

## Dasatinib, una causa infrecuente de quilotórax farmacológico Dasatinib, a rare cause of drug-induced chylothorax

Pablo D. San Martín<sup>1,2</sup>, Sebastián Lamot<sup>3,4</sup>, Flavia C. Sibon<sup>3</sup>, Álvaro J. Álvarez<sup>1</sup>, Verónica Eriguren<sup>5</sup>, Augusto Bernardino<sup>6</sup>

1. Servicio de Cirugía General. Clínica CMIC.
2. Servicio de Cirugía General. Clínica San Agustín.
3. Servicio de Neumonología. Clínica CMIC.
4. Servicio de Neumonología. Centro de Fisiatría y Rehabilitación Madre Teresa.
5. Servicio de Neumonología. Hospital Bouquet Roldán.
6. Servicio de Neumonología. Clínica San Agustín.

Neuquén, Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.  
*Conflicts of interest*  
None declared.

Correspondencia  
*Correspondence:*  
Pablo D. San Martín  
E-mail:  
pablodsanmartin@yahoo.com.ar

Recibido | Received 11-11-24  
Aceptado | Accepted 11-03-25

### RESUMEN

El quilotórax es la extravasación a la cavidad pleural de quilo, un fluido de aspecto lechoso con alto contenido de triglicéridos. En su patogenia se identifican obstrucciones neoplásicas y fistulas linfáticas poscirugías torácicas o traumatismos; el 10% son idiopáticos, mientras que las causas farmacológicas son infrecuentes. Se presenta el caso de un varón de 31 años con antecedente de leucemia mieloide crónica en tratamiento con dasatinib, que consultó por tos y disnea progresiva, sin otra signo-sintomatología; en radiografía de tórax y tomografía se detectó derrame pleural derecho. En la toracocentesis se obtuvo líquido pleural blanquecino de aspecto turbio lechoso. El estudio fisicoquímico reveló la presencia de quilotórax. La primera opción de tratamiento fue conservadora, con dieta suplementada con triglicéridos de cadena media, drenaje pleural y suspensión del dasatinib. Posteriormente se realizó una pleurodesis y rotación a bosutinib. A los dos años de seguimiento no volvió a presentar recidiva del quilotórax ni derrame pleural.

■ **Palabras clave:** quilotórax, derrame pleural, dasatinib, leucemia mieloide crónica, drenaje pleural.

### ABSTRACT

Chylothorax is the extravasation of milky chyle rich in triglycerides into the pleural cavity. The etiology of chylothorax includes malignant obstructions and lymphatic pleural fistulas due to thoracic surgery or trauma. Ten percent of the cases are idiopathic and is considered a rare occurrence resulting from drug use. We report the case of a 31-year-old male patient with a history of chronic myeloid leukemia treated with dasatinib, who presented with cough and progressive dyspnea, with no other symptoms. The chest X-ray and computed tomography showed right pleural effusion. Thoracocentesis yielded cloudy and milky-white pleural fluid. Biochemical analysis of the pleural fluid revealed the presence of chylothorax. Conservative treatment was the first therapeutic option with a dietary plan supplemented with medium-chain triglycerides, followed by pleural drainage and discontinuation of dasatinib, pleurodesis and switch to bosutinib. At two years of follow-up, chylothorax or pleural effusion did not recur.

■ **Keywords:** chylothorax, pleural effusion, dasatinib, chronic myeloid leukemia, pleural drainage.

ID ORCID: Pablo D. San Martín, 0000-0002-8659-998X; Sebastián Lamot, 0009-0009-8677-3250; Flavia C. Sibon, 0000-0002-7594-9494; Álvaro J. Álvarez, 0009-0005-0580-845X; Verónica Eriguren, 0009-0005-5056-4204; Augusto Bernardino, 0009-0009-0710-6784.

