

Pleuraeffusion	Dato: juli 2017	Retningslinje nummer:
	Revision: juli 2019	Sider: 5
Udarbejdet af: Markus Fally, Simon B Reuter, Karin Ambruster, Uffe Bødtger		

1. Definition

Med pleuraeffusion forstås en fri væskeansamling i pleurahulen udover den normale fysiologiske.

Den normale fysiologiske væskemængde i hver pleurahule er 15-20 mL. Hos raske personer vil pleuravæsken have en pH på ca. 7,6, leukocytter < 1,0 x 10⁹/L, protein 10-20 g/L, glukose = serum glukose, og LDH < 0,5 af serum LDH [1,2,3].

2. Ætiologi og patogenese

Pleuraeffusion er et hyppigt forekommende problem med flere end 50 forskellige potentielle årsager. Årsagen kan både være øget væskeproduktion og/eller nedsat resorption ifm. sygdomme relateret til pleura, lunge, andre organsystemer, systemiske sygdomme og medicinindtag [1].

3. Udredning

Figur 1 viser vores forslag til en udredningsalgoritme.

3.1. Anamnese, objektiv undersøgelse, og serologi

3.1.1. Anamnese

Der lægges vægt på varigheden af pleuraeffusionen, mulige udløsende grundsygdomme, gennemgang af organsystemer, samt ekspositioner inkl. medicinanamnese (Tabel 1) [1].

Methotrexat	Nitrofurantoin
Amiodaron	Betablokkere
Phenytoin	

Tabel 1. Udvalgte præparater der kan give pleuraeffusion jf. pneumotox.com [1].

3.1.2. Objektiv undersøgelse

Åndenød og hoste er klassiske symptomer. Afhængigt af årsagen til pleuraeffusionen kan der opstå andre symptomer, f.eks. smerter og feber ved pleuraempyem, eller symptomer fra organsvigt der medfører væskeretention (f.eks. hjerte-, lever- og nyresvigt). Ved stetoskopi findes nedsat eller ophævet respirationslyd.

3.1.3. Serologi

Det anbefales at man tager serum LDH mhp. nøjere klassificering af pleuraeffusionen (se også 3.3.1). Afhængigt af anamnesen kan der herudover suppleres med infektions-, nyre- og levertal, Pro-BNP, D-dimer, TSH, screening for bindevævssygdomme, m.m.

3.2. Billeddiagnostik

Ultralydsundersøgelse (UL) af pleura er den mest sensitive undersøgelse til vurdering af en pleuraeffusion og de pleurale forhold (septae, pleurale fortykkelser, væskens ekkogenicitet og evt. tumores) [1].

De fleste pleuraeffusioner bliver opdaget ved *røntgen af thorax*. Mængden af pleuravæske skal overstige 200 mL for at væsken kan ses på frontaloptagelsen. Mindre mængder ned til 50 mL kan ses i lateraloptagelsen [1].

Undersøgelsen skal således helst udføres stående og i to planer.

Computertomografi (CT) af thorax kan ligesom UL pleura afsløre mindre frie væskeansamlinger og herudover andre thorakale patologier [4]. Ved behov for mere detaljeret bedømmelse af de pleurale forhold anbefales undersøgelsen udført med kontrast [1].

Positron emissions tomografi i kombination med CT thorax (PET-CT). Anbefales ikke som rutine men ved særlige problemstillinger, f.eks. begrundet mistanke om malignitet herunder særligt malignt mesotheliom [5].

3.3. Pleuracentese (thorakocentese)

Pleuracentese er central ved udredning af pleuraeffusion. Anbefales som udgangspunkt ikke hvis væskebrammen ved UL pleura er < 1 cm, eller hvis der findes bilateral pleuravæske som tilskrives en oplagt årsag f.eks. hjertesvigt [1,6].

Det anbefales at pleuracentese udføres UL vejledt, idet komplikationsraten mindskes og succesraten øges, især ved mindre pleurale ansamlinger [1].

Ifm. pleuracentese bestemmes pleuravæskens udseende og lugt, og der bestilles biokemiske undersøgelser.

Væskens udseende kan i nogle tilfælde give mistanke om udløsende årsag (Tabel 2).

Strågul, serøs	Parapneumonisk effusion, malignitet, transsudat, reumatoid effusion
Roséfarvet	Malignitet, asbestose, lungeemboli
Blodigt	Hæmothorax, malignitet
Pus	Empyem
Mælket, chyløs	Se tabel 6
Fødeemner	Øsofagusruptur

Tabel 2. Mulige sygdomme ud fra væskens udseende [1,7].

