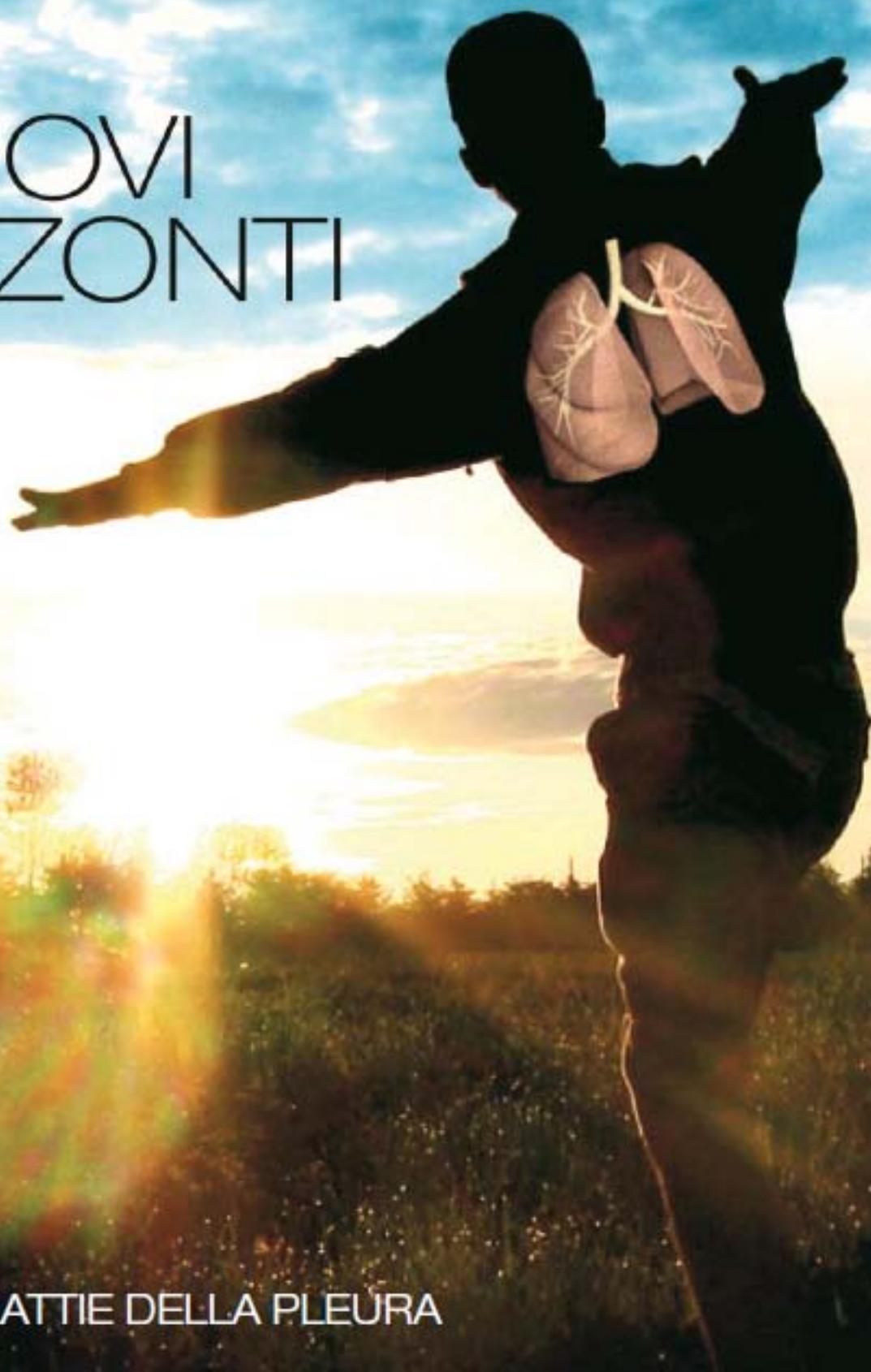


NUOVI ORIZZONTI



9

LE MALATTIE DELLA PLEURA

a cura di Angelo Gianni Casalini, Gianfranco Tassi



AIPQ
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGII
OSPEDALIERI

LE MALATTIE DELLA PLEURA

a cura di Angelo Gianni Casalini (U.O. di Pneumologia e Endoscopia Toracica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma), Gianfranco Tassi (U.O. di Pneumologia, Spedali Civili, Brescia)

con la collaborazione di Giancarlo Bosio (Cremona), Loris Ceron (Mestre, VE), Vito Lamorgese (Putignano, BA), Gian Pietro Marchetti (Brescia), Claudio Micheletto (Bussolengo, VR), Luigi Negri (Lodi), Vittore Pagan (Mestre, VE), Carlo Pomari (Negrar, VR), Giovanni Trucco (Imperia), Lina Zuccatosta (Ancona)

1. Diagnostica delle pleuropatie <i>Vito Lamorgese, Luigi Negri</i>	pag. 5
2. Il versamento pleurico benigno e il versamento tubercolare <i>Lina Zuccatosta, Carlo Pomari</i>	» 39
3. Versamento parapneumonico ed empiema pleurico <i>Gian Pietro Marchetti, Claudio Micheletto</i>	» 57
4. Patologia pleurica maligna metastatica <i>Giancarlo Bosio</i>	» 69
5. Mesotelioma pleurico maligno <i>Loris Ceron, Vittore Pagan</i>	» 79
6. Pneumotorace <i>Giovanni Trucco</i>	» 95

DIAGNOSTICA DELLE PLEUROPATIE

Vito Lamorgese, Luigi Negri*

U.O.C. di Pneumologia, ASL BA, Putignano (BA); U.O.C. di Pneumologia, Azienda Ospedaliera, Provincia di Lodi*

Le pleuropatie sono espressione di tutte quelle affezioni patologiche che interessano la pleura intesa come l'insieme dei foglietti parietale e viscerale e dello spazio virtuale da essi delimitato.

Fisiopatologia

La pleura è costituita da una sottile membrana sierosa, distinta in viscerale e parietale, che separa i polmoni dalla parete toracica, dal mediastino e dal diaframma.

In condizioni normali la cavità pleurica è uno spazio pressoché virtuale dello spessore di circa 10-20 micron, compreso tra i due foglietti, occupato da pochi millilitri di liquido (0,1- 0,2 ml per kg. di peso corporeo) che ha lo scopo di permettere gli atti ventilatori senza che si crei attrito fra le due membrane. Normalmente il liquido è chiaro, incolore con una concentrazione proteica inferiore ad 1.5 gr/dl mentre le proteine ad alto peso molecolare come la lattato-deidrogenasi (LDH) sono presenti ad una concentrazione inferiore alla metà di quella plasmatica (con caratteristiche simili al liquido interstiziale). La cellularità con un numero di cellule di circa 1500/ml è rappresentata prevalentemente da monociti, da un piccolo numero di linfociti, macrofagi, poche cellule mesoteliali e rari polimorfonucleati.

I foglietti pleurici si presentano alla micro-

scopia ottica caratterizzati da un singolo strato di cellule mesoteliali e da uno strato di connettivo sottostante ricco di fibre collagene ed elastina dove decorrono vasi, nervi e linfatici.

Il liquido pleurico viene continuamente formato e riassorbito per ultrafiltrazione del plasma in base ad un gradiente pressorio risultante dalla combinazione delle pressioni idrostatica, colloidale-osmotica e tissutale cui si associa l'effetto del drenaggio linfatico che a sua volta subisce una sorta di attività peristaltica secondaria alla attività muscolare della gabbia toracica. Inoltre è da considerare un meccanismo di aspirazione relativo alla presenza di una pressione negativa endopleurica e un gradiente idrostatico variabile in clino-ortostatismo.

A motivo di tutte queste variabili, difficilmente valutabili nella loro complessità, risulta estremamente difficoltoso costruire un modello matematico in grado di analizzare gli scambi che avvengono nello spazio pleurico.

Liquido trasuda attraverso la pleura parietale perfusa dalla circolazione sistemica mentre la pleura viscerale, irrorata sia dalle arterie bronchiali che dalla circolazione polmonare a minore pressione di perfusione, presenta caratteristiche favorevoli al riassorbimento. Studi più recenti sulla dinamica dei fluidi hanno tuttavia dimostrato che il drenaggio

viene assicurato anche dai capillari e dai vasi linfatici della pleura parietale che scaricano nelle vene polmonari. Infatti tra le cellule mesoteliali della pleura parietale e diaframmatica vi sono delle aperture, dette “stomi”, che comunicano con i linfatici situati nel tessuto connettivo posto sotto il mesotelio. Questa costituisce la via principale responsabile del drenaggio linfatico dello spazio pleurico e della rimozione di liquido, proteine ed altre sostanze che si accumulano nella cavità in condizioni patologiche, con lo scopo di prevenire la comparsa di un versamento.

Al contrario il passaggio di liquidi dall’addome alle regioni sovradiaframmatiche può avvenire a seguito di alterazioni della permeabilità delle sierose ed attraverso soluzioni di continuo del diaframma: alcune fisiologiche quali i forami diaframmatici, altre secondarie a veri e propri difetti della parete muscolare che possono spiegare la formazione dei versamenti pleurici in corso di ascite, sindrome di Meigs e dialisi peritoneale. Tali difetti congeniti od acquisiti costituiscono la sede di passaggio di cellule ed aria in alcuni casi di endometriosi pleurica e di pneumotorace catameniale.

In condizioni fisiologiche tuttavia la capacità di riassorbimento supera la capacità trasudatizia permettendo così allo spazio pleurico di contenere solo pochi ml. di liquido.

Diverse condizioni patologiche a carico dei foglietti pleurici determinano la formazione o di una raccolta trasudatizia o di una vera e propria reazione pleuritica, intendendosi con tale termine ogni stato flogistico della sierosa pleurica sia di natura asettica (da agenti chimici, tossici, traumatici, neoplastici) o di natura settica (da agenti infettivi).

A seconda che tale stato flogistico si accompagni o meno alla formazione di un essudato liquido si distinguono le pleuriti “secche” e le pleuriti “essudative”, queste caratterizzate dalla formazione di versamento pleurico. Negli stati infiammatori varia l’intensità della permeabilità capillare che oltre a determi-

nare l’essudazione provoca quelle variazioni della pressione oncotica che favoriscono l’ulteriore formazione del liquido pleurico.

Gli aspetti clinici e semeiologici della patologia pleurica non rientrano negli scopi del presente capitolo.

Patogenesi e incidenza

In base a quanto riportato risulta evidente che la presenza di un versamento pleurico può essere sempre ricondotta a due possibilità:

- 1) aumentata produzione;
- 2) ridotto riassorbimento.

Vari meccanismi fisiopatologici, riportati nelle Tabelle I e II, sono responsabili dell’accumulo di un volume patologico di liquido nel cavo e riconducibili ai seguenti meccanismi patogenetici: aumento della pressione idrostatica nei capillari pleurici (insufficienza cardiaca), riduzione della pressione oncotica (ipoalbuminemia), incremento della negatività della pressione endopleurica per un difetto dell’espansibilità polmonare (esiti fibrotici, atelettasia, fibrotorace), aumento della permeabilità della superficie pleurica (fattori flogistico-infettivi), riduzione del drenaggio linfatico (neoplasie, fibrosi), alte-

Tabella I. *Meccanismi patogenetici.*

Trasudato	<i>Pressione idrostatica</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza cardiaca • Pericardite costrittiva
	<i>Pressione oncotica</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome nefrosica • Cirrosi epatica • Ipoalbuminemia
	<i>Pressione negativa intrapleurica</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Atelettasia • Polmone incarcerato
	<i>Passaggio transdiaframmatico</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Ascite • Dialisi peritoneale • Uropatia ostruttiva

Tabella II. *Meccanismi patogenetici.*

Essudato	<i>Permeabilità della sierosa</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Tumori • Infezioni • Collagenopatie
	<i>Drenaggio linfatico</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Tumori • Fibrosi • Linfangioleiomiomatosi (LAM)
	<i>Passaggio transdiaframmatico</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Ascesso subfrenico • Pancreatite • Carcinomatosi peritoneale • Sindrome di Meigs'

razioni dell'integrità della barriera transdiaframmatica (ascite, dialisi peritoneale, etc.). Di fronte ad un paziente con versamento pleurico il primo quesito diagnostico è finalizzato all'identificazione della natura trasudatizia o essudatizia del liquido pleurico.

Tale distinzione riveste notevole importanza perché in caso di trasudato lo spettro delle ipotesi diagnostiche si restringe a poche condizioni patologiche riconducibili in genere a cause non primitivamente polmonari, la più comune è l'insufficienza cardiaca, che risultano pertanto più facilmente identificabili.

Invece in caso di riscontro di un essudato si dovranno ricercare tutte quelle numerose condizioni, infiammatorie, neoplastiche, infettive, meccaniche, etc., in grado di determinare, secondo vari meccanismi, alterazioni della permeabilità delle sierose.

La condizione patologica primitiva responsabile della formazione di un versamento può avere la sua sede di origine a livello intratoracico oppure l'interessamento pleurico può costituire una complicanza o una manifestazione di esordio o di accompagnamento di malattie extrapolmonari come accade nell'insufficienza renale, nella cirrosi epatica, o in corso di malattie sistemiche quali le vasculiti, l'artrite reumatoide, il LES. Una reazione essudativa pleurica può essere causata anche dai farmaci.

Tabella III. *Incidenza annuale dei versamenti pleurici in USA (x 1000).*

Insufficienza Cardiaca	500
Polmoniti	300
Neoplasie	200
Polmone	
Mammella	
Linfoma	
Altri	
Embolia polmonare	150
Malattie virali	100
Cirrosi con ascite	50
Malattie gastrointestinali	25
Malattie del collagene	6
Tubercolosi	2,5
Asbestosi	2
Mesotelioma	1,5

La Tabella III riporta le cause più comuni responsabili della formazione di un versamento pleurico e la loro incidenza in USA; schematicamente serve ad orientare il clinico nella ricerca delle condizioni più frequenti che devono essere inizialmente ricercate o escluse.

Diagnostica per immagini

Semeiotica radiologica delle pleuropatie

Il polmone è un organo parenchimale che per le sue caratteristiche strutturali e per disposizione anatomica si presta facilmente ad essere indagato radiologicamente. Le sierose pleuriche invece, il loro spessore congiunto è di circa 0,2 mm., non sono riconoscibili al radiogramma standard del torace. Anche ispessimenti uniformi della pleura diaframmatica e mediastinica non appaiono distinguibili perchè la loro densità è simile a quella del mediastino e del diaframma ad essa contigui. Al contrario un ispessimento localizzato dello spessore anche di pochi mm. (placche pleuriche asbestosiche, fibrosi pleuriche post-flogistiche) può essere più

agevolmente riconosciuto quando altera la normale continuità del profilo fasciale endotoracico.

Ispessimenti pleurici anche di minima entità possono invece rendersi visibili incrementando il contrasto tra i due mezzi adiacenti come è facilmente verificabile introducendo aria nel cavo pleurico (Fig. 1).

La radiografia standard del torace in duplice proiezione costituisce il primo esame diagnostico che va effettuato quando i rilievi clinici e semeiologici portano a formulare il sospetto di una patologia pleurica. Già una prima distinzione dei versamenti in base alle dimensioni della raccolta può orientare il clinico sulla diagnosi. Versamenti definiti larghi, quando occupano i 2/3 dell'emittoace, o massivi quando opacizzano l'intero emittoace, possono essere ascritti ad un ristretto numero di patologie riferibili prevalentemente a neoplasie o ad infezioni sia aspecifiche che da micobatteri¹. La diagnostica per immagini può essere completata con tomografia computerizzata del torace che definisce meglio l'orientamento spaziale del versamento, la sua configurazione, libero o saccato, fornisce dati sulle caratteristiche densitometriche del liquido, sullo spessore dei foglietti pleurici, ma soprattutto può identificare la causa eziopatogenetica quando è presente una anomalia polmonare (un processo espansivo, una atelettasia, una polmonite) o mediastinica non sempre facilmente individuabili al radiogramma standard del torace perché mascherate dal versamento. Inoltre l'esame può essere esteso ad altri organi od apparati sia nell'ambito di una stadiazione di una patologia già accertata o per la ricerca di altre condizioni patologiche extrapolmonari indicate da una storia clinica o da rilievi semeiologici riferibili ad una patologia d'organo.

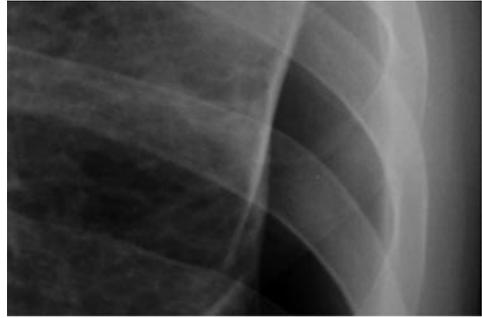


Figura 1. Giovane paziente giunto al ricovero per dolore puntorio toracico persistente; il pneumotorace indotto a fini toracoscopici ha permesso di evidenziare nel radiogramma toracico la presenza di un minimo ispessimento della pleura viscerale (pleurite fibrinosa) non documentabile in condizioni standard.

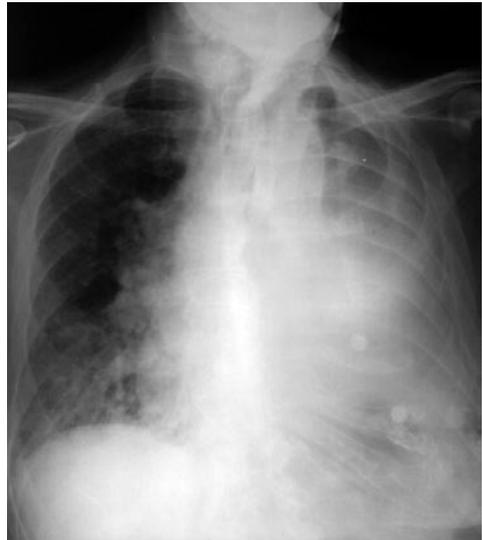


Figura 2. Versamento pleurico sn. sub-massivo in pio-pneumotorace da fistola bronco-pleurica. Addensamento parenchimale basale dx. La presenza di cospicuo versamento e l'esecuzione in decubito semi-assiso non consentono una chiara visione del parenchima sottostante.



Figura 3. Dopo toracentesi evacuativa e posizionamento di drenaggio pleurico appare evidente a sn. la presenza di pneumotorace e di una spessa cotenna pleurica parietale responsabile della spiccata retrazione dell'emitorace e della sua omogenea ipodafania. Il polmone è collassato in maniera anomala in regione mediastinica.



Figura 5. Presenza di multiple tumefazioni pleuriche parietali di aspetto "mammellonato" con angolo di inserzione alla parete ottuso, densità omogenea ed in genere prive di deposizioni calcifiche descrivono e caratterizzano il mesotelioma pleurico.



Figura 4. Particolare della fig. precedente. È ben visibile l'ispessimento della pleura parietale distribuito in maniera relativamente omogenea, margine netto (calcareo) e densità elevata (simile a quella costale) a formare una "cotenna pleurica".

A differenza di quanto avviene in radiologia convenzionale la TAC ad alta risoluzione permette di identificare la pleura come una linea di circa 2 mm di spessore, di densità simile ai tessuti molli. Questa linea rappresenta l'effetto sommazione tra pleura viscerale, liquido pleurico, pleura parietale, fascia endotoracica e muscolo intercostale interno e talora grasso extrapleurico. Essa appare talora ben visibile tra il polmone e la parete toracica, negli spazi intercostali tra i margini interni delle coste (Fig. 6).

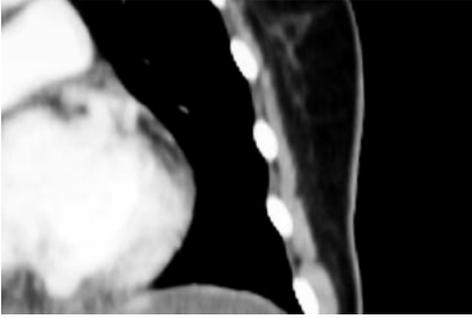


Figura 6. La ricostruzione sagittale in TAC ad alta risoluzione consente di evidenziare nettamente tra gli spazi intercostali una sottile banderella tesa tra gli archi costali presi in sezione, corrispondente alla sommazione di più piani costituiti da pleura viscerale, liquido pleurico, pleura parietale, fascia endotoracica, muscolo intercostale interno e grasso extrapleurico.

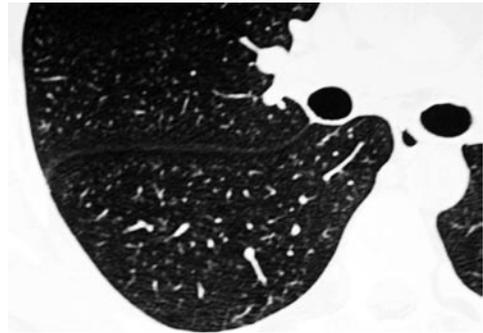
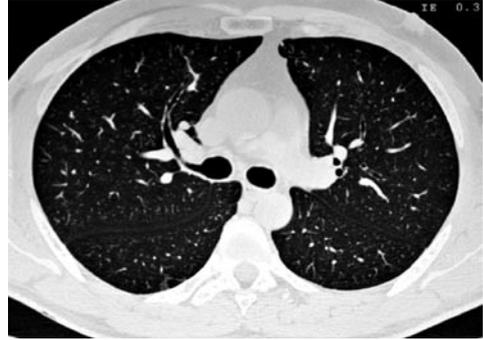


Figure 7, 8. Le immagini eseguite in TAC ad alta risoluzione evidenziano la pala superiore della grande scissura bilateralmente come una banda nastriforme in cui si perde il normale disegno stromale del parenchima producendo un effetto quasi di rifrangenza. Talora può assumere aspetto a binario per un artefatto dovuto alla pulsazione cardiaca.

Le scissure, nell'individuo sano, appaiono invece ben visualizzabili anche in radiografia standard quando il fascio di radiazioni è tangente alla loro superficie, pertanto la grande scissura è difficilmente riscontrabile per tutta la sua estensione anche in proiezione latero-laterale, mentre la piccola scissura è spesso riconoscibile anche in proiezione frontale.

La TAC convenzionale è sempre in grado di individuare le scissure interlobari evidenziandole o come bande lucenti o come linee o bande dense. L'aspetto è legato allo spessore della sezione ed al piano della scissura rispetto all'incidenza radiogena.

La TAC ad alta risoluzione può descrivere le scissure o come linea singola o più raramente come una banda opaca con le stesse modalità della TAC convenzionale, inoltre può evidenziarle come due linee parallele (Figg. 7, 8). Quest'ultimo aspetto è il risultato di un artefatto legato al movimento cardiaco.

La cosiddetta pleurite secca è una diagnosi più clinica che radiologica, l'unico segno radiologico è quello di una ridotta mobilità dell'emidiaframma interessato.

Quando il liquido tende a raccogliersi per gravità nelle parti declivi determina la compressione e lo spostamento del polmone che per le sue caratteristiche elastiche e per l'ancoraggio a livello del peduncolo ilare fa assumere alla raccolta un aspetto curvilineo (Figg. 9, 10).



Figure 9, 10. *La disposizione del liquido libero nella cavità pleurica è controllata sostanzialmente da due forze: la gravità e la retrazione elastica polmonare. Il versamento, di entità moderata, tipicamente occupa il seno costo-frenico che perde la propria conformazione ad angolo acuto sostituito da una opacità omogenea a concavità rivolta verso l'alto. Analogo aspetto presenta lo sfondato posteriore omolaterale.*

I versamenti di modesta entità in assenza di esiti fibro-aderenziali, possono raccogliersi tra la base del polmone ed il diaframma e sfuggire al riscontro radiologico fino a quando il loro volume non superi i 250 ml.. In questo caso l'unico segno radiologico indiretto, quando interessi l'emitorace sn., è l'incremento dello spessore del "nastro ipodiafano" comprendente l'emidiaframma e la parete gastrica (Fig. 11). L'incremento del versamento è segnalato dalla comparsa nel radiogramma toracico eseguito in proiezione frontale da un menisco più o meno esteso nel seno costo-frenico interessato. La proiezione laterale spesso è in grado di evidenziare una più cospicua obliterazione dello sfondato ed un appianamento e sopraelevazione dell'emidiaframma corrispondente (Fig. 12). Quando l'obliterazione del seno costo-frenico è minimo e la diagnosi differenziale si pone tra versamento liquido piuttosto che ispessimento o fibrosi pleurica l'ecografia toracica costituisce l'esame di elezione (Fig. 13). In radioscopia il margine superiore di un versamento si abbassa durante l'inspirazione assieme al diaframma, mentre se si tratta di un ispessimento pleurico la lesione durante le manovre respiratorie mantiene la sua conformazione anche in fase di profonda inspirazione.

Il progressivo incremento del versamento pleurico può portare all'opacamento di un intero emitorace (Fig. 14): in questi casi la diagnosi differenziale deve sempre porsi con la presenza o meno di una componente atlettasica.



