

Quilotórax bilateral de alto flujo y ascitis quilosa como manifestación inicial de linfoma no Hodgkin tipo folicular

Bilateral high-flow chylothorax and chylous ascites as the initial manifestation of follicular-type non-Hodgkin lymphoma.

» Natalia Córdoba Pulido ¹



¹ Clínica del Occidente. Bogotá, Colombia

» Laura Katherine Rodríguez Prieto ¹



Recibido el 22 de abril de 2024; aceptado el 3 de octubre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.686>

Resumen

El quilotórax y la ascitis quilosa son patologías poco frecuentes, con una alta mortalidad si no tienen tratamiento temprano; en su mayoría, se asocian con enfermedad oncológica activa. En la evidencia actual solo se encuentran algunos reportes de caso y estudios observacionales. **Caso clínico:** reportamos el caso de una mujer de 66 años que debuta con quilotórax y posible ascitis quilosa, tomografía de abdomen que evidencia masa paraaórtica y hallazgo histológico posterior a biopsia, compatible con linfoma folicular. En cuanto al quilotórax, se discute la diversidad en sus características clínicas, limitantes en el diagnóstico, posibilidades de tratamiento y mecanismos fisiopatológicos facilitadores. **Conclusión:** En el contexto de quilotórax no traumático, la sospecha clínica, el diagnóstico temprano y el manejo oportuno son indispensables dada la alta mortalidad descrita al no tratarse.

Palabras clave: derrame pleural; triglicéridos; quilotórax; ascitis quilosa; neoplasias hematológicas; linfoma.

Abstract

Chylothorax and chylous ascites are rare pathologies, with a high rate of mortality if untreated promptly, mostly associated with an active oncology disease. In the current evidence, we found just a few case reports and observational studies. **Clinical case:** We report a case of a 66-year-old

* **Autor para correspondencia:** Natalia Córdoba Médica Internista, Fellow Infectología. Servicio de Medicina Interna, Clínica del Occidente.

Correo electrónico: nataliacordoba2006@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.686>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

woman, who presents with a chylothorax and possible chylous ascites, CT scan showed para-aortic mass and immunohistochemical analysis showed a follicular lymphoma. Regarding the chylothorax, we discuss the diversity of their clinical characteristics, limitations of the diagnosis, treatment possibilities and facilitating pathophysiological mechanisms. **Conclusion:** In the context of non-traumatic chylothorax, clinical suspicion, early diagnosis and timely management are essential given the high mortality described when left untreated.

Keywords: pleural effusion; triglycerides; chylothorax; chylous ascites; hematologic neoplasms; lymphoma.

Introducción

El quilotórax es una patología poco frecuente; ha sido reportado en menos del 3 % de los casos de derrames pleurales,¹ con una mortalidad aproximada del 50 % si no tiene tratamiento.² El quilotórax y la ascitis quilosa, son entidades clínicas con solo unos pocos informes de casos e incluso menos estudios clínicos de gran envergadura; ambos generalmente se asocian con tumores malignos, sin embargo, es poco común encontrarlos juntos como presentación inicial de malignidad.³⁻¹²

Las neoplasias hematológicas son un grupo heterogéneo de entidades malignas, que se originan en las células de la médula ósea y el sistema linfático.¹³⁻¹⁵ Entre los tipos de cáncer reportados a la Cuenta de Alto Costo en Colombia de 2020, el linfoma no Hodgkin (LNH) ocupó el sexto lugar de frecuencia; con corte a febrero de 2021 se informaron 14.735 casos.¹⁶ El linfoma folicular (LF) es el segundo subtipo histológico más común entre los LNH, representando aproximadamente el 35 % de los casos en Estados Unidos,¹⁷ siendo menos común en América Central y del Sur, donde representan alrededor del 20 %.¹⁸

Los pacientes con LF se presentan normalmente con linfadenopatía periférica indolora, que crece de forma lenta y progresiva. Se expone el caso de una paciente con una presentación atípica de un linfoma folicular tipo 2, ante aparición inicial de quilotórax y quiloperitoneo,

con el propósito de dar a conocer una clínica inicial infrecuente de una patología hemato-oncológica, con una alta tasa de mortalidad si no se ofrece un tratamiento oportuno, así como brindar herramientas clave en el estudio de quilotórax.

