

Il versamento pleurico: aspetti eziologici, diagnostici e clinici

Lina Zuccatosta

-
- INTRODUZIONE
 - ASPETTI CLINICI
 - DIAGNOSTICA PER IMMAGINI
 - LA TORACENTESI E L'ESAME DEL LIQUIDO PLEURICO
 - L'ESAME DEL LIQUIDO PLEURICO
 - Esame chimico-fisico
 - Amilasi
 - pH
 - Glucosio
 - Dosaggio trigliceridi e colesterolo
 - Conta cellulare differenziale
 - Esame citologico
 - Esami microbiologici
 - Esami immunologici e bioenzimatici
 - AGOBIOPSIA PLEURICA E TORACOSCOPIA
-

■ INTRODUZIONE

Il coinvolgimento della pleura può comparire nel corso di molteplici e differenti patologie. Le cause che sottendono un versamento pleurico possono essere intra-toraciche o sistemiche e, se in alcuni casi queste appaiono facilmente individuabili grazie a segni clinici patognomonici, in altri casi l'inquadramento nosografico di un versamento può risultare complesso, dovendosi basare su elementi clinici e reperti laboratoristico-strumentali spesso aspecifici.

L'incidenza della patologia pleurica è tutt'altro che irrilevante. Light riporta circa 1300000 nuovi casi di versamento pleurico per anno negli USA, con netta prevalenza dello scompenso cardiaco congestizio, seguito da pleuropatie infettive e neoplastiche [1]. Nei paesi industrializzati l'incidenza di versamento pleurico è stimata intorno a 320 casi ogni 100000 abitanti. Fattori che influenzano la distribuzione eziologica dei versamenti sono rappresentati dall'area geografica, dalle condizioni socio-ambientali, dell'età della popolazione studiata e dalla possibilità d'identificazione della patologia che sottende il versamento. Ad esempio, nei paesi dove la tubercolosi ha una notevole prevalenza, la pleurite tubercolare rappresenta il 25%-27% di tutti i versamenti pleurici osservati [2, 3].

In uno studio condotto da Marel in una popolazione di 44000 abitanti della Boemia Centrale, la causa principale di versamento è data dallo scompenso cardiaco congestizio (incidenza del 50%), seguito dalla patologia neoplastica (21,8%), dalla patologia infettiva (17%) e dall'embolia polmonare (5,6%), rappresentando le quattro cause suddette oltre il 90% di tutti i versamenti rilevati [4]. Il versamento pleurico prevale nell'età adulta senza sostanziali differenze per quanto concerne la distribuzione in base al sesso. Per alcune patologie si osserva tuttavia una differente incidenza tra maschi e femmine. Ad esempio, circa i due terzi di versamenti pleurici neoplastici colpiscono il sesso femminile (elevata incidenza di pleuropatie associate a neoplasie della mammella e della sfera ginecologica). Risulta invece prevalente nei maschi il versamento in corso di artrite reumatoide, di pancreatite (maggiore incidenza d'alcolismo) ed il mesotelioma maligno (esposizione lavorativa all'asbesto).

In condizioni fisiologiche, il cavo pleurico è uno spazio virtuale in cui il liquido prodotto ha lo scopo di lubrificare le superfici pleuriche, riducendone l'attrito durante gli atti respiratori. La perdita d'equilibrio tra produzione e riassorbimento di liquido attraverso le membrane si traduce in accumulo di fluido nel cavo. Nella Tabella 1 vengono riportati i meccanismi fisiopatologici che determinano la comparsa di un versamento pleurico. Il meccanismo patogenetico che induce l'accumulo di liquido ne condiziona la composizione chimica. La classificazione dei versamenti pleurici in trasudati ed essudati (Tabella 2) si basa appunto sul differente contenuto proteico del liquido. Nei versamenti pleurici trasudatizi, sono cause sistemiche a determinare l'accumulo di fluido (aumento della pressione idrostatica capillare polmonare o sistemica, riduzione della pressione colloidosmotica nel circolo sistemico). Le superfici pleuriche sono integre, con normale permeabilità dei capillari alle proteine e non sono coinvolte nella genesi del versamento. In caso di versamenti essudativi, le superfici pleuriche sono direttamente interessate e responsabili dell'accumulo di fluido, per aumentata permeabilità capillare, con passaggio di soluti e proteine, alterazione del letto vascolare, riduzione o blocco completo del drenaggio linfatico [5, 6].

Tabella 1. Meccanismi patogenetici che possono indurre versamento pleurico

1. Alterata permeabilità delle sierose pleuriche (patologia neoplastica, infiammatoria, embolia polmonare)
2. Riduzione della pressione oncotica intravascolare (ipoalbuminemia, cirrosi epatica)
3. Aumentata permeabilità capillare o distruzione del letto vascolare (traumi, neoplasie, processi infiammatori ed infettivi, infarto polmonare, uremia, pancreatite, danno da farmaci)
4. Aumento della pressione idrostatica nel circolo sistemico o polmonare (scompenso cardiaco congestizio, sindrome della vena cava superiore)
5. Riduzione della pressione nello spazio pleurico (atelettasia polmonare, *trapped lung*)
6. Ridotto drenaggio linfatico, per blocco parziale o completo da rottura del dotto toracico (neoplasie, traumi)
7. Accumulo di liquido nella cavità peritoneale, con passaggio attraverso la rete linfatica ed i pori del diaframma (cirrosi epatica, dialisi peritoneale)