Figure 11, 12. *L'effetto gravitazionale favorisce il ristagno di liquido nelle zone declivi del torace, quando questo è di minima entità può raccogliersi tra la superficie inferiore del lobo Inferiore ed il diaframma. Il polmone "galleggia" su uno strato liquido talora senza produrre alterazioni evidenti del seno costo-frenico in proiezione postero-anteriore. In genere quando il versamento supera il volume di 200 ml. si assiste ad un pseudo-innalzamento dell'emidiaframma corrispondente, più evidente in proiezione laterale che spesso mostra un appiattimento ed una iniziale obliterazione dello sfondato.*

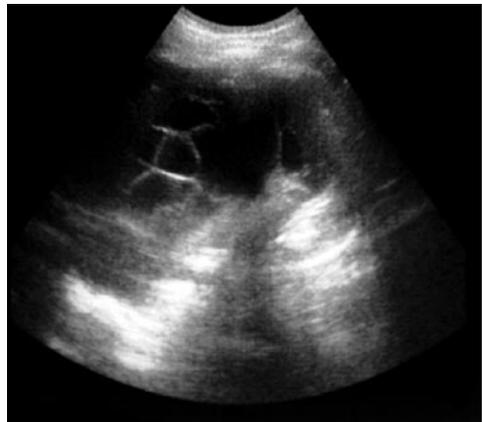


Figura 13. *L'ecografia toracica è l'indagine d'elezione nell'individuare piccoli versamenti e nella diagnosi differenziale tra versamento libero e raccolta organizzata in pluriconcamerazioni. L'immagine evidenzia una raccolta liquida in parte sepolimentata da setti fibrinosi.*

Il versamento massivo

Il riscontro di versamento massivo non è sempre accompagnato da una condizione di gravità clinica. Il liquido pleurico può raggiungere talvolta il volume dell'intero emitorace (emitorace bianco) dislocando il mediastino ed influenzando sull'emodinamica dei grossi vasi mediastinici, talora interessando con fenomeni compressivi il nervo frenico ed il laringeo (Figg. 14-17).

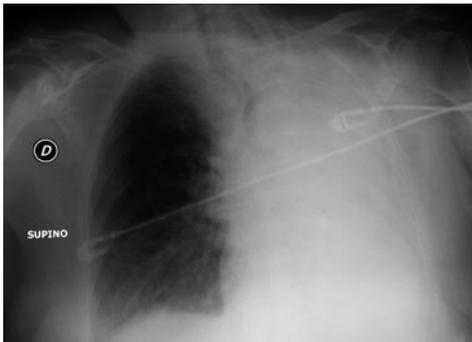


Figure 14, 15. L'emitorace bianco deve sempre porre l'interrogativo se l'ipodiemia sia causata da un incremento di massa solida o liquida piuttosto che da una riduzione dello spazio aereo. Nel primo caso (Fig. 14) è presente un versamento sub-massivo a delimitazione scissurale con dislocazione del mediastino, sono ben documentabili sia la dislocazione del I e II arco cardiaco ds, sia del nastro aereo tracheale. La Figura 15 descrive invece un quadro di atelettasia dell'intero polmone sn. In questo caso sia il mediastino che la trachea appaiono retratti verso il polmone atelettasico.

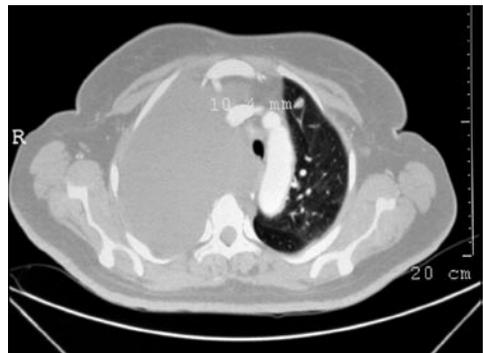
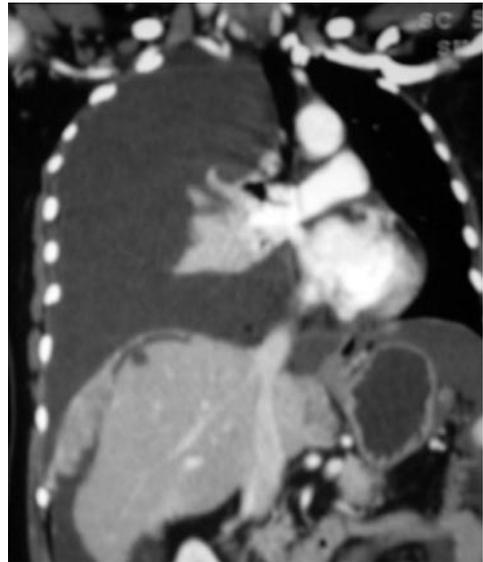


Figure 16, 17. Immagine TAC di versamento pleurico massivo dx. con dislocazione del mediastino.

A differenza della radiografia tradizionale i versamenti pleurici in TAC sono caratterizzati da valori di attenuazione (densitometrici) compresi tra quelli dell'acqua (0 UH) e quelli delle parti molli (approssimativamente 100 UH), pertanto, quando la quantità di liquido sia sufficientemente estesa, si possono facilmente distinguere dai tessuti circostanti (masse pleuriche od ispessimenti pleurici) ed è talora possibile esprimere un giudizio circa la densità del liquido.

La cortico-pleurite apicale. È ancora oggi oggetto di dibattito se l'immagine radiologica di semplice ispessimento del domo pleurico rappresenti un esito di processi infettivi che abbiano interessato l'apice polmonare (spesso correlati a patologia tubercolare), o piuttosto espressione di irregolarità anatomica "ad anfratti" della pleura parietale che in sede apicale è sottoposta per effetto gravitazionale ad un incremento della fisiologica pressione negativa. (Figg.18-20).



Figura 18. È spesso oggetto di riscontro occasionale l'ispessimento del domo pleurico associato o meno ad alterazioni parenchimali dell'apice.

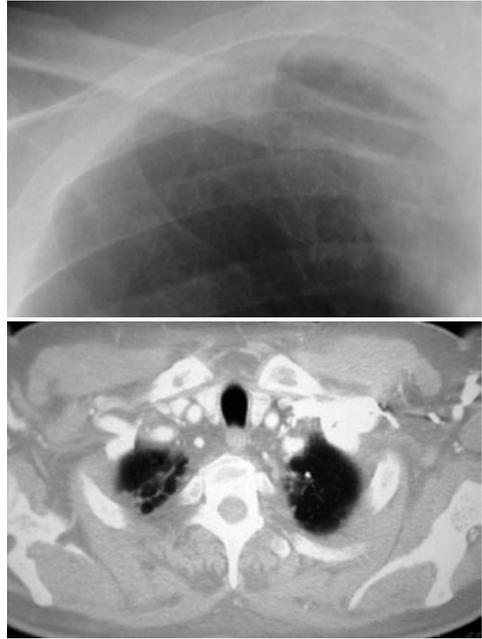


Figure 19, 20. Il particolare dell'immagine precedente e la relativa scansione TAC dimostrano in questo caso la correlazione dell'ispessimento pleurico associato ad aspetti fibro-involutivi di natura post-flogistica.

La pleura e le scissure nello scompenso cardiaco

Una delle forme più comuni di versamento pleurico è quella associata ad incremento della pressione idrostatica nel circolo venoso polmonare secondaria ad insufficienza cardiaca sinistra. Nell'insufficienza cardiaca congestizia il versamento, di natura trasudatizia, è bilaterale in circa il 90% dei casi (Figg. 21-25). In genere l'evidenza clinica e radiografica di cardiomegalia associata o meno ai segni di ipertensione venosa polmonare, redistribuzione agli apici del circolo polmonare, ispessimento del tessuto interstiziale perivascolo-bronchiale (cuffie peribronchiali) o dei setti interlobulari (strie di Kerley), rende la diagnosi attuabile nella maggior parte dei casi.

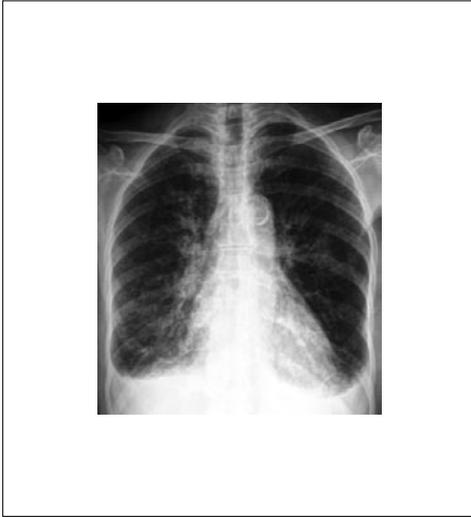


Figura 21. Quadro di frequente osservazione di versamento pleurico bilaterale, simmetrico di origine cardiogena. È evidente una discreta cardiomegalia soprattutto a carico del III arco cardiaco Sn. con iniziale interessamento interstiziale. L'aumento delle resistenze post-capillari porta alla distensione delle arterie e delle vene dei campi superiori, associata a riduzione di calibro nei campi inferiori. Questa "redistribuzione del flusso" in senso base – apice è dovuta alla formazione di manicotti di edema interstiziale perivascolo-bronchiale che, prevalenti alle basi per un meccanismo idrostatico, ostacolano la perfusione.



Figure 22, 23. Aderenze pleuriche da progressi esiti flogistici possono non consentire la distribuzione declive e libera del liquido pleurico in cavità confinandolo invece entro spazi saccati. In questo caso oltre alla saccatura pleurica in regione ascellare Dx. è evidente l'interessamento intrascissurale.

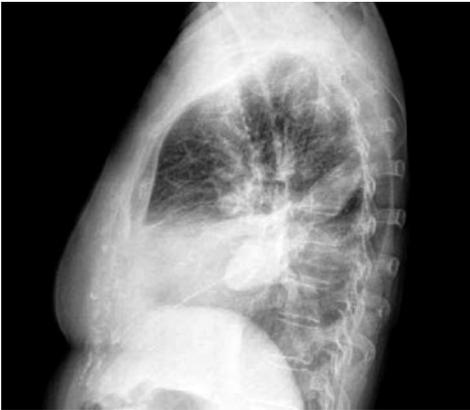


Figure 24, 25. *Un reperto radiografico peculiare di idrotorace associato ad insufficienza cardiaca congestizia è il cosiddetto “tumore evanescente del polmone” che si osserva in campo medio a ds. Il reperto è attribuibile ad una raccolta di fluido in una scissura pleurica interlobare. Spesso nella sola proiezione postero-anteriore mima un’immagine ad “effetto massa” di sospetta natura eterologa. La proiezione laterale è invece dirimente descrivendo una raccolta saccata all’interno dello spazio intrascissurale.*

Diagnostica delle pleuropatie

Quando si rileva la presenza di liquido nella cavità pleurica bisogna procedere all’identificazione delle sue caratteristiche biochimiche ed effettuare un razionale iter diagnostico alla ricerca della causa eziopatogenetica che ne ha determinato la formazione.

La Tabella IV elenca le procedure diagnostiche che vengono generalmente eseguite nella diagnostica dei versamenti pleurici.

Tabella IV. *Procedure per identificare le cause di un versamento pleurico.*

Radiografia del torace
Ecografia
Tac del torace
Toracentesi e analisi del liquido
Analisi microbiologiche
Citologia
Agobiopsia
Toracosopia
Broncoscopia

La natura del versamento può essere studiata solo con specifici esami eseguibili su campioni di liquido prelevati con la toracentesi. La toracentesi, diagnostica o esplorativa, è una procedura di prelievo mediante agospirazione con un set predisposto finalizzata a campionare il liquido da esaminare per stabilire la natura del versamento e la causa responsabile della sua formazione.

È sufficiente uno spessore di liquido maggiore di 1 cm rilevato alla radiografia del torace, eseguita in decubito laterale, per procedere al prelievo di un campione ².

Gli esami di laboratorio previsti per l’iter diagnostico, eseguibili su liquido pleurico ed in parallelo su sangue, comprendono il dosaggio delle proteine totali, dell’enzima lattato deidrogenasi (LDH), del glucosio, dell’amilasi, dei trigliceridi, etc. Altri esami

che vanno eseguiti su liquido pleurico sono l'esame citometrico per il conteggio differenziale delle cellule, l'esame citopatologico per la ricerca di cellule neoplastiche e infine, nel sospetto di una patologia infettiva, l'esame microbiologico, microscopico e colturale per la ricerca di germi comuni e per micobatteri (Fig. 26).

La toracentesi rappresenta una metodica miniinvasiva che in mani esperte è a basso rischio di complicanze, ma per eseguirla è necessario richiedere il consenso informato da parte del paziente in quanto risulta comunque una procedura invasiva³.

L'identificazione della disposizione e del volume del liquido da campionare può essere ottenuta con maggior precisione e in tempo reale con l'ecografia toracica, ripetibile alla fine della manovra aspirativa tanto da rendere di limitata utilità l'esecuzione di una radiografia del torace di controllo⁴.

La toracentesi ecoguidata risulta una procedura semplice, ripetibile che si può eseguire al letto del paziente e consente l'identificazione del punto più sicuro per l'inserimento dell'ago; è particolarmente indicata in caso di versamenti piccoli, plurisaccati (Fig. 13) o con disposizione atipica, e riduce le eventuali complicanze^{5,6}. L'ecografia inoltre può fornire l'esatta quantità del liquido presente nel cavo pleurico attraverso la misurazione della distanza tra polmone e parete toracica posteriore a livello della base polmonare. Una misurazione che rileva una distanza maggiore di 5 cm predice un volume drenabile maggiore di 500 ml con un valore predittivo positivo del 91%, sensibilità dell'83%, specificità del 90% e valore predittivo negativo dell'82%⁷.

Una radiografia del torace dovrebbe essere richiesta solo se si nota l'aspirazione di aria durante la manovra e si manifesta un improvviso dolore, condizioni che fanno sospettare la formazione di un pneumotorace. La comparsa, durante l'aspirazione, di tosse insistente e di dispnea deve portare a considerare la formazione di un edema pol-

monare da riespansione. Tale complicanza è poco frequente e viene riportata nell'ordine dello 0,5% con la rimozione di un volume maggiore di 1 litro; la stessa incidenza viene riportata per la reazione vasovagale tanto da rendere superflua la premedicazione con atropina^{8,9}.

È opportuno evitare il drenaggio repentino di grandi quantità di liquido specie se il versamento è presente da diverso tempo e optare con maggior prudenza su una sottrazione frazionata.

Violenti colpi di tosse che provocano elevate pressioni negative endopleuriche vanno preventivamente trattati con sedativi della tosse somministrati 1 ora prima della procedura.

Il monitoraggio della pressione endopleurica durante toracentesi costituisce un ulteriore utile accorgimento tecnico per capire in tempo reale la fisiopatologia dello spazio pleurico, per prevenire le complicanze relative alla rimozione di larghi volumi di liquido e per predire il successo di una eventuale pleurodesi. Quando compare una tosse incontrollabile o un edema da riespansione è molto probabile che alla manometria si registrino pressioni negative che per valori più bassi di -20 cm di H₂O fanno sospettare la condizione di un polmone non espansibile conseguenza o di un processo endobronchiale o di un polmone incarcerato per esiti fibrotici, per la presenza di cotenne pleuriche o di un mesotelioma¹⁰⁻¹⁴. La comparsa comunque di dolore toracico costituisce da solo un criterio utile per interrompere l'aspirazione di liquido¹⁵. Non esistono controindicazioni assolute all'esecuzione di una toracentesi quando si adotta un corretto protocollo operativo e quando si procede al monitoraggio cardiorespiratorio.

Particolare cautela va posta in pazienti con insufficienza renale con creatininemia maggiore di 6mg/dL e nei pazienti con alterazioni della coagulazione, in particolare quando i valori del tempo di protrombina e di tromboplastina parziale attivata sono maggiori di due volte il valore normale di riferimento, o

quando la conta delle piastrine è inferiore a $25.000/\text{mm}^3$, per il rischio di provocare complicanze emorragiche ¹⁶. Pertanto accertata la presenza del versamento ed eseguita la toracentesi si deve campionare il liquido da sottoporre alle indagini biochimiche mirate alla diagnosi differenziale tra essudato e trasudato. La valutazione inoltre dell'aspetto macroscopico del liquido pleurico aspirato (colore, odore, aspetto emorragico, chilosso o purulento) e la raccolta dei dati clinico-semeiologici possono fornire ulteriori informazioni per orientare il medico nella esecuzione e valutazione di altri esami biochimici, citologici e microbiologici necessari a formulare la diagnosi finale. La Figura 26 riporta un elenco di esami da richiedere sui campioni di liquido pleurico; alcuni esami saranno analizzati specificamente nella diagnostica dei vari quadri morbosi nei quali risultano indicati. La misurazione della concentrazione di proteine e dell'enzima lattato deidrogenasi

(LDH) sul liquido pleurico (P) e il rapporto tra valori nel siero (S) e nel liquido (P/S) consentono un'accurata distinzione tra trasudati ed essudati ¹⁷. Sono state individuate tre caratteristiche biochimiche che permettono di differenziare un trasudato da un essudato: si definisce essudato un versamento nel quale (a) il rapporto proteine determinate sul liquido rispetto alle proteine plasmatiche risulta maggiore di 0,5; (b) la concentrazione dell'LDH sul liquido pleurico ha un valore assoluto superiore a 200 UI o maggiore dei 2/3 del limite superiore del valore sierico normale; (c) il rapporto LDH pleurico/LDH plasmatico è superiore a 0,6 (Tab. V) ^{18 19}. La presenza di uno solo dei criteri di *Light* è diagnostico per la definizione di essudato mentre si può formulare la diagnosi di trasudato quando nessuno dei tre criteri è presente ²⁰. La determinazione degli stessi parametri su sangue deve essere eseguita entro le 24 ore dalla toracentesi.

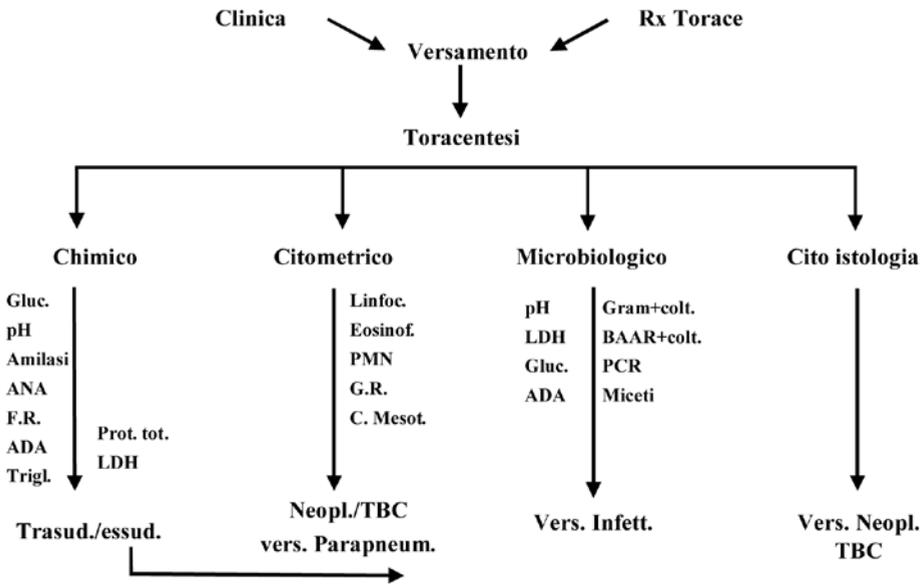


Figura 26. Iter diagnostico dei versamenti pleurici.

ADA: adenosindeaminasi; ANA: anticorpi antinucleo; BAAR: bacilli alcol-acido resistenti; COLT: esame colturale; PCR: *polymerase chain reaction*; Trigl: trigliceridi

La combinazione dei tre criteri di *Light* per la diagnosi di essudato ha un'alta sensibilità (98%) ma una bassa specificità (77%), ma tale dato è funzionale al fine di identificare i versamenti essudatizi che vanno attentamente studiati e monitorati in quanto sottendono un ampio spettro di possibilità diagnostiche che sono gravate da maggiori e più rischiose implicazioni prognostiche ²¹.

Diversi lavori sono stati pubblicati con lo scopo di valutare altri criteri per definire un versamento di tipo essudatizio con la finalità di aumentare la sensibilità, la specificità e l'accuratezza diagnostica dei parametri impiegati ²². I vari test proposti non sono in assoluto patognomonicamente di essudato o trasudato bensì provvedono, determinato un valore soglia, ad una identificazione probabilistica del tipo di versamento, in quanto i valori dei parametri stabiliti non sono confrontabili con un *gold standard test* che possa in modo sicuro stabilire valori assoluti di riferimento per separare i trasudati dagli essudati. Una metanalisi degli studi scientifici prodotti in letteratura sull'argomento ha dimostrato un ottimo potere discriminante dei criteri di *Light*. Tentativi di revisione di tali criteri con valori di cut-off diversi non hanno dimostrato sostanziali vantaggi ²³⁻²⁶. Cambiamenti posturali possono modificare le caratteristiche biochimiche del versamento in quanto molecole a maggior peso specifico tendono a stratificarsi nelle zone basse del cavo pleurico e alterare quindi il significato diagnostico dei criteri considerati in particolare nei casi in cui i valori riscontrati risultino borderline ²⁷.

Concentrazioni molto alte delle proteine pleuriche nell'ordine di 7-8 gr/dL devono far

Tabella V. *Diagnosi di un essudato.*

Criteri di light	Prot.	P/S	> 0,5
	LDH	P/S	> 0,6
		Pleurico	> 2/3 val. siero > 0,45 val. siero
Altri criteri	Colesterolo		> 45 mg/dL > 60 mg/dL
	Colesterolo	P/S	> 0,3
	Bilirubina	P/S	> 0,6
	Grad. Alb. S-P		< 1,2
	Colinesterasi	P/S	> 0,23

Prot: proteine; Grad. Alb. S-P: gradiente albumina sierica-pleurica

considerare la diagnosi di macroglobulinemia di Waldenstrom o di mieloma multiplo ²¹.

Recentemente nella diagnostica dei versamenti pleurici è stata proposta la valutazione di alcune sostanze prodotte dallo stress ossidativo quali nuovi markers per la differenziazione tra essudati e trasudati ²⁸. Il primo step diagnostico nel differenziare gli essudati dai trasudati ha una grande utilità pratica perché in presenza di un liquido trasudatizio le ipotesi diagnostiche possono essere limitate a poche affezioni: scompenso cardiaco, sindrome nefrosica ed epatocirrosi, evitando di procedere ad ulteriori accertamenti e limitandosi ad impostare una terapia specifica. Bisogna considerare comunque che esiste una certa percentuale di versamenti trasudatizi (8-10% secondo dati della letteratura) che sono causati da processi neoplastici in fase iniziale ²⁹. Pertanto la comparsa di un trasudato non spiegata da una condizione clinica evidente, la presenza di febbre, la disposizione unilaterale, o in caso di bilateralità una differenza nelle dimensioni delle raccolte pleuriche, autorizzano la prosecuzione dell'iter diagnostico. Peraltro alcuni versamenti possono essere a genesi multifattoriale per condizioni patologiche diverse ma concomitanti, per cui è possibile ritrovare caratteristiche biochimiche di una flogosi in un versamento originariamente a patogenesi emodinamica. Ciò accade quando in un trasudato pleurico secondario ad insufficienza

cardiaca si sovrappone un'embolia polmonare o una condizione neoplastica o una infezione del cavo con viraggio di un versamento trasudatizio in un versamento di tipo essudatizio.

In corso di patologie che causano versamenti trasudatizi è necessario sempre rammentare che precedenti trattamenti diuretici possono alterare le caratteristiche del liquido con variazione delle caratteristiche di un trasudato in un essudato in seguito ad una maggior perdita di acqua rispetto ai soluti. Tale circostanza può ridurre l'attendibilità diagnostica dei criteri di *Light* per cui è necessario considerare il valore del gradiente dell'albumina sierica rispetto all'albumina pleurica. Il riscontro di una differenza maggiore di 1,2 gr./dL costituisce un criterio con alta specificità per la diagnosi di trasudato ^{20 22 30}.

La determinazione plasmatica del peptide natriuretico B per valori superiori ad un cut-off di 2,2 ng/ml ha una sensibilità del 77% e una specificità del 100% nella diagnosi di insufficienza cardiaca. Pertanto tale parametro può essere usato come utile marker di funzione cardiaca globale e un suo aumento attesta la genesi idrostatica di un versamento pleurico associato ad insufficienza cardiaca senza dover ricorrere, secondo gli autori, ad una toracentesi diagnostica per dimostrarne la natura trasudatizia ³¹.

Versamenti essudativi sono rari in corso di insufficienza cardiaca e pertanto in tali circostanze è opportuno procedere ad ulteriori indagini nella ricerca di altre cause ma va ricordato che sono frequenti i versamenti essudativi dopo by-pass aorto-coronarico che possono peraltro evidenziarsi insidiosamente anche dopo anni dall'intervento indicando una persistente e graduale insufficienza della *clearance* linfatica ³².

La toracentesi terapeutica con rimozione del liquido a scopo decompressivo è impiegata nei versamenti pleurici associati a sintomatologia clinica e nei versamenti recidivanti sintomatici quando non sono responsivi al trattamento della malattia di base.

I trasudati

La trasudazione di liquido nello spazio pleurico avviene quando c'è uno squilibrio tra la pressione idrostatica e quella oncologica che regolano il normale rapporto tra formazione e riassorbimento. La causa più frequente di un versamento trasudatizio è rappresentata dallo scompenso cardiaco sinistro che causa un aumento della pressione idrostatica capillare polmonare.

La terapia diuretica e cardiocinetica conseguono il riassorbimento del liquido trasudatizio senza lasciare sequele.

Versamenti pleurici trasudatizi unilaterali massivi non sono frequenti e sono dovuti ad alterazioni locoregionali dei meccanismi di riassorbimento per esiti fibrosclerotici post-flogistici.

La toracentesi si rende necessaria quando la modalità di presentazione del versamento è atipica, con febbre, dolore e unilateralità, per cui bisogna procedere ad un campionamento del liquido per una diagnostica differenziale e quando, con finalità terapeutiche, serve a decomprimere il parenchima polmonare schiacciato da un versamento abbondante. Bisogna inoltre considerare la coesistenza di varie condizioni cliniche responsabili di una genesi multifattoriale nella formazione di versamenti.