Caso clínico

Femenina de 66 años, ingresa por cuadro clínico de seis meses de evolución, consistente en disnea progresiva asociada a tos seca y distensión abdominal. Como único antecedente indica adenocarcinoma gástrico diagnosticado en el 2003, para el que recibió manejo con gastrectomía total, sin seguimiento posterior.

Los signos vitales de ingreso eran presión arterial 110/70 mm Hg, pulso de 89 lpm, frecuencia respiratoria de 22 rpm, afebril y oximetría de pulso en 80 % con FIO 21 %. Al examen físico se ausculta egofonía, pectoriloquia y abolición de ruidos respiratorios hacia las bases de ambos hemitórax, abdomen distendido con onda ascítica presente, sin otros hallazgos positivos.

Se evidencia derrame pleural bilateral de características libres (Figura 1A) susceptible de drenaje por toracentesis, con obtención de líquido de aspecto quiloso (Figura 1B) clasificado como exudado linfocítico, cumpliendo criterios para quilotórax. Se descarta pseudoquilotórax antemedicación de colesterol, empiema e infección por micobacterias (Tabla 1). Igualmente se realiza paracentesis con extracción de líquido quiloso,

probable quiloperitoneo; sin embargo, con dificultad para el procesamiento de triglicéridos

(TG) en esta muestra. Posteriormente completa tratamiento para neutroascitis sin recidivas.

Figura 1.

A. Tomografía de tórax, derrame pleural bilateral. B. líquido pleural de características quilosas

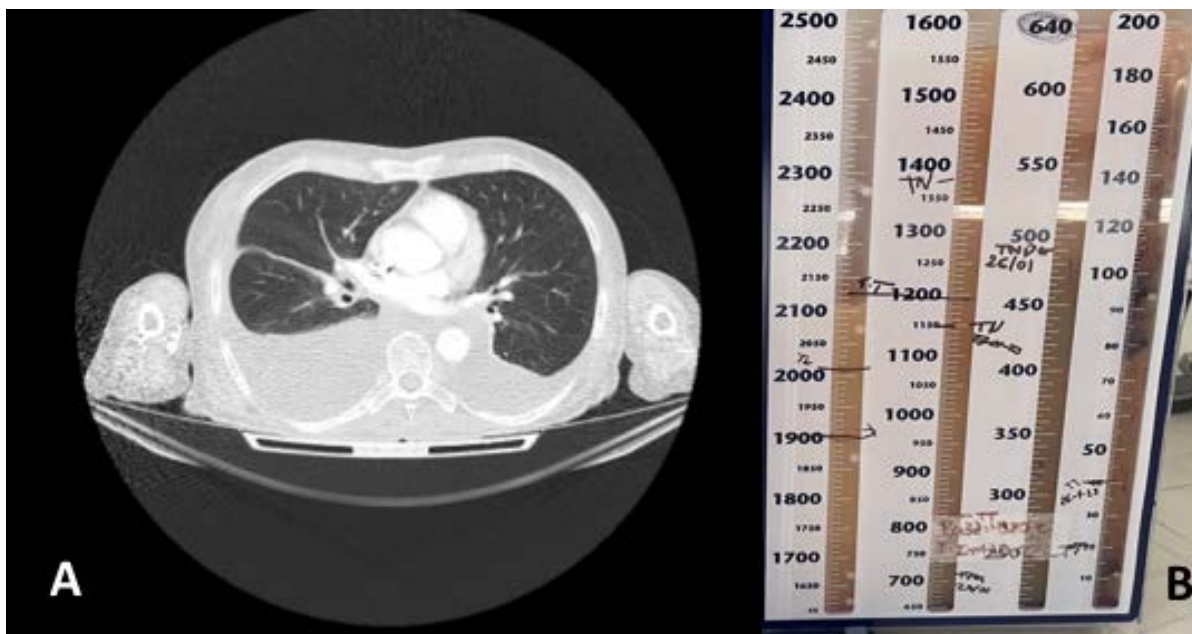


Tabla 1.

