

Ipotensione ed edema generalizzato secondari ad aumentata permeabilità capillare: descrizione di un caso clinico

Nefrologo in corsia

Stefano Gatto¹, Alessio Di Maria², Cristina Bonesso¹, Mario Vergone¹, Elena Momesso³, Laura Maria Scichilone², Fabio Fabbian^{2,4}

1 UOC Nefrologia e Dialisi, AULSS 4 Veneto Orientale, San Donà di Piave

2 UOC di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara, Ferrara

3 UOC Anestesia e Rianimazione, AULSS 4 Veneto Orientale, San Donà di Piave

4 Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara



Alessio Di Maria

Corrispondenza a:

Alessio Di Maria

UO Nefrologia e Dialisi, Arcispedale Sant'Anna di Cona

Via Aldo Moro 8, Cona (FE), 44124

Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

Tel. 0532 23 93 88

E-mail: alessio.dimaria@ospfe.it; dimariaalessio89@gmail.com

ABSTRACT

L'edema generalizzato è un riscontro frequente nella attività clinica quotidiana, ed è di solito legato a patologie cardiache epatiche e renali. D'altra parte, l'edema legato alla fuoriuscita di soluti e liquidi dal letto vascolare ed associato ad ipotensione, emoconcentrazione ed ipoalbuminemia costituisce una condizione clinica rara. Riportiamo il caso di un uomo di 61 anni che ha sofferto di tre episodi di alterazione della permeabilità endoteliale con gravità crescente associati ad infezione da Sars-Cov-2. Durante l'ultimo episodio il paziente è stato ricoverato in terapia intensiva ove è stata riscontrata una gammopatia monoclonale ed una insufficienza renale acuta che ha richiesto il trattamento sostitutivo continuo. È stata diagnosticata una sindrome da aumentata permeabilità capillare, o sindrome da iper-permeabilità capillare o sindrome idiopatica da aumentata permeabilità capillare, o malattia di Clarkson. Questa condizione riconosce tre fasi: una prodromica, una dello shock ed una di recupero. Il paziente ha migliorato le condizioni cliniche ed è stato dimesso con una funzione renale normale. I nefrologi devono conoscere le sindromi edemigene da aumentata permeabilità capillare data la difficoltà nel gestire il trattamento, soprattutto l'infusione endovenosa dei liquidi, dato il frequente sviluppo di complicanze come l'insufficienza renale acuta, la rhabdmiolisi, la sindrome compartimentale, l'edema del miocardio, i versamenti nelle cavità sierose, la malattia trombotica venosa e l'edema polmonare acuto. L'infezione da Sars-CoV-2 appare aver incrementato la frequenza di questa rara condizione.

PAROLE CHIAVE: sindrome da aumentata permeabilità capillare, sindrome da iper-permeabilità capillare, sindrome idiopatica da aumentata permeabilità capillare, malattia di Clarkson, edema generalizzato, ipotensione, emoconcentrazione, ipoalbuminemia, alterata permeabilità endoteliale, malattia da perdita di plasma

Introduzione

Le sindromi edemigene costituiscono un problema che il nefrologo affronta quotidianamente nella sua attività clinica. In caso di edema generalizzato, la maggior parte dei pazienti presenta un problema cardiaco, renale, epatico e/o nutrizionale i quali, modificando le forze di Starling (che regolano la distribuzione dei liquidi nei diversi compartimenti dell'organismo) realizzano quadri clinici sempre più complessi che possono esitare nell'anasarca. Il nefrologo sta imparando a sfruttare il segnale Doppler per individuare i casi di congestione venosa sistemica, per esempio mediante il calcolo del Venous Excess UltraSound (VExUS) score, che considera il segnale Doppler a livello delle vene epatiche, della vena porta e delle vene renali [1].

La valutazione clinica considera diversi fattori, tra cui la pressione oncotica, il grado di attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e il rilascio di arginina-vasopressina e di peptidi natriuretici; un fattore che, invece, viene considerato più raramente nello sviluppo della sindrome edemigena è l'alterazione della permeabilità capillare: quando questa aumenta, infatti, si realizza un passaggio delle proteine plasmatiche – in particolare dell'albumina – nel compartimento interstiziale, con conseguente alterazione del gradiente di pressione oncotica.