Altre cause sono rappresentate dalla pericardite costrittiva e dall'ostruzione della vena cava superiore e dalla malattia veno-occlusiva polmonare.

Una riduzione della pressione oncologica si verifica tipicamente nella sindrome nefrosica, nella cirrosi epatica scompensata e in tutte quelle condizioni caratterizzate da ipoalbuminemia come nelle sindromi da malnutrizione, nelle enteropatie proteino-disperdenti e nelle ustioni estese. Tali condizioni si associano alla comparsa di edemi periferici diffusi.

Secondo alcuni autori l'ipoalbuminemia non è una causa frequente di versamento pleuri-

co anche quando raggiunge valori inferiori a 2 gr/100ml per cui in caso di versamenti in concomitanza con una ipoalbuminemia bisogna sempre comunque ricercare altre cause nell'ambito delle malattie sistemiche e delle emolinfopatie³³.

In tale contesto va ricordato che la sindrome nefrosica, le neoplasie e alcune emolinfopatie sono associate ad uno stato di aumentata coagulabilità che determina un incremento del rischio tromboembolico e quindi di embolia polmonare (TEP) che può complicare l'interpretazione del quadro clinico. Infatti nei versamenti pleurici associati all'embolia polmonare in un 20% dei casi si possono riscontrare caratteristiche chimiche del liquido compatibili con un trasudato³⁴.

Nei trasudati monolaterali bisogna sospettare la presenza di alterazioni intratoraciche caratterizzate da un aumento della pressione negativa intrapleurica come avviene in corso di atelettasie postoperatorie, frequenti dopo interventi chirurgici sugli organi addominali sottodiaframmatici, in seguito ad ostruzione endobronchiale, per neoplasia o corpo estraneo, o per esiti fibrocicatriziali postflogistici che provocano quelle alterazioni meccaniche tipiche del polmone incarcerato.

Piccoli versamenti si sviluppano nel periodo postpartum in seguito all'alta pressione intratoracica prodotta dalle manovre di Valsalva esercitate durante il parto.

Nella cirrosi epatica i versamenti sono secondari ad una condizione di ipoalbuminemia e/ o ad un aumento della pressione portale con conseguente formazione di liquido ascitico. Poiché vi è un gradiente di pressione tra cavità addominale e pleurica il liquido ascitico passa attraverso piccole fissurazioni del diaframma nella cavità pleurica dove vige una pressione negativa.

Un passaggio transdiaframmatico di liquido ascitico si verifica con lo stesso meccanismo in altre condizioni patologiche sottodiafram-

matiche come nella sindrome da iperstimolazione ovarica, nella sindrome di Meigs, in genere si tratta di essudati, o in corso di dialisi peritoneale.

I pazienti in dialisi peritoneale hanno un rischio elevato di sviluppare un versamento pleurico per una serie di fattori legati sia all'insufficienza renale cronica che si associa ad una condizione emodinamica di ipervolemia che come diretta conseguenza della terapia sostitutiva della funzione renale. Infatti la pressione intraddominale aumenta proporzionalmente al volume di dialisato impiegato. Durante i colpi di tosse o manovre di contrazione della muscolatura addominale si possono raggiungere pressioni molto alte che favoriscono la formazione di fissurazioni sulla muscolatura diaframmatica che insieme al gradiente di pressione che si crea fra le due cavità, una a pressione positiva e l'altra a pressione negativa, creano le condizioni affinché il liquido di dialisi passi nel cavo pleurico^{35 36}.

La maggior parte dei versamenti, circa i 2/3, che si riscontrano nei reparti di terapia intensiva di tipo medico non sono dovuti a cause infettive bensì ad insufficienza cardiaca, ad ipoalbuminemia per valori < 1,8 gr/dL e ad atelettasia³⁷.

Altre condizioni patologiche, peraltro rare, responsabili della formazione di un versamento con le caratteristiche di un trasudato sono rappresentate dallo stravasamento di liquidi infusionali per lesione della parete della vena succlavia in seguito all'inserimento di un catetere venoso centrale, dalla fistola duro-pleurica e fistola subaracnoidea-pleurica, complicanze di traumi o di interventi a carico delle vertebre^{35 38}.

Gli essudati (Tab. VI)

Più complesso è l'elenco delle condizioni patologiche responsabili della formazione di versamenti essudatizi secondari ad un aumento della permeabilità della sierosa come avviene in corso di neoplasie, di infezioni, di

Tabella VI. Cause di essudato.

Infezioni	Neoplasie
Parapneum.	CR. Polmone
TBC	CR. Mammario
Parassiti	Mesotelioma
	Linfoma
Extrapleuriche	Iatrogene
TEP	Radiazioni
Uremia	Scleroterapia esof.
Sottodiaframm.	Farmaci
Malat. Sistemiche autoimm.	Patologia vasi linfatici
A.R.	Chilatorece
LES	LAM
	Yellow nail syndrome

TEP: tromboembolia polmonare; AR: artrite reumatoide; LES: lupus eritematoso sistemico; LAM: linfangioleiomiomatosi; Yellow nails: sindrome delle unghie gialle

vasculiti e malattie del connettivo, o ad una riduzione del drenaggio linfatico dovuto ad una ostruzione tumorale dei linfonodi mediastinici. Un altro meccanismo patogenetico è relativo al mancato riassorbimento dei fluidi come si verifica nella fibrosi mediastinica e nell'ispessimento dei foglietti pleurici per fenomeni flogistico-cicatriziali.

Cause più rare sono legate a condizioni patologiche a carico dei vasi linfatici con versamenti chilosi come avviene nella linfangioleiomiomatosi (LAM) che colpisce donne in età fertile ed è caratterizzata sul piano anatomopatologico da iperplasia diffusa della muscolatura liscia dei bronchioli, dei capillari e dei vasi linfatici, e nella sindrome delle unghie gialle (*yellow nail syndrome*) in cui vi è una ipoplasia dei vasi linfatici. Un essudato che si forma nella cavità addominale per una patologia che interessa gli organi sottodiaframmatici può passare per via transdiaframmatica nel cavo pleurico come in caso di ascessi subfrenici, di pancreatite, di carcinomatosi peritoneale, di sindrome di Meigs, di sindrome da iperstimolazione ovarica e dopo interventi chirurgici sugli or-

gani addominali. Essudati pleurici possono essere dovuti a embolia polmonare, a terapia radiante o come conseguenza di reazione a farmaci.

Versamenti essudatizi si riscontrano dopo interventi sul cuore (sindrome postpericardiotomica) o in seguito ad infarto del miocardio (sindrome di Dressler), dopo angioplastica, dopo posizionamento di pace-maker o per traumi chiusi del torace.

L'intervento di by-pass aortocoronarico è una delle cause più frequenti di formazione di versamenti pleurici essudatizi, in genere sono asintomatici, di piccole dimensioni e a risoluzione spontanea. In altri casi da una a quattro settimane dall'intervento il versamento può esordire con dolore toracico, con pleuro-pericardite, febbre, leucocitosi, dispnea, aritmie cardiache, VES elevata. Meno comunemente possono mostrarsi infiltrati parenchimali bibasali sino all'edema polmonare acuto noncardiogeno in quanto risulta normale la pressione di incuneamento capillare e non vi è risposta alla terapia diuretica. In tali casi la terapia steroidea ad alte dosi fa rientrare la sintomatologia clinica e le anomalie radiologiche. È fondamentale il precoce riconoscimento di tale condizione in quanto la corretta impostazione terapeutica risolve drammaticamente il quadro clinico-radiologico³⁹.

Il corteo sintomatologico descritto rientra nella sindrome definita PCIS, *postcardiac injury syndrome*, che va sospettata in base all'anamnesi e all'esclusione di altre cause responsabili di versamenti pleurici che si formano nel periodo postoperatorio, quali l'insufficienza cardiaca, la tromboembolia polmonare o il versamento infettivo parapneumonico. Nel 1996 è stato descritto il primo report che riconosce a tale sindrome una eziopatogenesi di tipo immunologico, infatti il riscontro di anticorpi anti-miocardio (AMA) ad un titolo \geq di 1:80 determinati sul liquido pleurico rispetto ad un valore più basso nel siero e una concentrazione di com-

ponenti del complemento C3-C4 sempre su liquido più bassa rispetto a quella sierica fanno porre la diagnosi e giustificano un trattamento steroideo per contrastare la reazione immunologica ⁴⁰.

Recentemente Sahn ed Heidecker hanno dato sistematicità ai versamenti secondari a by-pass aortocoronarico e in base all'intervallo di tempo che intercorre tra la procedura chirurgica e la comparsa della raccolta liquida li hanno classificati in: perioperatori con comparsa entro la prima settimana dall'intervento, precoci entro il primo mese, tardivi tra il secondo e il dodicesimo mese o persistenti con comparsa tardiva dopo i 6 mesi, a cui corrisponde peraltro un diverso meccanismo patogenetico di formazione. Nel periodo perioperatorio lo stress chirurgico e il dolore postoperatorio determinano una disfunzione del muscolo diaframma e una ridotta compliance della parete toracica con conseguente deflessione della capacità vitale forzata (FVC), con amputazione sino al 66% del teorico, e formazione di atelettasie con versamenti pleurici consensuali, in genere piccoli e bilaterali con oblitterazione dei seni costo-frenici al radiogramma del torace.

Nel periodo classificato come precoce si manifesta un versamento che rientra nella già descritta sindrome definita con l'acronimo PCIS la cui incidenza può essere alta sino al 30%, può manifestarsi anche tardivamente nell'arco di 1 anno, a patogenesi immunologica risponde alla terapia steroidea con rischio di recidiva alla sospensione.

I versamenti tardivi sono essudati di tipo linfocitario e possono rappresentare forme di PCIS ad andamento cronicizzante. Oltre la patogenesi immunologica altri meccanismi sono chiamati in causa: un ridotto drenaggio linfatico, una pericardite costrittiva o esiti aderenziali della sierosa pleurica che impediscono l'espansione del parenchima polmonare per la presenza di una significativa negatività endopleurica. In tale condizione si forma un peel di fibrina sui foglietti pleuri-

ci e persiste una componente flogistica. Una toracosopia di tipo chirurgico può risolvere le alterazioni descritte e ripristinare l'espandibilità toraco-polmonare.

Invece nei versamenti etichettati come persistenti, a decorso paucisintomatico nelle fasi iniziali, si realizza la grave condizione anatomico-funzionale del polmone intrappolato in cui si sviluppano alte pressioni negative intrapleuriche alla manometria con formazione di un versamento inizialmente di tipo trasudatizio come da edema ex-vacuo. Il polmone intrappolato rappresenta l'evoluzione finale di un processo fibrotico che per manifestarsi può richiedere mesi o anni e che può essere corretto solo con l'intervento di decorticazione pleurica ⁴¹.

In tutti i pazienti con versamento pleurico essudatizio deve essere eseguito un esame microbiologico del liquido pleurico, un esame microscopico del sedimento colorato con la colorazione di Gram e con la colorazione di Ziehl-Neelsen ed un esame colturale per batteri, aerobi e anaerobi, e micobatteri. In casi selezionati in base all'anamnesi, al quadro clinico e laboratoristico e soprattutto in riferimento a valutazioni epidemiologiche si può procedere alla ricerca di altri patogeni quali miceti e parassiti.

Valore diagnostico del citogramma

Nell'iter diagnostico l'analisi delle varie componenti cito-morfologiche rappresenta un ulteriore elemento diagnostico.

La linfocitosi si riscontra nei versamenti pleurici tubercolari, nei versamenti neoplastici, in corso di linfoma, sarcoidosi e artrite reumatoide, nel chilotorace e nelle alterazioni patologiche dei vasi linfatici, tutte malattie la cui diagnosi si basa prevalentemente su ben definiti aspetti clinici, radiologici e istopatologici. Per cui tale riscontro nell'analisi del citogramma pone indicazione al prelievo tissutale per una definizione istopatologica

del processo. Per emotorace si intende un ematocrito su liquido maggiore del 20%.

Un versamento francamente emorragico orienta verso una patologia di tipo maligno o post-traumatico o infartuale. Però l'aspetto emorragico del liquido si riscontra solo nell'11% dei versamenti neoplastici⁴².

Altre condizioni patologiche che causano versamenti emorragici sono rappresentate dal versamento parapneumonico e dal post-traumatico. Quando la formazione di un versamento emorragico si associa ad un esordio clinico caratterizzato da una sintomatologia acuta con dolore improvviso, dispnea intensa, sudorazione algica e sindrome da bassa gittata bisogna sospettare l'aneurisma dissecante dell'aorta toracica o la tromboembolia polmonare (TEP) con infarto e impegno emodinamico. Nel caso di aneurisma dissecante dell'aorta la formazione di un versamento emorragico rappresenta un segno di rottura in atto e costituisce pertanto un'emergenza sanitaria e una precisa indicazione all'intervento chirurgico⁴³.

In letteratura sono riportati anche casi di emotorace idiopatico e nei pazienti portatori di teleangectasia ereditaria e di malformazioni arterovenose, soprattutto dopo sforzi come nel travaglio di parto, si possono manifestare emotoraci massivi con rischio di morte^{44 45}. Manovre invasive, traumi modesti o fratture costali possono complicarsi con un emopneumotorace in particolare in pazienti in emodialisi e in pazienti che assumono aspirina o ticlopidina^{46 47}.

Altre condizioni patologiche che possono esordire con un versamento pleurico emorragico sono l'endometriosi pleurica e l'emotorace catameniale, alcune volte associato a pneumotorace⁴⁸.

La presenza di eosinofili costituisce un dato aspecifico. Si parla di versamento eosinofilo quando la percentuale supera il 10%. Si riscontra eosinofilia nei versamenti emorragici, in corso di pnx, dopo ripetute toracentesi, dopo

chirurgia e sono descritte forme idiopatiche ma che in realtà possono essere forme secondarie ad esposizione all'asbesto o a tromboembolia polmonare. Un versamento con eosinofilia non può considerarsi benigno quando si riscontra alla prima toracentesi e va sempre esclusa una patologia maligna^{49 50}. Altre diagnosi devono essere valutate quali: il linfoma, una sindrome paraneoplastica, una reazione ai farmaci, la presenza di cisti idatidee, vasculiti tipo Churg-Strauss o una infestazione parassitaria. In quest'ultima ipotesi vanno ricercati gli anticorpi anti Fasciola epatica, *Trichinella spiralis*, *Toxocara canis* e cati^{51 52}.

La scarsa presenza di cellule mesoteliali è espressione di un'estensione del processo patologico con interessamento diffuso delle superfici pleuriche che impedisce l'esfoliazione delle cellule. Un tale riscontro si può trovare nella TBC, nell'artrite reumatoide, nell'empiema, nei versamenti neoplastici cronici o dopo pleurodesi.

Linfocitosi e adenosindeamiasi (ADA)

La presenza di linfocitosi (> 50%) indica la natura cronica del versamento e restringe il campo diagnostico ad alcune condizioni patologiche: neoplasie, pleurite tubercolare, chilotorace, linfoma, leucemia a cellule T, sindrome delle unghie gialle, fase tardiva del versamento postpericardiotomico, sarcoidosi, pleurite reumatoide.

La linfocitosi si riscontra prevalentemente nelle forme neoplastiche, con un range di linfociti compreso tra il 50-70%, e in quelle tubercolari con una linfocitosi maggiore dell'80%; in quest'ultima forma in genere vi è anche scarsa presenza di cellule mesoteliali (< 5%). Tali dati non vanno assunti come verità categoriche in quanto sono stati riportati in letteratura casi di pazienti HIV positivi con tbc pleurica con presenza di cellule mesoteliali in una percentuale alta nell'ordine del 10-26%⁵³.

Pertanto la linfocitosi costituisce un'indicazione al prelievo biotico quando la genesi del processo patologico non è stata definita con esami meno invasivi.

Il versamento pleurico tubercolare risulta la forma più frequente di tubercolosi extrapolmonare ed è l'espressione di una reazione immunitaria di ipersensibilità ritardata in risposta ad antigeni micobatterici che hanno guadagnato lo spazio pleurico attraverso la rottura di piccoli foci caseosi subpleurici. Tali foci sono piccoli e la pleurite è spesso l'unica manifestazione clinica della TBC ⁵⁴.

Negli Stati Uniti il versamento pleurico tubercolare è stato riscontrato in una percentuale del 18,5% su oltre 3000 casi di forme extrapolmonari notificate nel 2003 ⁵⁵.

La disponibilità di nuovi test applicati alla diagnostica dei versamenti tubercolari quali il test di amplificazione genica, la determinazione dell'interferone gamma e dell'enzima adenosina-deaminasi (ADA) non hanno sostituito le metodiche diagnostiche tradizionali anche in relazione al dato che non forniscono alcuna informazione sulla sensibilità dei batteri ai farmaci ⁵⁵⁻⁵⁷.

Il riscontro al citogramma di linfocitosi, la scarsa presenza di cellule mesoteliali e il do-

saggio dell'ADA per un valore maggiore di 50 U/L deve far porre il sospetto di una forma tubercolare ⁵⁸⁻⁵⁹. Peraltro la misurazione dell'enzima in versamenti linfocitici non tubercolari raramente eccede il valore del suo cut-off, considerato in alcuni studi in 40 U/L, avvalorando quindi il potere diagnostico di tale test e confermando la sua riproducibilità ⁶⁰.

Il monitoraggio dell'ADA su siero e una sua graduale riduzione in corso di trattamento antitubercolare attesta una risposta alla terapia quando i suoi livelli tendono a riportarsi ai valori normali di riferimento nell'arco di 2-3 mesi ⁶¹. Da considerare che alti livelli di ADA sono stati riscontrati in altre malattie infettive quali la tularemia, la febbre Q e la psittacosi ⁶².

Granulociti neutrofilii, pH e versamento pleurico parapneumonico (VPP)

L'infezione del cavo pleurico si sviluppa nella maggior parte dei casi come complicanza di un processo flogistico polmonare o in seguito a trauma toracico o dopo intervento chirurgico (Fig. 27).

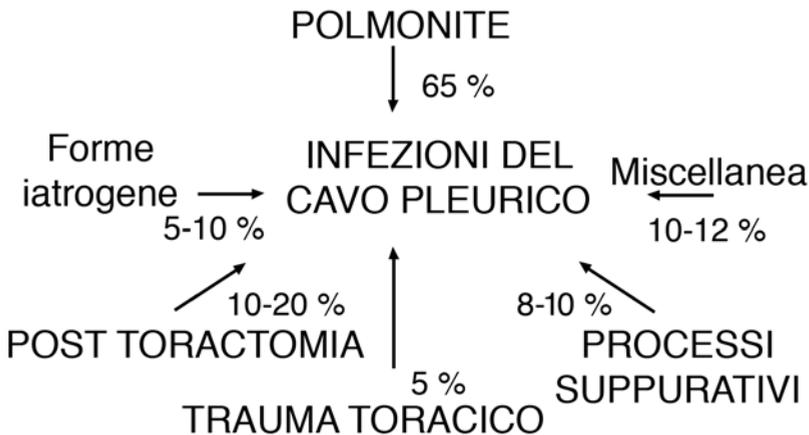


Figura 27. Condizioni che causano infezioni del cavo pleurico.

La presenza di un numero di leucociti $>$ di $50.000/\text{mm}^3$ con presenza di neutrofilii associata ai segni clinici e radiologici di polmonite fa propendere per un versamento pleurico parapneumonico (VPP). Un VPP viene definito come un versamento associato a polmonite, ad ascesso polmonare o a bronchiectasie; si forma in circa il 40% dei pazienti affetti da polmonite acquisita nella comunità. Nella maggior parte dei casi tale complicanza si risolve rapidamente con appropriata terapia antibiotica diretta verso l'agente eziologico, ma in una ridotta percentuale di casi, circa il 10%, il versamento si complica con formazione di una singola concamerazione o di concamerazioni multiple o progredisce sino alla formazione di un empiema. Per empiema si intende la presenza di pus nel cavo pleurico ma tale concetto può essere esteso a quei versamenti non purulenti che risultino positivi alla colorazione di Gram o all'esame colturale. Quindi la presenza di un essudato nel cavo costituisce una indicazione al campionamento di materiale che va analizzato con esame batteriologico-colturale e con la determinazione di alcuni parametri biochimici utili nell'identificare le fasi fisiopatologiche di evoluzione del versamento in una forma complicata (VPC) dove con tale termine si intende o l'evoluzione in empiema o in una forma non empiematica ma organizzata in concamerazioni singole o multiple.

Nello studio fisiopatologico dei vari stadi di evoluzione di un'infezione del cavo pleurico la fase essudativa si caratterizza per la presenza di un versamento libero, mobile, con scarsa compartecipazione cellulare. La successiva fase fibrinopurulenta presenta invece un'augmentata quota cellulare e proteica con formazione di una rete di fibrina che può depositarsi in parte sulla sierosa pleurica e in parte si organizza a formare dei setti. In tale fase vi è un'intensa flogosi con aumento, nel liquido pleurico, del numero di polimorfonucleati, una riduzione del pH e del glucosio

e vi è un incremento della latticodeidrogenasi (LDH).

Le alterazioni dei parametri chimici considerati sono espressione di un consumo di glucosio con aumento dell'acido lattico e della CO_2 , mentre l'aumento dell'LDH è dovuto alla lisi e al disfacimento cellulare. Nella fase tardiva l'arrivo di fibroblasti attivi, la comparsa di capillari neoformati, l'accumulo di proteine plasmatiche e la ridotta attività fibrinolitica determinano l'ispessimento dei foglietti pleurici e fenomeni di compartimentalizzazione che si traducono sul piano anatomo-patologico nella formazione di concamerazioni singole o multiple ed incarceramento del polmone (fase dell'organizzazione).

Il razionale del trattamento consiste nell'individuare gli stadi fisiopatologici di evoluzione del versamento al fine di istituire un tempestivo e corretto intervento terapeutico⁶³.

Mentre i dati clinici possono non orientare il medico sullo stadio del versamento, la valutazione dei parametri batteriologici e del pH costituisce una tappa essenziale nell'interpretazione delle varie fasi di progressione in una forma complicata (VPC) che, se non adeguatamente riconosciuta e trattata, può peggiorare il decorso della malattia e produrre esiti anatomo-funzionali invalidanti.

Il problema centrale quindi nello studio delle infezioni pleuriche è quello di cercare degli indici che possano predire l'evoluzione in una forma complicata.

Dai dati presenti in letteratura i VPC si caratterizzano per un basso pH, un basso glucosio ed un alto valore di LDH. Lo schema successivo (Fig. 28) riporta in forma semplificata l'evoluzione di un versamento pleurico su base infettiva in una forma complicata (VPC) in base ai valori dei tre parametri considerati⁶³⁻⁶⁷. Il riscontro di un valore del pH inferiore a 7,20 fa porre l'indicazione al posizionamento di un tubo di drenaggio chirurgico.

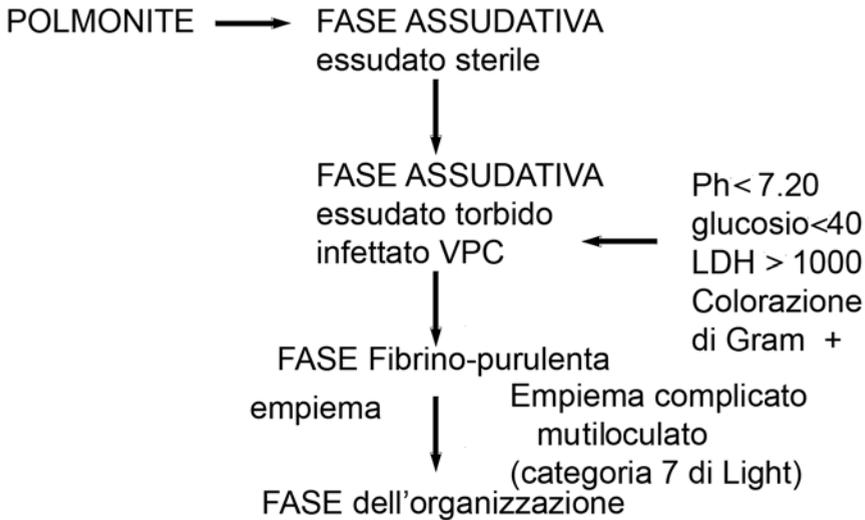


Figura 28. Fasi di evoluzione di un versamento pleurico in una forma complicata.

Qualora sia già presente un versamento pleurico complicato (presenza di pus e/o pluriconcamerazioni) non è necessario eseguire la determinazione del pH e il drenaggio toracico va inserito per le seguenti finalità: favorire l'espansione del polmone, prevenire l'invasione dell'albero tracheobronchiale da materiale purulento (temibile e fatale complicanza della fistola broncopleurica gravata dal rischio di morte per asfissia dovuta ad inondazione dell'albero bronchiale), controllare l'infezione e quindi l'eventuale evoluzione in sepsi, misurare la quantità dell'essudato prodotto e il suo aspetto macroscopico al fine di una rimozione dello stesso drenaggio, ridurre gli esiti aderenziali. La terapia fibrinolitica intracavitaria tende a risolvere le concamerazioni con la finalità di scongiurare l'intervento di decorticazione pleurica senza causare effetti fibrinolitici sistemici o complicanze emorragiche nella sede di applicazione ⁶⁸.

La determinazione del pH pleurico è raccomandata anche nei versamenti neoplastici in quanto un basso valore del pH e del glucosio è espressione di una estesa diffusione

del processo maligno sulla sierosa pleurica e predice una prognosi infausta a breve termine e una scarsa risposta al trattamento pleurodesico anche se non c'è su questo argomento unanime consenso ⁶⁹⁻⁷¹.

Un aumento dei valori di tali parametri in corso di terapia citostatica indica invece una risposta favorevole al trattamento.