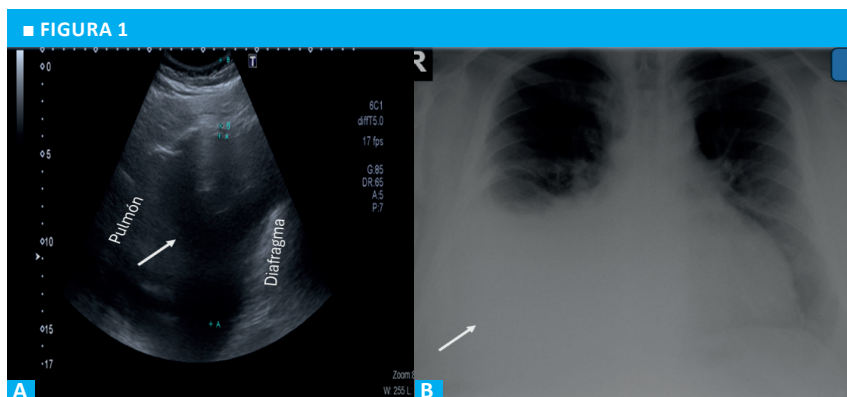
El quilotórax es la extravasación a la cavidad pleural de quilo, un fluido corporal de aspecto lechoso con alto contenido de triglicéridos; una concentración > 110 mg/dL es diagnóstica. En su patogenia intervienen antecedentes quirúrgicos torácicos, tumorales (linfomas) u otras patologías (cirrosis, sarcoidosis, síndrome de la vena cava superior). Un 10% son quilotórax idiopáticos; en estos se debe descartar previamente un traumatismo secundario por accesos de tos, hipo o emesis<sup>1</sup>. Las causas farmacológicas son extremadamente infrecuentes.

Paciente masculino de 31 años que consulta por tos seca no productiva de 3 semanas de evolución, asociada a disnea de mínimos esfuerzos que progresó a clase funcional III en 48 horas. No presentó otra signo-sintomatología, traumatismos ni cirugías previas; como antecedentes refirió leucemia mieloide crónica (LMC) de 5 años de evolución en tratamiento quimioterápico oral con dasatinib 100 mg/día. Al examen físico presentaba entrada de aire asimétrica con hipoventilación

en base y campo medio derecho, soplo pleural en "e", disminución de las vibraciones vocales y matidez a la percusión en base derecha y columna; saturaba 89% con aire ambiente. Se interna para diagnóstico y tratamiento.

La ecopleura y la radiografía de tórax evidenciaron un derrame pleural derecho y la tomografía toracoabdominal mostró el derrame con atelectasia parcial del lóbulo inferior derecho y derrame pericárdico (Fig. 1). Se realizó toracocentesis, de la cual se obtuvieron 100 mL de líquido pleural de aspecto blanquecino lechoso, y se decidió el avenamiento pleural con tubo tipo K-227 bajo trampa de agua en frasco bitubulado; se obtuvo un débito de 1500 mL.

El análisis fisicoquímico arrojó el diagnóstico de quilotórax: tenía aspecto turbio, de color blanco amarillento y un pH de 8; se dosaron glucosa 125 mg/dL, LDH 257 UI/L, amilasa 27 UI/L, proteínas 5,2 g/dL, albúmina 3,4 g/dL, hematíes 1000/mm<sup>3</sup>, leucocitos 4200/mm<sup>3</sup> (neutrófilos 3% y linfocitos 97%) y triglicéridos



Derrame pleural (flecha blanca).  
A. Ecografía pleural. B. Radiografía de tórax

444 mg/dL. En la muestra bacteriológica, la tinción de Gram no mostró bacterias; el cultivo y el antibiograma cerraron negativos. La citología fue negativa para células oncológicas con abundantes linfocitos maduros, hematíes y células mesoteliales reactivas, y la citometría de flujo, negativa.