Características del líquido pleural y peritoneal

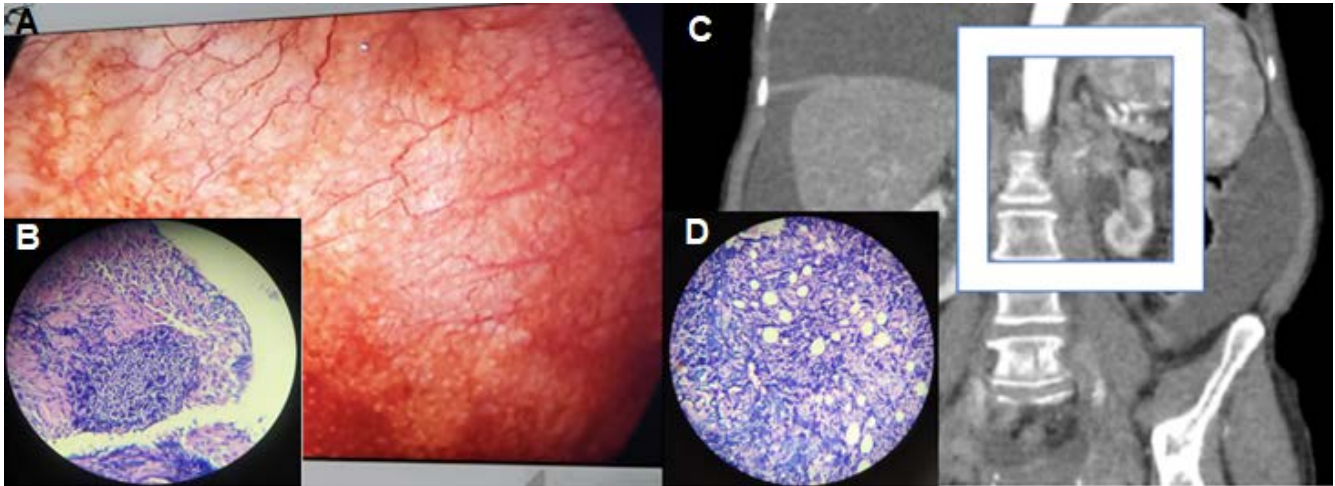
Características del líquido	Pleural	Ascítico
Glucosa	110 mg/dL	114 mg/dL
Proteínas	4.23 g/dL	5210 mg/dL
Deshidrogenasa láctica	81 u/L	-
Color-aspecto	Amarillo-turbio	Blanco-turbio
Recuento de blancos	90 mm ³	460 mm ³
Recuento de rojos	730 mm ³	3750 mm ³
Neutrófilos	20%	90%
Linfocitos	80%	10%
Colesterol	94mg/dL	-
Triglicéridos	402 mg/dL	-
Cultivo de gérmenes comunes	Negativo 60 horas	Negativo 60 horas
Coloración gram	Sin gérmenes sensibles en la muestra	-
Adenosin deaminasa	8.1 u/L (>30 u/L)	16.4 (>36 u/L)
PCR mycobacterium tuberculosis	No detectable en la muestra	

Se llevó a cabo toracoscopia (Figura 2A) con toma de biopsia, que reporta proliferación linfoide atípica e inmunohistoquímica compatible con linfoma folicular tipo II (Figura 2B). Se realizó posterior toracostomía con drenaje que sobrepasó la capacidad del sistema, clasificándose como quilotórax de alto flujo (excreción de 2000 cc en 24 horas) por lo que se retira, y descartando etiología infecciosa se indica pleurodesis química, la cual

no fue exitosa secundaria a la gran producción de quilo. Estudios tomográficos de extensión evidencian masa retroperitoneal de localización paraaórtica (Figura 2C); se procesa biopsia de esta y ganglio mesentérico adyacente, con inmunohistoquímica de mismas características a las de la muestra pleural (Figura 2D). La paciente es remitida para continuar manejo integral por hematología.

Figura 2.