De hyppigst anvendte biokemiske undersøgelser er:

- Protein
- Laktatdehydrogenase (LDH)
- Glukose
- Differentialtælling
- Cytologisk undersøgelse (patologi)
- Mikrobiologi
- Ved mistanke om parapneumonisk effusion kan der suppleres med pH
- Hvis det skønnes indiceret ud fra anamnesen kan der suppleres med andre undersøgelser, se 3.3.7.

Der er variationer mellem de forskellige klinisk biokemiske afdelinger hvad angår de prøvetagningsrør der bruges til nogle af undersøgelserne. Der henvises derfor til lokale instrukser.

3.3.1. Protein og LDH: transsudat vs. ekssudat

Pleuravæsken skal klassificeres som et transsudat eller ekssudat.

Her anbefales anvendelse af *Light kriterierne*. Hvis et eller flere af disse kriterier er opfyldt, er der tale om et ekssudat [9]:

1. Pleura LDH/serum LDH > 0,60
2. Pleura LDH > 2/3 af øvre normal grænse
3. Pleura protein/serum protein > 0,50

Selvom Light kriterierne har stor sensitivitet hvad angår korrekt identificering af ekssudater, kan nogle transsudater blive misklassificeret, især hos patienter med hjertesvigt. Her kan anvendelsen af albumin gradienten (serum albumin minus pleura albumin \leq 12 g/L ved ekssudat) være relevant, som ser ud til at være mere specifik end Light kriterierne, især hos disse patienter [10]. Tabel 3 og 4 viser udvalgte årsager til ekssudater og transsudater.

Årsager til ekssudative pleuraeffusioner

Hyppigt	Malignitet
	Parapneumonisk effusion
	Tuberkulose
Mindre hyppigt	Lungeemboli
	Reumatoid artrit
	Autoimmun pleurit
	Pleurale plaques sekundært til asbest
	Pankreatit
	Post-myokardieinfarkt
	Efter bypass (CABG)
Sjældent	Lymfangioleiomyomatose
	Medicin udløst
	Svampeinfektioner
	Yellow nail syndrome

Tabel 3. Udvalgte årsager til ekssudat [1].

Årsager til transsudative pleuraeffusioner

Hyppigt	Hjertesvigt
	Levercirrhose
Mindre hyppigt	Atelektase
	Hypoalbuminæmi
	Hypothyroidisme
	Mitralstenose
	Nefrotisk syndrom
	Peritoneal dialyse
Sjældent	Konstriktiv perikardit
	Urinothorax
	Meig's syndrom

Tabel 4. Udvalgte årsager til transsudat [1].

3.3.2. Glukose

Prøvetagning skal forgå ved hjælp af Fluoridoxalat rør, for at undgå at glukose værdien bliver falsk lav. Pleuravæske glukose værdier < 3,4 mmol/L ses ofte ved parapneumoniske effusioner, empyem, malignitet, pleuraeffusion ved bindevævs-sygdomme, tuberkulose og øsofagusruptur. Ved malignitet er lavere glukoseværdier forbundet med dårligere overlevelse og mindre sandsynlighed for succes ved pleurodese [1]. Ved reumatoide pleuraeffusioner og empyem ses ofte glukose værdier < 1,6 mmol/L [1].

3.3.3. Differentialtælling

Klinisk biokemiske afdelinger måler som regel total leukocytal i pleuravæsken. Nogle laboratorier udfører herefter differentiering i mononukleære (overvejende lymfocytter) og polynukleære celler (neutrofile), mens nogle laboratorier bestemmer samtlige leukocyttyper (neutrofile, lymfocytter, monocytter, eosinofilocytter, basofilocytter). Tabel 5 viser mulige diagnoser ud fra differentialtællingen.

Lymfocytter > 50%	Tuberkulose
	Lymfom
	Anden malignitet
	Kronisk reumatoid effusion
	Sarkoidose
	Efter bypass (CABG)
	Hjertesvigt
	Chylothorax
	Uræmisk pleurit
Yellow nail syndrome	
Neutrofili	Parapneumonisk effusion
	Lungeemboli
	Tuberkulose
	Asbestose
Eosinofile > 10%	Luft eller blod i pleurahulen
	Ellers ikke særlig specifik, kan ses ved næsten alle ovenfor nævnte sygdomme og grundet medicin

Tabel 5. Differentialtælling og mulige diagnoser [1].

