

Chylothorax

Mikkel Hvass, Jens Lundby Frandsen & Jens Meldgaard Bruun



STATUSARTIKEL

Medicinsk Afdeling M,
Regionshospitalet
Randers

Ugeskr Læger
2017;179:V05170429

Pleuraeffusion er en meget hyppig tilstand, som ofte kan behandles konservativt eller medicinsk uden behov for kirurgisk intervention. Det anslås, at der i Danmark udføres ca. 27.500 pleuraecenteser pr. år [1]. Tilstanden kan inddeles efter proteinmængden i transsudat (< 30 g/l protein) og ekssudat (> 30 g/l protein). De hyppigste årsager til pleuraeffusion er hjertesvigt, pneumoni og cancer. En meget sjælden manifestation af pleuraeffusion er chylothorax (CTX), hvor chylos (gr. saft) refererer til den hvidlige triglyceridholdige lymfævæske i pleurahulen. Da der er stor forskel på patogenesen for CTX hos børn og voksne, er formålet med denne artikel at gennemgå ætiologi og symptomatologi for CTX hos voksne samt at fremlægge en strategi for udredning og behandling af denne meget sjældne tilstand.

DEFINITION

CTX defineres som forekomsten af store mængder triglyceridholdig væske og kylomikroner i pleurahulen. I **Tabel 1** er de diagnostiske kriterier for CTX anført. Oftest anvendes mængden af triglycerid, hvor et niveau over 1,24 mmol/l er diagnostisk for tilstanden [1-3]. En mælkehvid pleuravæske er indikativ for tilstanden, men ikke diagnostisk. Retrospektive studier har vist, at diagnosen ikke kan stilles udelukkende ud fra den karakteristiske farve, da bl.a. pleuraempyem og pseudo-chylothorax giver pleuravæske med lignende udseende [2, 4]. Pseudochylothorax indeholder, modsat CTX, store mængder kolesterol, som er årsag til den mælkehvide farve, og skyldes oftest kronisk og langvarig pleural inflammation eller infektion.

PATOFYSIOLOGI

Lymfedrænen fra underkroppen og gastrointestinalkanalen samles i cisterna chyli på niveau med 2. lændehvirvel. Herfra forløber ductus thoracicus kranialt gennem diafragma i tæt relation til aorta descendens og

vena azygos. Ductus thoracicus tømmes i venstre vena subclavia, og enhver obstruktion eller destruktion af denne oven for diafragma kan resultere i lækage af lymfe og dermed CTX. Op mod 2,4 liter lymfe transporteres dagligt igennem systemet, og mængden afhænger i høj grad af den indtagne fødes bestanddele. CTX er oftest ensidig (78%), og heraf er to tredjedele højresidige [5].

ÆTIOLOGI

CTX er en meget sjælden tilstand, og der findes hverken danske eller internationale opgørelser over incidensen. Ætiologisk inddeles CTX typisk i traumatisk og nontraumatisk forårsaget. Yderligere underinddeling og hyppige sygdomme, der er forbundet med CTX, fremgår af **Tabel 2**. Størstedelen (50-90%) af de traumatiske tilfælde skyldes operation eller invasive procedurer i områder med nær relation til ductus thoracicus [5-7]. Af de nontraumatiske årsager er den hyppigste lymfom. Kasuistisk kan CTX opstå som følge af tuberkuløs infektion med obstruerende lymfadenopati [8] eller systemsygdomme som f.eks. sarkoidose [9]. Den sjældne sygdom lymfangioleiomyomatose, som er karakteriseret ved lungecyster og abdominale angiomyolipomer, rammer oftest præmenopausale kvinder, og hos disse patienter ses CTX hyppigere end hos baggrundsbefolkningen, hvorfor man må have sygdommen in mente ved nyopdaget CTX [10]. Undertiden erkendes den udløsende årsag til CTX aldrig, og ca. 3% af de nontraumatiske tilfælde får diagnosen idiopatisk CTX [6].

