

Chilotorace maligno: patogenesi e valore prognostico

Malignant chylothorax: pathogenesis and prognostic value

Giancarlo De Leo, Lucia Vietri

SOC Pneumologia, Azienda Sanitaria Friuli Occidentale (ASFO), Ospedale Santa Maria degli Angeli, Pordenone

Riassunto

Il chilotorace maligno è una forma rara di versamento pleurico associato a patologia oncologica. La patogenesi del chilotorace maligno comprende meccanismi multipli spesso complessi e che non sempre dipendono dal coinvolgimento diretto della pleura. Infine, la letteratura riporta come la presenza di un chilotorace maligno possa influenzare la prognosi del paziente a seconda dell'istologia della malattia sottostante.

Parole chiave: chilotorace, versamenti pleurici rari, linfoma B grandi cellule/"grey zone" Linfoma

Summary

Chylothorax is a rare form of pleural effusion frequently associated with neoplastic disease. The pathogenetic mechanisms of the malignant chylothorax are complex, numerous, and not always the result of the direct involvement of the pleura. Finally, the literature reports the presence of malignant chylothorax may influence the prognosis of the patient depending on the histology of the underlying neoplastic disease.

Key words: chylothorax, rare pleural effusions, large B cell Lymphoma/"grey zone" Lymphoma

Introduzione

Il chilotorace è una rara forma di versamento pleurico dovuta all'accumulo di chilo nel cavo pleurico. Quest'ultimo è il liquido linfatico ricco di lipidi prodotto a livello intestinale e veicolato attraverso il circolo linfatico nel circolo venoso sistemico attraverso il dotto linfatico destro e il dotto toracico. Nella Tabella I sono elencate le cause più comuni di chilotorace, classificate dal punto di vista patogenetico. Dal punto di vista diagnostico, il sospetto di chilotorace è posto al momento della toracentesi sulla base dell'aspetto macroscopico del liquido pleurico, che appare classicamente lattescente. È necessario ricordare come studi retrospettivi in letteratura abbiano riscontrato questo aspetto "tipico" solo nel 44% dei casi¹. Nei restanti casi, il chilotorace può assumere aspetto sieroso, nel 26% dei casi, siero-ematico, in un altro 26% dei casi, e infine ematico in un 3% dei pazienti¹.

Ai fini di una diagnosi differenziale con altri liquidi pleurici con aspetto torbido, è importante l'aspetto macroscopico post centrifugazione del liquido pleurico. In tal senso, il chilotorace dopo centrifugazione non presenterà sovrantante mentre, nel caso di empiema pleurico, la centrifugazione del liquido pleurico porterà allo sviluppo di un sovrantante². Alla luce della variabilità dell'aspetto macroscopico, è solo l'analisi chimico fisica del liquido pleurico che permette la diagnosi.

Innanzitutto, sebbene siano descritti rari casi di chilotorace trasudatizio^{3,4}

Ricevuto/Received: 29/08/2022
Accettato/Accepted: 13/12/2022

Corrispondenza

Giancarlo De Leo
Struttura Complessa Pneumologia, Ospedale Santa Maria degli Angeli, via Montereale 24, 33170 Pordenone
delegiancarlo@outlook.it

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: De Leo G, Vietri L. Chilotorace maligno: patogenesi e valore prognostico. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2022;37:229-233. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-646>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Tabella I. Cause più comuni di chilotorace.

Cause traumatiche	
Iatrogene	Interventi chirurgici del distretto testa collo
	Interventi chirurgici del distretto toracico
	Incannulamento della vena giugulare interna
	Radioterapia sulla regione cervico-dorsale
Non iatrogene	Ferite lacero contuse della regione sovraclaveare
	Traumi vertebrali cervico-dorsali
	Traumi toracici
Cause non traumatiche	
Maligne	Linfomi/leucemie
	Tumori solidi
Patologie varie	Linfangiomiomatosi (LAM)
	Gozzo tiroideo
	Ostruzione vena cava superiore
	Adenopatie mediastiniche (sarcoïdosi, TBC)
	Insufficienza cardiaca
	Amiloidosi
	Filariosi
Emangiomasosi	
Idiopatiche	

(14% dei casi), il chilotorace è classicamente un versamento essudatizio (86% dei casi) ¹ a predominanza linfocitaria ¹.