3.3.4. Cytologisk undersøgelse (patologi)

Mere end halvdelen af patienter med malign sygdom i pleura har tumorceller i pleuravæsken. Sensitiviteten ved første prøve er ca. 60%, og øges ved gentaget punktur og cytologi [1,2]. Flere end to cytologiske undersøgelser er som udgangspunkt ikke indiceret. Sandsynligheden for at finde maligne celler i pleuravæsken er højere for adenocarcinom end for mesotheliom, planocellulært carcinom, lymfom og sarkom. Især ved mistanke om mesotheliom bør der oftest suppleres med pleurabiopsi [1].

3.3.5. Mikrobiologiske undersøgelser

Som udgangspunkt skal der sendes ca. 5 mL i spidsglas til mikroskopi og dyrkning. Ved oplagt mistanke om infektion anbefales supplerende 5-10 mL pleuravæske sendt i både aerob og anaerob bloddyrkningskolbe, hvilket øger sensitiviteten [1].

3.3.6. Surhedsgrad (pH)

Surhedsgraden bestemmes ved mistanke om parapneumonisk effusion mhp. klassifikation og stillingtagen til drænbehandling (der henvises til særskilt empyem instruks). Lav pH ses ikke kun ved parapneumoniske effusioner og empyem, men ved same sygdomme som nævnt under 3.3.2. ved glukose < 3,4 mmol/L [1].

3.3.7. Supplerende parakliniske prøver

Undersøgelse for tuberkulose (TB). Ved anamnestic og klinisk mistanke bestilles mikroskopi og dyrkning for mykobakterier. Eventuelt suppleres med PCR for mykobakterier, som øger sensitiviteten. Ved pleura TB kan det pga. lav bakteriekoncentration være nødvendigt at tage pleurabiopsier til mikroskopi, dyrkning og histologi [1]. I 2016 blev der konstateret 11 tilfælde af pleura TB i Danmark.

Antinukleære antistoffer (ANA). Pleuritis og pleuraeffusion kan være debutsymptom ved systemisk lupus erythematosus (SLE). Ved klinisk mistanke anbefales bestemmelse af ANA i serum, som svarer til ANA i pleuravæsken [1].

Reumafaktor (RF). Cirka 5% af patienter med reumatoid artrit får pleuraeffusion. Måling af RF i pleuravæsken er dog sjældent relevant, idet serum koncentrationen afspejler koncentrationen i pleura [1].

Amylase. Forhøjet amylase (højere end øvre grænse for serum amylase) i pleuravæsken kan ses ved akut og kronisk pankreatit, øsofagusruptur og pankreas pseudocyster [1].

Hæmatokrit (Erythrocytter vol.fr.). Ved mistanke om hæmothorax (tilstedeværelse af blod i pleurahulen) bestemmes hæmatokrit. Hvis pleura hæmatokrit er > 0,5 x blod hæmatokrit er diagnosen sikret. Ses oftest ved traumer inkl. kirurgiske indgreb. Den non-traumatiske hæmothorax skyldes oftest metastatisk sygdom og komplikation til AK-behandling. Sjældnere årsager er blødningsforstyrrelser (f.eks. trombocytopeni), eller ruptur af et blodkar (f.eks. aortaaneurisme) [1].

Triglycerider og kolesterol. Ved mistanke om chylothorax (produktion af mælkehvid væske grundet læsion af ductus thoracicus) undersøges for triglycerider og kolesterol. Triglycerider er oftest > 110 mg/dL (1,24 mmol/L) ved chylothorax. Kolesterol > 200 mg/dL (5,2 mmol/L) indikerer pseudochylothorax (Tabel 6) [1].

Chylothorax	Malignt lymfom
	Dissemineret cancer
	Efter thorakale operationer
	Tuberkulose
	Lymfangioleiomyomatose
	Levercirrose
Pseudochylothorax	Central veneobstruktion
	Idiopatisk
	Tuberkulose
	Reumatoid artrit

Tabel 6. Årsager til chylo- og pseudochylothorax [1].

Kreatinin. Ved mistanke om urinothorax kan der tages pleura kreatinin. Mistanken understøttes hvis kreatinin i pleura er højere end serum kreatinin i et transsudat med lav pH [1].

