hipercolesterolemia, tabagismo e doença osteodegenerativa da coluna, medicada com clopidogrel, rosuvastatina e lofalzepato de etilo. Iniciou quadro de astenia e edema generalizado (pés, antebraços e face) 5 meses antes do internamento. Após observação e avaliação analítica sumária, foi diagnosticado hipotireoidismo (hormônio tireoestimulante - TSH 8,67 µg/mL, valores de referência - VR 0,20-4,20 µg/mL), tendo melhorado com levotiroxina. Três meses depois, houve novo episódio de edema

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 5 de agosto de 2014
Aceito em 13 de outubro de 2014

Autor correspondente:

Luis Silva Val-Flores
Rua Diário de Notícias
Hospital Distrital de Caldas da Rainha
2500 - Caldas da Rainha, Portugal
E-mail: luisvalflores@gmail.com

Editor responsável: Rui Moreno

DOI: 10.5935/0103-507X.20140064

generalizado súbito, que culminou em síncope, com posterior recuperação. Nessa altura, foi observada no Serviço de Urgência (SU), onde realizou exames complementares de diagnóstico. De relevante, destacam-se: hemoglobina (Hg) de 16,5g/dL, leucocitose de 16.500U/l, proteína C-reativa (PCR) 0,21mg/dL (VR<0,30mg/dL), insuficiência renal com creatinina (Cr) de 1,6mg/dL e leucocitúria (Tabela 1). Foi medicada com ciprofloxacina e reobservada em consulta, na qual se constatou normalização de hemograma e da função renal, além de eletroforese das proteínas, com pico monoclonal na região das gamaglobulinas.

No dia de admissão, novo episódio de edema generalizado, sudorese profusa e mal-estar geral, seguido de síncope. A avaliação no SU revelou tensão arterial imensurável, estado de consciência preservado, ausência de resposta à fluidoterapia (administrados 3.000mL de cristalóide) e oligo-anúria. Analiticamente com hemoconcentração (Tabela 1) (Hb 20,7g/dL, hematócritos - Htc 62,4% e contagem de 25.400 leucócitos), insuficiência renal aguda (Cr de 1,56mg/dL) com acidemia metabólica (gasometria com FiO₂ 50%: pH de 7,33; pressão parcial de dióxido de carbono - pCO₂ de 22,2; pressão parcial de oxigênio - pO₂ de 130,3; bicarbonato - HCO₃ de 11,5; Lactatos de 2,55; e ânion *gap* de 20). Eletrocardiograma foi negativo para isquemia aguda do miocárdio. Realizou tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica com contraste, que excluiu disseção aórtica, sendo transferida para a unidade de terapia intensiva (UTI).

À admissão na UTI, a paciente apresentava-se ansiosa, suada e com extremidades frias. Apresentava-se ainda apirética, tensão arterial imensurável, taquicardia sinusal e saturação de oxigênio de 98% com máscara de Venturi 50%. Tinha auscultação cardiopulmonar sem alterações, abdômen livre e membros inferiores sem edemas. Pressão

venosa central era de 1cmH₂O. O doseamento da albumina foi de 0,9g/dL (VR 3,6 a 5,5g/dL) com proteínas totais de 2,73g/dL (VR 6,6 a 8,3g/dL).

Perante hipoalbuminemia grave, ausência de resposta tensional e diurética (diurese de 70cc em 10 horas) à ressuscitação volêmica com cristalóides e agravamento da acidose metabólica, iniciou reposição de albumina a 20% e técnica dialítica, obtendo-se estabilidade hemodinâmica e equilíbrio hidroeletrólítico. O ecocardiograma transtorácico revelou ventrículo esquerdo hiperdinâmico, sem outras alterações.

Três horas após admissão e fluidoterapia com cristalóides, surgiram edema exuberante dos membros inferiores, dor da região gemelar e palpação duvidosa de pulsos pediosos. Foi levantada a hipótese de síndrome compartimental, que foi avaliada pela cirurgia vascular e cirurgia plástica, que descartaram necessidade de fasciotomia descompressiva após realização de Ecodoppler. Analiticamente, verificou-se rabdomiólise com pico de creatinina quinase de 8406U/L. Após 24 horas, houve melhoria clínica com progressiva diminuição do perímetro das pernas e retorno de pulsos palpáveis.