Tabella 2. Classificazione dei versamenti pleurici

Trasudati

Scompenso cardiaco congestizio
 Cirrosi epatica con o senza ascite
 Dialisi peritoneale, sindrome nefrosica, glomerulonefrite
 Ipoalbuminemia

Essudati

Neoplasie: primitive (mesotelioma); secondarie (polmone, mammella, stomaco, etc.); linfomi, leucemie, sarcoma di Kaposi
 Infezioni: tubercolosi, batteri, funghi, virus, parassiti, atipici (micoplasma, clamidia, legionella)
 Patologie del tratto gastroenterico: pancreatiti, m. di Whipple, ascessi addominali, rottura esofagea, chirurgia addominale, trattamento sclerosante endoscopico delle varici
 Connettiviti: artrite reumatoide, LES, *lupus-like syndrome*, Sjogren, linfadenopatia angioimmunoblastica, Churg-Strauss, granulomatosi di Wegener
 Pleurite asbestosica benigna
 Pleuriti indotte da farmaci
 Pleurite uremica
 Sindrome di Meigs
 Pleuriti in corso di malattia cardiovascolare
 Pleuriti post-attiniche
 Sindrome delle unghie gialle
 Chilotorace

Tabella 2. continua**Condizioni in cui il versamento può mostrare indifferentemente caratteristiche di essudato o trasudato**

Embolia polmonare
 Ipotiroidismo
 Trattamento diuretico prolungato
 Pericardite infiammatoria o costrittiva
 Atelettasia
Trapped lung
 Amiloidosi

Situazioni meno frequenti associate a versamento

Trapianto di polmone o fegato
 ARDS
 Embolia grassosa
 Sindrome da iperstimolazione ovarica
 Rottura di gravidanza ectopica, versamento post-partum (immediato o ritardato)
 Rottura di protesi mammaria
 Teratoma benigno
 Iatrogeno: malposizionamento di tubo toracico nel mediastino, posizionamento di catetere venoso centrale, infusione di nutrizione enterale attraverso catetere posizionato in cavo pleurico, aortografia trans lombare

ASPETTI CLINICI

Un attento esame clinico-semeiologico ed un'accurata anamnesi rappresentano, insieme alla radiografia del torace, il primo e fondamentale approccio diagnostico ad un versamento pleurico.

La dispnea ed il dolore toracico sono i sintomi più comuni cui possono associarsi, con frequenza variabile, febbre, tosse e perdita di peso. Le caratteristiche e l'entità della sintomatologia sono strettamente dipendenti dalla natura e dall'entità del versamento.

La dispnea è legata alla quantità del versamento; si manifesta in genere per versamenti superiori ai 500 ml ed è presente nel 50% dei versamenti pleurici neoplastici e nel versamento in corso di scompenso cardiaco congestizio. In caso di versamento massivo, la dispnea è presente anche in condizioni di riposo con decubito obbligato sul lato affetto. Nelle pleuropatie in cui il versamento è minimo, la dispnea può insorgere come conseguenza del dolore o della febbre [7].

Il dolore ha quasi sempre carattere puntorio; si accentua con gli atti del respiro, la tosse e le manovre espiratorie forzate. Comunemente localizzato nel lato affetto, talvolta può essere riferito alla spalla o ai quadranti superiori dell'addome (interessamento del diaframma). È particolarmente intenso e tenebrante in caso di minimo versamento e si attenua progressivamente aumentando la quantità di liquido nel cavo pleurico. Dal momento che il dolore è espressione di una infiammazione o infiltrazione della pleura parietale, ove sono presenti le terminazioni dolorifiche, è raro riscontrare tale sintomo in corso di versamenti trasudatizi [8]. La presenza di un versamento pleurico di entità modesta (meno di un terzo dell'emitorace) associato alla presenza di dolore toracico insorto improvvisamente, deve far sospettare la possibilità di una patologia embolica, dal momento che il dolore toracico acuto è il sintomo ricorrente in circa il 75% dei casi di embolia polmonare [9]. La presenza di tosse con espettorazione purulenta o ematica deve far sospettare la natura parapneumonica del versamento o la possibilità di una ostruzione endobronchiale. I versamenti pleurici trasudatizi sono spesso facilmente identificabili in base al quadro clinico della malattia che li sottende (versamento bilaterale con ortopnea ed edemi degli arti inferiori nello scompenso cardiaco congestizio, stato anasarcatico nella sindrome nefrosica, etc.). Dal punto di vista semeiologico,

un versamento può essere obiettivato quando è superiore ai 300 ml con la presenza di ottusità plessica, riduzione del murmure vescicolare, del fremito vocale tattile e ridotta espansione dell'emittoce affetto (segno di Hoover).

L'esame clinico non può prescindere da una accurata anamnesi, che deve focalizzare l'attenzione sull'attività lavorativa svolta (esposizione all'asbesto), sull'utilizzo cronico di farmaci (pleuropatie indotte da farmaci), sulla presenza di comorbidità (cardiopatie, epatopatie, nefropatie, pregresse neoplasie e trattamento radiante, interventi di rivascularizzazione miocardica).

■ DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

La radiografia del torace costituisce, per la sua facilità d'esecuzione, basso costo ed accuratezza, il primo esame da effettuare nel sospetto di pleuropatia. La presenza di liquido in cavo pleurico diviene visibile alla radiografia standard, sotto forma di obliterazione del seno costo-frenico nella proiezione laterale,

quando la quantità è di circa 200 ml. Quantità di liquido di 500 ml ed oltre appaiono come immagini radio-opache omogenee, con concavità superiore e margine laterale più alto rispetto al mediale (menisco pleurico) (Fig. 1) [10]. La radiografia standard del torace, oltre a confermare la presenza di un versamento, valutarne la distribuzione (omolaterale o bilaterale), l'entità (modesto, 1/3 dell'emittoce; discreto, 2/3; massivo, completo opacamento dell'emittoce, con spostamento controlaterale delle strutture cardiomediastiniche) (Fig. 2), consente anche di rilevare eventuali alterazioni associate, quali lesioni del parenchima polmonare o aumento dell'ombra cardiaca, che possono essere di aiuto nell'orientamento diagnostico. Un versamento pleurico abbondante o massivo deve far sospettare la possibilità in prima istanza di una patologia neoplastica (70% dei casi); condizioni come lo scompenso cardiaco congestizio e la cirrosi epatica possono ma-

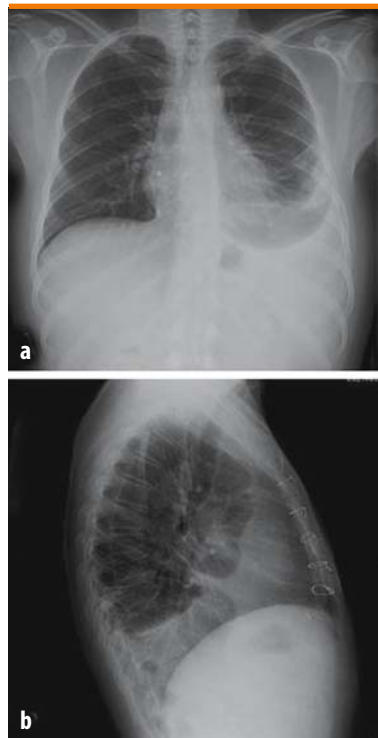


Fig. 1 a, b. Versamento pleurico sinistro in proiezione postero-anteriore (a) e latero-laterale (b). Il versamento appare come immagine radiopaca, omogenea, con concavità superiore e margine laterale più alto rispetto al mediale



Fig. 2. Versamento pleurico massivo a sinistra con spostamento controlaterale delle strutture mediastiniche. L'intero emittoce sinistro appare radiopaco

nifestarsi tuttavia con un versamento massivo bilaterale od anche monolaterale [11]. Quando la radiografia evidenzia la contemporanea presenza di aria e liquido (idropneumotorace), debbono essere ipotizzate le seguenti possibilità: trauma, fistola broncopleurica, infezione sostenuta da microrganismi produttori di gas, ernia diaframmatica, rottura dell'esofago.

La TAC è di ausilio nettamente superiore alla radiografia del torace nello studio dei versamenti pleurici saccati, che appaiono come opacità rotondeggianti, con angolo ottuso rispetto alla parete toracica, prive di broncogramma aereo nel contesto (Fig. 3) [12]. Oltre allo studio morfodiagnostico, la TAC si rivela utile in questi casi come guida per il posizionamento di un drenaggio. Vantaggio notevole è dato dalla possibilità di studiare contemporaneamente anche il parenchima polmonare con l'identificazione di lesioni piccole, non rilevabili alla radiografia standard. La TAC consente di discriminare tra lesioni solide e cistiche, lesioni ascessualizzate del parenchima ed empiema saccato.

Ispezzimenti della pleura superiori a 10 mm, a cornice o irregolari per la presenza di mammelloni, noduli, e segni di coinvolgimento mediastinico (pleura mediastinica ispessita, linfonomegalie) orientano per una pleuropatia maligna (sensibilità per malignità della TAC 72%, specificità 73%) (Fig. 4) [13, 14].

L'utilizzo della ecografia nello studio delle pleuropatie sta suscitando interesse crescente. Vantaggi di questa metodica sono rappresentati dalla maneggevolezza, dall'assenza di radiazioni ionizzanti, dalla possibilità di effettuare l'esame al letto del paziente e dalla disponibilità in tempo reale delle immagini. L'ecografia si dimostra superiore alla radiografia standard nel rilevare versamenti minimi, con una sensibilità del 100% per versamenti di 100 ml [15]; è inoltre in grado di evidenziare sepimentazioni fibrinose e loculazioni. Un ulteriore vantaggio offerto dalla ecografia è rappresentato dalla guida nell'esecuzione di toracentesi ed al posizionamento di drenaggio toracico, specie nei casi di versamento minimo o saccato.

Data la buona sensibilità della TAC nello studio delle pleuropatie, la risonanza magnetica (MRI) può essere di ausilio, ad integrazione delle informazioni fornite dalla TAC, nei casi di difficile interpretazione ed in particolare nell'individuare infiltrazione della parete toracica e del diaframma, del plesso brachiale, dei vasi succlavi e del canale vertebro-midollare e nei tumori del solco superiore [16].