Di fondamentale importanza è l'analisi del contenuto lipidico del liquido pleurico, nello specifico dei livelli di colesterolo, di trigliceridi e di chilomicroni.

Il riscontro di chilomicroni all'interno del liquido pleurico rappresenta il "gold standard" per la conferma diagnostica di chilotorace ⁵ poiché queste lipoproteine non sono normalmente presenti nel liquido pleurico, il loro riscontro è indice di accumulo di liquido chilosso nel cavo pleurico.

Bisogna sottolineare tuttavia che il dosaggio dei chilomicroni su liquido pleurico non è eseguito in tutti i laboratori e per questo la diagnostica si basa sul dosaggio di colesterolo e trigliceridi ⁶. La letteratura riporta come diagnostici per chilotorace la presenza su liquido pleurico di livelli di colesterolo inferiori a 200mg/dL e di trigliceridi superiori a 110mg/dL. Questi limiti sono importanti non solo per la diagnosi di chilotorace ma anche per distinguerlo da un'altra entità nosologica, lo "pseudo" chilotorace ⁷. Altri criteri diagnostici per chilotorace presenti in letteratura sono: un rapporto della concentrazione dei trigliceridi su LP/siero superiore a 1 e un rapporto concentrazione su LP/siero di colesterolo inferiore a 1 ⁸.

A scopo di completezza, ai fini di una diagnosi differenziale con lo pseudochilotorace, la ricerca di cristalli di colesterolo risulta negativa solo nel caso di chilotorace ⁹.

Caso clinico

Donna di 54 anni. Mai fumatrice. Riferita allergia a graminacee. In precedenza operaia presso fabbrica di lavorazione del legno. In anamnesi patologica remota da segnalare: rimozione di lentigo maligna a livello della cute dello zigomo destro e pregressa infezione da SARS-CoV-2. Nessuna terapia domiciliare.

La paziente veniva inviata a visita pneumologica dal medico di medicina generale (MMG) a seguito dell'esecuzione di una radiografia del torace e, successivamente, di una TC torace con mezzo di contrasto, eseguite per la comparsa da qualche settimana di tosse non produttiva e senso di costrizione toracica. La TC torace con mdc (Fig. 1) mostrava la presenza di versamento pleurico destro in assenza di lesioni parenchimali o lesioni endobronchiali. Tuttavia, nel mediastino veniva evidenziata la presenza di una lesione solida di 11 cm comprimente i tronchi venosi brachiocefalici.

Alla luce della TC torace la paziente era sottoposta a PET TC con 18 FDG (Fig. 2), che evidenziava: intensa captazione del tracciante in corrispondenza della lesione solida di 11 cm (SUV max 9,9) [con un'intensa captazione a livello della giunzione giugulo succlavia destra (Fig. 3), nds] in assenza di captazione a livello del versamento pleurico destro; modesta captazione a livello ascellare (SUVmax 2,4); modesta captazione in entrambe le logge tonsillari; debole uptake in ambito osteomidollare.

La paziente veniva sottoposta a ecografia toracica, che evidenziava la presenza di versamento pleurico semplice e anecogeno con estensione toracica superiore ai tre spazi intercostali a partire dall'emidiaframma omolaterale. Sottostante al versamento, si osservava parenchima polmonare atelettasico fluttante con broncogrammi aerei statici e dinamici. Il parenchima polmonare risultava completamente riespandibile in inspirio profondo e non si osservavano addensamenti parenchimali nemmeno in massimo inspirio.

Si procedeva, previa anestesia locale con lidocaina al 2%, a toracentesi ecoassistita, che portava alla raccolta di 820 cc di liquido lattescente ed estremamente denso (Fig. 4). Vista la densità e l'aspetto si eseguiva in estemporanea valutazione del pH tramite emoganalizzatore che mostrava un pH pari a 7,46.