No 2º dia de internamento, foi entubada orotraquealmente por exaustão respiratória associada à sobrecarga hídrica, estando ventilada mecanicamente 48 horas. Ao 3º dia de internamento, a diurese retomou, com negatização espontânea do balanço hídrico e diminuição paulatina dos edemas periféricos, suspendendo técnica dialítica ao 4º dia. Verificou-se normalização da hemoglobina nas primeiras horas de fluidoterapia e recuperação progressiva dos valores séricos de albumina.

Tendo-se colocado a hipótese diagnóstica de SHC, iniciou terapêutica com aminofilina. Foi transferida para a enfermaria de medicina interna ao 8º dia de internamento.

Tabela 1 - Evolução dos parâmetros analíticos no decurso do internamento

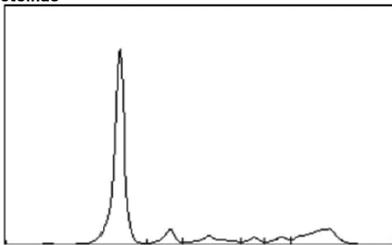
	1º síncope	Admissão no SU	12 horas depois	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 5	Dia 12	Alta
Hemoglobina (g/dL)	16,5	20,7	18,1	15,4	12	8,2	7,8	9,1	9,8
Hematócritos (%)	48,1	62,4	54,4	47	35,8	23,7	23,0	27,5	30,3
Leucócitos x 10 ⁹ /L	16,50	25,40	33,30	43,80	25,80	10,50	11,70	16,00	10,50
Ureia (mg/dL)		59	54	45	32	22	85	53	67
Creatinina (mg/dL)	1,60	1,54	1,25	1,27	1,2	0,89	1,75	1,01	0,99
Potássio (mEq/dL)	4,6	4,6	4,3	3,6	3,5	3,6	3,9	3,7	4,1
Cálcio (mg/dL)			5,5		7,4	8,7			
Proteínas totais (g/dL)			2,73		3,72	4,03			
Albumina (g/dL)			0,9		2,5	3,2		3,6	
Creatinofosfoquinase (U/L)		87	129	2.658	8.406	6.412	3.176	355	
Mioglobina			130	>4.026	>4.026	3.080	404,3	39,9	

SU - Serviço de Urgência.

Do estudo e da investigação etiológica, salientam-se: tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada normais, transaminases, gama glutamil transferase e fosfatase alcalina sem alterações, cálcio corrigido 8mg/dL, PCR 3,8mg/dL (VR<5.0). Urina II com proteinúria 50mg/dL e proteínas totais na urina 24 horas de 1,56g, IgE total 50,3KUI/L (VR 0 a 100KUI/L), velocidade de sedimentação 2mm/h, duas hemoculturas e urocultura estéreis, função tiroideia e cortisol sérico normais; serologias virais (HIV1/2, hepatites B e C) negativas.

Imunologicamente, realizou estudo com proteínograma e doseamento das imunoglobulinas. Constatou-se diminuição das IgG e IgA, cadeias leves com razão Kappa/Lambda de 0,79 (VR de 1,4 a 2,7), tendo a imunofixação revelado componente monoclonal de tipo IgG Lambda e doseamento sérico elevado, 185,0mg/L (VR de 5,71 a 26,30). Urina de 24 horas com aumento significativo da excreção de cadeias leves Lambda (133,0mg/L; VR<4,0) e proteína Bence Jones positiva para cadeias Lambda leves livres. Deve-se salientar que a eletroforese das proteínas realizada na fase de *leak* não mostrou bandas monoclonais (Figura 1), mas a repetição, após resolução do episódio agudo, apresentava gamapatia já previamente descrita (Figura 2). Fez biópsia óssea com descrição de plasmócitos intersticiais e perivascularares, sem atipia citológica, monotípicos para cadeias Lambda, representando 5% da população medular.