La concentrazione di glucosio si correla direttamente con il pH e la causa dell'acidosi pleurica e del basso glucosio è dovuta all'elevata attività metabolica locale delle cellule infiammatorie, dei batteri o delle cellule neoplastiche. Anche un aumento dello spessore dei foglietti pleurici per fenomeni flogistico-organizzativi o per estensione di un processo neofornativo può determinare un ridotto trasporto di idrogenioni con riduzione del pH. Vi sono altre condizioni in cui si può riscontrare un basso pH e basse concentrazioni di glucosio: tubercolosi, artrite reumatoide, pleurite ludica, emotorace, rottura dell'esofago, acidosi sistemica, paragonimiasi.

La determinazione del pH deve rispettare alcune condizioni: deve essere prelevato in anaerobiosi, con siringa eparinata e deposi-

tata su ghiaccio, e la lettura deve essere rapidamente eseguita con emogasanalizzatore per ottenere un risultato attendibile.

Chilotorace e determinazione dei trigliceridi

Il chilotorace è una condizione patologica caratterizzata dall'accumulo di linfa nello spazio pleurico per ostruzione o lesione a carico del dotto toracico o di una delle sue principali diramazioni ⁷².

Il liquido pleurico presenta un aspetto lattescente e la diagnosi si basa sull'analisi del liquido che mostra una elevata concentrazione di trigliceridi con valori superiori a 110 mg/dl ed è confermata dal riscontro dei chilomicroni. Invece un versamento di tipo chiliforme o pseudochilotorace è tipico dei versamenti cronici su base infiammatoria secondaria a tubercolosi o ad artrite reumatoide e il liquido è caratterizzato da una concentrazione di colesterolo molto elevata superiore a 200 mg/dl ⁷³.

La formazione di un chilotorace è in genere la conseguenza della rottura del dotto toracico secondaria a traumi accidentali o in seguito ad interventi chirurgici o può essere la prima manifestazione di un linfoma ⁷⁴. Il dotto toracico è una struttura non molto resistente e possono essere sufficienti anche eventi non particolarmente traumatici a causare una lesione da stiramento come avviene dopo violenti colpi di tosse o in seguito a conati di vomito o durante il parto.

L'insorgenza di un chilotorace nel postoperatorio è in genere la conseguenza di una lesione diretta del dotto toracico facilitata dai rapporti di contiguità con strutture vascolari (Tab. VII).

I linfomi sono la causa non traumatica più frequente di chilotorace.

Inoltre il chilotorace può manifestarsi come una inusuale complicanza di varie neoplasie addominali e gastriche che metastatizzano ai linfonodi loco-regionali con conseguente ascite chilosa ⁷⁵.

Cause più rare sono rappresentate da alcune condizioni patologiche a carico dei vasi linfatici come si verifica nella linfangioleiomiomatosi (LAM), nella sindrome delle unghie gialle e nella sindrome di Gorham, quest'ultima è una rara sindrome caratterizzata da una proliferazione intraossea di vasi linfatici e vascolari con osteolisi progressiva, tale proliferazione può interessare anche le strutture polmonari ⁷⁶.

La linfangioleiomiomatosi è una rara malattia ad eziologia sconosciuta caratterizzata dalla proliferazione non neoplastica di cellule muscolari lisce in sede perivascularobronchiale e linfatica; colpisce donne in età fertile e può associarsi alla sclerosi tuberosa e ad amartomatosi multiorganica. Il processo mioproliferativo porta a modificazione di tipo cistico del parenchima polmonare a cui si associano episodi di pneumotorace ed emottisi. Il chilotorace è secondario ad alterazioni o ostruzione del dotto toracico o dei suoi rami ⁷⁷. La sindrome delle unghie gialle è un'altra rara condizione ad eziologia ignota caratterizzata da rinosinusite, versamento pleurico,

Tabella VII. Cause di chilotorace.

Traumatiche		Patologiche	
Non iatrogene	Iatrogene	Maligna	Vasi linfatici
Les. da stiram.	Chirur. toracica	Linfomi	Sind. Unghie gialle
	Chirur. collo	Neoplasia	LAM
	Radiazioni		S. Gorham
	Scleroterap. esof.		
Miscellanea	Idiopatiche		Infettive
Gozzo restrost.			Filariasi
Sarcoidosi			TBC
Ascite chilosa			Amiloidosi

bronchiectasie, linfedema e discromia delle unghie. La classica triade linfedema, unghie gialle e versamento si riscontra in un terzo dei pazienti. La malattia è causata da una ipoplasia congenita dei vasi linfatici e si associa a neoplasie, a disturbi immunologici e ad infezioni^{78 79}.

Un'altra malattia che può presentarsi con un versamento di tipo chiloso è la sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber caratterizzata da una angiomatosi multipla.

Fattore reumatoide, anticorpi antinucleo e cellule LE

La più comune manifestazione toracica del LES è il versamento pleurico che compare in circa il 50% dei pazienti. Si tratta di un essudato con alta concentrazione di glucosio e bassi livelli di LDH, caratteristiche biochimiche diverse rispetto a quelle riscontrate nei versamenti essudatizi in corso di artrite reumatoide. Nel liquido pleurico sono evidenziabili anticorpi antinucleari, anti-DNA e cellule LE ma la diagnosi non si basa sul riscontro dei dati laboratoristici quanto piuttosto sui dati sierologici e clinici⁸⁰.

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia sistemica autoimmune caratterizzata da una sinovite erosiva che evolve con andamento cronico e progressivo. Spesso è associata a manifestazioni extraarticolari a carico di diversi apparati in particolare di quello respiratorio dove può interessare il parenchima, la pleura, le vie aeree, i vasi polmonari e la parete toracica. Anche i farmaci utilizzati per il trattamento della malattia possono provocare reazioni iatrogene a carico del polmone. Le alterazioni pleuriche, la pleurite e il versamen-

to pleurico, rappresentano l'espressione più frequente della malattia reumatoide a livello toracico. Il liquido pleurico si presenta come un essudato con bassa concentrazione di glucosio e alta concentrazione di LDH. È unilaterale, può essere loculato e si manifesta nelle fasi tardive della malattia e spesso è associato a pericardite e alla presenza di noduli sottocutanei. Frequente è il riscontro di ispessimenti pleurici. La ricerca del fattore reumatoide nel liquido ad un titolo uguale o maggiore di 1:320 rispetto al valore sierico fa porre il sospetto di un versamento associato all'artrite reumatoide ma la diagnosi va comunque formulata nel contesto delle manifestazioni cliniche. Nel 20% dei casi il versamento può precedere l'esordio della sintomatologia articolare⁸¹. La Tabella VIII riporta le più frequenti manifestazioni pleuropolmonari in corso di malattie del collagene⁸².

Amilasi e patologia sottodiaframmatica

Un aumento dell'amilasi pleurica rispetto al valore sierico è di riscontro frequente nei versamenti secondari a pancreatite acuta e a quelle forme ad andamento cronicizzante con formazione di pseudocisti pancreatiche e di fistole⁸³.

Nel 20% dei casi di pancreatite acuta si riscontra un versamento pleurico che in gene-

Tabella VIII. *Interessamento pleuro-polmonare nelle connettiviti.*

Artrite reumatoide: IPF, pleurite, noduli necrobionici, s. di Caplan, arterite polmonare	Dermatomiosite: polmoniti ab-ingestis, NSIP
LES: pleurite, polmonite lupica, emorragia alveolare, IPF, TEP	Sclerodermia: IPF, BAC, polmoniti ab-ingestis
Sindrome di Sjogren: pleurite, IPF, LIP	Malattia mista del tessuto connettivo: arterite polmonare e ipertens. pulm.
In tutte c'è una pneumopatia interstiziale diffusa (IPF); NSIP: non specific interstitial pneumonia; BAC: carcinoma bronchiolo-alveolare; LIP: polmonite linfocitaria interstiziale	

re si localizza a sinistra, si associa ad una sintomatologia clinica addominale e in genere regredisce con il trattamento della malattia primitiva. La causa risiede nei rapporti di contiguità tra la coda del pancreas e il diaframma e in particolare per la presenza di una fitta rete di vasi linfatici comunicanti fra le sierose pleuro-peritoneali che diventano più permeabili all'azione flogogena degli enzimi presenti nell'essudato. I piccoli versamenti si riassorbono completamente mentre quelli più abbondanti sono in genere secondari a necrosi pancreatica acuta e la formazione di un ascesso pancreatico rappresenta una temibile complicanza. I versamenti secondari a forme di pancreatite cronica possono essere invece più insidiosi in quanto possono manifestarsi senza una sintomatologia addominale evidente.

Le cause più frequenti di versamenti di origine sottodiaframmatica sono relative ad interventi di chirurgia addominale, ad ascessi sottodiaframmatici, ad epatocirrosi, a patologia a carico dell'ovaio (sindrome di De-
mon-Meigs).

Un aumento dell'amilasi è riscontrabile nei versamenti secondari a rottura dell'esofago e nei versamenti che compaiono dopo scleroterapia con alcool delle varici esofagee.

Un'altra condizione patologica sottodiaframmatica è la sindrome da iperstimolazione ovarica. Si tratta di una condizione clinica caratterizzata da versamento pleurico, in genere bilaterale, ascite e cisti ovariche bilaterali in giovani donne sottoposte a trattamento di amplificazione dei processi follicolari per favorire l'inizio di gravidanze. In casi severi tale condizione può evolvere in insufficienza renale acuta, shock ipovolemico, TEP, ARDS, versamento pericardico, anasarca e morte. Non si conosce la reale incidenza e la patogenesi è dovuta ad una aumentata permeabilità del mesotelio della cavità addominale con successivo passaggio di liquido, in genere un essudato che può essere emorragico, attraverso le fibre del diaframma nello spazio pleurico.

Marcatore neoplastici

La diagnosi di versamento pleurico maligno è spesso un problema in quanto la citologia permette di formulare la diagnosi in circa il 60% dei casi. La citologia insieme all'agobiopsia pleurica aumenta di poco tale percentuale mentre la toracosopia consente una diagnosi definitiva di malignità nel 95% dei casi. Non sempre però è possibile procedere ad indagini invasive per cui per lungo tempo è stato discusso il ruolo dei marcatori neoplastici nell'iter diagnostico dei versamenti pleurici con risultati contrastanti sia perchè gli studi sono stati condotti su piccoli campioni sia per la difficoltà a scegliere un cutoff per ogni marker che offrisse una specificità e sensibilità tali da giustificare un loro impiego.

Il dosaggio del CEA per valori > 10 ng/ml presenta un'alta specificità di circa il 90% per malignità ma la sua sensibilità risulta bassa del 37%⁸⁴. In uno studio in cui sono stati confrontati cinque marker, CEA, CA 15-3, CYFRA 21-1, CA 19-9, CA 125, il CEA è risultato il marker con la più alta accuratezza diagnostica dell'85.3% e pertanto l'analisi del liquido pleurico deve, secondo gli Autori, includere il suo dosaggio nella diagnostica dei versamenti pleurici di sospetta natura maligna⁸⁵.

Comunque nessun marker preso singolarmente può essere utile nell'iter diagnostico dei versamenti pleurici maligni. Invece se si considera la combinazione di un pannello di marcatori, il potere diagnostico è simile a quello della citologia e pertanto tale dato può essere utile nei pazienti che presentano dati clinici suggestivi per neoplasia, ma con negatività alla citologia, per orientare il clinico nella scelta di ulteriori indagini diagnostiche che possano fornire una conferma di tipo istologico⁸⁶. Peraltro qualora ci si trovi nell'impossibilità di eseguire procedure invasive, si può comunque ricorrere alla determinazione dei marcatori tumorali come mezzo diagnostico complementare.

Peraltro è necessario valutare con prudenza il significato dei marcatori neoplastici poiché, anche quando un elevato livello di CEA su liquido sia suggestivo di malignità, bisogna considerare la possibilità di falsi positivi, nell'ordine del 9% dei casi, come avviene in corso di versamenti benigni quali l'empima, i versamenti parapneumonici complicati, i versamenti secondari a cirrosi epatica, pancreatite e urinotorace⁸⁷. Recentemente nella diagnosi di mesotelioma è stato introdotto un nuovo marker la mesotelina, una proteina solubile, la cui concentrazione su liquido per un determinato *cut-off* (20 nM) risulta diagnostica con una specificità del 98% e una sensibilità del 67%⁸⁸.

Altre indagini diagnostiche

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una tecnica di diagnostica per immagini di tipo biologico. L'esame è in grado di rilevare il grado di captazione e metabolismo di una sostanza analoga del glucosio (fluorodeossiglucosio FDG-PET) che si concentra nei tessuti ad elevato metabolismo come quelli infiammatori e neoplastici. È una metodica utile nella diagnostica differenziale dei processi benigni dai maligni, nella diagnosi e stadiazione del mesotelioma e dei tumori polmonari associati a versamento pleurico^{89,90}.

Tale indagine aggiunge quindi ulteriori informazioni allo studio della patologia pleurica dove la TAC e la Risonanza magnetica in particolare hanno invece una precisa indicazione nella valutazione spaziale del processo patologico, della sua estensione e dei rapporti con altre strutture intratoraciche⁹¹.

I principali limiti della PET riguardano la scarsa risoluzione spaziale e la mancanza di punti di repere anatomici che impediscono di attribuire correttamente la lesione a determinate strutture della cavità toracica. La recente introduzione sul mercato di nuove appa-

recchiature che permettono un'acquisizione combinata delle immagini PET e TAC hanno risolto il problema fornendo al clinico informazioni di tipo anatomo-spaziale e metabolico-funzionale. Un aumento dell'uptake del fluorodeossiglucosio si verifica nelle forme neoplastiche e flogistico-infiammatorie inclusa la reazione pleurica all'asbesto dove le placche pleuriche benigne costituiscono un riscontro insidioso in quanto possono avere lo stesso comportamento biologico delle forme maligne e rappresentano un fattore di rischio per la trasformazione in mesotelioma. Pertanto una accurata verifica della disseminazione neoplastica è importante nel selezionare quei pazienti che si possono giovare di un corretto trattamento. La PET-FDG ha una sensibilità del 91% e una specificità del 100% per differenziare le forme benigne dalle maligne usando un valore soglia di captazione SUV maggiore di 2 (SUV: *standardized uptake values*). Falsi negativi possono essere causati da forme di mesotelioma di tipo epiteloide a lenta crescita ed a bassa frequenza di mitosi, condizioni associate ad una miglior sopravvivenza rispetto ad altri istotipi. Pertanto la PET-FDG combinata con le immagini TAC (PET-TAC) è l'unica indagine diagnostica noninvasiva che può differenziare le forme benigne dalle maligne e stabilire l'estensione del processo ai fini della stadiazione. La tecnica dual-time che valuta tempi tardivi di captazione può apportare ulteriori vantaggi nella differenziazione dei tessuti^{92,93}. Peraltro la TAC e la RMN hanno una bassa sensibilità nella valutazione dei linfonodi mediastinici, nell'ordine del 50%, e la capacità di differenziare i processi pleurici benigni dai maligni è impossibile in base agli aspetti radiologici.

Nei pazienti con versamento pleurico che si presenta massivo, o in cui ci sia storia di emoftoe, o in cui al radiogramma del torace si riscontrano anomalie radiologiche c'è indicazione ad eseguire una indagine broncofibroscopica⁹⁴.

Citopatologia e agobiopsia pleurica

La toracentesi è la prima procedura diagnostica che viene eseguita nei pazienti con versamento pleurico di natura indeterminata. È sufficiente una quantità di circa 50-100 ml per eseguire tutte le indagini finalizzate a formulare una corretta diagnosi compreso l'esame citologico, anche se non è stato ben stabilito il volume minimo di liquido necessario per eseguire i test citopatologici⁹⁵. L'esame citopatologico per la ricerca di cellule neoplastiche rientra nella diagnostica di routine dei versamenti essudatizi. In caso di versamenti maligni l'esame citologico risulta positivo in una percentuale che varia in base al tipo istologico della neoplasia e alla sua estensione. È necessario eseguire l'esame su 2-3 campioni e processare le cellule con le classiche colorazioni istochimiche e con l'immunocitochimica per meglio differenziare le cellule normali o reattive dalle cellule neoplastiche e in caso di positività cercare di tipizzarle.

L'agobiopsia pleurica transcutanea è indicata nei versamenti ad eziologia incerta, soprattutto nel sospetto di neoplasia o TBC. Tale metodica rappresenta un buon metodo per la diagnosi di pleurite tubercolare, ma la biopsia è eseguita alla cieca e la positività sia dell'esame istologico che colturale è nell'ordine del 70%⁹⁶⁻⁹⁸.

Nei versamenti pleurici maligni l'agobiopsia risulta diagnostica nel 50% dei casi con una specificità del 100%. Per una diagnosi istopatologica è necessario eseguire il prelievo di almeno 4-6 biopsie per massimizzare il campionamento di tessuto idoneo e sufficiente per la diagnosi⁹⁹⁻¹⁰⁰. Nei casi di versamento associati ad alterazioni della pleura parietale visibili alla TAC o all'esame ecografico l'agobiopsia ha una maggiore resa diagnostica e può essere condotta sotto guida di tecniche per imaging anche con aghi trancianti tipo Tru-cut¹⁰¹⁻¹⁰³. Al fine di ottenere un maggior campionamento di tessuto pleurico

con l'agobiopsia si può eseguire una procedura che utilizza l'aspirazione con siringa durante la presa bioptica oppure utilizzare un ago di Abrams modificato, l'ago di Raja, foggato con un lembo mobile che durante la presa bioptica serve all'ancoraggio dell'ago sulla pleura parietale e ad uncinare tessuto pleurico¹⁰⁴⁻¹⁰⁵.

Il brushing pleurico in corso di toracentesi è una nuova tecnica di prelievo citologico che ha lo scopo di aumentare la sensibilità diagnostica della citologia. Tale tecnica risulta possedere buona resa diagnostica in assenza di effetti collaterali e costituisce pertanto un esame da considerare in particolare nei casi in cui altre metodiche invasive siano controindicate¹⁰⁶.

La capacità diagnostica delle metodiche descritte dipende dalla diffusione locoregionale del processo morboso, dalla capacità di fornire il cavo di cellule (esfoliazione), dalla modalità di metastatizzazione e dall'istotipo. Ma in tale ambito è necessario considerare anche i limiti delle tecniche impiegate in relazione alla loro sensibilità e specificità, alla possibilità di falsi positivi dell'esame citologico, alla difficoltà di uno studio dei recettori ormonali nelle neoplasie ormono-dipendenti in caso di prelievo di piccoli campioni di tessuto, all'impossibilità di conoscere l'estensione del processo maligno e quindi lo stadio della malattia.

Toroscopia medica e Toroscopia chirurgica

Nonostante una corretta e approfondita valutazione clinico-radiologica e laboratoristica basata sull'effettuazione di indagini biochimiche, batteriologiche, citologiche e bioptiche mediante agobiopsia pleurica transcutanea, una certa percentuale di versamenti pleurici, circa il 20-25%, rimane non diagnosticato. Pertanto in tali casi è necessario impiegare altre procedure diagnostiche di

tipo invasivo quali la toracosopia che permette il prelievo tissutale mirato delle lesioni pleuriche sotto visione diretta ¹⁰⁷.

La più frequente e comune indicazione all'impiego della toracosopia medica a scopo diagnostico è rappresentata dal versamento pleurico essudatizio cronico, dove con tale termine si intende una raccolta di liquido il cui decorso non si modifica dopo 4 settimane dall'esordio ^{108 109}.

La toracosopia è una procedura invasiva eseguita con l'introduzione nel cavo pleurico di un tre quarti metallico, del diametro di 7 mm, attraverso il quale si introducono le ottiche e la pinza operativa per le prese biotiche. La procedura presenta tecnicamente le stesse difficoltà che si trovano nel posizionamento di un drenaggio toracico; si esegue generalmente in anestesia locale, associata a sedazione con paziente cosciente ed in ventilazione spontanea; è meno invasiva e meno costosa della toracosopia chirurgica (VATS) ¹¹⁰⁻¹¹².

La toracosopia costituisce il "gold standard" nella diagnosi dei versamenti pleurici non diagnosticati potendo campionare materiale idoneo e sufficiente per una diagnosi definitiva in oltre il 90% dei casi.

Recentemente è stato proposto un nuovo toracoscopio, semirigido e autoclavabile, che offre la stessa resa diagnostica del toracoscopio rigido, con prese biotiche più piccole, e presenta il vantaggio di una maggiore maneggevolezza e sicurezza di sterilità ¹¹³.

L'esame costituisce la metodica di elezione quando altri metodi di indagine hanno fallito per l'inquadramento delle seguenti patologie:

- a) versamenti pleurici di origine sconosciuta;
- b) versamenti pleurici indeterminati in pazienti a rischio di esposizione professionale all'asbesto o con anamnesi positiva per patologia neoplastica progressiva ^{114 115};
- c) versamenti pleurici che richiedono una precisa tipizzazione istologica (meso-

telioma, tumori ormono-dipendenti) oppure con citologia positiva ma a sede primitiva sconosciuta;

- d) versamenti pleurici benigni (asbestosi, artrite reumatoide, sarcoidosi, pleurite cronica aspecifica, tubercolosi, amiloidosi) ^{116 117};
- e) diagnosi eziologica e trattamento dell'empiema;
- f) versamenti in cui è indicato un trattamento pleurodesico;
- g) versamenti trasudatizi recidivanti.

La diagnosi istologica del mesotelioma pleurico maligno è piuttosto insidiosa e viene formulata sugli aspetti microscopici di numerose biopsie (oltre 10) e in base agli elementi prevalenti si distinguono tre forme: epiteliale, sarcomatosa e mista (bifasica), a prognosi diversa ¹¹⁸⁻¹²⁰.

La presenza di un adeguato spazio pleurico, con un diametro minimo previsto di almeno 10 cm, costituisce la condizione necessaria per eseguire una toracosopia medica; l'eventuale presenza di aderenze costituisce una controindicazione relativa all'esame per la difficoltà ad entrare in uno spazio piccolo non esplorabile e non accessibile per l'esecuzione di biopsie. Tale limite può essere superato o ricorrendo alla toracosopia chirurgica (VATS) o mediante una variante tecnica della toracosopia medica, la minitoracosopia, che utilizza uno strumentario del diametro di 3 mm che viene introdotto attraverso due miniincisioni della cute, uno per l'ottica l'altro per eseguire la biopsia. L'esame ha un'alta resa diagnostica del 93,4% con minima invasività e ottima tollerabilità da parte del paziente ¹²¹.

La resa diagnostica delle biopsie toracoscopiche dipende dall'esperienza dell'operatore, dal numero e dalla sede dei prelievi effettuati nonché da una stretta collaborazione con l'anatomopatologo; rimane comunque una modesta percentuale di falsi negativi legata essenzialmente all'impossibilità di eseguire un esame completo in presenza di aderenze

che impediscono una buona ricognizione del cavo pleurico. In tali casi si deve effettuare una diagnostica di tipo chirurgico, in videotoracosopia (VATS) o per via toracotomica, procedure che vanno eseguite in anestesia generale e in ventilazione monopolmonare. Nella valutazione dei versamenti che compaiono in corso di patologia neoplastica non va trascurata la possibilità che la raccolta liquida possa formarsi per cause estranee alla neoplasia; in tali casi si tratta di un versamento di tipo paramaligno, in cui non c'è riscontro di malignità, che si verifica quando sono presenti altre condizioni patologiche spesso associate alla neoplasia e responsabili della formazione di un versamento quali l'insufficienza cardiaca, l'iponchia, la tromboembolia polmonare, la radioterapia etc.

Si ringrazia il dott. Elio Costantino per i preziosi consigli forniti alla stesura del testo.