Si inviavano campioni del liquido pleurico raccolto per: indagine microbiologica generica (esito: negativo), ricerca BK (esito: negativo), conta leucocitaria (esito: conta totale cellulare: 6232 cell/microlitro. Formula: neutrofili 2%, linfociti 97%, eosinofili 0%, monociti/macrofagi

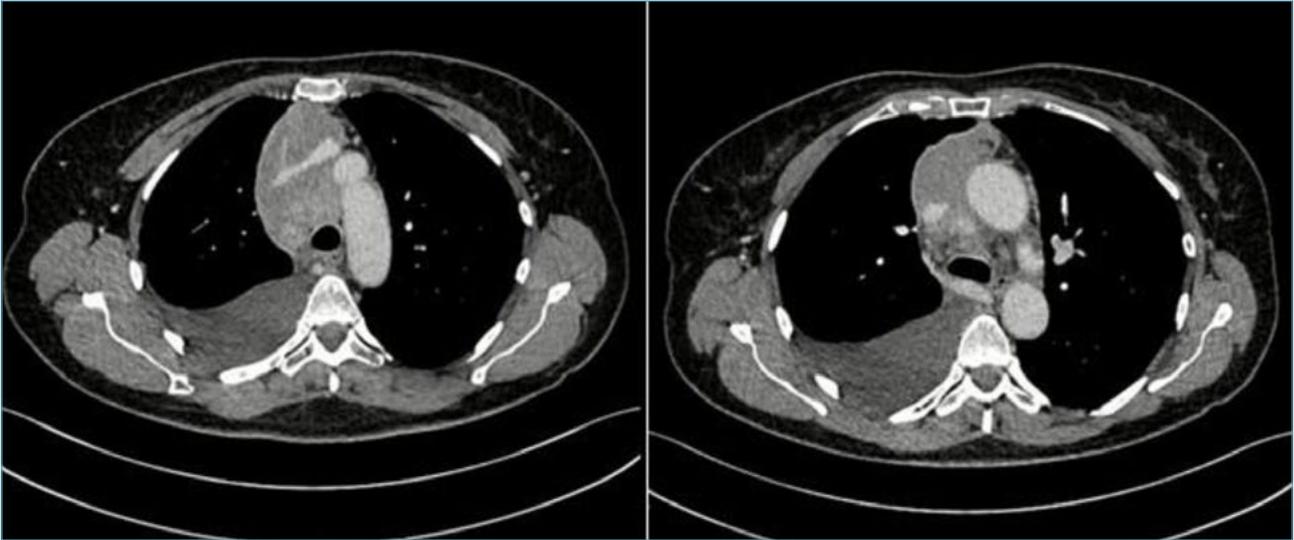


Figura 1. TC torace della paziente (scansioni assiali) che mostra parte della lesione e il versamento pleurico destro.

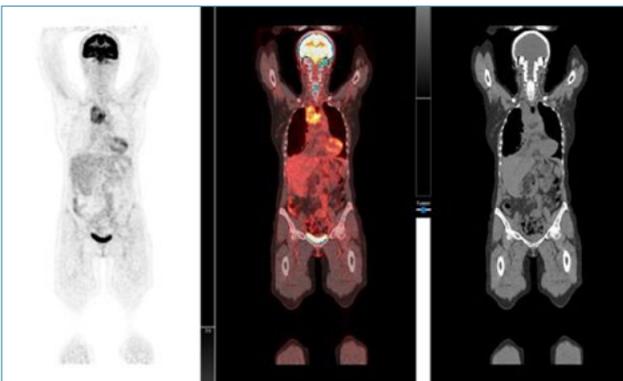


Figura 2. Immagini coronali PET con 18 FDG della lesione mediastinica.