L'aumento della permeabilità capillare può essere legato ad agenti chimici (inclusi i meccanismi immunitari), fisici (traumi termici e meccanici) e microbiologici [2]. In caso di ipotensione associata a edema, l'alterazione della permeabilità capillare va sempre presa in considerazione e devono essere esclusi quadri patologici molto gravi, come la sepsi e le reazioni anafilattiche [2].

Nell'omeostasi dell'organismo è importante che lo scambio di fluidi tra il compartimento intravascolare e quello interstiziale sia in equilibrio. Tale equilibrio impedisce la fuoriuscita di fluidi dal comparto intravascolare e quindi la formazione degli edemi – come può avvenire durante lo stato infiammatorio sistemico tipico della sepsi. L'endotelio vascolare agisce come una barriera semipermeabile e controlla lo scambio di fluidi e macromolecole tra compartimento intravascolare ed interstiziale. L'alterazione della permeabilità può avvenire attraverso due meccanismi, la via paracellulare e la via transcellulare. Durante la sepsi, le cellule endoteliali si attivano in uno stato pro-infiammatorio e rilasciano citochine in grado di modificare la permeabilità capillare. Il sistema delle angioepoietine, del glicocalice e dei proteoglicani sono coinvolti nella adesione e nella permeabilità delle cellule endoteliali [3].

Riportiamo il caso di un paziente affetto da episodi successivi di ipotensione associata a edema generalizzato, in cui è stato necessario ricorrere al trattamento renale sostitutivo.

Caso Clinico

Un uomo di 61 anni è stato portato in pronto soccorso per ipotensione sintomatica associata a nausea e vomito; è stato successivamente predisposto il ricovero ospedaliero dato il riscontro di emoglobina pari a 18,8 g/dl, pH 7,22 e HCO_3^- 16,9 mmol/L. La creatininemia era 1,12 mg/dl.

Obiettivamente erano presenti edemi al volto, al tronco ed ai quattro arti; la radiografia del torace, d'altra parte, aveva permesso di escludere segni di sovraccarico polmonare o di altre acuzie; pertanto, una volta arrivato in reparto medico, è stata impostata terapia con cristalloidi e bicarbonato al fine di correggere l'ipotensione e l'acidosi.

All'anamnesi il paziente riferiva di aver sofferto dei comuni esantemi infantili, negava allergie a farmaci, negava malattie infettive in età adulta, riferiva valori pressori nel range di normalità e di non aver mai sofferto di problemi metabolici, con una glicemia riferita sempre normale ai precedenti esami biochimici di controllo. Al domicilio non assumeva alcuna terapia in modo continuativo.

L'anno precedente all'attuale degenza, si era reso necessario un ricovero per una condizione clinica molto simile a quella in atto: il paziente, infatti, aveva presentato ipotensione, edemi generalizzati, poliglobulia ed acidosi metabolica contestualmente al riscontro di positività al tampone faringeo per il virus SARS-CoV-2. Durante quel ricovero, fu registrato un danno renale acuto, con valori di creatinina sierica allo zenit di 2,38 mg/dL, imputato a diversi fattori (l'infezione virale, la terapia farmacologica e la somministrazione di mezzo di contrasto); fu esclusa la diagnosi di policitemia vera. Il paziente fu, quindi, trattato con terapia sintomatica e supportiva (espansione volêmica con cristalloidi, infusione di bicarbonato endovena e salassoterapia), con *restitutio ad integrum* dopo 25 giorni.

Dopo circa due mesi dalla dimissione, però, fu necessario un ulteriore ricovero per la ricorrenza del quadro: ipotensione, edemi generalizzati, poliglobulia (Hb 17,8 g/dL), danno renale acuto (creatininemia fino a 1,36 mg/dL), acidosi metabolica, nausea e vomito; contrariamente alla precedente ospedalizzazione, però, la ricerca del SARS-CoV-2 risultò negativa. I trattamenti somministrati furono i medesimi del ricovero precedente e, similmente, si verificò *restitutio ad integrum* (con creatininemia alla dimissione di 0,8 mg/dL).