Con valoración nutricional global subjetiva A, se instauró un plan de alimentación rico en proteínas y bajo en grasas, suplementado con triglicéridos de cadena mediana. Se logró el descenso del débito del quilotórax de 2000 mL el 1<sup>er</sup> día a 500 mL al 7<sup>o</sup>, y se colocó una válvula de Hemlich para mejor movilización y manejo del paciente. Ante la persistencia de bajo débito se realizó una linfografía por resonancia nuclear magnética pero no se logró identificar trayectos fistulosos, alteraciones del conducto torácico ni masas intratorácicas que comprometieran los vasos linfáticos.

La citología y citometría de flujo negativas descartaron el diagnóstico de quilotórax tumoral; sin antecedentes de trauma torácico o intervenciones quirúrgicas se descartó un quilotórax traumático o iatrogénico; la tomografía no mostró adenopatías hiliares, engrosamiento de la pared bronquial ni opacidades en vidrio esmerilado que hagan pensar en sarcoidosis<sup>2</sup> u otra patología sistémica (Fig. 2); junto al tratamiento conservador inicial se suspendió el dasatinib.

Al 14<sup>o</sup> día del avenamiento pleural se externó al paciente con la válvula de Hemlich. El débito diario de 350 mL descendió hasta agotarse; a la semana se retiró el tubo de avenamiento y se realizó la pleurodesis. Al mes de su internación, el Servicio de Hematología rotó el tratamiento de la LMC a bosutinib 400 mg/día. A dos años de seguimiento no volvió a presentar quilotórax ni derrame pleural, intercorre con hipertensión pulmonar secundaria a los inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ), en tratamiento con sildenafil 150 mg/día y bosotán 250 mg/día. Se encuentra en plan de trasplante de médula ósea.

El quilotórax es la extravasación del quilo a la cavidad pleural; fue descrito por primera vez en 1633 por Bartolet<sup>3</sup>. El quilo participa en la digestión de los triglicéridos de cadena larga, en el intestino delgado se transforman en monoglicéridos y ácidos grasos para

ser absorbidos como quilomicrones, lo que determina el alto contenido de triglicéridos y el aspecto turbio lechoso del quilotórax que se observa en el 40-50% de los casos<sup>4</sup>.

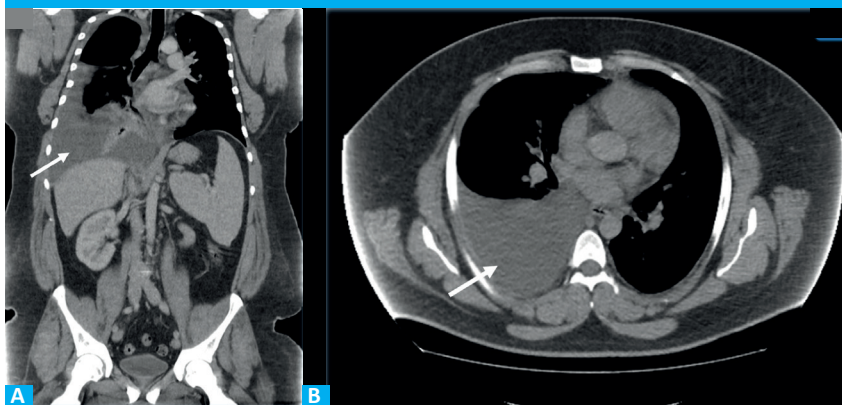
Las características fisicoquímicas del derrame pleural quiloso son las de un exudado con una concentración de triglicéridos mayor de 110 mg/dL y una celularidad predominantemente linfocítica, aunque puede presentarse con concentraciones de triglicéridos entre 50-110 mg/dL; en ellos, la presencia de quilomicrones en el líquido pleural hace el diagnóstico de quilotórax<sup>1</sup>. El 10% de los quilotórax son idiopáticos, no se identifica una etiología, un 20% son bilaterales<sup>1</sup>. Se describieron distintos mecanismos fisiopatológicos, como la alteración de la arquitectura de los vasos linfáticos postraumática o posoperatoria con formación de fístulas linfopleurales, o fibrosis del sistema linfático secundaria a obstrucción y compresión por neoplasias con dilatación y afectación del conducto torácico.