Recentemente l'attenzione è stata rivolta anche all'impiego della tomoscintigrafia ad emissione di positroni marcati con fluorodeossiglucosio (PET-FDG) nella diagnosi differenziale tra versamenti maligni e benigni. Erasmus et al. [17] riportano una accuratezza, sensibilità e specificità rispettivamente del 91%, 88%, 94% della PET-FDG nella diagnosi di metastasi pleuriche nei casi di versamento pleurico associato a carcinoma non a piccole cellule. Gupta et al. [18]

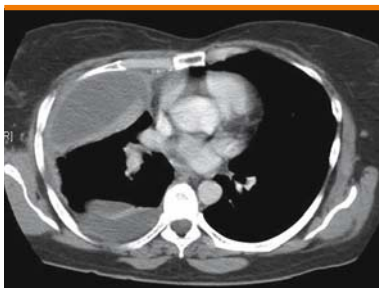


Fig. 3. TAC torace di versamento pleurico saccato a destra



Fig. 4. Ispezzimento pleurico destro diffuso a cornice con ispessimenti noduliformi. Si noti anche l'ispessimento della pleura mediastinica. Si tratta di mesotelioma epiteliale esordito alla clinica con dolore toracico, senza comparsa di versamento

hanno determinato la sensibilità, la specificità e l'accuratezza diagnostica della PET-FDG in 35 pazienti affetti da neoplasia polmonare accertata e versamento pleurico. L'accuratezza diagnostica è stata del 91,4% con due falsi negativi (l'entità del versamento nei due casi era modesta e l'intensità dell'*up-take* troppo debole per essere considerata patologica) ma con un elevato valore predittivo negativo (15 dei 16 pazienti con versamento negativo erano veri negativi). Sulla base di tali risultati, la PET potrebbe avere un ruolo come metodica non-invasiva nel percorso diagnostico-stadiativo del carcinoma polmonare con versamento pleurico, specie nei casi in cui l'esame citologico risulti negativo a fronte di un quadro morforadiologico fortemente sospetto per localizzazione pleurica secondaria.

■ LA TORACENTESI E L'ESAME DEL LIQUIDO PLEURICO

La toracentesi rappresenta, insieme alla radiografia del torace, l'esame di prima istanza per l'inquadramento diagnostico di un versamento pleurico. Non esistono controindicazioni assolute all'esecuzione di una toracentesi; controindicazioni relative sono rappresentate dalla presenza di coagulopatie (diatesi emorragiche per carenza di fattori della coagulazione, terapia anticoagulante) e infezioni della parete toracica (*Herpes zooster*, piodermiti) [19]. Tra le controindicazioni relative viene considerata la ventilazione meccanica, per il rischio elevato di pneumotorace iperteso. Dal momento che tuttavia l'incidenza di versamento pleurico nei pazienti ricoverati in terapia intensiva è di oltre il 60% [20] ed in più del 50% dei casi la toracentesi si rivela utile ai fini dell'inquadramento diagnostico, la procedura può essere effettuata con l'ausilio della guida ecografica anche su pazienti critici e ventilati, con relativa sicurezza [21].

La toracentesi non andrebbe effettuata nei casi di scompenso cardiaco congestizio manifesto, ad eccezione di casi in cui sia presente una delle seguenti condizioni: versamento unilaterale, dolore toracico, febbre, assenza di cardiomegalia. La toracentesi non sarebbe indicata anche nei casi di versamento pleurico insorto dopo chirurgia addominale e nel versamento postpartum, a meno che una evolutività in senso peggiorativo del quadro clinico non lo richieda [22].

■ L'ESAME DEL LIQUIDO PLEURICO

Gli studi laboratoristici sul liquido pleurico comprendono: esame chimico-fisico; determinazione delle amilasi, del pH e del glucosio; conta cellulare differenziale ed esame morfologico delle cellule; esami microbiologici e colturali; esami immunologici ed immunoenzimatici.

Esame chimico-fisico

Il primo elemento fondamentale quando si esegue una toracentesi a scopo diagnostico, è differenziare un trasudato da un essudato. Se le proteine nel siero sono normali, si definisce trasudato un versamento il cui contenuto proteico sia inferiore a 30 g/l ed essudato quando il contenuto sia superiore a 30 g/l. Se la proteinemia è alterata o se il contenuto proteico nel liquido è intorno a 30 g/l, la separazione tra trasudato ed essudato viene effettuata in base ai criteri di Light, elencati nella Tabella 3, che hanno una sensibilità del 100% ma una specificità del 64,5% [23, 24]. Nel caso in cui si verifichi marcata discrepanza tra il quadro clinico ed i criteri di Light applicati (es. versamento classificato come essudato ma con clinica indicativa di scompenso cardiaco), può essere utilizzato il gradiente albumina sierica/albumina nel liquido pleurico (va-

lore nel siero meno valore nel liquido pleurico). Se il gradiente è maggiore di 1,2 g/dl, probabilmente si tratta di un trasudato, se minore di 1,2 g/dl, è verosimile trattarsi di un essudato [6]. Pur rimanendo i criteri di Light il “gold standard”, altri criteri sono stati proposti per la separazione tra trasudati ed essudati, fra i quali il dosaggio del colesterolo nel liquido pleurico ed il rapporto bilirubina nel siero/bilirubina nel liquido pleurico. Hamm et al. hanno dimostrato, esaminando un campione di 62 pazienti affetti da versamento pleurico, una percentuale di errore dell'11%-15% nella classificazione in trasudati ed essudati basandosi sui criteri di Light, mentre utilizzando il dosaggio di colesterolo nel liquido pleurico con *cut-off* di 60 mg/dl, la percentuale di errore classificativo è scesa al 5% [25, 26].