Sulla scorta dell'anamnesi patologica remota e del quadro clinico di presentazione, l'approccio terapeutico adottato in occasione della degenza attuale fu lo stesso dei due ricoveri precedenti; questa volta, però, le condizioni cliniche sono peggiorate progressivamente già all'indomani dell'ospedalizzazione, con contrazione della diuresi, ulteriore consumo di bicarbonati e comparsa di insufficienza respiratoria parziale.

Pertanto, previa esecuzione di indagini TC con mezzo di contrasto (che ha evidenziato versamento pleurico bilaterale e ascite), è stato disposto il trasferimento in terapia intensiva, con necessità di supporto ventilatorio (ventilazione meccanica) ed emodinamico (infusione di ammine vasoattive). Nei giorni a seguire, poi, sono stati riscontrati danno renale acuto severo e progressivo (con zenit di creatininemia pari a 7,6 mg/dL), poliglobulia ingravescente (Hb 20 g/dL), severa ipoalbuminemia (1,4 g/dL), elevazione degli indici di citolisi (ALT 3125 UI/L, AST 3090 UI/L, mioglobina 21276 µmol/L) e acidosi metabolica severa (con lattati e HCO₃⁻ pari, rispettivamente, a 13,6 mmol/L e 13,8 mmol/L). Le indagini di laboratorio, inoltre, hanno rivelato la presenza di una componente monoclonale IgGK pari al 4,8% e una nuova positività al SARS-CoV-2 su tampone faringeo.

Ai trattamenti di supporto già in atto, quindi, sono state aggiunte l'antibiotico-terapia empirica (associazione di linezolid e peperacillina/tazobactam) e l'infusione di immunoglobuline alla dose di 2 g/kg; inoltre, si è reso necessario l'inizio della terapia renale sostitutiva (CVVHDF associata ad adsorbimento con cartuccia Cytosorb®). La CKRT (Q_B 120 mL/min, Q_D 1500 mL/h, Q_{R-POST} 500 mL/h) è stata somministrata per un totale di sei giorni.

La ricerca per SARS-CoV-2 è risultata negativa in settima giornata; tuttavia, le condizioni cliniche, dopo un iniziale miglioramento, sono peggiorate in decima giornata e per la recrudescenza del danno renale, è stato riavviata la CKRT per ulteriori quattro giorni; infine, in quindicesima giornata il paziente è stato sottoposto a toracentesi bilaterale.

Con i trattamenti praticati, le condizioni cliniche sono progressivamente migliorate, l'emodinamica si è stabilizzata (con sospensione del supporto amminico) e la diuresi è tornata valida; pertanto, alla ventesima giornata di degenza, il paziente è stato trasferito in un reparto medico, con diagnosi di sindrome di Clarkson.

Il filtrato glomerulare è progressivamente tornato al basale (creatininemia alla dimissione pari a 0,9 mg/dL) e gli edemi si sono ridotti fino alla scomparsa.

	Emoglobina (g/dL)	Ematocrito (%)	Urea (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	PCR (mg/dL)	Albuminemia (g/dL)
I giornata	18.7	55.8	42	1.12	0.17	1.9
II giornata	20.6	65.5	77	4.5	0.38	1.4
III giornata	17.1	53.1	120	5.7	7.9	2.2
IV giornata	10.5	29	200	7.6	13.87	1.8
V giornata	7.6	25	103	2.33	1.43	2.6

Tabella 1. Data biochimici del paziente con sindrome di Clarkson nei primi giorni di ricovero ospedaliero. PCR: proteina C reattiva.

Discussione

La sindrome di Clarkson (altrimenti nota come “sindrome da aumentata permeabilità capillare”, “sindrome da iperpermeabilità capillare” o “sindrome idiopatica da aumentata permeabilità capillare” – i codici di classificazione internazionale delle malattie sono ICD-10 I78.8 e ICD-11 BD5Y) è una condizione tipica dell’età adulta e la sua prevalenza è $<1/10^6$ [4].

