

Brina Šket¹, Željka Večerić-Haler²

Hilozni ascites – klinični primer

Chylous Ascites – A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hilozni ascites, ciroza, portalna hipertenzija, ascitesna tekočina, limfatični sistem

Hilozni ascites je redka oblika ascitesa, ki je mlečnega videza in vsebuje visoko koncentracijo trigliceridov. Nastane kot posledica oviranega pretoka limfe. Povezan je z visoko umrljivostjo, ki znaša med 40 % in 70 %, odvisno od izvora bolezni in možnosti zdravljenja. V prispevku prikazujemo redek primer bolnice s kriptogeno jetrno cirozo, pri kateri je prišlo do premene več let prisotnega ascitesa v hilozno obliko.

ABSTRACT

KEY WORDS: chylous ascites, cirrhosis, portal hypertension, ascitic fluid, lymphatic system

Chylous ascites is a rare form of ascites that looks milky and contains a high concentration of triglycerides. It occurs as a result of an impaired lymphatic flow. It is associated with a high mortality rate of between 40 % and 70 % depending on the etiology and treatment options. The following paper presents a rare case of a patient with cryptogenic liver cirrhosis who developed a chylous type from the ascites she had had for several years.

¹ Brina Šket, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; brina.sket@gmail.com

² Doc. dr. Željka Večerić-Haler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Beseda ascites izhaja iz gr. *askites*, kar bi lahko prevedli kot trebušna vodenica (1). Kot pove že sama beseda, gre za prosto tekočino v trebušnični oz. peritonealni votlini. Običajno je posledica kronične bolezni jeter, nastane pa lahko tudi akutno in zaradi dogajanja izven jeter (tabela 1).

Ascites glede na biokemično sestavo delimo na transudat in eksudat, razlikovanje med njima pa je osnova za sklepanje o njegovem izvoru. Pri razlikovanju transudata in eksudata si lahko pomagamo z že vrsto let uveljavljenimi Lightovimi merili, v zadnjem obdobju pa čedalje bolj z izračunom gradienta albumina v serumu in ascitesu (angl. *serum ascites albumin gradient*, SAAG) (3). SAAG predstavlja razliko med koncentracijama albumina v serumu in albumina v ascitesu in je merilo prisotnosti portalne hipertenzije. Klasifikacija ascitesa glede na SAAG je predstavljena v tabeli 2.

Diferencialnodiagnostično so pri analizi ascitesa pomembni tudi makroskopski videz, pH, koncentracija glukoze, koncentracija laktat dehidrogenaze, prisotnost celic (malignih, vnetnih idr.), koncentracija trigliceridov in amilaze (4). Ker podroben opis presega namen prispevka, v nadaljnje branje priporočamo že obstoječo pregledno literaturo.

V prispevku se osredotočamo na hilozni ascites, ki spada med redkejšje oblike ascitesa, saj predstavlja manj kot 1 % primerov. Nastane zaradi kopičenja s trigliceridi bogate limfne tekočine v trebušni votlini (5, 6). V razvitih državah sta skoraj dve tretjini vseh primerov hiloznega ascitesa povezani z malignimi boleznimi trebuha in jetrno cirozo. Medtem so v državah v razvoju najpogostejši vzrok za hilozni ascites še vedno okužbe, vključno s tuberkulozo (7). Pri otrocih so poglavitni vzrok prirojene nepravilnosti limfnih poti. V literaturi je opisanih le nekaj primerov pojava hiloznega ascitesa v sklopu jetrne ciroze (8–10).

Tabela 1. Najpogostejši jetrni in zunajjetrni vzroki ascitesa (2).