Bibliografia

- ¹ Porcel JM, Vives M. *Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions*. Chest 2003;124:978-83.
- ² Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. *Diagnostic thoracentesis and pleural biopsy effusions*. Ann Intern Med 1985;103:799-802.
- ³ Bartter T, Mayo PD, Pratter MR, et al. *Lower risk and higher yield for thoracentesis when performed by experienced operators*. Chest 1993;103:1873.
- ⁴ Peterson W, Zimmerman R. *Limited utility of chest radiograph after thoracentesis*. Chest 2000;117:1038-42.
- ⁵ Feller-Kopman D. *Ultrasound-guided thoracentesis*. Chest 2006;129:1709-14.
- ⁶ Mynarek G, Brabrand K, Jakobsen A, et al. *Complications following ultrasound-guided thoracentesis*. Acta Radiologica 2004;5:519-22.
- ⁷ Roch A, Bojan M, Michelet P, et al. *Usefulness of ultrasonography in predicting pleural effusions >500 ml in patients receiving mechanical ventilation*. Chest 2005;127:224-32.
- ⁸ Jones PW, Moyers JP, Rogers JT, et al. *Ultrasound-guided thoracentesis. Is it a safer method?* Chest 2003;123:418-23.
- ⁹ Mayo P, Doelken P. *Pleural ultrasonography*. Clin Chest Med 2006;27:215-27.
- ¹⁰ Feller-Kopman D, Walkey A, Ernst A, et al. *The relationship of pleural pressure to symptom development during therapeutic thoracentesis*. Chest 2006;129:1556-60.
- ¹¹ Feller-Kopman D. *Therapeutic thoracentesis: the role of ultrasound and pleural manometry*. Curr Opin Pulm Med 2007;13:312-8.
- ¹² Huggins J, Doelken P. *Pleural manometry*. Clin Chest Med 2006;27:229-40.
- ¹³ Huggins J, Sahn S, Doelken P, et al. *Characteristics of trapped lung. Pleural fluid analysis, manometry, and air-contrast chest CT*. Chest 2007;131:206-13.
- ¹⁴ Villena V, Pozo F, De-Pablo A, et al. *Measurement of pleural pressure during therapeutic thoracentesis*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1534-8.
- ¹⁵ Doelken P, Huggins J, Sahn S, et al. *Pleural manometry. Technique and clinical implications*. Chest 2004;126:1764-9.
- ¹⁶ McVay PA, Toy PT. *Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities*. Transfusion 1991;31:164.
- ¹⁷ Sokolowski J, Burgher L, Jones FL, et al. *America Thoracic Society: guidelines for thoracentesis and needle biopsy of the pleura*. Am Rev Respir Dis 1989;140:257.
- ¹⁸ Light RW, McGregor MI, Luchsinger PC, et al. *Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates*. Ann Intern Med 1972;77:507.
- ¹⁹ Romero S, Candela A, Martin C, et al. *Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates*. Chest 1993;104:399-404.
- ²⁰ Light R. *Diagnostic principles in pleural disease*. Eur Respir J 1997;10:476-81.
- ²¹ Heffner J, Sahn S. *Diagnostic evaluation of a pleural effusion in adults*. Up to date 2007, version 15.2.
- ²² Burgess L, Maritz F, Taljaard J. *Comparative analysis of biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates*. Chest 1995;107:1604-9.
- ²³ Vives M, Porcel JM, Rubio M, et al. *A study of Light's criteria and possible modifications*

- exudative from transudative pleural effusions.* Chest 1996;109:1503.
- 24 Heffner J, Brown LK, Barbieri C. *Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and trasudative pleural effusions.* Chest 1997;111:970-80.
- 25 Heffner J. *Discriminating between transudates and exudates.* Clin Chest Med 2006;27:241-52.
- 26 Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I, Sanchez JF, et al. *Pleural fluid to serum cholinesterase ratio for the separation of trasudates and exudates.* Chest 1996;110:97-101.
- 27 Brandstetter R, Velasquez V, Viejo C, et al. *Postural changes in pleural fluid constituents.* Chest 1994;105:1458-61.
- 28 Papageorgiou E, Kostikas K, Gourgoulianis K. *Increased oxidative stress in exudative pleural effusions.* Chest 2005;128:3291-7.
- 29 Molytner Y, Miletin M, Grossman R. *Trasudative pleural effusions. False reassurance against malignancy.* Chest 2000;118:885.
- 30 Roth B, O'Meara T, Cragun W. *The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions.* Chest 1990;98:546-9.
- 31 Gegenhuber A, Mueller T, Lenz K, et al. *Plasma B-type natriuretic peptide in patients with pleural effusions preliminary observations.* Chest 2005;128:1003-9.
- 32 Eid A, Jean J, Kinasewitz G, et al. *Exudative effusions in congestive heart failure.* Chest 2002;122:1518-23.
- 33 Eid A, Redissi J, Kinasewitz G. *Hypoalbuminemia as a cause of pleural effusions.* Chest 1999;115:1066.
- 34 Kinasewitz. GT. *Trasudative effusions.* Eur Respir J 1997;10:714-8.
- 35 Sahn S. *Pleural effusions of extravascular origin.* Clin Chest Med 2006;27:285-308.
- 36 Jarratt M, Sahn S. *Pleural effusions in hospitalized patients receiving long-term hemodialysis.* Chest 1995;108:470.
- 37 Mattison L, Sahn S. *Pleural effusion in the medical ICU.* Chest 1997;111:1018-23.
- 38 Monla-Hassan J, Eichenhorn M, Spickler E, et al. *Duropleural fistola manifested as a large pleural transudate. an unusual complication of transthoracic disectomy.* Chest 1998;114:1786-9.
- 39 Kassanoff A, Martirosian MG. *Postpericardiotomy and postmyocardial infarction syndrome presenting as noncardiac pulmonary edema.* Chest 1991;99:1410.
- 40 Kim S, Sahn S. *Postcardiac injury syndrome. An immunologic pleural fluid analysis.* Chest 1996;109:570-2.
- 41 Heidecker J, Sahn S. *The spectrum of pleural effusions after coronary artery bypass grafting surgery.* Clin Chest Med 2006;27:267-83.
- 42 Villena V, Lopez-Encuentra A, Martinez A, et al. *Clinical implications of appearance of pleural fluid at thoracentesis.* Chest 2004;125:156-9.
- 43 Hata N, Takano T, Tanaka K, et al. *Clinical significance of pleural effusion in acute aortic dissection.* Chest 2002;121:825-30.
- 44 Yung C, Bessen S, Caruso A, et al. *Idiopathic hemothorax.* Chest 1993;103:638-9.
- 45 Laroche CM, Wells F, Shneerson J. *Massive hemothorax due to enlarging arteriovenous fistula in pregnancy.* Chest 1992;101:1452-4.
- 46 Ali J, Summer W. *Hemothorax and hyperkalemia after pleural biopsy in a 43 year old woman on hemodialysis.* Chest 1994;106:1235.
- 47 Quinn M, Quinn W, Dillard T. *Delayed traumatic hemothorax on ticlopidine and aspirin for coronary stent.* Chest 1999;116:257.
- 48 Ravindran P, Raj J, Parameswaran K. *Concurrent catamenial hemothorax and hemopneumothorax.* Chest 1993;103:646-8.
- 49 Martinez-Garcia MA, Cordero Rodriguez PJ, Hidalgo-Ramirez M, et al. *Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid.* Eur Respir J 2000;15:166.
- 50 Rubins JB, Rubins HB. *Etiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusion. A prospective study.* Chest 1996;110:1271.
- 51 Jeanfaivre T, Cimon B, Tuchais E, et al. *Pleural effusion and toxocarasis.* Thorax 1996;51:106-7.
- 52 Herry I, Philippe B, Meyer C, et al. *Acute life-threatening toxocaral tamponade.* Chest 1997;112:1692.
- 53 Jones D, Lieb T, Ashkin D, et al. *Mesothelial cells in tuberculous pleural effusion of HIV-infected patients.* Chest 2000;117:289.
- 54 Seibert A, Haynes J, Bass JB. *Tuberculous pleural effusion.* Chest 1991;99:883-6.
- 55 Baumann M, Nolan R, Petrini M, et al. *Pleural tuberculosis in the United States. Incidence and drug resistance.* Chest 2007;131:1125-32.

- 56 Villegas MV, Labrada A, Saravia NG. *Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis.* Chest 2000;118:1355-64.
- 57 Lima M, Colares K, da Fonseca AL. *Combined use of the polymerase chain reaction and detection of adenosine deaminase activity on pleural fluid improves the rate of diagnosis of pleural tuberculosis.* Chest 2003;124:909-14.
- 58 Burgess Maritz F, Le Roux I, Taljaard J. *Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio.* Chest 1996;109:414.
- 59 Burgess L, Maritz F, Le Roux I, Taljaard J. *Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy.* Thorax 1995;50:672-4.
- 60 Lee G, Rogers J, Light R, et al. *Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions.* Chest 2001;120:356-61.
- 61 Collazos J, Espana P, Majo J, et al. *Sequential evaluation of serum adenosine deaminase in patients treated for tuberculosis.* Chest 1998;114:432.
- 62 Pettersson T, Nyberg P, Nordstrom D, et al. *Similar pleural fluid findings in pleuropulmonary tularemia pleurisy.* Chest 1996;109:572-5.
- 63 Light R. *A new classification of parapneumonic effusions and empyema.* Chest 1995;108:299-301.
- 64 Poe R, Marin M, Israel R, et al. *Utility of pleural fluid analysis in predicting tube thoracostomy/decotication in parapneumonic effusions.* Chest 1991;100:963-7.
- 65 Rahman N, Chapman S, Davies R. *The approach to the patient with a parapneumonic effusion.* Clin Chest Med 2006;27:253-66.
- 66 Davies R, Gleeson F. *Introduction to the methods used in the generation of the British Thoracic Society guidelines for the management of pleural diseases.* Thorax 2003;58 (Suppl II):iii1.
- 67 Light R. *Pleural Diseases.* Fourth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins 2001.
- 68 Davies R, Traill Z, Gleeson F. *Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection.* Thorax 1997;52:416-21.
- 69 Gotteherer A, Sahn S. *Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. Prognostic implication.* Chest 1991;100:1003.
- 70 Rodriguez Panadero F, Lopez-Mejias J. *Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies.* Chest 1989;95:320-4.
- 71 Heffner J, Nietert P, Barbieri C. *Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusion.* Chest 2000;117:79-86.
- 72 Valentie V, Raffin T. *The management of chylothorax.* Chest 1992;102:586-91.
- 73 Garcia-Zamalloa A, Ruiz-Irastorza G, Gurrutxaga N, et al. *Pseudochylothorax.* Medicine 1999;78:200-7.
- 74 Cerfolio R, Allen M, Deshamps C, et al. *Post-operative chylothorax.* J Thorax Cardiovasc Surg 1996;112:1361-6.
- 75 Bautz JB, Delaney MD, Lodato RF, et al. *Chylothorax as presenting manifestation of adenocarcinoma with probable gastric primary.* Chest 1991;99:1044.
- 76 Tie M, Polland G, Rosenow E. *Chylothorax in Gorham's syndrome. A common complication of a rare disease.* Chest 1994;105:208-13.
- 77 Ryu J, Doerr C, Sahn S, et al. *Chylothorax in lymphangioliomyomatosis.* Chest 2003;123:623-7.
- 78 Iqbal M, Rossof L, Steinberg H, et al. *Yellow nails syndrome.* Chest 2000;117:1516-8.
- 79 Hershko A, Hirshberg B, Friedman G. *Yellow nail syndrome.* Postgrad Med J 1997;73:466-8.
- 80 Keane M, Lynch J. *Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus.* Thorax 2000;55:159-66.
- 81 Cohen M, Sahn S. *Resolution of pleural effusions.* Chest 2001;119:1547-62.
- 82 Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, et al. *Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases.* Eur Respir J 2001;18 (Suppl 32):69s-80s.
- 83 Villana V, Navarro JA, Lopez-Encuentra A, et al. *High amylase levels in pleural effusion.* Chest 1995;108:888.
- 84 Mare M, Light R, Melinova L, et al. *Diagnosis of pleural effusion.* Chest 1995;107:1598.
- 85 Shitrit D, Zigeiman B, Shlomi D, et al. *Diagnostic value of CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CA 15-3, and CA 125 assays in pleural effusions: analysis of 116 cases and review of the literature.* The Oncologist 2005;10:501-7.

- 86 Porcel JM, Vives M, Esquerda A, et al. *Use of panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for differential diagnosis of benign and malignant effusions.* Chest 2004;126:1757-63.
- 87 Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I, Dosda MD, et al. *Elevated level of carcinoembryonic antigen in nonmalignant pleural effusions.* Chest 1997;111:643-7.
- 88 Creaney J, Yeoman D, Robinson B, et al. *Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma.* Thorax 2007;62:569-76.
- 89 Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, et al. *FDG-PET of pleural effusions in patients with NSCLC.* AJR 2000;175:245-9.
- 90 Benard F, Sterman D, Smith R, et al. *Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography.* Chest 1998;114:713-22.
- 91 Hierholzer J, Bitter R, Loddenkemper R, et al. *MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease.* Chest 2000;118:604-9.
- 92 Mavi A, Lakhani P, Zhuang H, et al. *Fluorodeoxyglucose-PET in characterizing solitary pulmonary nodules, assessing pleural disease, and the initial staging, restaging, therapy planning, and monitoring response of lung cancer.* Radiol Clin North Am 2005;43:1-21.
- 93 Duysinx B, Nguyen D, Louis R, et al. *Evaluation of pleural disease with 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging.* Chest 2004;125:489-93.
- 94 Poe R, Levy P, Kallay M, et al. *Use of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchogenic carcinoma. A study in patients with idiopathic pleural effusions.* Chest 1994;105:1663-7.
- 95 Sallach S, Sallach J, Kvale P, et al. *Volume of pleural fluid required for diagnosis of pleural malignancy.* Chest 2002;122:1913-7.
- 96 *Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica.* Rass Patol App Respir 1997;12:293-355.
- 97 Valdes L, Alvarez D, Suarez J, et al. *Tuberculous pleurisy. A study of 254 patients.* Arch Intern Med 1998;158:2017.
- 98 Diacon AH, Bolliger CT, Walzi G, et al. *Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study.* Eur Respir J 2003;22:589-91.
- 99 Kirsch C, Kroe M, Wehner J, et al. *The optimal number of pleural biopsy specimens for diagnosis of tuberculous pleurisy.* Chest 1997;112:702-6.
- 100 Chakrabarti B, Ryland I, Earis J, et al. *The role of abrams percutaneous pleural biopsy in the investigation of exudative pleural effusions.* Chest 2006;129:1549-55.
- 101 Chang D, Yang P, Yu C, et al. *Ultrasound-guided pleural biopsy with tru-cut needle.* Chest 1991;100:1328-33.
- 102 Adams R, Gray W, Davies R, et al. *Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma.* Chest 2001;120:1798-802.
- 103 Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJO. *Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial.* Lancet 2003;361:1326-30.
- 104 Kirsch C, Kroe M, Campagna A, et al. *A modified Abrams needle biopsy technique.* Chest 1995;108:982-6.
- 105 Raja G, Agarwal V, Aldrich T, et al. *Comparison of the Raja and the Abrams pleural biopsy needles in patients with pleural effusion.* Am Rev Respir Dis 1993;147:1291-4.
- 106 Ivaldi G, De Pascale E, Nosenzo M, et al. *La citologia nei versamenti pleurici mediante brushing: una nuova tecnica di prelievo.* Rass Pat App Respir 1999;14:409-14.
- 107 *ATS management of malignant pleural effusion.* Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1987-2001.
- 108 Loddenkemper R, Boutin C. *Thoracoscopy: present diagnostic and therapeutic indications.* Eur Respir J 1993;6:1544-55.
- 109 Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, et al. *Thoracoscopy in malignant pleural effusion.* Am Rev Respir Dis 1981;124:588-92.
- 110 Tassi GF, Marchetti GP. *Toracoscopia.* Milano: Ed A.C.R.A.M. 1994.
- 111 Casalini AG. *Indagine toracoscopica: indicazioni e limiti.* Geriatria 1998;10:151.
- 112 Mori PA, Casalini AG, Melioli A. *Toracoscopia medica: metodica e complicanze.* In: Casalini AG, ed. *Pneumologia interventistica.* Milano: Ed Springer 2007.

- ¹¹³ Munavvar M, Khan M, Mills J, et al. *The autoclavable semirigid thoracoscope: the way forward in pleural disease?* Eur Respir J 2007;29:571-4.
- ¹¹⁴ ATS. *Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos.* Am J Respir Crit Care Med 2004;170:691-715.
- ¹¹⁵ Cugell D, Kamp D. *Asbestos and the pleura.* A review. Chest 2004;125:1103-17.
- ¹¹⁶ Zuccatosta L, Gasparini S. *Pleurite idiopatica.* In: Casalini AG, ed. *Pneumologia Interventistica.* Milano: Ed Springer 2007.
- ¹¹⁷ Cohen M, Sahn S. *Resolution of pleural effusion.* Chest 2001;119:1547-62.
- ¹¹⁸ Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. *Management of malignant pleural effusions.* Eur Respir J 2001;18:402-19.
- ¹¹⁹ Boutin C, Rey F, Gouvernet J, et al. *Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma. A prospective study of 188 consecutive patients. Prognosis and staging.* Cancer 1993;72:394-404.
- ¹²⁰ Bueno R, Reblando J, Glickman J, et al. *Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma.* Ann Thorac Surg 2004;78:1774-6.
- ¹²¹ Tassi GF, Marchetti GP. *Minithoracoscopy. A less invasive approach to thoracoscopy.* Chest 2003;124:1975-7.

IL VERSAMENTO PLEURICO BENIGNO E IL VERSAMENTO TUBERCOLARE

Lina Zuccatosta, Carlo Pomari*

*S.O.D. di Pneumologia, Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Immuno-Allergiche e Respiratorie, Azienda Ospedali Riuniti, Ancona; * Servizio di Endoscopia Toracica e Fisiopatologia Respiratoria Ospedale Classificato Sacro Cuore-Don Calabria, Negrar (VR)*

Introduzione

Il versamento pleurico benigno (VPB) è una condizione patologica che può manifestarsi come complicanza di molte malattie ¹, e, molto spesso, vede impegnati Pneumologi, Internisti, Chirurghi od altri Medici Specialisti, nello stabilire una diagnosi ed un efficace piano terapeutico ².

Valutare dal punto di vista epidemiologico quale sia l'incidenza del VPB non è particolarmente semplice, poiché fino ad oggi i dati disponibili sono fortemente dipendenti dal tipo di campione osservato.

Se l'approccio viene effettuato analizzando gruppi di popolazione, si osserva che la causa più frequente del VPB in Spagna, Sudafrica, Ruanda, Arabia Saudita è ancora la tubercolosi, mentre nella Repubblica Ceca, Francia e Giappone, il VPB parapneumonico è al secondo posto, dopo la malattia neoplastica. Viceversa, in uno studio eseguito a Charleston (South Carolina, USA), nel 25-30% dei casi di VPB, la causa infettiva era presente nel 66% dei casi, superando di oltre la metà l'etiologia non infettiva, compreso un 3% di origine sconosciuta ¹.

Nel caso in cui la valutazione dell'incidenza del VPB si basi sulla ricerca delle patologie che lo sottendono, le frequenze osservate va-

riano fra i diversi lavori pubblicati. Nel 50% dei casi il VPB è secondario ad insufficienza cardiaca (CHF), mentre nel 40% viene segnalato secondario a patologie infettive polmonari. Il VPB tubercolare riflette l'incidenza della malattia dei paesi in cui essa è studiata ed accompagna la TBC polmonare nell'1-30% dei casi. Altri studi riscontrano una elevata incidenza (30-50%) nei pazienti con embolia polmonare, mentre nel 3-17% dei casi viene riscontrata nelle patologie del tratto gastrointestinale, come ad es. la pancreatite o la cirrosi epatica (5-6%) ¹.

Interpretazione del versamento pleurico benigno (VPB)

I meccanismi patogenetici che possono indurre un versamento pleurico sono molteplici e comprendono l'aumento della pressione idrostatica nel circolo sistemico o polmonare, (scompenso cardiaco congestizio, sindrome della vena cava superiore), alterata permeabilità delle sierose pleuriche, aumentata permeabilità capillare o distruzione del letto vascolare (patologia neoplastica, processi infiammatori ed infettivi, embolia polmonare, infarto polmonare, danno da farmaci), riduzione della pressione oncotica intravascolare (ipoalbuminemia, cirrosi epatica), riduzione

della pressione nello spazio pleurico (atelettasia polmonare, *trapped lung*), ridotto drenaggio linfatico per blocco parziale o completo da rottura del dotto toracico (neoplasie, traumi), accumulo di fluido nella cavità peritoneale con passaggio transdiaframmatico attraverso la rete linfatica ed i pori del diaframma. La modalità di approccio per l'interpretazione del VPB si basa pertanto sull'analisi delle sue cause, oltre che sui caratteri del liquido pleurico ³.

Le caratteristiche biochimiche del versamento pleurico, sia esso un trasudato od un essudato, nella maggior parte dei casi riflettono infatti il meccanismo fisiopatologico che ne è all'origine ⁴, consentendo al clinico un orientamento diagnostico ed una diagnosi differenziale (Tabb. I, II) ⁵.

Tabella I. Condizioni patologiche che possono dare origine ad un versamento pleurico trasudativo benigno.

Insufficienza cardiaca congestizia
Glomerulonefrite
S. nefrosica
S. vena cava superiore
Dialisi peritoneale
Ipotiroidismo
Embolia polmonare
Sarcoidosi
Cirrosi epatica
Ipoalbuminemia
Atelettasia
Fistole (urino torace)

Il volume di liquido esistente nello spazio pleurico, che ha una funzione essenzialmente lubrificante, deve essere costantemente prodotto in minime quantità, mentre la pressione colloidale-osmotica deve essere sempre mantenuta bassa, affinché il volume del liquido non aumenti ^{6,7}.

Il controllo del volume e della composizione del liquido pleurico è però influenzato da vari meccanismi che possono condizio-

Tabella II. Condizioni patologiche che possono dare origine ad un versamento pleurico essudativo benigno.

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 esofagee
Connettiviti; artrite reumatoide, LES, lupus-like-sindrome, 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

narne la rimozione e le caratteristiche fisico-chimiche. Esso può dipendere infatti da uno squilibrio fra la pressione idrostatica e la pressione colloidale-osmotica esistente tra il mesotelio e l'adiacente tessuto connettivo capillare (legge di Starling) ⁵, oppure da una alterazione del drenaggio linfatico della pleura parietale o dall'attività delle cellule mesoteliali ⁶.

Le principali cause dell'aumento di effusione pleurica trasudativa sono da ricercare nelle patologie cardiache, polmonari, epatiche, tiroidee o neoplastiche ⁷ (Tabb. III, IV). Per definizione infatti, una effusione pleurica trasudativa dovrebbe essere solo secondaria a cause extrapleuriche, anche sistemiche, le quali, influenzando la formazione o l'assorbimento del liquido pleurico, ne alterano l'equilibrio, determinando un aumento di volume nello spazio pleurico ⁷.

Nella pratica clinica la diagnosi differenziale tra trasudato ed essudato viene effettuata utilizzando i criteri di *Light*, cui possono

Tabella III. Cause che determinano un aumento dell'afflusso di liquido trasudativo nello spazio pleurico (da Broaddus, 2002⁷, mod.).

Insufficienza cardiaca (CHF) sinistra	Aumento della pressione venosa polmonare
Insufficienza cardiaca (CHF) destra	Aumento della pressione venosa sistemica
Embolia polmonare (PE)	Aumento della pressione venosa sistemica,
	Diminuzione della pressione pleurica
Sindrome vena cava superiore (SVC)	Aumento della pressione venosa sistemica
Cirrosi epatica	Aumento della pressione venosa portale
Atelettasia polmonare	Diminuzione della pressione pleurica
Ipoalbuminemia	Diminuzione della pressione oncotica del plasma

Tabella IV. Cause che determinano una diminuzione dell'efflusso trasudativo di liquido dallo spazio pleurico.

Insufficienza cardiaca (CHF) destra, PE, SVC	Aumento della pressione venosa centrale per aumento della pressione linfatica a valle
Atelettasia, PE	Diminuzione della pressione pleurica Diminuzione della pressione linfatica a monte
Ipotiroidismo, neoplasia	Diminuzione del flusso linfatico

essere associati criteri aggiuntivi³. (Per una descrizione più dettagliata dell'argomento si rimanda al capitolo 1 del trattato).

Principali condizioni patologiche che possono dare origine ad un versamento pleurico trasudativo benigno

Insufficienza cardiaca congestizia (CHF)

Lo spazio pleurico è posto fra due letti vascolari di origine sistemica, i vasi intercostali, che irrorano la pleura parietale e la circolazione sistemica bronchiale che irrorano la pleura viscerale, mentre la circolazione polmonare giace più lontano al di fuori dello spazio pleurico. Quindi, in condizioni fisiologiche il filtrato polmonare non contribuisce normalmente alla formazione del liquido pleurico.

Conseguentemente, il filtrato sistemico della microcircolazione pleurica effluisce lentamente controllando il gradiente pressorio idrostatico, limitando il gradiente pressorio oncotico e la permeabilità microvascolare

dei liquidi e delle proteine: in una persona di 50 Kg il filtrato giornaliero è pari a 12 mL⁻¹. In condizioni normali questa funzione viene svolta più verosimilmente dalla pleura parietale e non da quella viscerale.

Dopo che il liquido e le proteine sono filtrati dai vasi pleurici, il liquido può essere riassorbito, oppure può defluire nello spazio pleurico attraverso la barriera mesoteliale permeabile, in virtù del suo basso gradiente pressorio.

Una volta raggiunto lo spazio pleurico, il liquido e le proteine, a loro volta, escono in grandi quantità dallo spazio stesso, per diffusione o per trasporto attivo, attraverso i vasi linfatici della pleura parietale ed infine vengono trasportati nel sistema venoso centrale, passando dai linfonodi retrosternali e mediastinici: in una persona di 50 kg, la quota di efflusso giornaliero di liquido è pari a 340 mL⁻¹, che è circa 28 volte superiore al normale flusso di entrata. Una simile portata assume così la potenziale funzione di sistema di riserva di "capacitanza" e quindi di salvaguardia in caso di aumentata produzione di liquido.

Appare quindi evidente che l'aumento di liquido nello spazio pleurico può verificarsi a causa di un aumento nella formazione di liquido o di una riduzione della quota di drenaggio linfatico. L'assorbimento linfatico garantisce inoltre la stabilità della concentrazione proteica del liquido all'interno dello spazio pleurico e questo consente di stabilire se l'attività vascolare è normale, ovvero con un basso contenuto proteico (trasudazione) o danneggiata, ovvero con un alto contenuto proteico (essudazione) ⁷.

In caso di insufficienza cardiaca congestizia (CHF), il versamento pleurico trasudativo è presente in circa un caso su due ² e sebbene numerosi lavori sostengano che lo sviluppo di un trasudato pleurico possa essere secondario sia ad una insufficienza cardiaca destra che bi-ventricolare, alcuni lavori suggeriscono che il meccanismo patogenetico della effusione pleurica sia più correlato ad una disfunzione ventricolare sinistra, ed essere quindi secondario all'edema polmonare interstiziale ⁵.