DIAGNOSE

Kliniske manifestationer

I en caseserie med 203 patienter, der havde CTX og blev undersøgt på Mayo klinikken (Rochester, USA), fandt man, at de hyppigste symptomer var dyspnø (56,6%) og hoste (7,5%). Chyloptysis (1,2%) var et sjældent symptom, og en overraskende stor andel havde ingen respiratoriske symptomer (37,0%) [6]. Den objektive undersøgelse bidrager ofte kun sparsomt til diagnosen, men man vil ved større ekssudater finde nedsat respirationslyd og dæmpning. Ved tilgrundsiggende malign sygdom (f.eks. non-Hodgkins lymfom) ses der perifer lymfadenopati og alarmsymptomer i form af ikkeintenderet vægttab, uforklaret feber og nattesved. Forklaringen er som regel mere oplagt i de trau-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Man bør have mistanke om chylothorax ved fund af mælkehvid pleuravæske.
- ▶ Lidelsen inddeles ætiologisk i traumatisk og nontraumatisk chylothorax.
- ▶ Udredning og behandling af chylothorax bør i høj grad individualiseres.

matiske tilfælde, hvor patienten enten netop har været udsat for et udefrakommende traume eller en operation, og CTX diagnosticeres oftest < 14 dage efter operationen.

Laboratorieundersøgelser

Ved klinisk mistanke om eller fund af hvidlig chylosvæske ved pleuracentese bør væsken undersøges for proteinindhold, der skal foretages celletælling, dyrkning og resistensbestemmelse, cytologi samt lipidanalyse (for triglycerid og kolesterol). Differentialtælling af cellerne fra CTX-væske afslører ofte, at op mod 80% er lymfocytter, oftest polyklonale T-celle-populationer [11]. Rutinemæssig biokemisk screening kan give mistanke om en anden udløsende sygdom og bidrage til differentialdiagnostiske overvejelser. Specielt hjertekar-lidelser med pleuraeffusion er en hyppig tilstand, hvorfor der også bør udføres ekg og ekkokardiografi. Udvidet lungefunktionsundersøgelse med måling af dynamiske og statiske lungeparametre samt diffusionskapacitet anbefales ligeledes, dels som led i diagnostik af sygdomme, der kan give CTX, dels til vurdering af, om patienten tåler eventuelle invasive undersøgelser eller behandlinger. Undersøgelsen bør først foretages efter pleuracentese, da man ellers ikke kan vurdere de sande effektive lungevolumina. Hos udvalgte patienter vil en bronkoalveolær lavage (BAL) med efterfølgende bakteriologisk, virologisk eller cytologisk undersøgelse være relevant. BAL er især relevant i den differentialdiagnostiske udredning af f.eks. interstitielle lungelidelser eller -infektioner, og ved visse cancerformer kan der påvises tumorceller i skyllevæsken.

Billeddiagnostik

Der findes ingen billeddannende modaliteter, hvormed man med sikkerhed kan skelne CTX fra andre tilstande med væske i pleurahulen. Pleuravæske kan afhængigt af mængden som regel påvises ved en korrekt udført konventionel anterior-posterior-røntgenoptagelse af thorax, UL-skanning eller CT af thorax. CT af thorax, abdomen og bækken og/eller positronemissionstomografi bør indgå i udredningen af CTX, da undersøgelserne, særligt ved nontraumatiske årsager, i høj grad bidrager til visualisering af en potentiel obstruktion og/eller patologisk indvækst i ductus thoracicus. Et positivt fund ved en billeddiagnostisk undersøgelse bør føre til bioptering/eksstirpation af vævet med mulighed for histopatologisk undersøgelse.

MR-lymfografi er en nyere metode til fremstilling af lymfesystemets intraabdominale og -torakale forløb. Ved intranodal injektion af kontrastmateriale i en inguinal lymfeknude og efterfølgende optagelse af dynamiske MR-skanningssekvenser er det muligt at kortlægge selv de mindste forgreninger og endda påvise lymfatiske abnormaliteter [12-14].

BEHANDLING

Behandlingen bør i første omgang rettes mod den udløsende årsag og sygdom, hvis en sådan er kendt. Behandlingen og forløbet af CTX afhænger i høj grad af den udløsende årsag, hvorfor strategien for behandling bør individualiseres. Desuden bør kombinationsterapi med flere forskellige behandlingsmodaliteter overvejes for at opnå hurtigere helbredelse eller lindring af tilstanden.

Man inddeler typisk behandlingen i konservativ og kirurgisk. Hvis patientens almentilstand ikke tillader kirurgi, må man i første omgang behandle konservativt, men overveje muligheden for at operere på et senere tidspunkt. Ved traumatiske tilfælde af CTX er der oftest større og hurtigere lækage end ved de nontraumatiske,

TABEL 1

Anvendte diagnostiske kriterier for chylothorax i Danmark.