A. Pleura parietal bajo toracoscopia. B. Corte histológico de pleura izquierda 40x, C. Tomografía contrastada abdominal corte coronal: masa paraaórtica izquierda rodea arterias renales y contacta mesentérica superior e inferior, líquido ascítico abundante, D. Corte histológico ganglio mesentérico



Discusión

La manifestación inicial de las enfermedades linfoproliferativas depende tanto del tipo de linfoma, como del sitio anatómico comprometido. Sin embargo, en general se caracteriza por la aparición de síntomas constitucionales y adenomegalias. En una minoría, los pacientes desarrollan masas extranodales y efusiones pleurales o peritoneales quilosas,¹⁹ tal es el caso de esta paciente, en la que se identifica una presentación inicial inusual de una patología frecuente.

El quilotórax es una patología poco frecuente, responsable de menos del 3 % de todas las efusiones pleurales, sin embargo, cuenta una

alta tasa de morbilidad y mortalidad,¹⁻² por lo que su sospecha, con consecuente estudio y manejo temprano, es prioritaria.

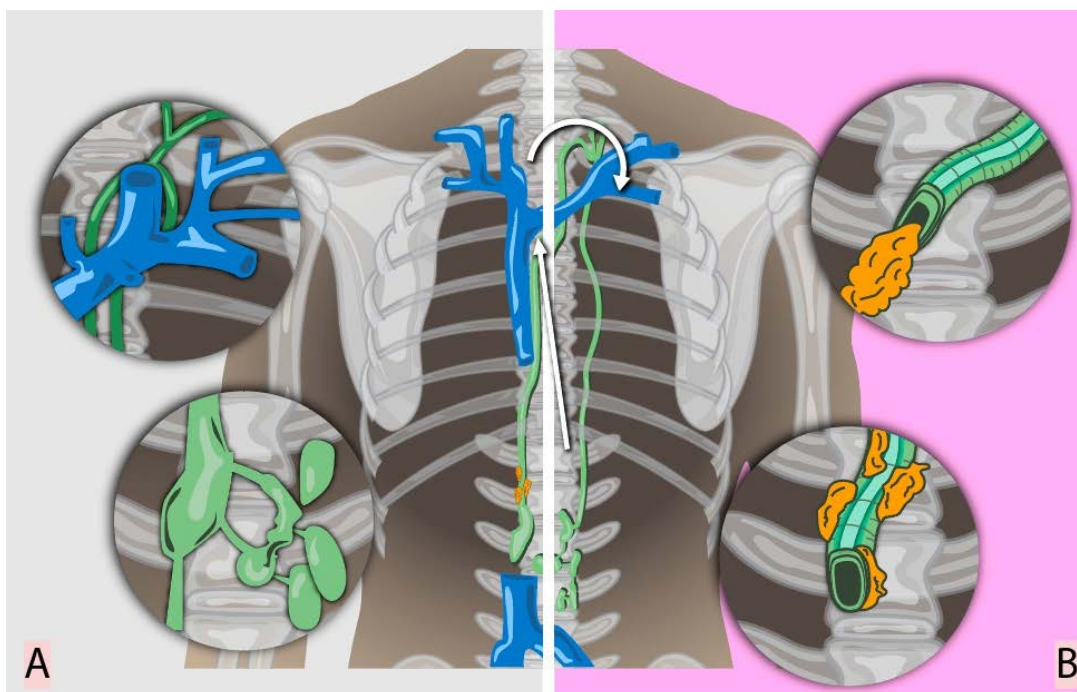
En situaciones normales, el conducto torácico conduce la linfa desde el intestino hacia torrente sanguíneo, iniciando en la cisterna de quilo hasta la unión entre la subclavia izquierda con la vena yugular (Figura 3A), drenando las 3/4 partes de la linfa del cuerpo que representa aproximadamente de 1500 a 2400 ml/día.²⁰ Esto explica el alto flujo que puede generar un quilotórax; cuadro evidente presentado en la paciente, en quien la gran cantidad de drenaje sobrepasó la capacidad del sistema y por riesgo a obstruir el tubo de toracostomía, se procedió a su retiro para la realización de toracentesis a necesidad.