El quilotórax rara vez es producido por fármacos, pero un efecto adverso frecuente del dasatinib es el derrame pleural, observado en el 26% de los pacientes después de 7 años de tratamiento. En la literatura se describen casos de quilotórax inducidos por dasatinib<sup>3-5</sup>, un ITQ utilizado como tratamiento de primera línea para la LMC, una neoplasia maligna mieloproliferativa que presenta una mutación en el gen de fusión BCR-ABL1 y una tirosina quinasa activa que promueve el crecimiento celular como una oncoproteína.

El dasatinib actuaría aumentando la permeabilidad de las células endoteliales y de los linfáticos pulmonares al inhibir el receptor de crecimiento derivado de plaquetas-B y las quinasas de la familia SRC (proteínas derivadas del protooncogén SRC); por este mecanismo disminuye la presión del líquido intersticial y aumenta la permeabilidad vascular generando la extravasación<sup>2</sup>.

La manifestación clínica más frecuente del quilotórax es la disnea progresiva que, dada la naturaleza no inflamatoria del quilo, no se asocia a dolor torácico ni fiebre. El diagnóstico temprano y el tratamiento conservador inicial con una dieta entérica rica en proteínas y baja en grasas suplementada con triglicéridos de cadena mediana, evitan el desequilibrio hidroelectrolítico,

■ FIGURA 2



Derrame pleural (flecha blanca), imagen tomográfica. A. Corte coronal. B. Corte axial

la desnutrición y la inmunosupresión secundarios a la pérdida de nutrientes e inmunoglobulinas extravasadas a la cavidad pleural; ante fístulas linfopleurales, la combinación con somatostatinas y su análogo el octreótido aceleran el cierre. Dependiendo del volumen del quilotorax, se puede realizar una toracocentesis terapéutica, el drenaje pleural para el alivio sintomático, o incluso el avenamiento pleural.

En casos de desnutrición grave, quilotorax persistente (más de 2 semanas) o de alto débito (> 1-1,5 L/día) durante 1 semana, la linfogramagrafía o la linfangiografía con embolización linfática percutánea, o la exploración quirúrgica con ligadura linfática<sup>1,2,4</sup> son una alternativa terapéutica. La videotoracoscopia se utiliza para la reparación o ligadura del conducto torácico y la realización de la pleurodesis en quilotorax de alto débito; en derrames persistentes de bajo débito se puede intentar la pleurodesis o la colocación de un catéter pleural tunelizado<sup>1,6</sup>. En pacientes con

linfomas, el inicio del tratamiento con quimioterapia alivia los síntomas, y se reserva la derivación portosistémica intrahepática percutánea para pacientes cirróticos<sup>1</sup>. En pacientes tratados con dasatinib se debe suspender la medicación; con solo la reducción de la dosis o reinicio del tratamiento se describieron recurrencias<sup>2,5</sup>. No hay consenso acerca de si se debe rotar el tratamiento a otro ITQ<sup>4,6</sup>, ni se ha determinado si existen factores de riesgo que predispongan al desarrollo de quilotorax a un paciente con LMC tratado con dasatinib<sup>3</sup>.

En conclusión, el quilotorax farmacológico es una entidad de baja incidencia, debe considerarse ante pacientes con disnea progresiva en tratamiento oncológico con dasatinib. Un estudio fisicoquímico del líquido pleural puede revelar la presencia de exudado pleural quiloso; la primera opción de tratamiento debe ser conservadora con un plan de alimentación suplementado con triglicéridos de cadena media, drenaje pleural, pleurodesis y la suspensión del dasatinib.