In questa condizione particolare la formazione di liquido pleurico sembra essere infatti dipendente dall'aumento della pressione venosa polmonare che si concretizza con un incremento della pressione di incuneamento dei capillari polmonari. L'aumento della pressione venosa, che produce l'edema alveolare, incrementa a sua volta la pressione interstiziale nella regione sub-pleurica, mentre la perdita di liquido edematoso dalla superficie pleurica viscerale contribuisce ad elevare la quota di fluido nello spazio pleurico ⁶. Esperimenti sulla pecora hanno dimostrato infatti che l'effusione di liquido nel cavo pleurico si verifica quando il carico di volume provoca un aumento della pressione di incuneamento dei capillari polmonari di almeno 20-30 cm H₂O e quindi lo spazio pleurico verrebbe a funzionare come da valvola di sicurezza per prevenire l'edema alveolare polmonare. Nel contempo, il liquido interstiziale, defluendo nel cavo pleurico,

viene a sua volta drenato dal sistema linfatico, che ne limita l'accumulo, fino a quando l'apporto non supera la portata giornaliera del sistema linfatico stesso di 340 mL⁻¹ e quindi diventa radiologicamente evidente ⁷. Generalmente nella CHF il versamento pleurico è bilaterale (60-88%), ma può anche essere unilaterale, con una prevalenza maggiore a destra (28%), rispetto a sinistra (15%); ha una evoluzione rapida e, secondo i criteri di *Light*, usualmente ha le caratteristiche di un trasudato: rapporto proteine, LDH (pleura/plasma), rispettivamente pari ≤ 0,5 e ≤ 0,6.

Esiste una stretta correlazione fra versamento pleurico bilaterale, rilievo radiologico di cardiomegalia e quadro clinico di disfunzione ventricolare sinistra ⁵ e quindi la risposta ai diuretici dovrebbe essere sufficiente per porre una diagnosi certa e non trovare, quindi, indicazione alla esecuzione di una toracentesi ⁷, tranne nei casi in cui il versamento pleurico sia unilaterale, o sia presente dolore pleurico e/o febbre ⁷, elementi che facciano sospettare una patologia di natura non cardiogena sottostante.

Dopo toracentesi, non è tuttavia infrequente il riscontro di un rapporto proteico superiore a 0,5, nel liquido pleurico, specialmente in presenza di una insufficienza cardiaca primitiva cronica o secondaria a malattie metaboliche, come l'ipotiroidismo; malattie sistemiche, come l'amiloidosi o la sarcoidosi e l'embolia. In questi casi l'aumento delle perdite vascolari, secondario al danno dei vasi polmonari, può infatti indurre un significativo edema del polmone ad alto contenuto proteico e quindi un efflusso pleurico, anch'esso ad alto contenuto proteico.

Un ulteriore possibile riscontro di essudato nei pazienti con CHF può verificarsi nel caso di una diuresi forzata e prolungata con furosemide. L'acqua che diffonde dai tessuti extravascolari e dallo spazio pleurico al sangue, può portare ad un aumento della concentrazione delle proteine e dell'LDH nel

liquido pleurico. In questo caso, anche la concentrazione proteica del plasma aumenta, ma sempre in modo minore rispetto a quella del liquido pleurico, poiché il liquido sierico è alimentato dallo spazio extravascolare ⁵.

Le ripetute toracentesi, inoltre, a causa dell'insulto cellulare provocato dalla manovra invasiva, possono dare origine ad un pseudo-essudato caratterizzato da un aumento dell'LDH e dalla concomitante presenza di globuli rossi, con una conta anche $\geq 5,000$ cell / μ L. In questo caso, un possibile criterio discriminante è stato proposto da Eid et al., i quali hanno suggerito un modello di calcolo per la correzione del valore dell'LDH:

LDH corretto = LDH misurato - 0,0012 x conta RBC/ μ L

che permette, con buona approssimazione, di ipotizzare una eventuale contaminazione ematica durante la toracentesi ⁹.

Infine il rapporto liquido pleurico/plasma dell'LDH può ulteriormente aumentare con il miglioramento della funzionalità cardiaca. Con la riduzione dello scompenso, migliora infatti anche l'attività epatica e quindi diminuisce la produzione epatica dell'LDH ⁵.

Un ulteriore criterio che può rivelarsi utile nei casi in cui la concentrazione proteica o l'LDH risultino borderline in favore di un essudato, è dato dal calcolo della differenza tra il livello delle proteine totali o dell'albumina nel siero e nel liquido pleurico. Quando il loro valore è, rispettivamente $\geq 3,1$ g dL o $\geq 1,2$ g dL, il liquido pleurico potrebbe essere verosimilmente considerato un trasudato ³⁷.

Poiché nei versamenti trasudatizi la pleura è indenne (Fig. 1), il trattamento è orientato principalmente a risolvere l'insufficienza cardiaca mediante diuretici e digitale. In caso di importante dispnea può essere utile una toracentesi evacuativa (500-1000 ml di liquido), che migliora la PaO₂, ma soprattutto migliora il lavoro della gabbia toracica. Nel caso in cui il riassorbimento dell'acqua avvenga velocemente, il contenuto proteico

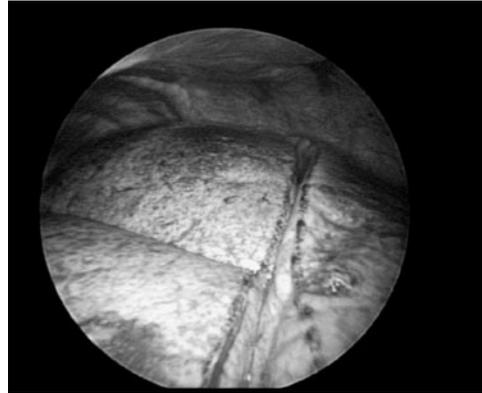


Figura 1. Versamento pleurico cronico in cardiopatico, quadro toracoscopico: foglietti pleurici lisci e translucidi.

del liquido potrebbe aumentare, diventando un essudato. In questi casi, però, il livello della lattico deidrogenasi (LDH) rimane generalmente entro il valore di normalità ⁷.

In caso di persistenza del versamento pleurico con scarsa risposta alla terapia medica, specie se a distribuzione monolaterale, può essere considerata l'esecuzione di una toroscopia, al fine di escludere una patologia proliferativa sottostante.

In casi selezionati, in cui il versamento assuma carattere cronico, sia abbondante e sintomatico nonostante la terapia cardiologica in atto, dopo aver escluso altre patologie concomitanti possibili causa del versamento stesso, è possibile l'esecuzione di pleurodesi con talco, anche se non è improbabile che la pleurodesi monolaterale comporti la comparsa del versamento nell'emitorace contralaterale ⁶.

Embolia polmonare (PE)

L'embolia polmonare (PE) è una condizione patologica che dovrebbe essere sempre presa in considerazione ogniqualvolta un paziente presenti un versamento pleurico unilaterale ad insorgenza acuta ² sia esso un trasudato

od un essudato ⁷. Numerosi studi, eseguiti mediante indagini radiologiche e TC angiografiche, hanno infatti dimostrato l'alta frequenza del versamento pleurico come complicanza dell'PE (10-50% dei casi) ^{10 11}.

Quando presente, anche in assenza di altre focalità a carico del parenchima polmonare 3 alla TC del torace, il versamento pleurico nel 75% dei casi è bilaterale ¹¹ e generalmente di piccole dimensioni.

Il meccanismo fisiopatologico che provoca il versamento pleurico sembra essere dovuto, in parte all'improvviso aumento della pressione del sistema venoso centrale, per incremento della pressione venosa, in parte all'aumento della quota di filtrazione attraverso i vasi sistemici intercostali della pleura parietale e, ancora in parte, all'aumento della pressione a valle del sistema linfatico, con conseguente diminuzione del flusso linfatico. Ma alla formazione del versamento sembra anche contribuire l'atelettasia polmonare che molto spesso concomita al versamento. In questo secondo caso, la conseguente compressione del polmone da parte del liquido, provocherebbe un aumento della depressione pleurica con un incremento del gradiente di filtrazione attraverso i vasi pleurici ed una riduzione del flusso di uscita, a monte, del drenaggio linfatico ³.

Radiologicamente, il versamento occupa meno di un terzo dell'emittoce e tende a stabilizzarsi ¹², mentre può aumentare nei giorni successivi all'evento embolico, per la concomitanza di un infiltrato polmonare ¹³ o per una sovrainfezione del liquido, oppure per ulteriori episodi embolici od infine per la comparsa di un emotorace secondario alla terapia anticoagulante ². Macroscopicamente il versamento appare siero-ematico e con cellularità costituita da una cospicua quota di eosinofili.

In assenza di complicanze polmonari la risoluzione del versamento avviene nel 75% dei casi, entro sette giorni dall'evento acuto ¹³.

Idrotorace epatico

L'idrotorace epatico è un evento patologico che può verificarsi in circa il 5-6% dei soggetti affetti da ascite secondaria a cirrosi epatica ^{14 15}. Usualmente il versamento pleurico viene riscontrato all'emittoce destro, ma il liquido può anche risalire a sinistra (16%) od essere bilaterale (16%) ⁶.

L'esatto meccanismo dell'effusione pleurica non è ancora oggi ben definito, tuttavia essa potrebbe dipendere dai seguenti fattori: ipoalbuminemia, ipertensione venosa della vena azygos, alterato trasporto linfatico, passaggio del liquido attraverso il diaframma ¹⁵ (Fig. 2). In realtà, quest'ultima ipotesi sembra essere la più probabile, poiché dimostrata mediante toracosopia, con evidenza di piccoli difetti o pori diaframmatici ⁷.

Il difetto, probabilmente risiede nel diaframma dei soggetti affetti da versamento ascitico cronico, specialmente nella porzione centrale, tendinea, dove la membrana pleurica diaframmatica, per effetto del gradiente pressorio toraco-addominale, verrebbe risucchiata, creando una invaginazione nel torace, potenzialmente lacerabile. Nei casi in cui

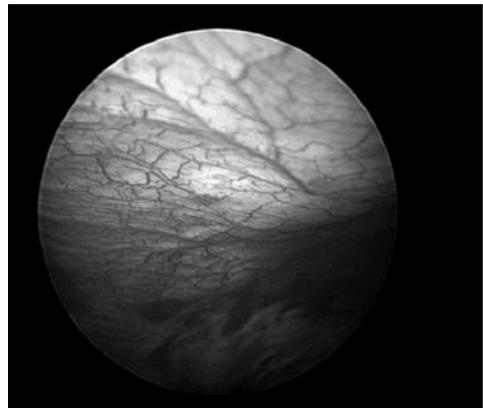


Figura 2. Versamento pleurico massivo destro in cirrotico. Quadro troacoscopico: pleura parietale indenne, circolo capillare superficiale prominente.

la lacerazione avvenga, lo stesso gradiente comporta la rapida risalita del liquido nello spazio pleurico con la comparsa di un massivo idrotorace e la risoluzione dell'ascite^{7,16}. Nei casi in cui l'ascite sia dovuta ad ipertensione portale secondaria a cirrosi epatica, es. alcolica, il rapporto proteico del liquido è $\leq 0,5$ (trasudato), viceversa in presenza di una congestione epatica secondaria ad insufficienza cardiaca cronica, la concentrazione proteica è generalmente elevata (essudato)⁷. Dal punto di vista diagnostico, quindi, in un paziente con cirrosi epatica, il riscontro di un liquido a basso contenuto proteico, secondo i criteri di *Light*, può orientare fortemente verso la diagnosi. La toracentesi evidenzierà la presenza di un liquido trasudativo, con poche cellule, rappresentate principalmente da linfociti e cellule mesoteliali. Il contenuto proteico del liquido pleurico sarà comunque sempre maggiore rispetto a quello del liquido ascitico, poiché l'acqua nel torace viene riassorbita dalla pleura viscerale. Tuttavia, la diagnosi può essere confermata, iniettando in addome un radiotracciante (es. albumina marcata con iodio-131) e verificarne la risalita nel torace. Per evitare falsi negativi, la manovra deve essere sempre eseguita dopo una toracentesi evacuativa, che ha lo scopo di ripristinare il corretto gradiente pressorio toraco-addominale⁷.

Questi pazienti, a causa della loro patologia di base, sono ad alto rischio di sviluppo di sovrainfezioni batteriche addominali e/o del cavo pleurico, pertanto la terapia è essenzialmente medica (diuretici e diete prive di sodio), piuttosto che evacuativa (paracentesi, toracentesi, manovre che possono aumentare il rischio d'infezione). La toracentesi migliorerà solo temporaneamente la sintomatologia dispnoica, poiché il liquido ascitico tenderà nuovamente a risalire. Particolare attenzione deve essere posta, nei casi in cui si posizioni un drenaggio toracico e si effettui contemporaneamente la paracentesi, alla quantità di liquido rimossa, al fine di non

indurre una ipovolemia. In caso di ipotensione, il drenaggio deve essere rapidamente sospeso, mentre deve venire prontamente ristabilito il bilancio proteico (albumina) e la volemia. Nelle forme refrattarie alla terapia medica e con versamento pleurico spiccatamente sintomatico può essere considerata la possibilità di un talcaggio selettivo del cavo pleurico con chiusura toracoscopica dei pori diaframmatici o lo shunt intraepatico transgiugulare porto-sistemico, procedure che comunque vengono riservate a casi selezionati (assenza di *trapped lung*, *performance status* discreto, fallimento di tutti i presidi terapeutici precedentemente adottati), in ragione dell'elevata morbilità e mortalità a loro connesse^{6,7}.

Sindrome nefrosica e Ipoalbuminemia

La s. nefrosica è un evento patologico che frequentemente si complica con un versamento pleurico trasudativo a causa della concomitante presenza di un basso contenuto proteico nel plasma (ipoalbuminemia) e della ritenzione salina le quali provocano, rispettivamente, una diminuzione della pressione oncotica del plasma ed un aumento della pressione idrostatica per effetto della ritenzione idrica (ipervolemia).

Il versamento è frequentemente bilaterale e/o infrapolmonare²².

In questi casi la toracentesi è d'obbligo per confermare la presenza di un liquido trasudativo. In caso contrario, data la condizione ipercoagulativa e i frequenti fenomeni trombotici venosi che accompagnano la s. nefrosica, il riscontro di un essudato deve, viceversa, far sospettare una tromboembolia. La toracentesi è inoltre indicata in caso di versamento pleurico massivo accompagnato da importante dispnea. Una pleurodesi è può essere indicata nei versamenti recidivanti e refrattari alla terapia medica.

In altre situazioni cliniche in cui è, viceversa, unicamente presente una ipoalbuminemia, il versamento pleurico dovrebbe verificarsi con difficoltà, poiché la riduzione della pressione oncotica del plasma avviene, nella maggior parte dei casi, lentamente e quindi l'accumulo di liquido nello spazio pleurico può essere adeguatamente drenato dal sistema linfatico pleurico ⁶⁷.

Atelettasia

L'atelettasia polmonare può facilmente dare origine ad un versamento pleurico, poiché in grado di provocare un aumento della depressione intrapleurica, la quale favorisce il richiamo di liquido nello spazio pleurico e la riduzione del drenaggio linfatico.

Questa condizione è comunemente riscontrabile nel caso di una ostruzione delle vie aeree in seguito ad un carcinoma broncogeno, ad un corpo estraneo, ad un tappo di muco, oppure dopo intervento chirurgico sull'addome, per atelettasia bibasale.

In questi casi, il liquido ha le caratteristiche di un trasudato e si risolve spontaneamente con la risoluzione dell'atelettasia.

Altre cause meno frequenti

Versamento pleurico in corso di dialisi peritoneale

Nel 2% dei soggetti sottoposti a dialisi peritoneale il dialisato può passare dalla cavità addominale a quella pleurica con le analoghe modalità dei pazienti affetti da cirrosi epatica. L'episodio può avvenire dopo solo alcune ore dall'inizio della prima dialisi, come dopo un mese o un anno ⁷. Può essere sintomatico (progressiva dispnea), localizzato nell'emitorace destro, sinistro o bilaterale e, nel 25 dei casi, può essere riscontrato solo casualmente mediante una radiografia del torace, eseguita di routine ^{18 19}.

Il liquido pleurico è francamente un trasudato, come quella del dialisato, per la scarsa presenza di proteine nel liquido. Il passaggio di fluido nel cavo pleurico generalmente si interrompe sospendendo la dialisi ⁶, ma nel caso in cui il paziente debba essere sottoposto a trattamenti cronici si può passare all'emo-dialisi, o tentare una pleurodesi. In caso di insuccesso, come ultima istanza, si può ricorrere all'intervento chirurgico per risolvere il difetto diaframmatico ²⁰.

Urinotorace

L'urinotorace è un evento patologico che può verificarsi nei pazienti sottoposti a trapianto o a biopsia renale oppure può essere secondario a neoplasia, trauma o infiammazione retroperitoneale ²¹.

Il versamento pleurico si verifica in seguito ad una ostruzione del deflusso urinario con conseguente passaggio di urina attraverso il sistema linfatico diaframmatico.

Come per il caso del dialisato peritoneale, può manifestarsi con un versamento pleurico dx, sx o bilaterale e dare una sintomatologia improvvisa con dispnea progressiva o essere riscontrato casualmente. Nella maggior parte dei casi il liquido è un trasudato, ma relativamente alla causa che lo ha generato, può anche essere un essudato. Solitamente l'eziologia del versamento è facilmente identificabile in base alle sue caratteristiche fisico-chimiche, che sono simili a quelle delle urine, compreso l'elevato contenuto in creatinina, che eccede rispetto a quello del plasma ⁷. La risoluzione del versamento dipende dalla possibilità di un intervento chirurgico sull'origine dell'ostruzione al deflusso urinario ⁶.

Sindrome della vena cava superiore

Il versamento pleurico secondario ad ostruzione della vena cava superiore non è un

evento frequente, ma nell'eventualità che si verifichi, esso è dovuto ad un aumento della pressione venosa sistemica della pleura parietale e ad una aumentata resistenza allo svuotamento linfatico. L'aumento della pressione della vena cava potrebbe anche ripercuotersi sul flusso linfatico del polmonare con la possibile formazione di un edema interstiziale e quindi di un essudato pleurico a basso contenuto proteico ⁷.

Ipotiroidismo

Raramente l'ipotiroidismo è complicato da un versamento pleurico isolato; solitamente si associa infatti anche a versamento pericardico e/o il peritoneale ⁷. Quando è presente, ha le caratteristiche di un trasudato ed è quasi sempre secondario ad una insufficienza cardiaca congestizia o ad una polmonite, che spesso si riscontrano come complicanza della patologia di base ⁶. Nel caso di un versamento pleurico trasudativo isolato, il meccanismo patogenetico ipotizzato è il blocco del deflusso linfatico pleurico, per una primitiva diminuzione della contrattilità delle vie linfatiche o per riduzione del loro lume a causa del mixedema dei tessuti ^{6,7}.

Patologia pleurica benigna asbesto-correlata

L'interazione tra asbesto e pleura si traduce in due manifestazioni morbide: la patologia pleurica benigna, che comprende placche pleuriche, ispessimenti pleurici, atelettasia rotonda, pleurite aspecifica asbesto-correlata ed il mesotelioma maligno (per la cui trattazione si rimanda al capitolo dedicato). Le placche pleuriche sono ispessimenti fibrotici circoscritti, costituiti da connettivo acellulare ed avascolare in degenerazione ialina. La loro presenza è correlata con la durata e l'intensità dell'esposizione all'asbesto; si manifestano dopo circa 30 anni dal primo

impatto con le fibre amfibole ed è rarissimo osservarle entro i primi 15 anni. Si distribuiscono nel terzo inferiore della pleura parietale che riveste le coste e sulla pleura diaframmatica specie in corrispondenza dell'inserzione del tendine centrale, con risparmio degli apici e dei seni costo-frenici. Nelle forme di antica data è possibile la presenza di calcificazioni nel contesto ²³. Non è stata dimostrata la trasformazione cancerosa delle placche, che pertanto non debbono essere considerate lesioni pre-neoplastiche. L'incidenza maggiore di mesotelioma pleurico e di carcinoma broncogeno osservata nei lavoratori esposti all'asbesto e con placche pleuriche rispetto ad una popolazione di lavoratori senza evidenza radiologica di placche è legata all'entità ed alla durata dell'esposizione stessa, di cui le placche sono indice ²⁴. La diagnosi di pleurite asbestosica benigna viene definita in base ai seguenti elementi: versamento pleurico in soggetto con anamnesi di esposizione lavorativa all'asbesto, assenza di altre cause che possano essere responsabili della pleuropatia, assenza d'insorgenza di neoplasia nei tre anni successivi alla comparsa del versamento stesso. La pleurite asbestosica benigna costituisce la causa più frequente di patologia asbesto-correlata nei primi 20 anni di esposizione; il versamento è nella maggior parte dei casi omolaterale, di modesta entità e con clinica silente (riscontro occasionale). Nel 10% dei casi si osserva versamento bilaterale o abbondante con sintomatologia caratterizzata da dolore toracico, febbre e dispnea ²⁵. Il liquido pleurico è prevalentemente sierematico con linfociti, neutrofili, cellule mesoteliali attiva ed in una buona parte dei casi, ricca quota di eosinofili ²⁶. L'aspetto toracoscopico non mostra caratteri di specificità; i foglietti pleurici appaiono arrossati, con aree biancastre d'ispessimento fibrotico. Possono osservarsi placche pleuriche (bianche lucenti a margini netti e rilevati) e piccole zone scure o black spot, riferibili a sedi di pigmento antracotico, ove possono depositarsi le fibre

del'asbesto. Le pleuriti croniche asbesto-correlate tendono alla cronicizzazione, ma sono comunque caratterizzata da una evoluzione favorevole con remissione (guarigione radiologica completa o pleurofibrosi) in un arco di tempo compreso tra 3 e 17 mesi. Le recidive omo o controlaterali sono frequenti, specie nei primi tre anni dalla manifestazione clinica (30-40% dei casi) ²⁷.

Pleurite idiopatica

Si definisce pleurite idiopatica o pleurite cronica aspecifica (Fig. 3) un versamento pleurico con caratteristiche toracoscopiche ed istologiche prive di specificità, per il quale non sia stata individuata una eziologia certa ma che mostra un comportamento benigno, con guarigione nella maggior parte dei casi. La pleurite idiopatica può esordire in forma acuta, con febbre e dolore toracico o può decorrere in forma paucisintomatica ed essere spesso osservata occasionalmente.

L'entità del versamento è in genere modesto ($\frac{1}{2}$ o meno dell'emitorace) con distribuzione omolaterale. Non sono tuttavia infrequenti versamenti abbondanti o bilaterali. Il liquido pleurico ha le caratteristiche chimico-fisiche dell'essudato, macroscopicamente può apparire giallo torbido, siero-ematico od anche ematico con una cellularità rappresentata essenzialmente da linfociti e cellule mesoteliali attivate.

L'aspetto toracoscopico è caratterizzato da foglietti pleurici arrossati, ispessiti ed opachi, con superficie talvolta irregolare per presenza di zigrinature e stratificazione di fibrina. Il quadro istologico è anch'esso aspecifico, con presenza d'infiltrati linfoplasmacellulari e depositi di fibrina ²⁸. L'incidenza della pleurite idiopatica è tutt'altro che irrilevante, dal momento che si segnalano dal 9 al 38% di casi di pleurite aspecifica nelle varie casistiche di toracoscopie effettuate nei versamenti di natura non determinata ²⁹. La pleurite cronica aspecifica deve essere consi-

derata una entità nosografica idiopatica vera e propria o è soltanto espressione dell'impossibilità ad acquisire una diagnosi di certezza in caso di versamento non determinato?

Pochi sono in letteratura i lavori che esaminano dettagliatamente gli aspetti e l'evoluzione delle cosiddette pleuriti croniche aspecifiche.

In una casistica di Loddenkemper ²⁹, viene riportata una sensibilità della toracoscopia del 97% per la patologia neoplastica e del 100% per le forme tubercolari, con il 9% di casi identificati come pleuriti croniche aspecifiche, nessuno dei quali ha sviluppato successivamente una patologia tubercolare o neoplastica.

Al contrario Kim et al. ³⁰ hanno segnalato, durante il follow up di 23 pazienti con diagnosi di pleurite cronica aspecifica (tempo medio di osservazione sei mesi), l'insorgenza di una patologia tubercolare nel 48% dei casi e di patologia neoplastica e nell'8,7% dei casi, concludendo che in Corea la causa principale che sottende una diagnosi di pleurite aspecifica è la tubercolosi.

Una diagnosi di pleurite cronica aspecifica si basa, oltre che sugli aspetti anatomo-patologici e sulla esclusione di tutte le possibili cause di versamento, sull'andamento del quadro clinico che è in genere paucisintomatico, con una tendenza alla risoluzione dei sintomi più veloce rispetto alla guarigione radiologica. A riguardo di una possibile correlazione tra natura di una pleurite aspecifica e quadro clinico, Leslie et al. hanno esaminato 119 pazienti con versamento pleurico di natura non determinata, 53 dei quali hanno avuto una diagnosi di pleurite cronica aspecifica. Gli Autori hanno identificato cinque criteri clinici (perdita di peso; febbre > 38; PPD positiva; linfocitosi nel liquido pleurico > 95%; entità del versamento > metà emitorace) che meglio correlavano con la probabilità che la pleurite fosse di natura neoplastica o tubercolare. La presenza di due dei suddetti criteri si accompagnava infatti ad una proba-

bilità del 90% che la pleuropatia avesse una natura granulomatosa o neoplastica ³¹.

Nello studio di Ferrer ³², il follow up dei 40 casi di pleurite idiopatica ha mostrato che 37 pazienti hanno avuto una risoluzione completa del versamento (anche con recidive e tempi lunghi), confermando così la natura benigna della pleuropatia, 2 pazienti hanno avuto una diagnosi successiva di neoplasia (5% di falsi negativi), 1 paziente è stato riscontrato affetto da scompenso cardiaco. Non sono emersi casi di pleurite tubercolare (neppure in pazienti con PPD positiva) e sulla base dei dati acquisiti l'Autore ha concluso che la pleurite idiopatica è una entità con tendenza alla remissione spontanea in una elevata percentuale di casi anche se con tempi lunghi e che la sola presenza di intradermoreazione positiva non giustifica l'intrapresa di un trattamento antitubercolare nel sospetto di pleurite specifica.