Tabella 3. Criteri proposti per la distinzione tra essudato e trasudato

Criteri di Light

1. Rapporto proteine totali liquido pleurico/proteine totale siero $>0,5$
2. Rapporto LDH liquido pleurico/LDH siero $>0,6$
3. LDH nel liquido pleurico $>2/3$ del valore normale nel siero

Criteri aggiuntivi

1. LDH liquido pleurico $>0,45$ rispetto al limite maggiore del valore normale del LDH nel siero
2. Colesterolo liquido pleurico $>0,45$ mg/dl
3. Proteine liquido pleurico $>2,9$ g/dl
4. Gradiente albumina sierica/albumina liquido pleurico
 - $>1,2$ trasudato
 - $<1,2$ essudato

Le caratteristiche organolettiche del liquido pleurico spesso ne permettono la diagnosi. L'aspetto purulento è indicativo di empiema; l'odore putrido indica la presenza di anaerobi nel cavo; l'aspetto ematico suggerisce la possibilità di una patologia neoplastica o tubercolare. Nella Tabella 4 vengono riportate le caratteristiche macroscopiche del liquido pleurico e le correlazioni con i quadri clinici.

Tabella 4. Aspetto macroscopico del liquido pleurico e possibile significato clinico

Ematico	neoplasie, embolia, infezioni, tubercolosi, pancreatite, traumi
Giallo carico	presenza di chilo, colesterolo o empiema
Marrone	rottura di ascesso amebico nel cavo pleurico
Nero	infezione da aspergillo con coinvolgimento pleurico
Giallo-verde	pleurite reumatoide
Viscoso	mesotelioma pleurico (elevata produzione di acido ialuronico) piorace di antica data
Purulento	empiema
Odore putrido	infezione da anaerobi
Odore ammonio	urinotorace

Amilasi

Un aumento delle amilasi nel liquido pleurico (rapporto amilasi liquido pleurico/amilasi siero >1) si riscontra nelle seguenti condizioni: pancreatite acuta, pseudocisti pancreatica, rot-

tura esofagea, rottura di gravidanza ectopica. La determinazione degli isoenzimi pancreatici appare utile per differenziare i versamenti pleurici causati dalla patologia pancreatica (aumento delle amilasi pancreatiche) da quelli di altra natura (aumento delle amilasi salivari) [27, 28]. È stata recentemente dimostrata una stretta correlazione tra aumento delle amilasi e neoplasie, in particolare adenocarcinomi [29]. Villena et al. [30] in uno studio su 841 pazienti affetti da versamento pleurico, hanno dimostrato che la causa più frequente di aumento delle amilasi è data dalla patologia neoplastica e che esiste inoltre una correlazione tra livelli di amilasi e sopravvivenza. Valori di amilasi superiore a 600 UI/l si sono infatti associati a ridotta sopravvivenza, probabilmente per una maggiore estensione della neoplasia o coinvolgimento della rete linfatica.

pH

In condizioni normali, il valore di pH nel liquido pleurico è 7,60, dal momento che i bicarbonati tendono ad accumularsi nel cavo pleurico. Un valore inferiore a 7,20 deve far sospettare le seguenti condizioni patologiche: versamenti pleurici parapneumonici, empiema, rottura esofagea, pleurite reumatoide, tubercolosi, urinotorace. In presenza di acidosi, il pH arterioso influenza il pH del liquido pleurico che può risultare pertanto basso, anche in assenza delle suddette condizioni. Nell'ambito della patologia neoplastica, numerosi studi hanno dimostrato una correlazione tra basso valore di pH e prognosi peggiore [31, 32]. Heffner ha dimostrato, in una recente meta-analisi, che il valore del pH nel liquido pleurico ha scarso impatto nell'individuare pazienti con sopravvivenza <3 mesi al momento della pleurodesi, mentre potrebbe fornire informazioni utili sul successo della pleurodesi [33].

Glucosio

Un valore di glucosio <60 mg/dl si riscontra nelle seguenti condizioni: empiema, pleurite reumatoide, lupus, tubercolosi, rottura esofagea, neoplasia. La più bassa concentrazione di glucosio è stata osservata nella pleurite reumatoide [34].

Dosaggio trigliceridi e colesterolo

Il dosaggio dei trigliceridi e del colesterolo si rivela utile nei casi in cui il versamento mostri un aspetto lattescente e ne sia ipotizzata la natura chilosa. Il chilotorace è conseguente ad un danno del dotto toracico o dei suoi vasi tributari, con fuoriuscita di chilo nello spazio pleurico; nel 50% dei casi è dovuto a neoplasie (in particolar modo linfomi) e nel 25% dei casi è conseguente ad un trauma (specie in corso di chirurgia). È possibile infine osservare un chilotorace in corso di malattia tubercolare, sarcoidosi ed amiloidosi. Il chilotorace vero deve essere distinto dallo pseudochilotorace, ovvero un versamento di antica data (spesso di natura tubercolare), con aspetto macroscopico simile ma con differente composizione lipidica. Il chilotorace vero ha una concentrazione di trigliceridi >110 mg/dl, concentrazione di colesterolo <200 mg/dl, presenza di chilomicroni ed assenza di cristalli di colesterolo. Per converso, lo pseudochilotorace presenta una concentrazione di trigliceridi <50 mg/dl, concentrazione di colesterolo >200 mg/dl, assenza di chilomicroni e presenza di cristalli di colesterolo (da cui il termine di pleurite colesterolica) [35, 36].