Triglyceridkoncentration i pleuravæske	> 1,24 mmol/l ~ > 110 mg/dl
Triglyceridratio: pleuravæske/serum	> 1
Kolesterolratio: pleuravæske/serum	< 1

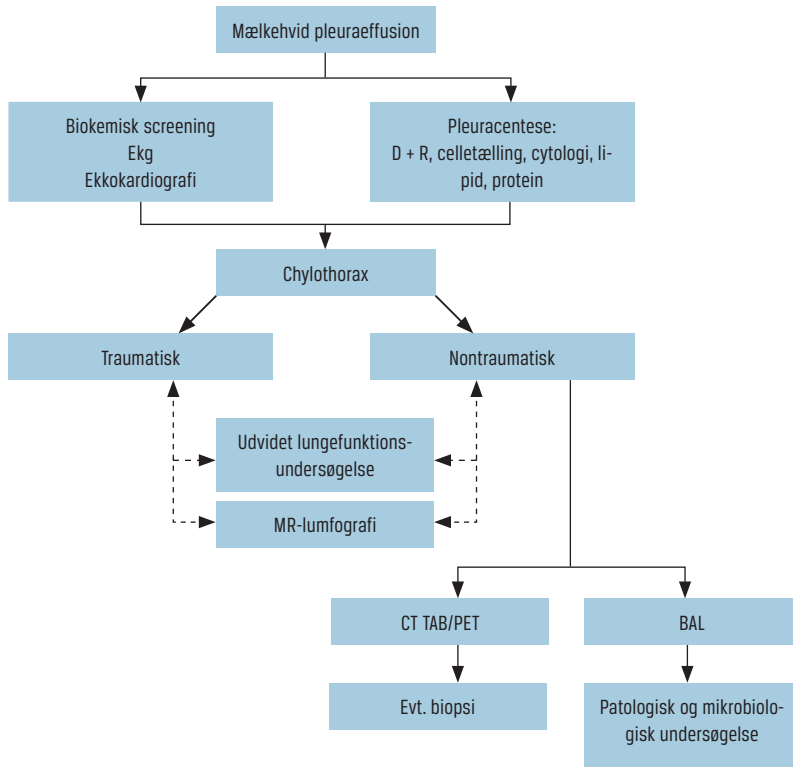
TABEL 2

Ætiologisk inddeling af chylothorax.

Nontraumatisk
Malignitet:
Lymfom
Lungecancer
Øsofagus cancer
Metastaserende carcinom
Infektion:
Tuberkulose med lymfadenopati
Mediastinitis
Systemisk sygdom:
Sarkoidose
Amyloidose
Systemisk lupus erythematosus
Lymfangioleiomyomatose
Behçets syndrom
<i>Yellow nail syndrome</i>
Traumatisk
Penetrerende:
Knivstik
Skudsår
Fraktur og/eller dislokation af columna
Operation:
Øsofagektomi
Lymfeknuderømning
Pulmonal lobektomi/pneumonektomi
Tumorresektion
Idiopatisk

FIGUR 1

Forslag til udredningsalgoritme.



BAL = bronkoalveolær lavage; CT TAB = CT af thorax, abdomen og bækken; D + R = dyrkning og resistensbestemmelse; PET = positronemissionstomografi

hvorfor en mere aggressiv tilgang til ernæringsterapi og behandling generelt må anvendes. Patienter med læn- gerevarende CTX er i risiko for at få alvorlige infektioner, på trods af at væsken i sig selv er bakteriostatisk [11-15].

Konservativ behandling

Konservativ behandling består først og fremmest i ved

Typisk udseende af drænvæske fra en patient med chylothorax. Væsken er tyktflydende og lugtfri.



diætetisk vurdering og behandling at erstatte de nærings- og sporstoffer, som ikke fyldestgørende transporteres tilbage til blodløbet. Fedtfattig ernæring eller eventuelt total parenteral ernæring (TPE) nedsætter mængden af lipidholdig lymfe, som transporteres igennem ductus thoracicus, og dermed også tabet fra lækagen. Ved TPE kan kalorie-, protein- og elektrolyttab desuden erstattes.

Pleuracentese er ofte nødvendig for at lette patientens symptomer, og spontan lukning af defekten alene ved gentagne pleuracenteser opnås i op mod 50% af tilfældene af nontraumatisk CTX [5].