3.4. Pleurabiopsi og thorakoskopi

Bør overvejes hos patienter hvor udløsende årsag ikke findes på trods af nævnte udredning inkl. to pleuracenteser. Kan laves UL- eller CT-vejledt. Den diagnostiske nøjagtighed er dog bedre ved medicinsk thorakoskopi (lunge-medicinsk afdeling) eller video-assisteret thorakoskopi (VATS, thoraxkirurgisk afd.) [1].

4. Behandling

4.1. Primær behandling

Behandlingen retter sig primært mod den tilgrundliggende sygdom. Herudover kan symptomer ifm. pleuraeffusion afhjælpes ved hjælp af (evt. gentagen) pleuracentese [1].

Nedenstående kan overvejes hos patienter med recidiverende pleuraeffusion, som ikke kan kontrolleres ved behandling af grundsygdom [1]:

4.2. Pleurodese

Ved pleurodese installeres et irritant (talkum eller doxycyclin) i pleurahulen via dræn eller thorakoskop. Dette resulterer i en kemisk pleurit der bevirker en "sammenlimning" af pleura parietale og viscerale.

Forudsætning for succes er, at pleurahinderne kan komme i kontakt med hinanden.

Pleurodese er forbeholdt få afdelinger med regionsfunktion indenfor området (Bispebjerg Hospital, Gentofte Hospital, Sjællands Universitetshospital Roskilde, Næstved Sygehus, Sygehus Lillebælt Vejle, Aarhus Universitetshospital, Regionshospital Holstebro, Aalborg Universitetshospital, Regionshospital Viborg).

4.3. Permanent dræn

Permanent pleuradrænage ved hjælp af tunnelerede dræn kan være en mulig behandlingsstrategi for udvalgte patienter med recidiverende, symptomgivende pleuraeffusioner, især på malign baggrund. Der er manglende evidens hvad angår anvendelse af permanente dræn ved ikke-malign baggrund, især ved transsudater.

Spontan pleurodese efter drænanlæggelse forekommer hos gennemsnitlig ca. 45% af patienter med maligne pleuraeffusioner.

Permanente dræn er forbundet med en lille risiko for infektion, så oplæring af patienten og hjemmeplejen i korrekt håndtering af drænet og tegn på infektion eller andre komplikationer er en vigtig forudsætning [1,11,12].

Behandlingen er forbeholdt få afdelinger med regionsfunktion indenfor området.

4.4. Pleurektomi

Udføres yderst sjældent, og kun hvis de andre nævnte behandlingstiltag ikke fører til succes [12]. Kræver konferencebeslutning med thoraxkirurgisk afdeling.