Jetrni vzroki
• portalna hipertenzija (razlog za več kot 90 % jetrnih vzrokov, običajno zaradi jetrne ciroze)
• kronični hepatitis ali alkoholni hepatitis brez ciroze
• obstrukcija jetrne vene (npr. sindrom Budd-Chiari)
• rak jeter
Zunajjetrni vzroki
• generalizirano zadrževanje tekočine zaradi sistemskih bolezni:
• srca (npr. zastojno srčno popuščanje ali konstriktivni perikarditis)
• ledvic (npr. nefrotski sindrom ali huda hipoalbuminemija)
• peritonealne motnje (karcinomatoza ali okužba peritoneja, prepuščanje žolčnih vodov zaradi operacije ali posega)
• pankreatitisi
• sistemski eritematozni lupus
• endokrine motnje (miksedem)
• sarkoidoza
• hilozni ascites

Tabela 2. Klasifikacija ascitesne tekočine glede na SAAG na transudat in eksudat (2, 3).

Klasifikacija glede na SAAG	Izvor ascitesa	Končni mehanizem delovanja
Transudat (SAAG \geq 11 g/l)	<ul style="list-style-type: none"> • portalna hipertenzija • presinusiodalno: <ul style="list-style-type: none"> • splenična • portalna venska tromboza • shistosomoza • sinusiodalno: <ul style="list-style-type: none"> • jetrna ciroza • alkoholna bolezen jeter • jetrne metastaze • postsinusiodalno: <ul style="list-style-type: none"> • srčno popuščanje • restriktivni perikarditis • sindrom Budd-Chiari 	Zvišan portalni venski tlak vodi v zvišan hidrostatski tlak v jetrnih žilah, čemur sledi prestop tekočine iz žil v peritonealno votlino.
Eksudat (SAAG $<$ 11 g/l)	<ul style="list-style-type: none"> • hipoalbuminemija: • nefrotski sindrom • podhranjenost • enteropatija z izgubo beljakovin • malignomi • okužbe (npr. tuberkuloza) • pankreatitis 	Znižan znotrajžilni osmotski tlak vodi v transudacijo tekočine iz žil v peritonealno votlino.

PRIKAZ PRIMERA

78-letna pacientka s kriptogeno cirozo jeter, ki je bila odkrita pred petimi leti, je bila sprejeta na oddelek zaradi hiperkaliemije. Pridružene so bile tudi kronična ledvična bolezen 4. stopnje, sladkorna bolezen tipa 2 na peroralni antiglikemični terapiji in hipotiroidizem. Pacientka je imela že dlje časa znake portalne hipertenzije, posledično je v preteklosti večkrat krvavela iz varic požiralnika. V zadnjem letu je zaradi ponavljajočega se ascitesa potrebovala pogoste razbremenilne paracenteze. Zadnja razbremenitev ascitesa pred tokratnim sprejemom v bolnišnico je bila opravljena pred 14 dnevi, pri tem so odstranili nekaj manj kot 10 l bistrice rumene tekočine.

V zadnjem tednu pred sprejemom ni imela novonastalih težav. Ob načrtovani kontroli krvnih izvidov je zdravnik odkril povišane vrednosti kalija. Povišane temperature ali mrzlice ter drugih simptomov okužbe ni imela. Imela je dober apetit, v pre-

hrano je dodala več zelenjave, popila je do 1,5 l tekočine na dan, shujšala ni. Opažala je ponovno postopno povečanje obsega trebuha. Opisovala je občutek napetosti v trebuhu. Zanikala je težave z dihanjem. Odvajala je manjše količine vode kot običajno, spremembe v barvi ali vonju seča ni bilo. Blato je odvajala vsak dan, bilo je normalne barve in konsistence, brez vidnih primesi sveže krvi. Ob kliničnem pregledu je bil trebuh močno nad ravnjo prsnega koša, napet, prisotni so bili znaki proste tekočine, peristaltika je bila slišna. Na spodnjih okončinah so bili prisotni blagi pretibialni edemi. Hiperkaliemijo smo pripisali prejemanju spironolaktona (tj. diuretik, ki zadržuje kalij) in napredovani ledvični bolezni. Po izboljšanju hiperkaliemije smo zaradi tesnega ascitesa opravili izpraznilno punkcijo in odstranili 7,2 l pomarančno mlečnega ascitesa (slika 1). Na podlagi diagnostičnih kriterijev smo postavili diagnozo hilonoznega ascitesa (tabela 3).