Somatostatinanalogen octreotid hæmmer tarmmotiliteten og flere processer i gastrointestinkanalen (inklusive frigivelse af væksthormon, glukagon, insulin og vasoaktiv intestinalpeptid) og reducerer det splankniske flow og derved flowet i ductus thoracicus. Erfaringen med lægemidlet i behandlingen af CTX er sparsom og beror udelukkende på caseserier. Det kan administreres subkutan med få bivirkninger og kan anvendes sideløbende med øvrige behandlingsregimer [16, 17].

Bender *et al* gennemgik publiceret data fra perioden 1981-2011 og fandt, at konservativ behandling var succesfuld i 27-100% af tilfældene med sparsom lækage (< 500 ml/dag). I opgørelsen blev der ikke skelnet mellem traumatiske og nontraumatiske årsager [18].

Kirurgisk behandling

Ligering af ductus thoracicus er ofte førstevalg ved større kyløse, postoperative output. Afhængig af lokale kirurgers færdigheder og præferencer anvendes der videoassisteret torakoskopi eller åben torakotomi. Selvom der generelt er høj succesrate, og CTX dermed ophører, er morbiditeten og mortaliteten højere end ved konservativ behandling [5, 19]. Lymfødeme er en hyppig komplikation, men efter få måneder vil det afsnørede lymfesystem være erstattet af nydannede kollaterale grene.

I perioden 1996-1998 blev embolisering af ductus thoracicus første gang beskrevet [20, 21]. Lymfesystemet visualiseres med lymfangiografi og kan herefter kanyleres og coils, så lækagen ophører. Flere større *intention-to-treat*-studier har vist særdeles god effekt af denne behandling med en klinisk succesrate på 58-90%. Studierne viste, at proceduren var forbundet med en lav komplikationsrate og et signifikant bedre resultat for traumatiske end for nontraumatiske CTX-tilfælde [7, 22]. Der arbejdes kontinuerligt på at forbedre procedurene for embolisering af ductus thoracicus. Indgrebet er mindre invasivt og medfører færre komplikationer end ligering, og med en succesrate på op mod 90%, selv efter manglende effekt af konservativ og kirurgisk intervention (ligering), bør denne behandlingsmetode altid overvejes [23].

Pleurodese med talkum er endnu en velbeskrevet og

sikker behandling ved CTX [24-26]. Ved instillation af jodiseret talkum i pleurahulen aktiveres mesotelcellerne og danner et enormt inflammatorisk interleukindrevet respons. Pleura parietalis og visceralis vil pga. inflammationen sklerosere og vokse sammen.

PERSPEKTIVERING

På grund af den lave incidens af CTX er der kun sparsom evidensbaseret viden om emnet. De forskellige behandlingsmodaliteter er i international litteratur velbeskrevet. Der er efterhånden blevet etableret konsensus om diagnostiske kriterier på verdensplan, men med hensyn til videre udredning og behandling foreligger der ikke entydige algoritmer. Det er dog svært at tænke sig, at der på noget tidspunkt vil blive lavet entydige udrednings- og behandlingsvejledninger, da der er store nationale og lokale forskelle på, hvor ekstensivt et udredningsprogram man kan tilbyde patienter. Det samme gælder for behandlingen. Vi har i **Figur 1** forsøgt at fremstille et klinisk relevant udredningsprogram for CTX, baseret på den tilgængelige litteratur, som dog primært er kasuistisk.

KONKLUSION

CTX er en sjælden tilstand, som ikke alle klinikere vil møde i deres karriere. Vi håber med denne artikel at udbrede kendskabet til den blandt læger i Danmark. Desuden vil vi opfordre til, at man til stadighed beretter om og publicerer data om tilfælde af CTX, da vidensdeling om sjældne tilstande er nødvendig for at optimere udredningen og behandlingen. Ved oprettelse af en national database drevet af f.eks. Dansk Lungemedicinsk Selskab og Dansk Thoraxkirurgisk Selskab kunne man opsamle tilstrækkelig information og erfaring til, at diagnostik og behandling kunne standardiseres og forbedres.