La diagnosi di sindrome da aumentata permeabilità capillare è basata sulla presenza della triade ipotensione, emoconcentrazione ed ipoalbuminemia – in inglese “3 H’s” (hypotension, hemoconcentration and hypoalbuminemia) [5, 11]. La sindrome da aumentata permeabilità capillare può essere idiopatica (sindrome di Clarkson propriamente detta) oppure secondaria a differenti condizioni (quali allergie, neoplasie, situazioni post-chirurgiche o post-traumatiche, esposizioni a farmaci ed agenti tossici, linfoistocitosi emofagocitica, febbre emorragica, sindrome della iperstimolazione ovarica ed infezioni) [5, 11]. La difficoltà nel riconoscere (e differenziare) le diverse forme di sindrome da aumentata permeabilità capillare peggiora la prognosi dei pazienti. In una revisione sistematica di Eo e colleghi [12], la mortalità dei pazienti era incrementata dalla difficoltà nel differenziare questa sindrome dallo shock ipovolemico, dallo shock settico, dalla policitemia vera o dall’angioedema [12]. La sindrome da aumentata permeabilità capillare è dovuta a un aumento della permeabilità endoteliale che permette il passaggio nello spazio interstiziale di acqua, soluti e proteine con peso molecolare fino a 300 kDa. Tale alterazione di permeabilità sembra essere legata alla presenza di un fattore circolante in grado di distruggere le giunzioni intercellulari endoteliali e di causare retrazione cellulare. Tra i fattori angiogenici chiamati in causa nella sindrome vi sono l’angioepoietin-2 (Angpt-2) ed il vascular endothelial growth factor (VEGF) [10]. Kappor e colleghi hanno descritto la presenza di una componente monoclonale (per lo più IgG) nel 76% dei casi [7].

Fasi della malattia

Nella forma idiopatica, la condizione tende ad essere recidivante, con alternanza di crisi e fasi di quiescenza intervallate da parentesi temporali variabili, da settimane a diversi anni. Le crisi si osservano dopo infezioni (in genere delle vie aeree superiori), nel periodo perimenzstruale o dopo il parto e, più di rado, in occasione di un intenso sforzo fisico [5]. Secondo Wu e colleghi [11] nella sindrome di Clarkson possono essere distinte tre fasi:

- Fase prodromica: il paziente è ipoteso, astenico, edematoso; riferisce vertigini, nausea, vomito, mialgie, dolore addominale. La sintomatologia è aspecifica; può essere presente, in anamnesi, un recente episodio simil-influenzale;
- Fase dello shock: si sviluppa dopo un periodo di circa 16 ore dall'inizio della prima fase. La pressione arteriosa sistolica è 40-60 mmHg ed è necessario il ricovero ospedaliero. La diuresi si contrae e gli edemi sono sempre più evidenti. Le indagini di laboratorio mostrano poliglobulia (incremento dei valori di emoglobina ed ematocrito), ipoalbuminemia, danno renale acuto, rhabdmiolisi (con elevazione della mioglobinemia) e acidosi metabolica lattica. L'espansione volemica endovenosa non è in grado di aumentare il volume intravascolare e, pertanto, non riduce l'emoconcentrazione e non migliora la perfusione dei parenchimi – al contrario, peggiora lo stato edematoso e favorisce lo sviluppo di una sindrome da compartimentalizzazione [8] tanto che, in caso di espansione volemica troppo aggressiva, può rendersi necessaria l'esecuzione di una fasciotomia [10, 13]. Nella fase dello shock è presente anche un edema (con ispessimento) del miocardio, da cui si ingenera un'alterazione della sua funzionalità [14]. Ancora, l'aumento della viscosità del sangue legato alla emoconcentrazione è un fattore di rischio per lo sviluppo di trombosi venosa profonda. Per quanto riguarda il danno renale acuto – frequente in questa sindrome – verosimilmente è dapprima legato all'ipovolemia e, in seguito, può essere complicato da necrosi tubulare acuta (in particolare da rhabdmiolisi) e da necrosi corticale [9]. In una coorte di 37 pazienti (in cui si sono registrati un totale di 59 episodi di malattia di Clarkson necessitante di ricovero in ambiente intensivo), è stato indispensabile il trattamento renale sostitutivo nel 30,5% dei casi [8]. La durata media della fase di shock (nei casi non ulteriormente complicati) è di circa 61 ore (range 24-96).
- Fase di guarigione: è annunciata dalla riduzione dell'ematocrito e prevede il recupero della funzionalità endoteliale. In poche ore liquidi ed elettroliti rientrano nel compartimento intravascolare e la diuresi incrementa (sebbene talora possa essere insufficiente a compensare il sovraccarico di volume). In questa fase il paziente è esposto al rischio di sviluppare edema polmonare acuto.