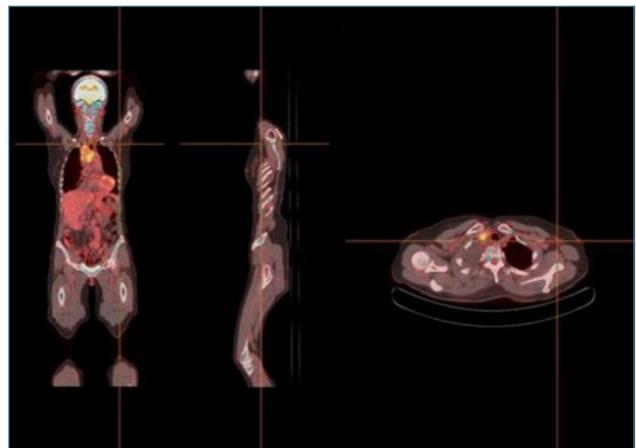


Figura 3. Immagini PET con 18 FDG assiali e dettaglio della lesione in prossimità della giunzione giugulosucclavia destra.

1%) ed esame citologico su liquido pleurico (negativo). Visto l'aspetto macroscopico, veniva inoltre richiesto esame chimico fisico "esteso" con dosaggio dei lipidi, il quale evidenziava: pH 7,50, proteine tot 5,4 g/dL, glucosio 147, peso specifico 1036, LDH 174, trigliceridi 1877 mg/dL e colesterolo 35 mg/dL. Da segnalare la sovrapposibilità dell'aspetto macroscopico del liquido pleurico post centrifugazione con quello prima della centrifugazione. A completamento venivano richiesti: dosaggio proteine totali su siero (7,4 g/dL), LDH su sangue (174 U/L, v.n 100-240) ed infine la tipizzazione linfocitaria su sangue periferico (esito: nei limiti di norma). Per una migliore tipizzazione, la paziente è stata sottoposta a toracosopia chirurgica e biopsia della lesione per esame istologico, dal cui esito si diagnosticava: "linfoma B con aspetti morfologici intermedi tra linfoma B a grandi cellule primitivo mediastinico e linfoma mediastinico "grey zone" sec. WHO 2022".



Figura 4. Chilotorace al momento del prelievo tramite toracentesi.

Discussione

Il caso portato all'attenzione evidenzia un esempio di chilotorace secondario a patologia maligna, pertanto definibile come chilotorace maligno. Sebbene il riscontro di chilotorace sia raro, l'associazione tra il chilotorace e la patologia oncologica risulta frequente. La letteratura, proprio a causa della rarità della condizione, risulta povera in termini di casistica. Infatti in letteratura sono presenti solo lavori con casistica limitata i quali, tuttavia, possono aiutare a meglio comprendere l'associazione tra chilotorace e malattia oncologica. In tal senso, uno studio retrospettivo di Teng et al.¹⁰ su una casistica di 88 pazienti affetti da chilotorace di qualsiasi origine riporta l'origine oncologica in 22 pazienti (20,5% dei pazienti). In questa casistica gli istotipi oncologici riscontrati erano linfomi (11 pazienti) e, a seguire, tumori solidi (7 pazienti). Tra questi ultimi gli istotipi individuati erano: il tumore polmonare, il colangiocarcinoma, il neuroblastoma e alcuni casi di tumore a partenza non nota. È necessario sottolineare che nell'ambito delle forme maligne le malattie linfoproliferative rappresentano le forme di patologia maligna che più frequentemente portano allo sviluppo di chilotorace. Dal punto di vista patogenetico è possibile fare una distinzione tra il chilotorace "puramente" maligno e il chilotorace "benigno" associato a patologia oncologica maligna. Nel primo caso la patologia oncologica sarà direttamente responsabile dello sviluppo del versamento¹¹, nel secondo caso invece la formazione di chilotorace sarà riconducibile a meccanismi indiretti. Nello specifico quello più frequente è l'ostruzione del dotto toracico o del dotto linfatico destro. Meno frequentemente, il chilotorace si sviluppa in seguito a compressione *ab estrinseco* da parte di lesioni esterne in vicinanza dei grossi dotti linfatici¹². Infine, è riportato come un rallentamento del ritorno venoso causato direttamente o indirettamente dalla malattia oncologica possa causare il rallentamento del flusso di chilo¹³.