En el quilotórax se genera una interrupción o difusión del flujo del quilo mediante diferentes mecanismos que varían según su etiología. En el caso presentado, que corresponde a una masa linfática maligna compatible con linfoma folicular tipo II, pueden existir dos mecanismos: el primero por infiltración directa, en el que se produce un incremento en la producción del

flujo linfático llevando a una ruptura o filtración del quilo hacia la cavidad pleural y, dada su localización, también a la cavidad abdominal produciendo quiloperitoneo. El segundo es el generado por efecto de la compresión extrínseca del conducto por masas (Figura 3B).²¹⁻²²

Figura 3

A. Fisiología: circulación de quilotórax. B. Fisiopatología.



Se ha descrito clásicamente que se tiene que sospechar quilotórax en pacientes con derrame pleural de aspecto “lechoso”, como se evidenció en esta paciente. Sin embargo, en un estudio de 38 pacientes con quilotórax, el líquido pleural (LP) se describió como lechoso en el 47 %, sanguinolento en el 26 %, amarillo turbio en el 11%, verde turbio en el 3% y “otro” en el 13%,²³ por lo que se tiene que sospechar en pacientes con efusión pleural recurrente y factores de riesgo para su desarrollo. Además, la presentación macroscópica definida como “lechosa” se puede presentar en otras etiologías como: derrame de colesterol o pseudoquilotórax, empiema, y fuga de lípidos administrados con

nutrición parenteral total;²⁴ estos diferenciales tienen que ser descartados dependiendo de los hallazgos paraclínicos y del contexto clínico de cada paciente.

Se podría creer que el quilotórax siempre ocurre en el hemitórax izquierdo facilitado por su ubicación anatómica; sin embargo, se ha descrito en el hemitórax derecho y con presentación bilateral como forma menos común, tal como se puede observar en la paciente presentada.²⁵ En general se muestra como exudado de predominio linfocítico (80%), aunque también se puede encontrar como trasudado; la alta población de linfocitos T

podría explicar las propiedades bactericidas y la baja tasa de sobreinfección del quilo.^{24,26}

La confirmación diagnóstica está descrita en la literatura como la presencia de quilomicrones en LP detectada por electroforesis de proteínas,²⁷ aunque no es factible realizar este estudio como prueba de primera línea para la detección de quilo, ya que es un paraclínico laborioso y costoso que no se realiza en todas las instituciones prestadoras de salud, por lo que se ha reservado solo para pacientes con alta sospecha clínica y punto de corte de TG menor a 110 mg/dl. La presencia de TG menor a 50 mg/dl excluye el diagnóstico en pacientes con una dieta normal;^{4,24} sin embargo, partiendo de lo anteriormente descrito, nace la pregunta sobre qué método diagnóstico se puede realizar en pacientes con alta sospecha clínica, que se encuentren en esta zona gris (50-110 mg/dl) de conteo de TG en LP. Se han descritos estudios aislados sin alto poder analítico sobre la realización de muestras seriadas de TG en LP, posterior a dieta rica en grasas;²⁸ no obstante, esto no está validado en estudios de alto rigor y no está estandarizado, por lo que podría ser interesante evaluar su eficacia y eficiencia en estudios futuros.

El manejo específicamente en el contexto no traumático, dependerá de la etiología, ya que en la mayoría de los casos el tratamiento definitivo es el manejo de la patología, con una tasa de recurrencia posterior menor del 20%.²⁹ Por esto, los estudios etiológicos tienen que estar dirigidos a la búsqueda activa de lesiones tumorales, teniendo en cuenta que más del 60 % son de etiología neoplásica con el linfoma encabezando la lista y que, a pesar de las extensas investigaciones, cierto porcentaje no despreciable de pacientes se queda sin explicación de su quilotórax.⁴

Como limitante en este caso, identificamos que, si bien se encontró ascitis severa evidenciada en tomografía, se dificultó el procesamiento de TG en el líquido peritoneal por la mala calidad de la muestra, lo que limitó el haber corroborado el diagnóstico de quiloascitis, y con ello haber ofrecido un manejo específico, además del drenaje. Si bien macroscópicamente era de características quillosas, no se descartan tampoco otras probables etiologías de ascitis.