SUMMARY

Mikkel Hvass, Jens Lundby Frandsen & Jens Meldgaard Bruun:
Chylothorax
Ugeskr Læger 2017;179:V05170429

Chylothorax is a rare condition caused by obstruction or disruption of the lymphatic branches draining the lower body and gastrointestinal tract. Chylothorax is characterized by the presence of lymphatic fluid with triglycerides and chylomicrons in the pleural cavity. The diagnosis is confirmed, when the level of triglycerides is above 1.24 mmol/l (i.e. 110 mg/dl). Aetiologically, chylothorax can be divided into traumatic or non-traumatic, and this separation is of pathophysiological importance, since the treatment should be individualized aiming at the underlying cause of the condition.

KORRESPONDANCE: Mikkel Hvass. E-mail: mikkhvas@rm.dk

ANTAGET: 5. september 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. december 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/69-pleuraeffusion.html#chylothorax> (30. maj 2017).
2. Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL et al. The lipoprotein profile of chyloous and nonchyloous pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 1980;55:700-4.
3. Seriff NS, Cohen ML, Samuel P et al. Chylothorax: diagnosis by lipoprotein electrophoresis of serum and pleural fluid. *Thorax* 1977;32:98-100.
4. Maldonado F, Hawkins FJ, Daniels CE et al. Pleural fluid characteristics of chylothorax. *Mayo Clinic Proc* 2009;84:129-33.
5. Maldonado F, Rodrigo CC, Hawkins FJ et al. Medical and surgical management of chylothorax and associated outcomes. *Am J Med Sci* 2010;339:314-8.
6. Doerr CH, Allen MS, Nichols III FC et al. Etiology of chylothorax in 203 patients. *Mayo Clinic Proc* 2005;80:867-70.
7. Pamarthi V, Stecker MS, Schenker MP et al. Thoracic duct embolization and disruption for treatment of chyloous effusions: experience with 105 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:1398-404.
8. Bielsa S, Pardina M, Porcel JM et al. Chylothorax due to enlarged tuberculous lymph nodes. *BMJ Case Rep* 2014;2014:bcr2014204582.
9. Bhattarai B, Schmidt F, Devkota A et al. A case of chylothorax in a patient with sarcoidosis: a rare and potentially fatal complication. *J Community Intern Med Perspect* 2015;5:28300.
10. Ryu JH, Moss J, Beck GJ et al. The NHLBI lymphangiomeiomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:105-11.
11. Huggins JT. Chylothorax and cholesterol pleural effusion. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:743-50.
12. Dori Y, Zviman MM, Itkin M. Dynamic contrast-enhanced MR lymphangiography: feasibility study in swine. *Radiology* 2014;273:410-6.
13. Krishnamurthy R, Hernandez A, Kavuk S et al. Imaging the central conducting lymphatics: initial experience with dynamic MR lymphangiography. *Radiology* 2015;274:871-8.
14. Kim EY, Hwang HS, Lee HY et al. Anatomic and functional evaluation of central lymphatics with noninvasive magnetic resonance lymphangiography. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3109.
15. Doerr CH, Miller DL, Ryu JH et al. Chylothorax. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:617-26.
16. Mincher L, Evans J, Jenner MW et al. The successful treatment of chyloous effusions in malignant disease with octreotide. *Clin Oncol* 2005;17:118-21.
17. Kalomenidis I. Octreotide and chylothorax. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:264-7.
18. Bender B, Murthy V, Chamberlain RS et al. The changing management of chylothorax in the modern era. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2016;49:18-24.
19. Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C et al. Postoperative chylothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1361-5.
20. Cope C. Percutaneous transabdominal embolization of thoracic duct lacerations in animals. *J Vasc Interv Radiol* 1996;7:725-31.
21. Cope C. Diagnosis and treatment of postoperative chyle leakage via percutaneous transabdominal catheterization of cisterna chyli: a preliminary study. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:727-34.
22. Itkin M, Kucharczuk JC, Kwak A et al. Nonoperative thoracic duct embolization for traumatic thoracic duct leak: experience in 109 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:584-9.
23. Nadolski G, Itkin M. Thoracic duct embolization for the management of chylothoraces. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:380-6.
24. Gingell JC. Treatment of chylothorax by producing pleurodesis using iodized talc. *Thorax* 1965;20:261-9.
25. Suárez PM, Gillart JL. Pleurodesis in the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Monaldi Arch Chest Dis* 2013;79:81-6.
26. Paul S, Altorki NK, Port JL et al. Surgical management of chylothorax. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57:226-8.