Di una certa importanza è la valutazione in termini prognostici dello sviluppo di chilotorace nel paziente oncologico. A questo riguardo, il lavoro di Teng et al.¹⁰ ha evidenziato come, a parità di malignità, il riscontro di chilotorace nei pazienti con tumore solido risulti un fattore prognostico peggiore rispetto ai pazienti affetti da malattia linfoproliferativa. Nello specifico, la percentuale di sopravvivenza tra le due popolazioni risultava diversa già a 12 mesi (54,5% vs 35,7%, per i linfomi e i tumori solidi, rispettivamente) e ancora più netta a 24 mesi (36,4% vs 0%; per i linfomi e i tumori solidi, rispettivamente). Risultati simili, legati all'impatto prognostico meno aggressivo del chilotorace nei pazienti con malattie linfoproliferative, sono stati riportati da Pospiskova et al.⁸ in un'analisi di una piccola casistica di pazienti affetti da istotipi diversi di malattie linfoproliferative e chilotorace refrattario, pe-

riodo di osservazione dei pazienti fino a 9 anni (NOTA: prognosi complessiva comunque dipendente dal quadro di patologia sottostante, *ndr*). Inoltre, in quest'ultimo lavoro viene anche descritta una migliore "gestibilità" del chilotorace riportando un declino del tasso di recidiva del versamento dopo un periodo medio di 66 giorni dall'inizio della terapia mirata alla patologia sottostante e della gestione conservativa del versamento, nello specifico: il drenaggio del cavo pleurico, le indicazioni nutrizionali (dieta povera di lipidi) e, in alcuni pazienti, la radioterapia a bassa dose sul dotto toracico.

In conclusione, il chilotorace ha una frequente associazione con la patologia oncologica con un impatto anche sulla prognosi del paziente. Il suo riscontro, dopo avere escluso le forme "benigne", deve indurre ad un'attenta ricerca di una possibile causa oncologica sottostante.

Bibliografia

- Maldonado F, Hawkins FJ, Daniels CE, et al. Pleural fluid characteristics of chylothorax. *Mayo Clin Proc* 2009;84:129-133. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60820-3](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60820-3)
- Yeom I, Sassoon C. Hemothorax and chylothorax. *Curr Opin Pulm Med* 1997;3:310-314. <https://doi.org/10.1097/00063198-199707000-00013>
- Bhardwaj H, Bhardwaj B, Awab A. Transudative chylothorax in a patient with liver cirrhosis: a rare association. *Heart Lung* 2015;44:363-365. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2015.03.008>
- Noriega Aldave AP, Leslie JW. Transudative chylothorax in a patient with lymphangiomyomatosis. *Respir Med Case Rep* 2017;22:271-273. Published 2017 Sep 30. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.09.005>
- Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL, et al. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 1980;55:700-704.
- McGrath EE, Blades Z, Anderson PB. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir Med* 2010;104:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.08.010>
- Huggins JT. Chylothorax and cholesterol pleural effusion. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:743-750. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1269834>
- Pospiskova J, Smolej L, Belada D, et al. Experiences in the treatment of refractory chylothorax associated with lymphoproliferative disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:9. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0991-3>
- Genzen JR, Motin A, et al. Cholesterol crystals in pleural fluid. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:586. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1200IM>
- Teng CL, Li KW, Yu JT, et al. Malignancy-associated chylothorax: a 20-year study of 18 patients from a single institution. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2012;21:599-605. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2012.01329.x>
- Poisson J, Aregui A, Darnige L, et al. Association of chylothorax and direct pleura involvement in a case of Waldenström's macroglobulinaemia. *Age Ageing* 2014;43:581-583. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu061>

- ¹² O'Callaghan AM, Mead GM. Chylothorax in lymphoma: mechanisms and management. *Ann Oncol* 1995;6:603-607. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a059251>
- ¹³ de Beer HG, Mol MJ, Janssen JP. Chylothorax. *Neth J Med* 2000;56:25-31. [https://doi.org/10.1016/s0300-2977\(99\)00114-x](https://doi.org/10.1016/s0300-2977(99)00114-x)