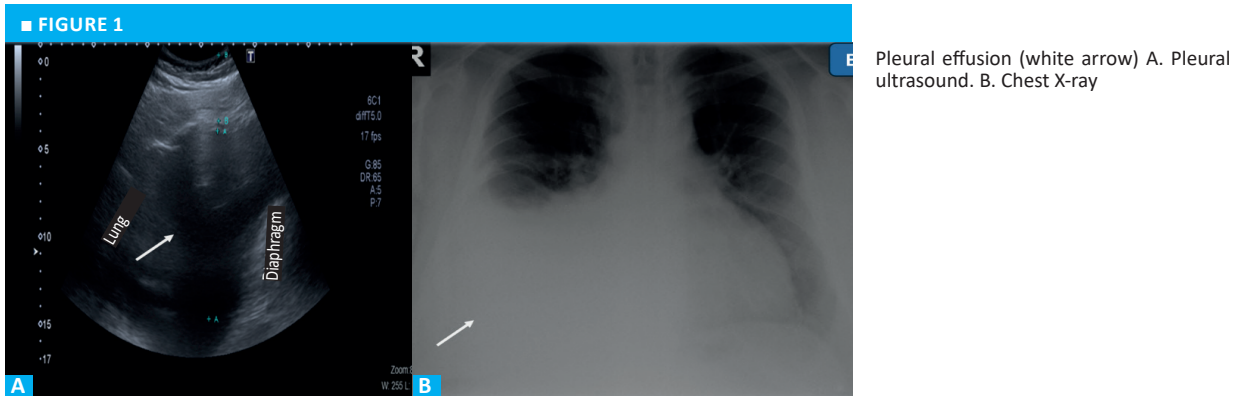
## ■ ENGLISH VERSION

Chylothorax is the extravasation of milky chyle rich in triglycerides into the pleural cavity. The diagnosis is made when triglyceride levels in pleural fluid exceed 110 mg/dL. The causes of chylothorax include a history of thoracic surgery, tumors (lymphomas), or other conditions (cirrhosis, sarcoidosis and superior vena cava syndrome, among others). Ten percent of cases are idiopathic. In these cases, it is imperative to rule out trauma secondary to coughing, hiccups, or vomiting<sup>1</sup>. Drug-induced chylothorax is extremely rare.

A 31-year-old male patient presented with persistent dry cough that had begun three weeks prior, accompanied by exercise-induced dyspnea that rapidly progressed to functional class III within 48 hours. The patient exhibited no additional signs or symptoms and had no history of trauma or prior surgical procedures.

The patient had received a diagnosis of chronic myeloid leukemia (CML) five years prior and was undergoing treatment with dasatinib at a dosage of 100 mg per day via oral administration. Physical examination revealed hypoventilation in the right lower and middle lung fields, egophony, decreased vocal fremitus and a dull tone during percussion of the right lower lung field and spine. Pulse oxygen saturation was 90% while breathing room air. The patient was admitted to initiate a diagnostic evaluation and receive the appropriate treatment.

The chest X-ray and pleural ultrasound revealed the presence of right pleural effusion. A computed tomography (CT) scan showed the pleural effusion with partial atelectasis of the right lower lobe and pericardial effusion (Fig. 1). Thoracocentesis was



performed, yielding 100 mL of milky-white pleural fluid. Subsequently, underwater sealed pleural drainage was instituted using a K-227 type drainage tube connected to a twin-tubed bottle, with a total output of 1500 mL.

Pleural fluid analysis was consistent with chylothorax. The pleural fluid had a cloudy, yellowish-white appearance, with a pH of 8, glucose levels of 125 mg/dL, LDH levels of 257 IU/L, amylase levels of 27 IU/L, protein levels of 5.2 g/dL, albumin levels of 3.4 g/dL, red cell count of 1000/mm<sup>3</sup>, white cell count of 4200/mm<sup>3</sup>, and triglyceride levels of 444 mg/dL. Gram-stain testing, fluid culture and antibiogram were negative. The cytological analysis yielded negative results for the presence of oncogenic cells, with abundant mature lymphocytes, red blood cells, and reactive mesothelial cells. Flow cytometry was also negative.