Conta cellulare differenziale

Globuli rossi: in caso di versamento primitivamente ematico, andrebbe sempre effettuata una determinazione emocromocitometrica su liquido. Se il valore appare superiore al 50% rispetto al valore del siero, si può parlare di emotorace. Una conta di 100000 globuli rossi per millimetro cubo suggerisce la possibilità di neoplasia, embolia polmonare, pleurite asbestosica, versamento post intervento cardiocirurgico [37].

Neutrofili: la presenza di neutrofili nel liquido pleurico indica un processo infiammatorio acuto. Se è contemporaneamente presente anche un coinvolgimento del parenchima, le possibili cause sono versamenti parapneumonici ed embolia con infarto polmonare. In assenza di lesioni parenchimali, le cause più probabili sono: pleuriti asbestosiche, pleuriti acute virali, embolia polmonare e tubercolosi [38].

Eosinofili: un versamento si definisce eosinofilo, quando la conta differenziale evidenzia una quota di eosinofili pari o superiore al 10%. Patologie benigne associate a versamento eosinofilo sono: pneumotorace, infarto polmonare, pleuriti asbestosiche, traumi e precedenti toracentesi, interventi di cardiocirurgia, pleuriti indotte da farmaci, infezioni da parassiti e funghi, sindrome di Churg-Strauss. Mentre è estremamente raro il riscontro di eosinofilia in corso di pleurite tubercolare, numerose sono le segnalazioni di versamenti eosinofili in corso di neoplasie [39], contraddicendo quanto si è supposto per molto tempo, ovvero che la presenza di eosinofilia fosse espressione di benignità. Numerosi studi hanno dimostrato che non esistono significative differenze d'incidenza di neoplasia tra versamenti eosinofili e non. Sembra tuttavia che i versamenti neoplastici eosinofili si associno ad una prognosi migliore rispetto a quelli in cui l'eosinofilia è assente [40].

Linfociti: la presenza di linfocitosi indica un processo infiammatorio cronico. Una prevalenza di linfociti superiore al 50%-70%, fa sospettare una neoplasia, mentre una linfocitosi ancora più elevata (85%) si riscontra nei versamenti tubercolari, nei linfomi, nel chilotorace, nella pleurite reumatoide e nella sarcoidosi.

Cellule mesoteliali: la presenza di cellule mesoteliali nel liquido è causata dalla possibilità di esfoliazione delle stesse nel cavo, di conseguenza situazioni caratterizzate da fibrosi delle superfici pleuriche si associano ad assenza di cellule mesoteliali nel liquido. Le cellule mesoteliali sono molto rare nei versamenti pleurici tubercolari ed in quelle condizioni patologiche caratterizzate da abbondante stratificazione di fibrina sulla pleura (versamenti parapneumonici, pleurite reumatoide, neoplasie). È frequente invece il loro riscontro nei versamenti trasudatizi.

Condizioni rare sono rappresentate dalla presenza di basofilia (conta basofili >10%), suggestiva per infiltrazione leucemica della pleura, e di plasmocitosi, indicativa di mieloma multiplo.

Esame citologico

La sensibilità per malignità dell'esame citologico su liquido pleurico varia dal 40% all'87% nelle varie casistiche, con una media del 60% [41]. Valori di bassa sensibilità sono riportati per il mesotelioma, sarcoma e linfomi, mentre l'adenocarcinoma sembra mostrare la sensibilità maggiore [23]. Fattori che influenzano la sensibilità sono: la capacità della neoplasia ad esfoliare nel cavo, il numero di campioni esaminato e l'esperienza del citopatologo. Garcia [42] riporta su 55 casi di versamento pleurico neoplastico una sensibilità del 65% al primo campione, aumentata del 27% al secondo campione, mentre un terzo campione aumenta la resa diagnostica solo del 5%. L'utilizzo dell'immunoistochimica ha ampliato le potenzialità diagnostiche dell'esame citologico. L'antigene epiteliale di membrana (EMA) viene utilizzato per identificare

un versamento pleurico maligno; i marcatori CEA, B 72.3, Leu-M1, calretinina e la citocheratina 5/6 vengono utilizzate per differenziare l'adenocarcinoma dal mesotelioma [43].

Esami microbiologici

La diagnosi di un versamento pleurico di natura infettiva è spesso facile se è presente una storia di febbre e recente comparsa di addensamenti parenchimali o se l'aspetto macroscopico del liquido appare purulento. I campioni di liquido pleurico per la ricerca microbiologica, prelevati sterilmente, includono le colorazioni gram, le colture per aerobi, anaerobi e funghi. La maggior parte delle colture positive evidenziano la presenza di aerobi, mentre solo il 15% dei versamenti infettivi è sostenuto da anaerobi [44]. Gli esami microbiologici sono generalmente raccomandati come parte integrante della routine nello studio di un versamento di natura non determinata [23]. A tal proposito appare però interessante il lavoro di Barnes et al. [45], in cui si dimostra che gli esami microbiologici del liquido pleurico prelevati routinariamente hanno una bassa resa diagnostica. Su 525 pazienti sottoposti a toracentesi, sono stati inviati complessivamente 1320 esami colturali (aerobi, anaerobi, funghi, micobatteri, virus, actinomiceti, legionella, micoplasma), di cui solo 19 (1,4%) hanno dimostrato la crescita di veri patogeni (11 su 469 colture per aerobi, 4 su 335 colture per anaerobi, 4 su 277 colture fungine e 0 su 227 colture per micobatteri). La presenza di versamento loculato è stato l'unico elemento che è apparso avere una correlazione significativa con la positività delle colture. Alla luce di tali risultati, l'autore suggerisce di non effettuare routinariamente esami microbiologici in pazienti con versamento libero ed in assenza di chiari segni che inducano a sospettare una patologia infettiva.