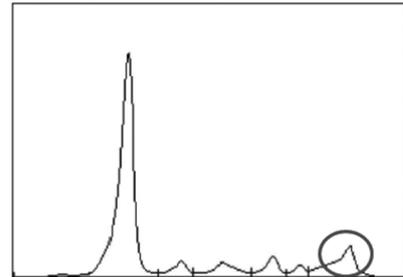
Electroforese das proteínas



Proteínas totais	38,3 g/L		64-83
		g/L	Ref %
Albumina	64,4 %	24,7	55.8-66.1
Alfa 1 Globulinas	6,3 %	2,4	2.9-4.9
Alfa 2 Globulinas	7,1 %	2,7	7.1-11.8
Beta 1 Globulinas	3,0 %	1,1	4.7-7.2
Beta 2 Globulinas	3,6 %	1,4	3.2-6.5
Gama Globulinas	15,6 %	6,0	11.1-18.8
Albumina/Globulinas		1,8	1.0-2.2

Figura 1 - Electroforese das proteínas em fase aguda não revelando alterações ao nível da região das gamaglobulinas.

Electroforese das proteínas



Proteínas totais	65,1 g/L		64-83
		g/L	Ref %
Albumina	65,7 %	42,8	55.8-66.1
Alfa 1 Globulinas	4,9 %	3,2	2.9-4.9
Alfa 2 Globulinas	7,4 %	4,8	7.1-11.8
Beta 1 Globulinas	5,6 %	3,6	4.7-7.2
Beta 2 Globulinas	2,8 %	1,8	3.2-6.5
Gama Globulinas	13,6 %	8,9	11.1-18.8
Albumina/Globulinas		1,9	1.0-2.2

Figura 2 - Electroforese das proteínas realizadas em internamento após estabilização do quadro agudo a revelar alterações ao nível da região das gamaglobulinas.

Teve alta ao 20º dia de internamento, sem edemas periféricos, normalização da função renal, albumina de 3,6g/dL, função tiroideia normal sem levotiroxina, mantendo terapêutica com aminofilina. Foi referenciada a consulta de hematologia e de medicina interna.

Um mês após alta, recorreu ao hospital, referindo valores de pressão arterial baixos para o padrão habitual, não se constatando, contudo, hipotensão durante observação médica. Apresentava edema da face, tendo ficado internada na unidade de cuidados intermédios do serviço de medicina interna. Analiticamente, apresentava albumina normal à admissão (3,9g/L), com descida para 3,36g/L 24 horas depois. Nesse contexto, foi iniciado tratamento com imunoglobulinas, com regressão do quadro clínico. Manteve terapêutica com imunoglobulina mensal 2g/kg em 2 dias, sem recidiva da doença desde então.

DISCUSSÃO

Vários diagnósticos podem mimetizar a SHC, devendo ser excluídas previamente as causas frequentes de choque de evolução rápida.

Os elementos a considerar no diagnóstico diferencial desse choque, contextualizados com o caso clínico, são: hipoalbuminemia grave, hemoconcentração e desenvolvimento de edemas sem evidência de sobrecarga hídrica.

Essa tríade não é característica do choque cardiogênico, séptico e anafilático ou angioedema, não se verificando, no caso clínico, disfunção cardíaca no ecocardiograma. O doseamento da PCR foi normal e os exames culturais foram estéreis; não houve história de alergias, urticária e nem eosinofilia, sendo o doseamento de IgE total normal.

Simultaneamente, podemos enumerar como possível etiologia para a hipoalbuminemia uma causa renal, hepática ou nutricional.

Não se verificaram sinais clínicos de doença hepática crônica e analiticamente não existiam alterações a salientar, nomeadamente em relação ao tempo de protrombina. A tomografia computadorizada abdominal não demonstrou alterações na estrutura hepática. Verificou-se quadro de lesão renal aguda, mas o doseamento de proteínas na urina não se encontrava na faixa nefrótica. Não existiam dados na anamnese que indicassem como causa nutricional a hipoalbuminemia, tendo a paciente uma dieta diversificada, e o proteinograma excluiu enteropatia perdedora de proteínas.