The patient's nutritional status was classified as A according to the subjective global assessment tool. A diet plan was developed, comprising a high-protein, low-fat diet supplemented with medium-chain triglycerides. Chylothorax output decreased from 2000 mL on the 1<sup>st</sup> day to 500 mL on the 7<sup>th</sup> day, and a Hemlich valve was placed to facilitate the patient's mobility and improve management. Due to the persistent low drainage output, a magnetic resonance lymphography was performed. This test ruled out the presence of fistulous tracts, thoracic duct abnormalities, and intrathoracic masses involving the lymphatic vessels.

Negative cytology and flow cytometry excluded malignant chylothorax. The absence of thoracic trauma or prior surgical interventions ruled out a traumatic or iatrogenic cause. CT imaging showed no hilar lymphadenopathy, bronchial wall thickening, or ground-glass opacities suggestive of sarcoidosis<sup>2</sup> or other systemic conditions (Fig. 2). After careful evaluation of all findings, conservative management was initiated and dasatinib was discontinued.

The patient was discharged with the Hemlich valve on day 14 after pleural drainage. The daily output of 350 mL decreased until it finally ceased. One week later, the drainage tube was removed, and pleurodesis was performed. One month after hospitalization,

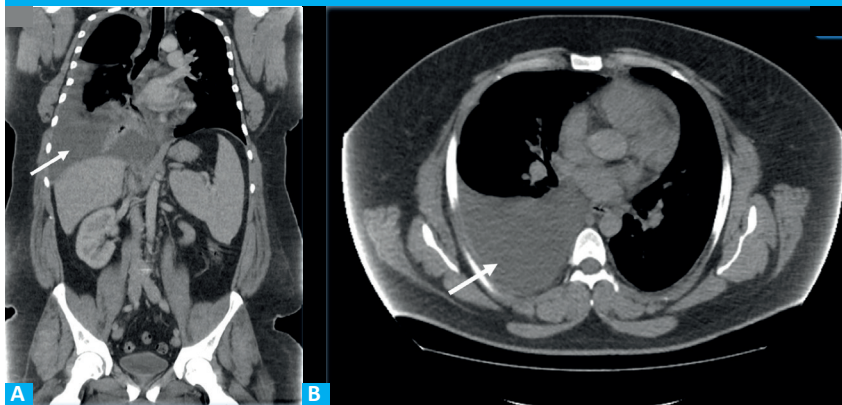
the hematologists switched the treatment of CML to bosutinib 400 mg/day. At two years of follow-up, chylohorax or pleural effusion did not recur, but the patient developed pulmonary hypertension secondary to treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs), and was being treated with sildenafil 150 mg/day and bosentan 250 mg/day. He is currently enrolled in a bone marrow transplantation program.

Chylothorax, the extravasation of chyle into the pleural cavity, was first described in 1633 by Bartolet<sup>3</sup>. Chyle is involved in the digestion of long-chain triglycerides, which are converted into monoglycerides and fatty acids in the small intestine and absorbed as chylomicrons. This explains the high content of triglycerides and the milky and cloudy appearance of chylothorax observed in 40-50% of cases<sup>1</sup>.

Pleural fluid analysis in chylothorax typically demonstrates an exudate with triglyceride concentrations >110 mg/dL and a predominance of lymphocytes. However, when triglyceride concentrations fall between 50 and 110 mg/dL, the presence of chylomicrons in the pleural fluid confirms the diagnosis<sup>1</sup>. Ten percent of chylothorax cases are idiopathic as no etiology is identified, and 20% are bilateral<sup>1</sup>. Several mechanisms have been described for the development of chylothorax. These include lymphatic disruption from surgery or trauma leading to the development of lymphatic pleural fistulas or fibrosis of the lymphatic system, most commonly due to malignancy. This causes obstruction and blockage of the lymphatic system, which dilates and affects the thoracic duct.

Chylothorax is a rare occurrence resulting from drug use, but dasatinib has been observed to cause pleural effusion in 26% of patients following 7 years of treatment. Cases of dasatinib-induced chylothorax have been reported in the literature<sup>3-5</sup>. Dasatinib, a TKI, is a first-line treatment for chronic myeloid leukemia, a myeloproliferative malignancy driven by the BCR-ABL1 fusion gene. This fusion gene encodes an oncoprotein with constitutive tyrosine kinase activity that promotes cell growth.