Esami immunologici e bioenzimatici

Negli ultimi anni sta crescendo l'attenzione nei confronti dell'utilizzo delle metodiche biochimiche nello studio dei versamenti pleurici. Particolare interesse ha suscitato la determinazione dell'adenosina-deaminasi (ADA), enzima prodotto dai linfociti, macrofagi e cellule mononucleate, nella diagnosi di pleurite tubercolare. La pleurite tubercolare è conseguente ad una reazione d'ipersensibilità di tipo ritardato e questo giustifica la bassa sensibilità dell'esame colturale del liquido pleurico, inferiore al 10% quando non sia presente coinvolgimento polmonare [46]. L'ADA è coinvolta nel processo di proliferazione e differenziazione dei linfociti, in particolare dei T linfociti, che rilasciano l'enzima quando stimolati dalla presenza di microrganismi intracellulari. Il valore di *cut-off* è riportato tra 47 e 60 U/l e la specificità aumenta quando un valore di ADA > 50 U/l è associato al rapporto linfociti/neutrofili nel liquido pleurico > 0,75 [47]. In una meta-analisi di Goto [48] la sensibilità e specificità della metodica nella identificazione di una pleurite tubercolare sono risultate comprese rispettivamente tra il 47% ed il 100% ed il 50% ed il 100%. A tal proposito Laborin [49] ha sottolineato che l'abilità di un test nell'individuare o escludere una malattia dipende in maniera significativa dalla prevalenza di quella malattia nella popolazione esaminata, oltre che dalla sensibilità e specificità del test stesso. Pertanto, quando viene impiegato l'ADA (test con elevata sensibilità e specificità) nella diagnosi di pleurite tubercolare in paesi industrializzati, ove la prevalenza della patologia tubercolare è bassa, il valore predittivo positivo o la percentuale di veri positivi nell'ambito di tutti i risultati positivi ottenuti è intorno al 15% (ovvero l'85% dei pazienti con test positivo, non hanno la pleurite tubercolare). Haraki et al. [50] hanno confrontato l'utilizzo di sei marcatori biologici nella diagnosi di pleurite tubercolare. Sono stati studiati 55 pazienti di cui 20 con pleurite tuber-

colare e 35 con pleurite non tubercolare utilizzando la determinazione sul liquido pleurico di ADA, interferone (INF) gamma, interleuchina (IL)-12p40, IL8, proteina acida immuno soppressiva (IAP) ed i recettori solubili dell'IL2 (sIL-2Rs). L'INF gamma è risultato il marcatore più sensibile per la diagnosi di pleurite tubercolare, ma l'elevato costo e la non disponibilità della metodica in tutti i laboratori non lo rendono attualmente un esame utilizzabile.

È stata da tempo esaminata la possibilità di un ruolo diagnostico dei marcatori tumorali determinati nel liquido pleurico e sono riportate in letteratura numerose segnalazioni in proposito, con i limiti tuttavia sia di un campione esaminato numericamente piccolo, che di un non definito valore di *cut-off* per ciascun marcatore, in grado di garantire una specificità del 100% [51]. Porcel ha esaminato 416 pazienti (166 con neoplasia pleurica accertata, 77 con probabile neoplasia pleurica e 173 con versamento pleurico benigno), sottoposti a toracentesi con determinazione dell'antigene carcinoembrionario (CEA), dell'antigene carboidrato (15-3), del frammento 19 citocheratina (CYFRA 21-1) e l'antigene 125 (CA-125). I versamenti maligni hanno dimostrato un valore più alto di marcatori tumorali rispetto ai versamenti benigni (specificità del CEA 100%, quando >50 ng/ml). Ciascun singolo marcatore non ha dimostrato accuratezza significativa, ma l'utilizzo congiunto dei quattro marcatori ha raggiunto una sensibilità del 54% ed aumentato del 18% la sensibilità all'esame citologico del liquido pleurico [52].

AGOBIOPSIA PLEURICA E TORACOSCOPIA

Un versamento rimasto senza inquadramento diagnostico nonostante i dati clinico-anamnestici, lo studio per imaging e gli esami del liquido pleurico, costituisce l'indicazione per l'effettuazione di accertamenti biotipici. Si rimanda ai capitoli dedicati per la trattazione dettagliata della metodica agobiopsica e toracoscopica.