Existem causas endócrinas que se relacionam a choque e à retenção de fluídos no terceiro espaço, sobretudo o hipotireoidismo, mas os parâmetros analíticos de função tireóidea não revelaram alterações. O edema generalizado também pode ser associado a síndrome de Cushing com hiperaldosteronismo secundário, no entanto a paciente não apresentava estigmas de hipercortisolismo ou cortisol sérico elevado.

Considerando o caso clínico, todos esses diagnósticos diferenciais podem ser genericamente excluídos pelo hematócrito elevado, compatível com diminuição do volume circulante efetivo.

No que concerne à fisiopatologia da SHC, esta pode se dividir em duas fases.^(1,2) 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 e associando-se, nos casos mais graves, ao choque distributivo, que, tipicamente, cursa com preservação do estado de consciência.⁽⁵⁾ A segunda fase caracteriza-se por repleção vascular com hipervolemia.^(1,2)

A etiologia da SHC ainda está mal compreendida. No entanto, a maioria dos casos associa-se a uma gamapatia monoclonal, predominantemente IgG Kappa.⁽⁶⁾ Apesar de estudos com resultados díspares, muitos autores defendem uma ação direta da paraproteína IgG, com lesão endotelial e hiperpermeabilidade capilar subsequentes.⁽⁵⁾

A formação do edema pode ser consequência de uma alteração na função das células endoteliais induzida pelas citocinas,⁽⁷⁾ já que existem casos associados a tratamento

com interleucina-2, utilizada para terapia do carcinoma de células renais disseminado e do melanoma,⁽⁸⁾ e ao interferon beta, utilizado no tratamento da esclerose múltipla.^(9,10)

Devido à raridade desta situação, os dados disponíveis na literatura são escassos e referentes apenas a séries de casos e a poucos estudos observacionais.

O tratamento da fase aguda da SHC é empírico e baseia-se na terapêutica de suporte, na qual é privilegiada a ressuscitação volêmica cautelosa,⁽⁵⁾ tendo presente o risco de síndrome compartimental e de falência respiratória por edema agudo do pulmão na fase de repleção, como consequência de uma fluidoterapia agressiva inicial.⁽⁵⁾ A fase sucessiva consiste na terapêutica de suporte de órgão, com suporte aminérgico, dialítico e ventilatório, quando necessário.

É legítimo questionar se, perante um déficit grave de albumina, existe benefício clínico em sua reposição, dado que, devido à alteração da barreira capilar, a albumina administrada pode ser desviada para o espaço intersticial.⁽⁶⁾ Contudo, o tratamento inicial durante a fase aguda na SHC com administração de cristaloides pode não ser suficiente para manter uma volemia intravascular adequada.⁽⁶⁾ Assim, é viável indagar o potencial benefício clínico de uma prova terapêutica de resgate com albumina como estabilizadora hemodinâmica e regularizadora da pressão oncótica intravascular.

O SHC é uma doença com potencial recidivante, tendo as recidivas gravidades diferentes e sendo cada uma delas eventualmente fatal, havendo particular interesse no tratamento de prevenção das recorrências.

O tratamento com beta 2 agonistas, como a terbutalina, e com xantinas, como a teofina e a aminofilina, reduz as recidivas de SHC. A explicação parece residir na diminuição da permeabilidade capilar, induzida pela histamina e pela bradiquinina,⁽¹¹⁾ e na inibição do processo apoptótico das células endoteliais, consequente ao aumento do AMPc intracelular.⁽⁵⁾ Alguns autores, baseados em estudos com resultados promissores, recomendam o uso empírico das imunoglobulinas mensais (2g/kg) para prevenção das recidivas nos casos refratários.^(5,12)

No nosso caso em particular, deve-se salientar a necessidade de realizar uma ressuscitação volêmica inicial controlada, devido ao risco de formação de edema pulmonar e dos tecidos moles, com consequente desenvolvimento de síndrome compartimental. Perante a hipoalbuminemia grave e a refratariedade à ressuscitação volêmica com cristaloides, foi administrada albumina na tentativa de preservar a pressão oncótica intravascular. Não obstante da posterior evolução para edema agudo do pulmão e edema exuberante dos membros inferiores, obteve-se estabilidade clínica após 48 horas.