■ FIGURA 2



Computed tomography scan with pleural effusion (white arrow). A. Coronal view. B. Axial section

Dasatinib enhances pulmonary endothelial and lymphatic permeability through inhibition of platelet-derived growth factor receptor- $\beta$  and Src-family kinases (proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src). This inhibition decreases interstitial fluid pressure and promotes vascular leakage, thereby facilitating extravasation<sup>2</sup>.

Progressive dyspnea is the most common clinical manifestation of chylothorax and is not associated with chest pain or fever due to the non-inflammatory nature of the chyle. Early diagnosis is essential to initiate conservative treatment with a high-protein, low-fat diet supplemented with medium-chain triglycerides, avoiding fluid and electrolyte imbalance, malnutrition, and immunosuppression due to the loss of nutrients and immunoglobulins extravasated into the pleural cavity. In case of lymphatic pleural fistulas, the combination of somatostatins and octeotride is useful to accelerate closure. Therapeutic thoracentesis or pleural drainage for symptomatic relief can be performed depending on the chylothorax volume.

In cases of severe malnutrition, persistent chylothorax (lasting more than 2 weeks) or high output (>1-1.5 L/day) during 1 week, the therapeutic options include lymphoscintigraphy or lymphangiography with percutaneous embolization of the thoracic duct.

Surgical exploration with ligation of the thoracic duct is another option<sup>1,2,4</sup>. In cases of high-output chylothorax video-assisted thoracoscopic surgery can be performed to repair or ligate the thoracic duct, followed by pleurodesis. For persistent low-output chylothorax, pleurodesis or the placement of a tunneled pleural catheter may be attempted<sup>1,6</sup>. In patients with lymphomas, initiation of chemotherapy alleviates symptoms, while percutaneous intrahepatic portosystemic shunting is reserved for patients with cirrhosis<sup>1</sup>. If dasatinib is determined to be the cause of chylothorax, it should be discontinued, as recurrences have been reported with only dose reduction or after resuming treatment<sup>2,5</sup>. There is no consensus on whether treatment should be switched to another TKI<sup>4,6</sup>. It is not yet known whether there are risk factors for chylothorax in patients with CML treated with dasatinib<sup>3</sup>.

Drug-induced chylothorax is a rare condition that should be considered in patients with progressive dyspnea undergoing oncologic treatment with dasatinib. Biochemical analysis of pleural fluid may reveal the presence of a chylous exudate. Conservative treatment should be the first option with a dietary plan supplemented with medium-chain triglycerides, followed by pleural drainage, pleurodesis and discontinuation of dasatinib.

#### Referencias bibliográficas /References

1. Porcel JM. Persistent benign pleural effusion. Rev Clin Esp (Barc). 2017;217(6):336-41. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2017.03.008. Epub 2017 May 4.
2. Villalobos Mora C, Díaz Mena F. Generalidades del quilotórax en el paciente adulto. Medicina Legal de Costa Rica. 2019; 36(1):147-52.
3. Kelly RL, Bae JY, D'Annunzio S, Montanari F. Diagnostic Pitfalls of Chylothorax after Dasatinib Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. Am J Case Rep. 2022;23:e938319.
4. Al-Abcha A, Iftikhar MH, Abu Rous F, Laird-Fick H. Chylothorax: complication attributed to dasatinib use. BMJ Case Rep. 2019;12(12):e231653.
5. Molina V, Vañes S, Castelló C, Chiner E. Chylothorax Secondary to Dasatinib. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2020;56(9):599-601. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2020.05.001. Epub 2020 May 31.
6. Fornés S, Bielsa S, Porcel JM. Sneeze-Induced Chylothorax. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021;S0300-2896(21)00001-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2020.12.022. Epub ahead of print.