Pri pacientki smo opravili CT trebušnih organov, ki je pokazal veliko količino proste tekočine v trebuhu. Pokazal je tudi cirotično spremenjena in že zmanjšana jetra ter atrofično trebušno slinavko. Vranica je bila



Slika 1. Pomarjančno mlečni ascites.

povečana. Vidne so bile venske kolaterale ob požiralniku, mali krivini želodca in ob vranici. V trebuhu ni bilo vidnih patoloških mas ali spremenjenih bezgavk.

Poleg izpraznitve večje količine ascitesa in nadomestitve izgubljenih beljakovin z infuzijo humanih albuminov smo uvedli dodatne podporne ukrepe. Potrebni sta bili omejitev vnosa tekočine ter prehrana z manj slano hrano in povečano vsebnostjo trigliceridov s srednjeveržnimi maščobnimi kislinami. Ker je bil ascites pri pacientki neodziven na diuretike, se za povišanje njihovega odmerka nismo odločili. Pacientka je nadaljevala z razbremenilnimi paracentezami ascitesa (v eno- do dvotedenskih obdobjih). Ob vnovičnih mikrobioloških analizah ascitesa je bila izključena možnost bakterijskega peritonitisa. Po mesecu dni je bila pacientka ponovno sprejeta v bolnišnično oskrbo zaradi poslabšanja splošnega stanja s povečanjem ascitesa in pojavom jetrne encefalopatije. Zaradi slabe odzivnosti na terapevtske ukrepe je umrla.

Tabela 3. Značilnosti hiloznega ascitesa pri prikazanem kliničnem primeru primerjalno z referenčnimi vrednostmi za postavitev diagnoze (6, 11). TAG – triacilgliceroli, LDH – laktat dehidrogenaza, SAAG – gradient albumina v serumu in ascitesu (angl. *serum ascites albumin gradient*).

Diagnostični kriterij (vzorec iz ascitesa)		Klinični primer
Barva ascitesa:	mlečna	pomarjančno mlečna
TAG	> 200 mg/dl (oz. 2,26 mmol/l)	3,22 mmol/l
Holesterol	nizek	nizek
Glukoza	< 100 mg/dl (oz. 5,5 mmol/l)	normalna
Amilaza	pozitivna pri pankreatitisu	normalna
Specifična teža:	1,010–1,054	1,011
Mikrobiološka kultura:	običajno negativna	<i>Brevundimonas aurantiaca</i> (opredeljeno kot kontaminacija)
Celokupni proteini	25–70 g/l	55 g/l
Levkociti	> 500 celic/mm ³ , prevladujejo limfociti	910 celic/mm ³ , 6,9 % limfocitov
LDH	1,83–3,33 mmol/l	2,62 mmol/l
Citologija	pozitivna pri malignomu	negativna
SAAG	> 1,1 g/dl (oz. 11 g/l) pri hiloznem ascitesu ob jetrni cirozi	2,4 g/dl (oz. 24 g/l)

RAZPRAVA

Hilozni ascites nastane zaradi kopičenja s trigliceridi bogate limfne tekočine v trebušni votlini (5, 6, 11, 12). V normalnih okoliščinah prehaja limfa iz limfnih kapilar v limfne žile in nato skozi bezgavke v limfatične vode. Poglavitna pot, po kateri limfa odteka iz področja črevesnih organov v krvnožilni sistem, je torakalni duktus (lat. *ductus thoracicus*), ki se začne v ravni drugega ledvenega vretenca kot razširitev, imenovana hilusna cisterna (lat. *cisterna chyli*). Medtem ko večina hranil prehaja iz prebavil v portalni venski sistem in gre nadalje v jetra, se maščobe absorbirajo v limfni sistem. Hilozni izlivi se razvijejo, kadar so omenjene limfne poti iz kakršnegakoli razloga nepretočne. Vzroki hiloznega ascitesa so travmatski (npr. postoperativna poškodba limfnih žil, obsevanje trebuha in medenice) ali atravmatski (npr. neoplastični procesi, prirojene nepravilnosti, jetrna ciroza, infekcijske in vnetne bolezni) (13). Kot zaplet jetrne ciroze se pojavlja v 0,5–1 % primerov (8–10, 14). Pri bolnikih z jetrno cirozo je najverjetnejši vzrok nastanka hiloznega izliva portalna hipertenzija, zaradi katere prihaja do poškodbe znotrajtrebušnih limfnih poti.