Conclusión

El quilotórax y la ascitis quilosa son individualmente entidades poco frecuentes. Si bien la sospecha clínica principal se basa en encontrar exudado linfocítico, unilateral, de color “lechoso”, este reporte muestra que esta definición puede ser engañosa, por lo que se recomienda la medición de triglicéridos en todas las efusiones pleurales y peritoneales de causa no clara, descartando diferenciales infecciosos descritos. Se debe considerar el análisis de quilomicrones para resultado de TG entre el rango de 50 a 110 mg/dL o la identificación de otros métodos diagnósticos que ayuden a dilucidar la toma de decisiones de pacientes que se encuentren en este rango. En el contexto del quilotórax no traumático, la mayoría son de etiología neoplásica, por lo cual los estudios de extensión iniciales deben ser encaminados a descartar patología oncológica, ya que el tratamiento definitivo en la mayoría de los casos está dirigido al manejo de la enfermedad facilitadora, asociado a procedimientos quirúrgicos dependiendo de la severidad. En la actualidad, es una patología que, dada su baja frecuencia, los estudios desarrollados al día de hoy, en su gran mayoría son de carácter descriptivo; sin embargo, la sospecha clínica, el diagnóstico temprano y el manejo oportuno son indispensables dada la alta mortalidad descrita al no tratarse.

Aspectos éticos

Este manuscrito cumple con todos los aspectos éticos según los lineamientos COPE.

Fuente de financiación

Esta investigación no tuvo ninguna fuente de financiación.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Colaboraciones

Las dos autoras contribuyeron con la concepción del estudio, el análisis de la información y la escritura del manuscrito.

Biografía de autoras

Natalia Córdoba Pulido. Médica Internista, Fellow Infectología. Servicio de Medicina Interna, Clínica del Occidente.

Laura Katherine Rodríguez. Médica general, Médica hospitalización, Servicio de Medicina Interna, Clínica del Occidente.

Referencias

1. Morjaria JB, Aslam I, Johnson B, Greenstone MA, Kastelik JA. Bilateral chylothorax: an unusual complication of cervical rib resection. *Therapeutic Advances In Chronic Disease* [Internet]. 23 de septiembre de 2014;6(1):29-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2040622314552072>
2. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in Lymphangiomyomatosis. *CHEST Journal* [Internet]. 1 de febrero de 2003;123(2):623-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1378/chest.123.2.623>
3. Nair SK, Petko M, Hayward MP. Aetiology and management of chylothorax in adults. *European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery* [Internet]. 19 de junio de 2007;32(2):362-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.04.024>
4. Mahajan A, Sankhyan P, Boonpheng B. Bilateral Chylothorax and Chylous Ascites: A Rare Presentation of an Uncommon Disorder. *Cureus* [Internet]. 22 de marzo de 2021;13(3): e14044. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.14044>
5. Kako S, Joshita S, Matsuo A, Kawaguchi K, Umemura T, Tanaka E. A Case of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Complicated with Bilateral Chylothorax. *Case Reports In Oncological Medicine* [Internet]. 17 de febrero de 2019;2019:1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/8357893>
6. Podder S, Mora M, Patel V, Sivamurthy S. A rare case of bilateral chylothorax: a diagnostic challenge—follicular lymphoma versus primary effusion lymphoma. *BMJ Case Reports* [Internet]. 17 de agosto de 2015;bcr2015211935. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211935>
7. Hori H, Tanaka Y, Nakayama R, Nohgawa M. CD56-positive Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma Complicated by Chylothorax. *Internal Medicine* [Internet]. 30 de agosto de 2021;61(5):729-33. Disponible en: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7783-21>
8. Armas Moredo K, Santos Herrera Y, Olivera Morán OE, García Rodríguez ME, Armas Pérez BA. Quilotórax bilateral y linfoma simultáneo en dos varones: presentación de dos casos. *Archivo Médico de Camagüey* [Internet]. 2014;18(1):110-123. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=211131570012>
9. Jiménez CE. Ascitis quilosa: Presentación de un caso y revisión de la fisiopatología. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2004;19(2):76-84. Disponible en: <https://www.revistacirugia.com>