5. Recidiverende pleuraeffusion uden kendt årsag

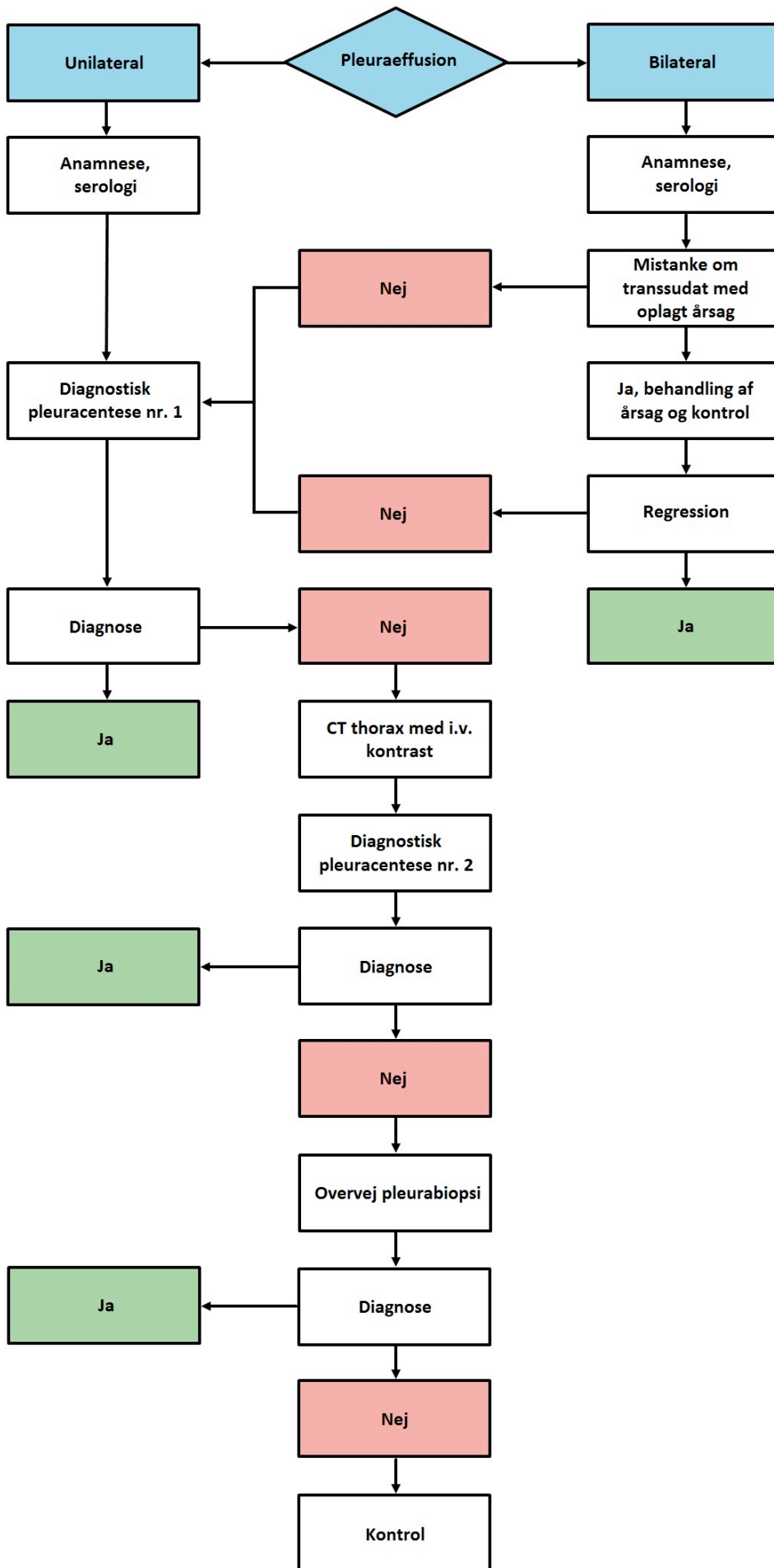
På trods af relevant udredning inklusive pleurabiopsi, vil der være en del patienter hvor der ikke findes en årsag til pleuraeffusion. Andelen er ca. 30-40% [13]. Langt de fleste har en god prognose, men ca. 10% af disse patienter vil med tiden udvikle malign sygdom [13].

Det anbefales derfor at følge patienter med recidiverende pleuraeffusion uden kendt årsag i mindst 2 år og behandle symptomatisk iht.

afsnit 4. Den optimale opfølgingsvarighed er ikke undersøgt, og bør individualiseres til den enkelte patient [13].

6. Referencer

1. British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax. 2010 Aug;65 Suppl 2:ii1-61.
2. Noppen M, De Waele M, Li R et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. Am J Resp Crit Care Med 2000; 162:1023-6.
3. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. European Respiratory Journal 2002; 20:1545-1558.
4. Colins JD, Burwell D, Furmanski S et al. Minimal detectable pleural effusions. A roentgen pathology model. Radiology 1972; 105:51-53.
5. Orki A, Akin O, Tasci AE, et al. The role of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of pleural diseases. Thorac Cardiovasc Surg 2009; 57:217.
6. Lomas DJ, Padley SG, Flower CD. The sonographic appearances of pleural fluid. Br J Radiol 1993;66:619e24.
7. Sahn S, Huggins J, San Jose E, et al. The Art of Pleural Fluid Analysis. Clinical Pulmonary Medicine: March 2013 - Volume 20 - Issue 2 - p 77-96.
8. Romero-Candeira S, Fernández C, Martín C, et al. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. Am J Med 2001; 110:681.
9. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77:507.
10. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The Serum-Effusion Albumin Gradient in the Evaluation of Pleural Effusions. Chest. 1990 Sep;98(3):546-9.
11. Chee A, Tremblay A. The use of tunneled pleural catheters in the treatment of pleural effusions. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2011,17:237-241
12. Bintcliffe OJ, Lee GY, Rahman NM, Maskell NA. The management of benign non-infective pleural effusions. Eur Respir Rev. 2016 Sep;25(141):303-16. doi: 10.1183/16000617.0026-2016.
13. Wrightson JM, Davies HE. Outcome of patients with nonspecific pleuritis at thoracoscopy. Curr Opin Pulm Med. 2011 Jul;17(4):242-6.



Figur 1. Udredningsalgoritme.