Bolniki s hiloznim ascitesom navajajo občutek napetosti v trebuhu, ki se stopnjuje z naraščanjem količine ascitesa. Najpomembnejši korak v smeri postavitve diagnoze je paracenteza za pridobitev vzorca trebušne tekočine. Diagnozo hiloznega ascitesa postavimo na osnovi analize ascitesa, ki poleg makroskopskega videza vključuje tudi biokemično, citološko in mikrobiološko analizo (12). Za hilozni ascites je značilen po videzu moten (mlečen) punktat, ki vsebuje povišano vrednost trigliceridov nad 200 mg/dl, kar ustreza 2,26 mmol/l (nekateri avtorji sicer postavljajo mejo nad 110 mg/dl, kar ustreza 1,24 mmol/l) (11). Moten, mlečen videz ugotavljamo tudi pri psevdohiloznem ascitesu, vendar je tam vsebnost trigliceridov nizka. Citološka in

mikrobiološka analiza ascitesa nam pomaga pri opredelitvi morebitnega malignega ali infektivnega vzroka. Značilnosti punktata pri hiloznem ascitesu so prikazane v tabeli 3. Pri razjasnitvi vzroka nastanka hiloznega ascitesa je nepogrešljiva slikovna diagnostika. CT abdominalna lahko pokaže maščobno plast nad vodno plastjo ascitesa, prav tako pa pomaga pri razkritju morebitnih tumorskih sprememb in poškodb.

Ob upoštevanju klinične slike in izsledkov laboratorijske analize ter slikovne diagnostike smo v prikazanem kliničnem primeru zaključili, da je hilozni ascites najverjetneje zaplet napredovale jetrne ciroze. Kriptogena ciroza je kronična bolezen jeter, pri kateri vzroki za njen razvoj niso znani. Pacientka je zanimala uživanje alkohola. Pri pacientki smo uvrstili jetrno okvaro v stopnjo C glede na klasifikacijo po Child-Pughu, kar je najvišja stopnja glede na resnost prizadetosti (15, 16). Pri določanju stopnje po Child-Pughu se namreč upošteva pet bolnikovih parametrov, povezanih z delovanjem jeter, in sicer raven skupnega bilirubina v krvi, raven serumskega albumina, protrombinski čas in prisotnost ascitesa ter jetrne encefalopatije. Pri tem raven serumskega albumina in protrombinski čas kažeta na sintetsko delovanje jeter, raven skupnega bilirubina pa na njihovo izločevalno funkcijo. Stopnja tako ocenjene jetrne okvare je povezana tudi z verjetnostjo enoletnega preživetja, ki je v primeru prikazane pacientke le okoli 45%.

Kadar je hilozni ascites posledica jetrne ciroze, je le redko odziven na kakršnokoli terapijo. Med poglavitne ukrepe sodijo prehranski, kot je npr. uživanje manj slane hrane z visoko vsebnostjo beljakovin, ki vsebuje trigliceride s srednjevižnimi maščobnimi kislinami. Trigliceridi s srednjevižnimi maščobnimi kislinami se za razliko od trigliceridov z dolgoverižnimi maščobnimi kislinami v portalni obtok absorbirajo neposredno iz črevesja ter ne prispevajo

k povečanemu nastanku limfe (17). Omejitev vnosa tekočin, diuretična terapija, paracenteza, dvigovanje in povijanje nog lahko olajšajo simptome. Kadar konzervativne metode niso več dovolj, je treba razmisliti o drugih posegih, ki so odvisni od vzroka hiloznega ascitesa (terapija z oktreotidom/somatostatinom, kirurška ligacija ali embolizacija poškodovanih limfnih poti, transjugularni intrahepatični portosistemski spoj idr.) (12, 14, 18). S tem sicer začasno izboljšamo stanje bolnika, vendar dolgoročno preživetje omogoča le vzročno

zdravljenje, ki je možno le redko. Prognoza bolnikov s hiloznim ascitesom je zato še vedno slaba. Enoletno preživetje znaša le nekaj več kot 30 % (13).