Face à tríade clássica de SHC com sintomatologia recidivante, foi inicialmente instituída aminofilina, tendo-se verificado, contudo, recidiva da síndrome sob essa terapêutica. Decidiu-se, portanto, iniciar terapêutica com imunoglobulinas. Aos 22 meses, desde a introdução dessa terapêutica experimental, não foram apresentados novos episódios de recidiva. Deve-se salientar que o diagnóstico de gamapatia monoclonal, que reforça o diagnóstico de SHC, podia ter sido falhado durante a fase de SHC, em que não havia evidência da banda M na eletroforese, provavelmente determinada pela perda de proteínas pela urina.

CONCLUSÃO

Para realizar o diagnóstico de síndrome de hipermeabilidade capilar é necessária uma forte suspeita clínica, a

confirmação de hemoconcentração com hipoalbuminemia paradoxal e a exclusão de outras causas de choque associado a edema generalizado.

O caso clínico é paradigmático nos episódios de recidivas frequentes da doença, sendo a 3ª recidiva um quadro grave e potencialmente fatal. Com o esquema de imunoglobulina mensal, não se constataram novas recidivas até ao momento presente.

Salienta-se que a evolução da síndrome de hipermeabilidade capilar pode ser letal numa fase inicial de extravasamento vascular, com mortalidade por choque distributivo e, numa fase posterior de repleção vascular com hipervolemia, pode haver morte em edema pulmonar. Seu conhecimento é importante, pois, do contrário, pode levar à terapêutica que agrava o próprio prognóstico.

ABSTRACT

The authors report a rare case of shock in a patient without significant clinical history, admitted to the intensive care unit for suspected septic shock. The patient was initially treated with fluid therapy without improvement. A hypothesis of systemic capillary leak syndrome was postulated following the confirmation of

severe hypoalbuminemia, hypotension, and hemoconcentration - a combination of three symptoms typical of the disease. The authors discussed the differential diagnosis and also conducted a review of the diagnosis and treatment of the disease.

Keywords: Capillary permeability; Hypotension; Shock, septic; Hemoconcentration; Edema; Case reports

REFERÊNCIAS

- Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Trans Assoc Am Physicians*. 1960;73:272-82.
- Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome. *Ann Intern Med*. 2010;153(2):90-8.
- Gousseff M, Arnaud L, Lambert M, Hot A, Hamidou M, Duhaut P, Papo T, Soubrier M, Ruivard M, Malizia G, Tieulié N, Rivière S, Ninet J, Hatron PY, Amoura Z; Capillary Leak Syndrome Registry. The systemic capillary leak syndrome: a case series of 28 patients from a European registry. *Ann Intern Med*. 2011;154(7):464-71.
- Marks J, Shuster S. Disorders of capillary permeability. *Br J Dermatol*. 1973;88(6):619-21. Review.
- Gousseff M, Amoura Z. [Idiopathic capillary leak syndrome]. *Rev Med Interne*. 2009;30(9):754-68. French.
- 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 (Baltimore)*. 1977;56(3):225-39.
- Hoffman U, Fontana A, Steurer J, Bollinger A. Idiopathic oedema with increased cytokine production: a pathogenetic link? *J Intern Med*. 1998;244(2):179-82.
- Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of interleukin-2. *Drug Saf*. 1992;7(6):417-33. Review.
- Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999;53(8):1622-7.
- Niederwieser G. Lethal capillary leak syndrome after a single administration of interferon beta-1b. *Neurology*. 2000;54(7):1545-6.
- Svensjö E, Adamski SW, Su K, Grega GJ. Quantitative physiological and morphological aspects of microvascular permeability changes induced by histamine and inhibited by terbutaline. *Acta Physiol Scand*. 1982;116(3):265-73.
- Gousseff M, Arnaud L, Lambert M, Hot A, Hamidou M, Duhaut P, Papo T, Soubrier M, Ruivard M, Malizia G, Tieulié N, Rivière S, Ninet J, Hatron PY, Amoura Z; Capillary Leak Syndrome Registry. The systemic capillary leak syndrome: a case series of 28 patients from a European registry. *Ann Intern Med*. 2011;154(7):464-71.