Janssen ³³ ha recentemente riproposto il problema del follow up e della gestione delle pleuriti croniche aspecifiche. Nello studio in questione, su 709 casi di versamento pleurico non determinato sottoposti a toracosopia, 391 casi sono risultati benigni (55%). Di questi ultimi, 183 (26%) hanno avuto una diagnosi eziologica, mentre 208 (29%) sono stati conclusi come pleuriti croniche aspecifiche. Il follow up dei casi di pleurite cronica aspecifica (2 anni di osservazione) ha confermato la diagnosi di benignità in 177 casi (24,7%), con 139 casi di buona evoluzione con guarigione radiologica completa o obliterazione del seno costo-frenico, mentre 31 pazienti (4,3% di falsi negativi) hanno avuto una diagnosi successiva di neoplasia, di cui 10 casi di mesotelioma. L'Autore ha osservato una stretta relazione tra risultato falso negativo da un lato e presenza di aderenze nel cavo pleurico e stratificazione di materiale fibrinoso sulle superfici pleuriche dall'altro. Le aderenze pleuropolmonari ed il panno fibrinoso avevano infatti reso difficoltosa l'esecuzione della toracosopia ed il campio-

namento del materiale, inficiando probabilmente la resa diagnostica dell'esame.

Risultati simili sono stati riportati anche da Noppen et al. ³⁴. Il follow up di 75 pazienti con diagnosi torascopica di pleurite cronica aspecifica ha mostrato un decorso benigno nel 91,7% dei casi (tempo medio di risoluzione 26,2 mesi; 16,7% di recidive), con l'identificazione di una probabile causa della pleuropatia in 40 pazienti, mentre nel 25% dei casi non è stato possibile determinare in alcun modo l'eziologia ed i casi sono stati definiti "pleuriti idiopatiche vere".

L'incidenza dei falsi negativi, ovvero pazienti che nel follow up hanno sviluppato una neoplasia, è stata dell'8,3%.

La pleurite cronica aspecifica o idiopatica può essere considerata una entità nosografica di natura benigna con una buona prognosi e pertanto appare giustificato inizialmente un atteggiamento di attesa, evitando il ricorso a procedure chirurgiche.

Le esperienze riportate evidenziano tuttavia come sia essenziale ed indispensabile uno stretto follow up clinico-radiologico, che consenta di confermare la natura benigna della pleuropatia e spesso determinarne la causa inizialmente misconosciuta (esposizione all'asbesto, patologia cardiaca, infezione da micoplasmi, connettivopatie, etc.), escludendone la possibilità di un falso negativo.

Nei casi di evidente progressione della pleuropatia, di segni clinici quali dimagrimento, dolore, febbre e nei casi di forte sospetto di neoplastica primitiva (esposizione lavorativa all'asbesto, immagini TAC d'ispessimenti tipo mammelloni od anamnesi oncologica di pregressa neoplasia in altra sede), il risultato di pleurite aspecifica deve essere interpretato con estrema cautela ed appare indicato l'ulteriore approfondimento diagnostico con ripetizione di una seconda toracosopia medica o il ricorso a procedure chirurgiche (videotoracosopia-assistita, VATS o toracotomia).

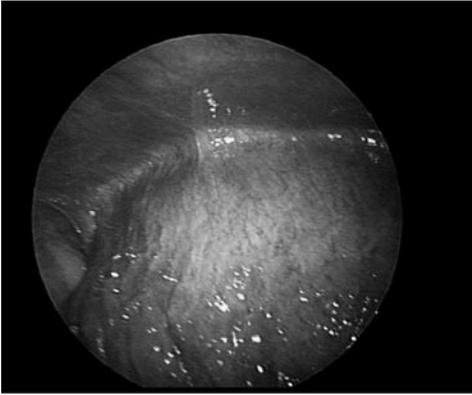


Figura 3. *Pleurite cronica aspecifica con versamento cronico. Quadro toracoscopico: floglietti pleurici ispessiti, aderenza tra il lobo polmonare inferiore, ipoespanso e la parete toracica.*

Pleurite tubercolare

La tubercolosi è ancora oggi una delle principali cause di morbilità e mortalità nel mondo. Il nuovo centenario minaccia infatti di essere ancora un importante serbatoio di infezione tubercolare latente, interessando circa 2 miliardi di persone, con più del 10% di morti all'anno e otto milioni di nuove diagnosi³⁵, che nel 95% provengono dai paesi sottosviluppati¹.

In questo scenario, nelle aree ad alta prevalenza di malattia tubercolare, la pleurite tubercolare (TP) è considerata la seconda patologia extrapolmonare più frequente, dopo la linfadenite^{36,37}.

La frequenza della TP può variare da paese a paese². Mentre in Europa e USA l'interessamento tubercolare della pleura avviene nel 3-4% dei pazienti con TBC, nei paesi in via di sviluppo con un alta prevalenza di HIV la TP raggiunge il 31%. Ciò ovviamente dipende dallo stato di salute delle popolazioni studiate. Nella prima decade del millennio infatti il rapporto della organizzazione mondiale della sanità riporta una aspettativa di malattia che varia da 18,2 a 62 per 100000⁻¹ abitanti nei

paesi in via di sviluppo, che si contrappone allo 0,42-0,77 per 100000⁻¹ abitanti nei paesi sviluppati⁹. Quando la stima valuta unicamente la TP nei paesi sviluppati, l'incidenza è ancora più bassa: 0,1-0,2%, mentre è drammaticamente più alta in quelli sottosviluppati: 30-86%. Il fatto che l'infezione da HIV interessi principalmente giovani adulti potrebbe spiegare l'alta prevalenza della TP nei pazienti sieropositivi con TBC polmonare, dal momento che sua forma primaria colpisce principalmente proprio i giovani. Tuttavia, tradizionalmente, la tubercolosi pleurica colpisce adolescenti o giovani adulti (20-40 anni), a differenza della TBC polmonare che si manifesta in età più adulta, con un picco intorno ai 54 anni².

La malattia tubercolare può interessare la pleura durante le varie fasi del suo decorso polmonare o sistemico con meccanismi patogenetici diversi e, contrariamente a quanto si ritiene, è frequentemente associata alle lesioni polmonari, come è oggi dimostrato dalla TC polmonare, rispetto alla radiologia tradizionale. Essa può essere coinvolta durante la fase primaria della malattia³⁸, o in seguito alla riattivazione di una infezione latente, usualmente secondaria ad una lesione polmonare infiltrativa fibronodulare o cavitaria, oppure durante la fase di riattivazione polmonare (post-primaria)^{39,40}.

Il meccanismo di entrata del micobatterio nello spazio pleurico non è ancora del tutto chiarito, ma l'essudazione pleurica sembra dovuta al contatto diretto nello spazio pleurico degli antigeni del micobatterio con le cellule residenti nella cavità pleurica come macrofagi, mast-cells e linfociti CD4; quest'ultimi sono i responsabili della risposta di ipersensibilità ritardata e della effusione di liquido dopo 6-12 settimane dall'inizio della infezione.

Generalmente si ritiene infatti che il materiale infetto provenga dalla rottura sottopleurica di foci caseosi, anche se ciò non spiega quei casi in cui l'essudazione pleurica è presente

nonostante il polmone sia apparentemente privo di lesioni radiologicamente evidenti. Sembra comunque che il versamento pleurico non sia dovuto ad una reazione infiammatoria provocata dal diretto coinvolgimento dell'organo da parte del batterio tubercolare, come dimostrato dal frequente riscontro di culture batteriche negative sul liquido pleurico⁴¹⁻⁴², bensì sia secondario ad un aumento della permeabilità capillare alle proteine sieriche in risposta alla ipersensibilità ritardata, con conseguente aumento della pressione oncotica del liquido ed una diminuzione del drenaggio linfatico di liquido e proteine⁴³⁻⁴⁵.

La cavità pleurica ha pertanto un ruolo immunologico importante, grazie alla presenza di queste cellule.

Nella fase primaria tubercolare, qualunque sia il meccanismo che permette l'accesso delle proteine del micobatterio attraverso la pleura, entro poche ore dall'evento si assiste infatti all'attivazione delle cellule mesoteliali con produzione di IL8 dai neutrofilii polimormonucleati, IL-1, IL-6, TNF alfa e chemochine dai macrofagi e monociti reclutati dal sangue.

Più tardivamente (entro 3 giorni) si osserva l'attivazione dei linfociti CD4 (helper) e CD8 (natural killer), con una netta prevalenza dei primi sui secondi (CD4/CD8 = 4,3) ed un aumento di IFN- γ , che insieme al TNF- α , attivando i macrofagi, promuovono la formazione del granuloma.

La fase tardiva è infine caratterizzata dalla continua produzione cellulare linfocitaria (CD4/CD8), dal rilascio di IFN- γ e dalla creazione del granuloma, la cui formazione viene modulata dai linfociti T-Helper (Th1), dall'IL12 e dalle citochine antiinfiammatorie⁸.

Clinicamente la pleurite tubercolare può dare origine a quadri clinici aspecifici e particolarmente irregolari. Può manifestarsi infatti con un andamento acuto, sub acuto, cronico o, sorprendentemente, oligo-sinto-

matico, specialmente nei soggetti anziani o affetti da HIV, ritardando in certi casi il riscontro diagnostico, che può variare quindi da pochi giorni ad oltre un mese. Frequentemente l'unica manifestazione clinica può essere la febbre, mentre altre volte può esordire in forma acuta con febbre elevata, tosse secca, dolore toracico e dispnea, oppure decorrere in maniera subdola, con calo ponderale, malessere ed abbondanti sudorazioni notturne⁸⁻⁴⁶.

Generalmente il versamento pleurico è monolaterale (90-95% dei casi) e raramente occupa l'intero emitorace. Molto spesso si presenta come un quadro radiologico isolato, privo di lesioni polmonari associate, anche se la TC oggi consente di evidenziare, in molti casi, la presenza di lesioni polmonari non evidenti alla radiologia tradizionale⁴⁰⁻⁴⁶.

Nei paesi industrializzati la TP è divenuta oggi l'espressione clinica della riattivazione della malattia specifica, piuttosto che di una forma primaria e quindi l'età media in cui essa si manifesta è piuttosto elevata (> 50 anni) e ciò pone ovviamente problemi e dubbi diagnostici, in particolare con la patologia neoplastica⁴⁷, mentre nelle forme di TP associate a sieropositività per HIV, il paziente è particolarmente compromesso con una sintomatologia prolungata, caratterizzata da tachipnea, febbre, diarrea, epatosplenomegalia e linfadenopatia generalizzata⁴⁸.

In molti casi il processo infiammatorio pleurico, anche se non trattato, tende ad autolimitarsi entro alcune settimane o mesi, con una evoluzione del tutto casuale, ma che molte volte può anche essere favorevole. Alcuni lavori hanno, tuttavia, documentato la possibile progressione della malattia o la sua riattivazione pleuropolmonare o extrapolmonare entro 5 anni dal primo esordio pleurico⁸.

Dal punto di vista obiettivo, la presentazione clinica è quella classica del versamento pleurico al quale, occasionalmente possono associarsi rumori da sfregamento, se è presente dolore toracico inspiratorio.

Segni clinici di raccolte liquide saccate o loculate possono orientare verso una etiologia tubercolare, ma questo reperto può essere osservato anche nelle pleuriti parapneumoniche.

La diagnosi etiologica di un versamento pleurico si basa generalmente sulla sua presentazione clinica, sul risultato di appropriati test diagnostici e sulla risposta al trattamento, ma in molti casi la diagnosi rimane ancora oggi particolarmente problematica. Nel caso di TP, la diagnosi di certezza deve infatti basarsi unicamente sull'evidenza della presenza diretta o colturale dei bacilli nel liquido pleurico, nell'espettorato o nelle biopsie pleuriche, o indiretta per la presenza di granulomi caseosi nelle biopsie pleuriche⁵. Purtroppo la colorazione rapida di bacilli alcol-acido resistenti o la coltura di micobatteri tubercolari sul liquido pleurico ottenuto mediante toracentesi, ha una scarsa resa (4-7%)⁸, mentre la coltura su espettorato o broncoaspirato mediante broncoscopia può essere diagnostico solo in quei casi in cui sia presente una concomitante patologia polmonare aperta⁴⁸. A questo riguardo, un incoraggiante approccio diagnostico potrebbe essere quello proposto da Conde et al., i quali, utilizzando la tecnica dell'espettorato indotto, hanno ottenuto una significativa positività dei campioni del Micobatterio tubercolare sull'escreato, in pazienti con versamento pleurico, ma che non presentavano alcuna lesione polmonare¹³.

In presenza di un versamento pleurico essudativo, tuttavia, altri numerosi parametri di laboratorio possono essere ottenuti mediante toracentesi.

Utile ad orientare verso il sospetto di TP, risulta l'esame citologico e chimico-fisico del liquido pleurico. Il riscontro infatti, dopo almeno due settimane dall'inizio della malattia, di una intensa linfocitosi con un basso valore di glucosio (< 30 mg/dl) e di pH (7,29) è ritenuto predittivo per una possi-

bile positività colturale del liquido⁸, mentre un elevato livello di LDH è da considerarsi un marker poco specifico di infiammazione pleurica tubercolare, poiché non permette di discriminare una eventuale essudato parapneumonico o neoplastico⁸.

Anche il dosaggio dell'adenosina deaminasi (ADA) si è dimostrato un promettente test biochimico semispecifico particolarmente sensibile nei processi tubercolari. L'ADA è infatti un enzima infiammatorio espresso prevalentemente dai linfociti T sensibilizzati ed attivati, ma il suo aumento è in genere espressione di processi infiammatori ad evoluzione granulomatosa, come nell'empima e nelle malattie vascolari del collagene⁸, e il suo valore diagnostico dipende dalla prevalenza della malattia tubercolare nel paese in cui viene studiata, dalle caratteristiche etniche della popolazione, dalla metodologia di laboratorio e dalla concomitante presenza di malattie immunosoppressive, come l'HIV^{41 46 49}.

Una metodica diagnostica la cui sensibilità è specificità è paragonabile all'ADA, è rappresentata dalla determinazione dell'interferon gamma (INF- γ), ma il suo elevato costo, i lunghi tempi di reazione⁴⁹ e la bassa specificità in varie condizioni infiammatorie, come l'empima e il versamento parapneumonico, ne precludono l'impiego routinario^{41 46}.

Un'altra citochina pro infiammatoria nota per le sue proprietà nel regolare la crescita e la differenziazione di varie cellule immunocompetenti, è il *Tumor necrosis factor* (TNF- α), ma la sua determinazione non raggiunge un sufficiente potere discriminante fra le varie condizioni infiammatorie e l'effusione pleurica neoplastica^{41 49}.

Recentemente Daniil et al.⁴⁹ hanno proposto un interessante test basato sulla determinazione dell'adenosina deaminasi (ADA) e della proteina C reattiva (CPR), le cui rispettive concentrazioni hanno dimostrato essere in grado di porre diagnosi differenziale tra versamento pleurico tubercolare, parapneu-

monico o neoplastico. Secondo gli Autori, infatti, qualora un versamento pleurico presenti un valore dell'ADA superiore a 45 e una CPR inferiore a 4, esso ha una elevata probabilità di essere tubercolare, mentre quando l'ADA risulta essere inferiore a 40, ma con una CPR superiore a 6, la probabilità orienta maggiormente verso l'essudato parapneumonico ed infine quando entrambi risultano, rispettivamente inferiore a 40 ed a 4, è secondo gli Autori più probabile che si tratti di un essudato neoplastico.

Un'altra importante metodica di laboratorio dotata di elevata specificità (98-100%), è quella relativa all'utilizzo delle metodiche di amplificazione genetica per l'ac. nucleico (NAAT) per l'identificazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) o delle tecniche di amplificazione di bersaglio, come la PCR (polimerasi chain reaction).

Tali metodiche sono ritenute estremamente valide, ma numerosi studi hanno dimostrato che la loro sensibilità è particolarmente variabile (20-81%), poiché il risultato è condizionato dalla presenza o meno di bacilli tubercolari nel campione di liquido pleurico^{41 46}. Al NAAT quindi può essere assegnato un ruolo importante nella diagnostica dei versamenti pleurici, ma necessita di una ulteriore standardizzazione⁴¹.

Il test cutaneo tubercolinico rimane un altro strumento indispensabile per la diagnosi di pleurite tubercolare anche se è ritenuto meno affidabile rispetto alla sensibilità dimostrata nella diagnostica delle forme polmonari⁴¹.

A spiegazione di ciò, studi sperimentali sembrano ritenere che l'eventuale negatività della reazione cutanea entro le prime 6-8 settimane dall'esordio della malattia, non dipenda da una mancata o ridotta sensibilità del PPD test, bensì sia da imputare alla transitoria compartimentazione dei linfociti PPD-sensibilizzati nella pleura con una loro conseguente deplezione sistemica, oppure alla presenza, in pazienti PPD anergici, di linfociti T soppressori nel circolo sanguigno.

Quindi, l'eventuale negatività paradossale del PPD test e la sua ritardata conversione, potrebbe essere, viceversa, interpretata come l'evidenza di una infezione primaria tubercolare, mentre una persistente anergia, suggerirebbe la concomitante azione di altri fattori interferenti, quali l'età avanzata o una patologia immunodeficitaria⁴¹.

La radiografia convenzionale del torace è usualmente impiegata nella diagnostica del versamento pleurico, ma nelle proiezioni standard richiede una quota minima di 200 ml di liquido, affinché esso sia rilevabile all'angolo costo-diaframmatici. Il ricorso a tecniche ultrasonografiche (ecografia transtoracica) si è rivelato di grande interesse ed utilità nell'identificazione di versamenti anche minimi ed è poco sensibile, rispetto ad un'altra interessante tecnica ultrasonografica, che permette, viceversa, di rilevare eventuali loculazioni, setti o ispessimenti pleurici⁴¹.

Laddove l'insieme degli elementi clinici, radiologici e biumorali non siano in grado di fornire dei risultati univoci e diagnostici, specialmente nei casi di un versamento di natura non determinata di cui si sospetti la natura neoplastica, la toracosopia medica rappresenta il gold standard delle procedure diagnostiche^{41 50}.

Rispetto all'agobiopsia pleurica (aghi di Abrams o di Cope, Tru-Cut o Raja-sistem), metodica che consente la diagnosi in casi di pleurite tubercolare con una sensibilità del 70-90%, ma che è una procedura condotta "alla cieca" la toracosopia medica è una metodica definita da Colt "una finestra sullo spazio pleurico"⁵¹, che presenta numerosi vantaggi addizionali, ovvero la possibilità di lisare le aderenze e rimuovere il materiale fibrinoso, effettuare numerosi ed abbondanti prelievi biotipici sia per esami morfologici che colturali (molto importanti questi ultimi nei casi di sospetta resistenza alla terapia antibiotica) in sedi diverse, posizionare sotto visione diretta il drenaggio

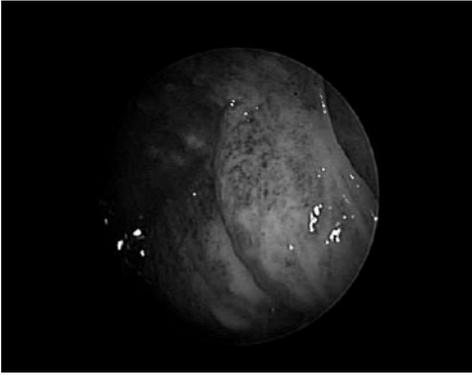


Figura 4. Pleurite tubercolare. Pleura parietale intensamente flogistica con micronodulazioni biancastre e trabecole di fibrina disposte “a ponte” tra polmone e parete toracica.

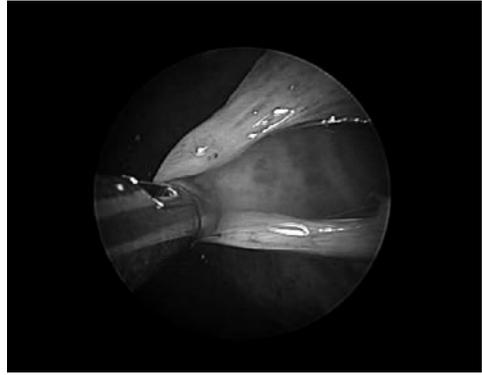


Figura 5. Pleurite tubercolare. Quadro toracoscopico: lisi delle aderenze fibrinose con pinza.

toracico in caso di versamento abbondante o saccato. La sensibilità della toracosopia è del 97% mentre la specificità raggiunge quasi il 100%^{41,46}.

Gli aspetti toracoscopici della pleurite tubercolare sono molteplici, in relazione al differente decorso clinico ed al tempo di osservazione. Le superfici pleuriche possono apparire più o meno uniformemente arrossate, senza altre lesioni associate, possono essere totalmente invase da granulazioni miliariiformi con diametro di alcuni mm., prevalenti nel terzo inferiore. Caratteristica di molte forme tubercolari è la presenza di abbondanti tralci fibrinosi disposti “a ponte tra polmone e parete toracica”, mentre le forme di più antica data la pleura appare totalmente fibrosata, biancastra ed ispessita (pachipleurite).

La presenza di tenaci ed organizzate aderenze con spessa cotenna pleurica, situazione che si verifica prevalentemente nei versamenti di antica data e che rende spesso impossibile la creazione di un cavo esplorabile, rappresenta l’indicazione all’esecuzione di una video-toracosopia-assistita (VATS) (Figg. 4, 5)⁴¹.

Bibliografia

- 1 Choen M, Sahn SA. *Resolution of pleural effusions*. Chest 2001;119:1547-62.
- 2 Porcel JM, Light RW. *Diagnostic approach to pleural effusion in adults*. Am Fam Physician 2006;73:1211-20.
- 3 Light RW. *Diagnostic principles in pleural disease*. Eur Respir J 1997;10:476-81.
- 4 Mitrouska L, Bouros D. *The trans-exudative pleural effusion*. Chest 2002;122:1503-4.
- 5 Kinazewitz GT. *Trasudative effusion*. Eur Respir J 1996;10:714-8.
- 6 Zocchi L. *Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover*. Eur Respir J 2002;20:1545-58.
- 7 Broaddus VC. *Trasudative pleural effusion*. Eur Respir Mon 2002;22:157-76.
- 8 Kass S, Williams PM, Reamy BV, et al. *Pleurisy*. Am Fam Physician 2007;75:1357-64.
- 9 Eid AA, Keddissi JI, Samaha M, et al. *Exudative effusions in congestive heart failure*. Chest 2002;122:1518-23.
- 10 Worley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. *Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from PIOPED study*. Radiology 1993;189:133-6.
- 11 Shah AA, Davis SD, Gamsu G, et al. *Parenchymal and pleural findings in patients with and patients without acute pulmonary embolism detected at spiral CT*. Radiology 1999;211:147-53.

- ¹² Coche EE, Muller NN, Kim K, et al. *Acute pulmonary embolism: ancillary findings at spiral CT*. Radiology 1998;207: 753-8.
- ¹³ Bynum IJ, Wilson JE. *Radiographic features of pleural effusions in pulmonary embolism*. Am Rev Respir Dis 1978;117:829-34.
- ¹⁴ Milanez de Campos JR, Filho LOA, Sette H, et al. *Thoracoscopy and talc podrage in the management of hepatic hydrothorax*. Chest 2000;118:13-7.
- ¹⁵ Hascal ZJ, Zuckerman J. *Resolution hepatic hydrothorax after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement*. Chest 1994;106:1293-5.
- ¹⁶ Nakamura A, Kojima Y, Ohmi H. *Peritoneal-pleural communications in hepatic hydrothorax demonstrated by thoracoscopy*. Chest 1996;109:579-81.
- ¹⁷ Finn R, Jowett EW. *Acute hydrothorax complicating peritoneal dialysis*. Br Med J 1970;2:94.
- ¹⁸ Rudnik MR, Coyle JF, Beck LH, et al. *Acute massive hydrothorax complicating peritoneal dialysis, report of 2 cases and a review of the literature*. Clin Nephrol 1979;12:38-44.
- ¹⁹ Allen SM, Matthews HR. *Surgical treatment of massive hydrothorax complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Clin Nephrol 1991;36:299-301.
- ²⁰ Salcedo JR. *Urothorax: report of 4 cases and review of the literature*. J Urol 1986;135:805-8.
- ²¹ Kirkpatrick JA Jr, Fleisher DS. *The roentgen appearance of the chest in acute glomerulonephritis in children*. J Pediatr 1964;64:492-8.
- ²² Sevens KB, Borgerser A, Haaversen O, et al. *Parietla pleural plaques: a comparison between autopsy and X-ray findings*. Eur Respir Dis 1986;69:10-15.
- ²³ Hillerdal G. *Pleural plaques and the risk for bronchial carcinoma and mesothelioma*. Chest 1994;105:144-50.
- ²⁴ Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA. *Plevalence and incidene of benign asbestos pleural effusion ina working population*. JAMA 1982: 247:617-22.
- ²⁵ Robinson BW, Musk AW. *Benign asbestos pleural effusion: diagnosis and course*. Thorax 1981;36:896-900.
- ²⁶ Cohen M, Sahn S. *Evolution of pleural effusion*. Chest 2001;119:1547-62.
- ²⁷ Bouten C, Viallarat JR, Carenino P, et al. *Thoracoscopy in malignant and benign pleural effusions*. Am Rev Respir Dis 1981;124:588-592.
- ²⁸ Blanc FX, Atassi K, Mignon J, et al. *Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease*. Chest 2002;121:1677-83.
- ²⁹ Loddenkemper R. *Thoracoscopy: results in non cancerous and idiopathic pleural effusions*. Poulmon Coeur 1981;37:261-4.
- ³⁰ Kim NJ, Hong SC, Kim JO, et al. *Etiologic cnsiderations of nonspecific pleuritis*. Korean J Intern Med 1991;6:58-63.
- ³¹ Leslie WK, Kinasewitz GT. *Clinical characteristic of the patient with non-specific pleuritis*. Chest 1988;94:603-8.
- ³² Ferrer JS, Munoz XG, Orriols R, et al. *Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective long term follow-up study*. Chest 1996;109:1508-13.
- ³³ Janssen J, Ramlal S. *The long-term follow up of exudative pleural effusion after nondiagnostic thoracoscopy*. J Bronchol 2004;11:169-74.
- ³⁴ Venekamp LN, Velkeniers B, Noppen M. *Does "idiopathic pleuritis" exist? Natural history of non specific pleuitis diagnosed after thoracoscopy*. Respiration 2005;72:74-8.
- ³⁵ Cardona PJ, Manzano RJ. *On the nature mycobacterium tuberculosis-latent bacilli*. Eur Respir J 2004;24:1044-51.
- ³⁶ Valdes L, Alvarez D, Valle GM. *The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis*. Chest 1996;109:158-62.
- ³⁷ Al-Qorain A, Larbi EB, al-Muanna F. *Pattern of pleural effusion in Eastern Province of Saudi Arabia: a prospective study*. East Afr Med J 1994;71:246-9.
- ³⁸ Antoniskis D, Amin K, Barnes PF, et al. *Pleuritis as a manifestation of reactivation tuberculosis*. Am J Med 1990;89:447-50.
- ³⁹ Liam CK, Lim KH, Wong CM. *Tuberculous pleurisy as a manifestation of primary and reactivation disease in a regionwith a high prevalence of tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:816-22.
- ⁴⁰ Kim HJ, Lee HJ, Kwon S, et al. *The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis*. Chest 2006;129:1253-8.
- ⁴¹ Frank W. *Tuberculous pleural effusions*. Eur Respir Mon 2002;22:219-33.