Trattamento e prognosi

Il trattamento prevede la somministrazione di immunoglobuline endovena alla dose di 2 g/kg/mese, e di terbutalina e di aminofillina *per os*. Tali farmaci hanno mostrato di migliorare la sopravvivenza e la frequenza delle recidive [10]. Non va, però, dimenticato che la prognosi rimane sfavorevole e la mortalità è del 30-40% dopo 10 anni [4].

Il caso che abbiamo riportato rispecchia le diverse fasi della malattia su descritte; inoltre, emerge chiaramente l'andamento recidivante, con recidive progressivamente ingravescenti. In almeno due delle tre recidive riportate, la fase prodromica sembra essere stata innescata dall'infezione da SARS-CoV-2 (come suggerito dalla positività ai tamponi orofaringei).

La durata della fase prodromica è stata simile nelle tre recidive; mentre differente è stata l'evoluzione – in particolare, il terzo episodio è evoluto verso una forma complicata che ha richiesto il trasferimento in ambiente intensivistico.

Le evidenze da sottolineare sono due: 1) nei due primi episodi non è stata eseguita una terapia specifica, verosimilmente a causa del non completo inquadramento dell'acuzie; 2) la fase di shock descritta in occasione del terzo episodio è stata particolarmente prolungata, probabilmente a causa dell'insorgenza di altre complicanze legate alla degenza in terapia intensiva.

Confronto con la letteratura

L'infezione da SARS-CoV-2 può determinare la comparsa di un danno renale acuto oppure può esacerbare una malattia renale cronica preesistente – incluse le glomerulopatie. Il meccanismo fisiopatologico di tale danno pare essere legato ad alterazioni nella perfusione renale e nella regolazione immunitaria. Sicuramente il danno renale in corso di infezione da SARS-CoV-2 condiziona una prognosi peggiore [15]. È stato suggerito che il virus possa danneggiare l'endotelio sia in modo diretto che indiretto attraverso la tempesta citochinica causando una grave endotelite [16]. D'altra parte, anche la vaccinazione per difendere l'organismo dall'infezione da SARS-CoV-2 può causare manifestazioni autoimmunitarie che includono la nefropatia da IgA [17]. I dati attuali non permettono di chiarire completamente la relazione tra virus, rene ed endotelio.

Nel 2023 Naito e colleghi [18], hanno condotto una revisione di tutti i casi (pubblicati tra il 2020 e il 2022) di sindrome da aumentata permeabilità capillare associati al COVID 19 nei soggetti adulti (età media di 49,5 anni). Dei 18 casi riportati (8 femmine e 10 maschi):

- 10 casi erano associati alla malattia virale e 8 alla vaccinazione contro tale malattia; in 5 casi la malattia di Clarkson era recidivante;
- l'emoglobinemia media era 20,68 g/dL, l'albuminemia media 2,4 g/dL, la creatininemia media 1,78 mg/dL;
- in 7 casi è stato impostato trattamento con immunoglobuline endovena;
- in 7 casi è stato registrato il decesso (mortalità 38,8%), con una mortalità maggiore in coloro che avevano sviluppato la sindrome da aumentata permeabilità capillare dopo infezione da SARS-CoV-2 (50 vs 25%). La mortalità nella casistica di Pineton de Chambrun e colleghi era del 29.7% [8].