ZAKLJUČEK

Hilozni ascites je bolj zaplet kot bolezen, prognoza te redke oblike ascitesa pa je odvisna od vzroka in možnosti vzročnega zdravljenja. Diferencialnodiagnostično je poleg jetrne ciroze treba pomisliti na več bolezni, še zlasti na maligne novotvorbe v trebuhu, okužbe in poškodbe.

LITERATURA

1. Ascites. In: Online Etymology Dictionary. [internet]. [citirano 2021 Jan 05]. Dosegljivo na: <https://www.etymonline.com/search?q=ascites>
2. Tholey D. Ascites. Merck Manual [internet]. Kenilworth (NJ): Merck & Company; c2021 [citirano 2021 Jan 05]. Dosegljivo na: <https://www.merckmanuals.com/en-ca/professional/hepatic-and-biliary-disorders/approach-to-the-patient-with-liver-disease/ascites>
3. Chubb SP, Williams RA. Biochemical analysis of pleural fluid and ascites. *Clin Biochem Rev.* 2018; 39 (2): 39–50.
4. Kopcinovic LM, Culej J. Pleural, peritoneal and pericardial effusions – A biochemical approach. *Biochem Med (Zagreb).* 2014; 24 (1): 123–37.
5. Bhardwaj R, Vaziri H, Gautam A, et al. Chylous ascites: A review of pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Clin Transl Hepatol.* 2018; 6 (1): 105–13.
6. Lizaola B, Bonder A, Trivedi HD, et al. Review article: The diagnostic approach and current management of chylous ascites. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46 (9): 816–24.
7. Mallik B, Mandavdhare HS, Aggarwal S, et al. Mycobacterial chylous ascites: Report of three cases and systematic review. *Ther Adv Infect Dis.* 2018; 5 (4): 69–75.
8. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part II. complications and treatment. *Am Fam Physician.* 2006; 74 (5): 767–76.
9. Pina-Pedraza JP, Alvarez-Avalos L, Vargas-Espinosa, et al. Chylous ascites secondary to cirrhosis of the liver: A case report. *Rev Gastroenterol Mex.* 2015; 80 (4): 285–7.
10. Rector WG, Jr. Spontaneous chylous ascites of cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 1984; 6 (4): 369–72.
11. Thaler MA, Bietenbeck A, Schulz C, et al. Establishment of triglyceride cut-off values to detect chylous ascites and pleural effusions. *Clin Biochem.* 2017; 50 (3): 134–8.
12. Al-Busafi SA, Ghali P, Deschenes M, et al. Chylous ascites: Evaluation and management. *ISRN Hepatol.* 2014; 2014: 240473.
13. Mandavdhare HS, Sharma V, Singh H, et al. Underlying etiology determines the outcome in atraumatic chylous ascites. *Intractable Rare Dis Res.* 2018; 7 (3): 177–81.
14. Salsamendi JT, Gortes FJ, Mohan PP, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for chylous ascites in a patient with recurrent cirrhosis following liver transplantation. *Radiol Case Rep.* 2017; 12 (1): 84–6.
15. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, et al. Systematic review: The model for end-stage liver disease—should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 (11–12): 1079–89.
16. Hong SH, Kim JE, Cho ML, et al. Comparison of the Child-Turcotte-Pugh classification and the model for end-stage liver disease score as predictors of the severity of the systemic inflammatory response in patients undergoing living-donor liver transplantation. *J Korean Med Sci.* 2011; 26 (10): 1333–8.
17. Sriram K, Meguid RA, Meguid MM. Nutritional support in adults with chyle leaks. *Nutrition.* 2016; 32 (2): 281–6.
18. Carones S, Caporossi M, Di Paola S, et al. Postoperative chylous ascites: its etiology and treatment. *G Chir.* 1996; 17 (11–12): 586–8.

Prispelo: 5. 1. 2021