- org/index.php/cirugia/article/view/1352/1015
10. Wijaya SY, Koesoemoprodjo W. Indonesian female with bilateral chylothorax and mediastinal non-Hodgkin lymphoma: A case report. *International Journal Of Surgery Case Reports* [Internet]. 1 de diciembre de 2022;102:107827. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.107827>
 11. Paul T, Yadav DK, Alhamar M, Dabak V. Primary Pleural Extranodal Marginal Zone Lymphoma Presenting as Bilateral Chylothorax. *Case Reports In Oncology* [Internet]. 30 de julio de 2020;13(2):929-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000508704>.
 12. Pérez R, Peláez R, Rosales P, Holguín V, Campos R. Quilotórax secundario a enfermedad de Hodgkin. *Enfermedades Emergentes*. 2010;12(3):162-166. Disponible en: <http://enfermedadesemergentes.com/articulos/a645/ee-12-3-007.pdf>
 13. Batista JL, Birmann BM, Epstein MM. *Epidemiology of Hematologic Malignancies*. En: Springer eBooks [Internet]; 2016, p. 543-69. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-35153-7_29
 14. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British Journal Of Cancer* [Internet]. 1 de noviembre de 2011;105(11):1684-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.450>
 15. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer Journal For Clinicians* [Internet]. 4 de febrero de 2021;71(3):209-49. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
 16. Cuenta de Alto Costo. Consenso basado en evidencia. Indicadores de gestión del riesgo en pacientes con linfoma No Hodgkin y linfoma Hodgkin en Colombia [En línea]; 2018, p. 1-114. Disponible en: [https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2019/10/indicadores_gestion_](https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2019/10/indicadores_gestion_del_riesgo_adultos_con_Linfoma_no_Hodgkin_y_Linfoma_Hodgkin_Colombia.pdf)
 17. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* [Internet]. 9 de septiembre de 2005;107(1):265-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508>
 18. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* [Internet]. 20 de octubre de 2012;120(24):4795-801. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-440073>
 19. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet* [Internet]. 31 de enero de 2017;390(10091):298-310. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32407-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32407-2)
 20. Macfarlane JR, Holman CW. Chylothorax. *PubMed* [Internet]. 1 de febrero de 1972;105(2):287-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5066693>
 21. Allen CJ, DiPasco PJ, Koshenkov V, Franceschi D. Non-Hodgkin's Lymphoma as a Risk Factor for Persistent Chylothorax After Transhiatal Esophagectomy. *World Journal Of Oncology* [Internet]. 1 de enero de 2012; Disponible en: <https://doi.org/10.4021/wjon523w>
 22. Maranatha D, Bestari B. Problema Diagnostik dan Respons Kemoterapi pada Seorang Penderita Classical Limfoma Hodgkin Tipe Mixed Cellularity dengan Temporary Spontaneous Regression. *Jurnal Respirasi* [Internet]. 22 de abril de 2019;3(1):7. Disponible en: <https://doi.org/10.20473/jr.v3-i.1.2017.7-11>
 23. Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL, Dines DE, Prakash UB, Offord K. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc*. 1980 Nov;55(11):700-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7442324/>

24. Maldonado F, Hawkins FJ, Daniels CE, Doerr CH, Decker PA, Ryu JH. Pleural Fluid Characteristics of Chylothorax. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 30 de enero de 2009;84(2):129-33. Disponible en: <https://doi.org/10.4065/84.2.129>
25. Janjetovic S, Janning M, Daukeva L, Bokemeyer C, Fiedler W. Chylothorax in a Patient with Hodgkin's Lymphoma: A Case Report and Review of the Literature. *Tumori Journal* [Internet]. 1 de mayo de 2013;99(3):e96-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/030089161309900324>
26. Doerr CH, Miller DL, Ryu JH. Chylothorax. *Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine* [Internet]. 1 de enero de 2001;22(06):617-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-2001-18797>
27. Gibbons SM, Ahmed F. Chylothorax diagnosis: can the clinical chemistry laboratory do more? *Annals Of Clinical Biochemistry International Journal Of Laboratory Medicine* [Internet]. 8 de abril de 2014;52(1):173-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0004563214530677>
28. Park JG, Aubry MC, Godfrey JA, Midthun DE. Mediastinal Lymphangioma: Mayo Clinic Experience of 25 Cases. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 1 de septiembre de 2006;81(9):1197-203. Disponible en: <https://doi.org/10.4065/81.9.1197>
29. Schild HH, Strassburg CP, Welz A, Kalff J. Treatment Options in Patients With Chylothorax. *Deutsches Ärzteblatt International* [Internet]. 29 de noviembre de 2013;110(48): 819-26. Disponible en: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0819>