BIBLIOGRAFIA

1. Light RW (1990) Approach to the patient. In: Light RW (ed) Pleural diseases. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 75-84
2. Valdes L, Alvarez D, Valle JM et al (1996) The etiology of pleural effusion in an area with high incidence of tuberculosis. Chest 109:158-162
3. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ (1996) Epidemiology of pleural effusion. S Afr Med J 86:186
4. Marel M, Zrustova M, Stastny B, Light RW (1993) The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in Central Bohemia. Chest 104:1486-1489
5. Andrews CO, Gora M (1994) Pleural effusions: pathophysiology and management. Ann Pharmacother 28:894-903
6. Light RW (1997) Diagnostic principles in pleural disease. Eur Respir J 10:476-481
7. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al (2000) Management of malignant pleural effusions. Am J Respir Crit Care Med 162:1987-2001
8. Kennedy L, Sahn SA (1994) Noninvasive evaluation of the patient with a pleural effusion. Chest Surg Clin N Am 4:451-465
9. Light RW (2001) Pleural effusion due to pulmonary emboli. Curr Opin Pulm Med 7:198-201
10. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV et al (1996) Pleural fluid volume estimation. A chest radiograph prediction rule. Acad Radiol 3:103-109
11. Weiss JM, Spodick DH (1984) Laterality of pleural effusion in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 53:951
12. Fraser RG, Parè JAP, Freser RS et al (1988). In: Diagnosis of diseases of the chest. Volume IV, 3° ed. WB Saunders Company, Philadelphia
13. McCloud TC (1988) CT and MR in pleural disease. Clin Chest Med 19:261-278
14. Traill ZC, Davies RJO, Gleeson FV (2001) Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusion. Clin Radiol 56:193-196
15. Kohan JM, Poe RH, Israel RH et al (1992) Value of chest ultrasonography in determining the nature of pleural effusion. Analysis of 320 cases. AJR Am J Roentgenol 159:29-33

16. Hierholzer J, Luo L, Bittner RC et al (2000) MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest* 118:604-609
17. Erasmus JJ, McAdams HP, Rosso SE et al (2000) FDG-PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 175:245-249
18. Gupta N, Rogers JS, Graeber GM et al (2002) Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 122:1918-1924
19. Sahn SA (1988) State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 138:184-234
20. Mattison LE, Coppage L, Alderman DF et al (1997) Pleural effusions in the medical ICU: prevalence, causes and clinical implications. *Chest* 111:1018-1023
21. Mayo PH, Goltz HR, Trafeshi M et al (2004) Safety of ultrasound-guided thoracentesis in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 125:1059-1062
22. Bartter T, Santarelli R, Akes SM et al (1995) The evaluation of pleural effusion. *Chest* 107:592
23. Maskell NA, Butland RJ (2003) BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 58:ii8
24. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC (1972) Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 77:507-513
25. Hamm H, Brohan U, Missmahl HP (1987) Cholesterol in pleural effusions. A diagnostic aid. *Chest* 92:269-302
26. Heffner JE, Sahn SA, Brown LK (2002) Multilevel likelihood ratios for identifying exudative pleural effusions. *Chest* 121:1916-1920
27. Sherr HP, Light RW, Merson MH et al. (1972) Origin of pleural fluid amylase in esophageal rupture. *Ann Intern Med* 76:985-986
28. Kramer M (1989) High amylase levels in neoplasm-related pleural effusion. *Ann Intern Med* 110:567-569
29. Foresti V, Villa A, Zubani R (1994) Amylase concentrations in pleural effusion. *Chest* 105:1625-1626
30. Villena V, Perez V, Pozo F et al (2002) Amylase level in pleural effusion. *Chest* 121:470-474
31. Rodriguez P, Lopez M (1989) Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 139:663-667
32. Sahn SA, Good J TJ (1988) Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 108:345-349
33. Heffner JE, Heffner JN, Brown LK (2003) Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions. *Chest* 123:1887-1894
34. Light RW, Ball WCJ (1973) Glucose and amylase in pleural effusion. *JAMA* 225:257-259
35. Hillerdal G (1997) Chylothorax and pseudochylothorax. *Eur Respir J*; 10:1150-1156
36. Hillerdal G (1985) Chyliform (cholesterol) pleural effusion. 88:426-428
37. Light RW, Erozan YS, Ball WCJ (1973) Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 132:854-860
38. Light RW (1995) *Pleural diseases*, 3rd ed. William and Wilkins, Baltimore
39. Martinez-Garcia MA, Cases-Viedma E, Corsero-Rodriguez PJ et al (2000) Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 15:1666-1669
40. Rubins JB, Rubins HB (1996) Aetiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusion. A prospective study. *Chest* 110:1271-1274
41. Loddenkemper R, Grosser H, Serke M (1983) Prospective evaluation of biopsy methods in the diagnosis of malignant pleural effusions: intrapatient comparison between pleural fluid cytology, fine needle biopsy and thoracoscopy. *Am Rev Respir Dis* 127[Suppl 4]:114
42. Garcia L (1994) The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol* 7:665-668
43. Dejmek A, Hjerpe A (2000) Reactivity of six antibodies in effusions of mesothelioma, adenocarcinoma and mesotheliosis: stepwise logistic regression analysis. *Cytopatol* 11:8-17
44. Alfagame I, Munoz F, Pena N et al (1993) Empyema of the thorax in adult. Etiology, microbiologic findings and management. *Chest* 103:839-843
45. Barnes TW, Olson EJ, Morgenthaler TI et al (2005) Low yield of microbiologic studies on pleural fluid specimens. *Chest* 127:916-921
46. Frank W (2002) Tuberculous pleural effusion. *Eur Respir Mon* 22:219-233
47. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I et al (1996) Combined use of pleural adenosine-deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio: increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 109:414-419
48. Goto M, Noguchi Y (2003) Diagnostic value of adenosine-deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. *Ann Clin Biochem* 40:374-381

49. Laborin RL (2005) Adenosine-deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Editorial. Chest 127:417-418
50. Haraki H, Aoe K, Eda R et al (2004) Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis. Chest 125:987-989
51. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J et al (2003) Diagnostic value of CA 549 in pleural fluid: comparison with CEA, CA 15-3 and CA 72-4. Lung Cancer 40:289-294
52. Porcel JM, Vives M, Esquerda A et al (2004) Use of panel of tumor markers in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. Chest 126:1757-1763