Digitando i termini MeSH (major topic) "systemic capillary leak syndrome", "idiopathic capillary leak syndrome" e "Clarkson disease" nella stringa di ricerca di PubMed, si sono ottenuti (nel marzo 2024) 266 case reports, di cui 20 scrivibili ad autori italiani. I 18 casi riportati da Naito [18] rappresentano il 6,7% di questa casistica, suggerendo che la pandemia da COVID-19 abbia contribuito ad un aumento della frequenza di questa rara condizione.

Conclusioni

La sindrome di Clarkson va annoverata tra le sindromi edemigene ed è potenzialmente fatale. Il nefrologo deve essere consapevole delle potenziali e gravi complicanze a cui conduce questa patologia e deve monitorare tutte le fasi sapendo che può essere necessario intervenire con un trattamento renale sostitutivo continuo, che deve essere sempre adattato alle fasi della malattia dal momento che queste possono cambiare nel giro di poche ore.

BIBLIOGRAFIA

1. Di Maria A, Siligato R, Bondanelli M, Fabbian F. Venous Doppler flow patterns, venous congestion, heart disease and renal dysfunction: A complex liaison. *World J Cardiol* 2024;16(1):5-9. <https://doi.org/10.4330/wjc.v16.i1.5>.
2. Braunwald E, Loscalzo J. Edema. In Harrison, *Principi di Medicina Interna*, 18ma edizione, Casa Editrice Ambrosiana 2017; pp 293-299.
3. Saravi B, Goebel U, Hassenzahl LO, Jung C, David S, Feldheiser A, Stopfkuchen-Evans M, Wollborn J. Capillary leak and endothelial permeability in critically ill patients: a current overview. *Intensive Care Med Exp* 2023;11(1):96. <https://doi.org/10.1186/s40635-023-00582-8>.
4. <https://www.orpha.net/it/disease/detail/188?search=Sindrome-TAFRO&mode=name>
5. Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome. *Ann Intern Med* 2010;153(2):90-98. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-2-201007200-00005>.
6. Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med* 1960;29:193-216. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(60\)90018-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(60)90018-8).
7. Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW, Mandrekar SJ, Kamal AH, Gonzalez-Paz NC, Kumar S, Greipp PR. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2010;85(10):905-912. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0159>.
8. Pineton de Chambrun M, Luyt CE, Beloncle F, Gousseff M, Mauhin W, et al; EurêClark Study Group. The Clinical Picture of Severe Systemic Capillary-Leak Syndrome Episodes Requiring ICU Admission. *Crit Care Med* 2017;45(7):1216-1223. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002496>.
9. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int* 2017;92(1):37-46. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.029>
10. Druey KM, Parikh SM. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):663-670. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.042>.
11. Wu MA, Colombo R, Podda GM, Cicardi M. Handling shock in idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): less is more. *Intern Emerg Med* 2019;14(5):723-730. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02113-4>.
12. Eo TS, Chun KJ, Hong SJ, Kim JY, Lee IR, Lee KH, Eisenhut M, Kronbichler A, Shin JI. Clinical Presentation, Management, and Prognostic Factors of Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(2):609-618. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.07.021>.
13. Sanghavi R, Aneman A, Parr M, Dunlop L, Champion D. Systemic capillary leak syndrome associated with compartment syndrome and rhabdomyolysis. *Anaesth Intensive Care* 2006;34(3):388-391. <https://doi.org/10.1177/0310057X0603400308>.
14. Pineton de Chambrun M, Mathian A, Luyt CE, Combes A, Amoura Z; EurêClark Study Group. Myocardial dysfunction is frequent in systemic capillary-leak syndrome (Clarkson disease) severe episodes. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(4):1539-1540. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.055>
15. Brogan M, Ross MJ. COVID-19 and Kidney Disease. *Annu Rev Med* 2023;74:1-13. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042420-104753>.
16. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin* 2023;44(4):695-709. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>.
17. Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, Pan HF. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 2022;165(4):386-401. <https://doi.org/10.1111/imm.13443>.
18. Naito S, Yamaguchi H, Hagino N. Systemic Capillary Leak Syndrome as a Rare, Potentially Fatal Complication of COVID-19: A Case Report and Literature Review. *Cureus* 2023;15(8):e42837. <https://doi.org/10.7759/cureus.42837>.