- ⁴² Mehta JB, Dutt A, Harvill L, et al. *Epidemiology extrapulmonary tuberculosis*. Chest 1991;99:1134-8.
- ⁴³ Ferrel J. *Pleural tuberculosis*. Eur Respir J 1997;10:942-7.
- ⁴⁴ Gopi A, Madhavan SM, Sahn SA, et al. *Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006*. Chest 2007;131:880-9.
- ⁴⁵ Cailhier JF, Sawatzky DA, Kipari T, et al. *Resident pleural macrophages are key orchestrators of neutrophils recruitment in pleural inflammation*. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:540-7.
- ⁴⁶ Casalini AG. *Il ruolo della toracosopia nella patologia pleurica tubercolare*. In: Casalini AG, ed. *Pneumologia Interventistica*. Milano: Ed. Springer-Verlag Italia 2007.
- ⁴⁷ Ferrer J. *Pleural tuberculosis*. Eur Respir J 1997;10:942-7.
- ⁴⁸ Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, et al. *Diagnostic tools in tuberculosis pleurisy: a direct comparative study*. Eur Respir J 2003;22:589-91.
- ⁴⁹ Daniil ZD, Zintzaras E, Kiropoulos T, et al. *Discrimination of exudative pleural effusion based on multiple biological parameters*. Eur Respir J 2007;30:957-64.
- ⁵⁰ Nosenzo M. *Toracosopia medica: quale ruolo? la terapia fibrinolitica*. *Endoscopia Toracica: attualità e prospettive*. Ed. G. De Nicola 2001.
- ⁵¹ Colt HG. *Thoracoscopy: window to the pleural space*. Chest 1999;107:1409-15.

VERSAMENTO PARAPNEUMONICO ED EMPIEMA PLEURICO

Gian Pietro Marchetti, Claudio Micheletto*

U.O. di Pneumologia, Spedali Civili, Brescia; * U.O.C. di Pneumologia, Ospedale Orlandi, Bussolengo (VR)

Introduzione

Il versamento parapneumonico e l'empiema sono un problema clinico rilevante, sia per la loro elevata incidenza che per la tuttora significativa mortalità^{1,2}. I versamenti parapneumonici sono associati alla presenza di polmoniti batteriche, ascessi polmonari o bronchiettasie e sono ritenuti la causa più frequente di versamento pleurico³. Sono infatti ancora oggi frequenti alcuni fattori di rischio per la loro insorgenza, come l'etilismo, il diabete, la scarsa igiene orale, il reflusso gastro-esofageo e la tossicodipendenza²⁻⁴. È però anche noto che in un terzo circa dei casi non è possibile identificarne alcuno^{3,4}.

Per quanto riguarda l'empiema, oltre che conseguente a polmonite come nella maggior parte dei casi, esso può essere dovuto a manovre chirurgiche o procedure invasive sul torace o, più raramente, ad ostruzione bronchiale o corpi estranei⁵.

Un versamento pleurico parapneumonico viene definito complicato se la sua risoluzione richiede il posizionamento di un tubo di drenaggio, mentre l'empiema pleurico consiste in un versamento grossolanamente purulento³.

Patogenesi

Con riferimento alla storia naturale della malattia, nel divenire di un'infezione pleurica vengono solitamente distinti tre stadi o fasi con riferimento alla proposta del 1962⁶ dell'*American Thoracic Society* per la classificazione dell'empiema.

La fase acuta iniziale "essudativa", con liquido sterile, libero nella cavità pleurica e visibile radiologicamente, caratterizza il versamento parapneumonico "semplice"³ che in gran parte dei casi si risolve con terapia antibiotica e non richiede la rimozione del liquido. In questa fase la formazione del versamento è principalmente conseguenza della migrazione intrapleurica dei neutrofilii con produzione di citochine ed aumentata permeabilità vascolare. Ugualmente libero nella cavità pleurica, ma ovviamente caratterizzato da liquido francamente purulento è l'empiema pleurico "semplice".

In una parte dei pazienti l'evolversi dell'infezione batterica determina la comparsa di un versamento parapneumonico "complicato" con diminuzione del pH al di sotto di 7,2, riduzione del glucosio ed aumento dell'LDH, ma soprattutto comparsa di saccature per ridotta fibrinolisi intrapleurica.

Con uguale meccanismo anche nell'empiema possono formarsi saccature che danno luogo all'empiema "complicato": è la fase

“fibrinopurulenta” dell’empiema caratterizzata da una riduzione della lisi intrapleurica della fibrina che ne provoca la deposizione sulla superficie della sierosa e nel liquido con formazione di membrane che plurisaccano il versamento. Questo stadio può svilupparsi velocemente in pazienti che sono stati trattati in maniera inadeguata con terapia antibiotica ed è generalmente accompagnato da una invasione batterica dal parenchima polmonare. Il liquido è generalmente torbido o francamente purulento. La citologia mostra un marcato incremento dei neutrofili con un basso ph (< 7,2) ed elevato LDH.

La fase cronica di “organizzazione”, possibile sia nel versamento parapneumonico che nell’empiema, è determinata dalla proliferazione fibroblastica, con trasformazione delle membrane di fibrina in una specie di “guscio” fibroso che incarcera il polmone impedendone la riespansione. La formazione dell’empiema è il terzo stadio ed è caratterizzato dalla presenza di pus franco e dal riscontro di batteri alla colorazione di Gram. La positività della coltura non è fondamentale per la diagnosi in quanto spesso i germi anaerobi sono difficili da coltivare ed il prelievo colturale del liquido è, spesso, eseguito dopo l’inizio della terapia antibiotica.

Dal punto di vista funzionale, gli scambi gassosi possono essere ridotti sul sito dell’empiema in via di organizzazione (*trapped lung*). Gli strati più interni delle pareti, ormai indurite, dell’empiema continuano a mostrare un considerevole infiltrato cellulare infiammatorio, mentre gli strati fibrosi esterni esercitano un crescente effetto restrittivo.

Questa distinzione in tre fasi rappresenta ovviamente la semplificazione di un processo biologico che si sviluppa in modo continuo ed ha un valore essenzialmente clinico di orientamento all’approccio terapeutico.

La crescita batterica nel liquido empiematoso è facilitata dalla carenza di opsonine e complemento, dalla presenza di ipossia ed

acidosi che danneggiano l’attività dei neutrofili; inoltre endotossine ed altri fattori tossici batterici inibiscono ulteriormente la funzione leucocitaria ⁷.

La produzione di Interleuchina-8 (IL-8) nell’empiema può giocare un ruolo importante nell’iniziare e nel mantenere le reazioni infiammatorie come pure l’Interleuchina-1 Beta (IL-1 beta). Infatti l’IL-1, prodotta dai fagociti mononucleati attivati da sostanze batteriche, favorisce l’infiammazione locale determinando l’aumento di espressione delle molecole d’adesione leucocitaria (selettina E, P, ICAM-1, VCAM-1). L’alfa-chemochina IL-8, prodotta da fagociti mononucleati attivati e da cellule tissutali (endoteli, fibroblasti), agisce prevalentemente sui neutrofili e i linfociti T regolandone l’espressione di integrine (CD11, LFA-1, Mac-1 e VLA-4) e quindi mediando l’infiammazione acuta ³.

Nel liquido empiematoso viene inibita l’efficacia antibatterica di alcuni antibiotici a seguito di fattori legati all’ospite (ad esempio l’efficacia degli aminoglicosidi è soppressa da un ambiente acido ed ipossico (da diminuzione di una unità di pH determina un aumento della MIC di oltre 64 volte), l’attività del metronidazolo è soppressa dall’ambiente ipossico; inoltre fattori legati ai microrganismi possono inibire l’attività antibatterica di alcuni antibiotici (ad esempio le Beta-lattamasi prodotte da batteri inibiscono i Beta-lattamici, enzimi microbici possono degradare il Cloramfenicolo).

Aspetti clinici

La presentazione clinica dei pazienti con polmonite con o senza versamento parapneumonico è generalmente similare. Coloro che manifestano un’infezione con batteri aerobici presentano generalmente un rialzo febbrile acuto, mentre le infezioni anaerobiche tendono a presentarsi in una condizione subacuta o cronica con una durata dei sintomi più lunga e con frequente perdita di peso.

Le infezioni anaerobiche pleuropolmonari spesso seguono aspirazioni del materiale orofaringeo o gastrico. Questi pazienti generalmente hanno una scadente igiene orale con colonizzazione anaerobica dell'orofaringe e spesso soffrono di condizioni che possono predisporre all'aspirazione, come ad esempio le sincopi e l'alcolismo.

Piccole raccolte di liquido sono spesso asintomatiche ed anche un versamento cospicuo, se insorto progressivamente, può causare al paziente dei sintomi molto lievi, come ad esempio la dispnea da sforzo. Se il versamento è dovuto ad infiammazione polmonare, può essere accompagnato dal dolore della pleurite secca, che scompare con il formarsi del versamento. Il sintomo tipico di un versamento cospicuo è la dispnea. È anche presente una tosse secca, stizzosa, soprattutto nei casi di versamenti a rapida insorgenza.

La localizzazione e la dimensione del versamento influenzano anche i reperti dell'esame obiettivo. La maggior parte dei versamenti si raccoglie nella parte declive del cavo pleurico, dove si apprezzano: diminuzione dei movimenti degli emitoraci, ottusità alla percussione e riduzione o assenza di rumori respiratori. Immediatamente al di sopra di un versamento si possono apprezzare soffi bronchiali respiratori. Un versamento massivo può spostare il mediastino dal lato opposto.

I sintomi di presentazione dell'empiema pleurico sono aspecifici (febbre, brividi, dolore toracico, calo ponderale, dispnea); l'esame obiettivo è aspecifico e si limita al rilievo di versamento pleurico.

Indizi importanti che indicano la possibilità di comparsa di empiema sono il rapido peggioramento clinico con stato settico, l'insufficienza respiratoria e la persistenza o peggioramento

dei segni clinici e dei parametri ematochimici di flogosi, nonostante una terapia antibiotica appropriata.

Fattori di rischio per la formazione dell'empiema sono: l'alcolismo, la malnutrizione, il diabete, la immunodeficienza e la immunosoppressione.

La diagnosi di empiema parapneumonico viene posta effettuando la radiografia del torace (proiezioni antero-posteriore e latero-laterale) con o senza l'esecuzione di ecografia e Tac toracica. Una volta individuata la presenza del versamento pleurico si dovrà provvedere ad una toracentesi diagnostica effettuando l'esame chimico-fisico del liquido prelevato oltre all'esame diretto con colorazione di Gram e agli esami colturali per la ricerca di batteri, miceti e micobatteri. Le caratteristiche del liquido pleurico (Tabella I) consentiranno di porre la diagnosi di empiema.

Approccio diagnostico

Analisi del liquido pleurico

La toracentesi in un versamento parapneumonico è sempre utile in presenza di sufficiente entità del liquido (per il versamento libero quando esso sia superiore ad 1 cm sulla radiografia in proiezione laterale)⁸: consente infatti sia l'esame fisico (il riscontro di un liquido purulento autorizza la formulazione

Tabella I. *Principali caratteristiche del liquido pleurico nei Versamenti parapneumonici.*

	Versamento parapneumonico non complicato	Versamento parapneumonico complicato	Empiema
Volume	Piccolo	Variabile	Variabile
Aspetto	Sieroso	Torbido	Torbido
pH	> 7,30	> 7,10 < 7,29	< 7,10
Glucosio (mg/dl)	> 40	< 40	< 40
LDH (IU/l)	< 1000	raro > 1000	> 1000

della diagnosi di empiema) e chimico, in particolare la determinazione del pH e del glucosio e dell'LDH⁸, che l'esame microbiologico.

Al pH è stata attribuita una grande importanza clinica e le linee guida dell'ACCP suggeriscono il posizionamento di un tubo di drenaggio in presenza di un pH <7,20⁸. Va però ricordata la possibilità di valori di pH differenti nelle diverse raccolte di un versamento plurisaccato e la necessità di una corretta valutazione clinica del dato perché un basso pH è rilevabile anche nelle pleuriti neoplastiche, tubercolari e da malattie del collagene.

Per quanto riguarda la citologia, i versamenti parapneumonici e gli empiemi sono caratterizzati dalla presenza di leucociti polimorfonucleati.

Batteriologia

L'esame batteriologico del liquido risulta positivo in una percentuale di casi assai variabile nelle diverse esperienze, è risultato ad esempio del 54% in una casistica di 430 pazienti⁹ ed è nettamente influenzato dalle caratteristiche dell'infezione, nosocomiale o comunitaria, e dai trattamenti antibiotici effettuati prima della toracentesi. Gli studi batteriologici devono includere una colorazione di Gram e colture per aerobi ed anaerobi. Molti differenti batteri sono stati identificati come agenti causali dei versamenti parapneumonici e degli empiemi.

Negli anni recenti i germi più frequentemente isolati³⁹ sono aerobi Gram-positivi, streptococchi (in particolare *Streptococcus pneumoniae*) e stafilococchi (soprattutto *Staphylococcus aureus*), meno spesso aerobi Gram-negativi ed anaerobi. L'incidenza di versamenti pleurici parapneumonici dipende dall'organismo infettante, variando da circa il 10% per le polmoniti da pneumococco ad oltre il 50% per quelle causate da *Staphylococcus pyogenes*. Nel bambino dominano lo *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*.

Nei soggetti innumodepressi sono di più frequente riscontro miceti e micobatteri, nei soggetti con polmonite nosocomiale bacilli enterici Gram negativi, nei trapiantati e nei soggetti con AIDS si assiste alla riattivazione endogena di foci micobatterici e micotici; actinomiceti, nocardie e micobatteri si isolano nei pazienti con tragitto fistoloso della pleura³.

Diagnostica per immagini

La diagnostica per immagini nelle pleuropatie infettive¹⁰, che si avvale principalmente del radiogramma standard, dell'ecografia e della TC viene utilizzata anzitutto per la conferma di un sospetto clinico, ma anche come guida alla toracentesi e supporto alla diagnosi di situazioni complesse, come l'associazione tra versamento ed altre patologie toraciche o extratoraciche.

Radiogramma standard del torace. È l'esame fondamentale per l'inquadramento del paziente con sospetta infezione pleurica (Fig. 1) perché economico, disponibile rapidamente in tutte le strutture ospedaliere, eseguibile anche al letto del paziente e riproducibile. Nel versamento saccato l'immagine tipica ha morfologia ovalare ed angoli di raccordo con la parete toracica ottusi.

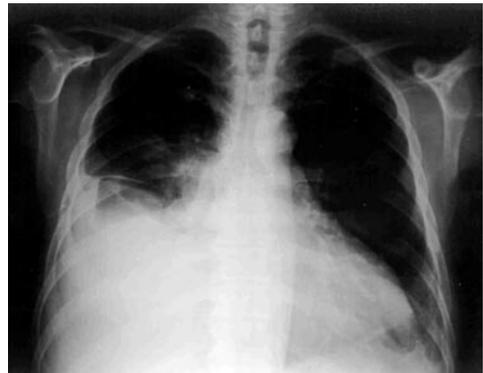


Figura 1. Rx torace standard, in proiezione antero-posteriore, di un versamento pleurico dx parapneumonico.

Nella posizione eretta il liquido inizialmente si raccoglie nel solco costofrenico posteriore ed è visibile nella proiezione laterolaterale quando è di 50 ml. Non appena il volume del versamento supera i 200 ml, la riduzione dell'angolo costo-frenico laterale può essere riscontrata alla radiografia in proiezione antero-posteriore. L'esame con decubito laterale può essere usato per confermare la mobilità del liquido e per distinguere le raccolte di liquido pleurico da masse pleuriche o da lesioni del parenchima.

L'empima in genere ha pareti lisce ed una forma lenticolare con margini ottusi che si adattano allo spazio pleurico. Di solito forma un bordo smusso con il polmone adiacente, che è frequentemente compresso, determinando uno spostamento ed un incarcamento dei vasi polmonari e dei bronchi periferici che lo circondano.

Ecografia

Anch'essa metodica rapidamente disponibile, di basso costo ed eseguibile al letto del paziente, generalmente permette di definire la presenza di versamento pleurico libero o saccato (Figg. 2, 3), ed eventualmente guidare il drenaggio terapeutico. I suoi principali vantaggi sono l'assenza di radiazioni ionizzanti e la possibilità di analisi contemporanea del cavo pleurico e dello spazio sottodiaframmatico, i limiti sono rappresentati dalla stretta dipendenza dall'esperienza dell'operatore, e dalla presenza di aree buie agli ultrasuoni come l'aria e le strutture ossee.

Tomografia Computerizzata (TC). È indagine caratterizzata da costo elevato (economico, in termini di dose radiante e di mezzo di contrasto al paziente) perciò il suo impiego deve sempre essere preceduto dalla valutazione ecografica. Poiché lo studio TC del torace è panoramico e il piano assiale dimostra chiaramente l'interfaccia tra parenchima polmonare, spazio pleurico e parete toracica (Fig. 4), oltre a consentire di valutare in maniera precisa anche la regione sot-

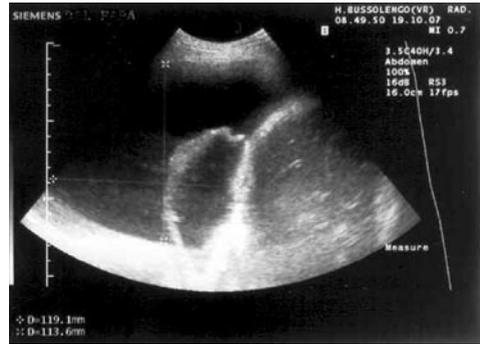


Figura 2. Eco torace di versamento pleurico dx in posizione supina.



Figura 3. Versamento pleurico dx in posizione eretta.

todiaframmatica, esso è indicato per chiarire situazioni anomale, verificare l'eventuale andamento clinico atipico e definire lesioni associate.

Trattamento

Il trattamento dell'empima parapneumonico si basa su tre punti: 1) eradicazione dell'infezione; 2) drenaggio completo del liquido pleurico; 3) espansione del polmone. Le modalità di trattamento, illustrate analiticamente in linee guida recenti^{4,8}, comprendono la terapia antibiotica e le varie metodiche per ottenere il drenaggio del liquido e consentire la riespansione completa del polmone, come

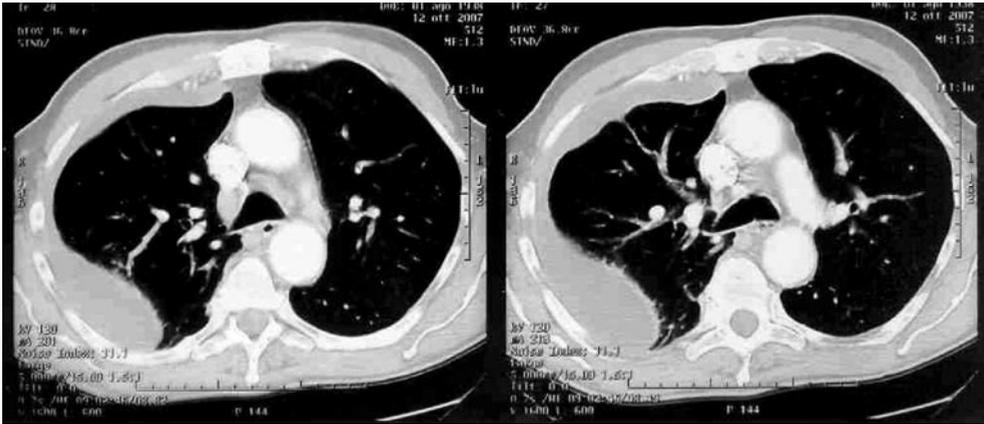


Figura 4. Tomografia Assiale Computerizzata da empiema pleurico.

la toracentesi terapeutica^{11,12}, i fibrinolitici intrapleurici^{9,13-15}, il posizionamento di un tubo di drenaggio¹¹, la toracosopia medica^{16,17} e chirurgica¹⁸⁻²⁰, e la decorticazione chirurgica in toracosopia o toracotomia²¹⁻²³ nei casi più avanzati di empiema cronico fibrotico. Le differenze sono comunque considerevoli tra diversi ospedali, regioni e paesi, e sono basate più su scelte cliniche individuali che sul supporto di dati scientifici.

Una precoce ed appropriata terapia antibiotica può risolvere nei primi stadi i minimi versamenti pleurici prima che si sviluppino forme complicate di versamento parapneumonico o di empiema. La selezione dell'antibiotico deve tener conto primariamente se la polmonite è comunitaria o è stata acquisita durante una degenza ospedaliera. La scelta dell'antibiotico deve tenere conto delle correnti linee guida di trattamento delle polmoniti, con alcuni punti chiave:

- gli antibiotici che presentano una soddisfacente penetrazione nel liquido pleurico sono le penicilline, le cefalosporine, aztreonam, clindamicina e ciprofloxacina²⁴;
- è stato riscontrato che le concentrazioni degli aminoglicosidi somministrati per via parenterale, in particolare la gentamicina, sono più basse nel pus dell'empima rispetto al liquido pleurico sterile²⁴. Nella

Tabella II vengono riportati, suddivisi per fattore di rischio, i principali agenti eziologici e l'impostazione di una terapia empirica^{25,26}.

I fibrinolitici sono impiegati nei casi di pleuriti purulente per indurre una lisi enzimatica delle aderenze e una toilette del cavo pleurico. Numerosi studi hanno mostrato una efficacia variabile dal 60 al 95% dei casi dovuta alle caratteristiche dei pazienti e alla variabilità dei protocolli, così come la definizione della risoluzione o del fallimento del trattamento^{14,15}.

Il dosaggio ottimale e la frequenza di somministrazione non sono noti. La maggior parte degli studi riferiscono di utilizzare la streptokinasi (250000 UI)¹¹ o l'urokinasi (200000 UI) per almeno tre giorni consecutivi, anche se più recentemente da alcuni è stata ritenuta sufficiente una singola dose giornaliera di 50000 UI di urokinasi.

Vi è dunque uno spazio per l'utilizzo dei fibrinolitici per via endopleurica nel trattamento delle pleuriti purulente. È importante partire dal sospetto clinico o radiologico di saccatura, se possibile confermato da una ecografia toracica. Tenuto conto quindi dell'assenza di caratteri predittivi di evoluzione dei markers biochimici pleurici e di criteri rigorosi per il posizionamento di un drenaggio

Tabella II. Principali agenti eziologici e terapia empirica antibiotica.

Tipologia soggetto	Agenti eziologici più frequenti	Terapia empirica	Aggiustamenti terapeutici (senza isolamento o mancata risposta)
Immunocompetente (forma ad esordio acuto)	Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus Streptococcus gruppo A Haemophilus influenzae	Sulbactam/Ampicillina + Cefotaxime o Ceftriaxone	Vancomicina + Imipenem/Cilastatina
Immunocompetente (forma ad esordio subacuto/cronico)	Anaerobi Enterobatteri Mycobacterium Tuberculosis	Clindamicina + Ceftazidime o Ciprofloxacina	Imipenem/Cilastatina o Piperacillina/Tazobactam + Aminoglicoside o Terapia antitubercolare
Immunodepresso	Bacilli Gram negativi Miceti	Ceftazidime o Piperacillina/ Tazobactam + Aminoglicoside o Ciprofloxacina	Imipenem/Cilastatina + Amphotericina B o Itraconazolo
Polmonite nosocomiale (in assenza di fattori di rischio)	Enterobatteri Staphylococcus aureus sensib Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae	Cefuroxime o Cefotaxime o Ceftriaxone o Sulbactam/Ampicillina o Piperacillina/ Tazobactam	
Polmonite nosocomiale (chirurgia addominale o polmonite ab ingestis)	Anaerobi Enterobatteri	Clindamicina + Ceftazidime o Piperacillina/ Tazobactam o Ciprofloxacina	
Polmonite nosocomiale (coma prolungato, diabete, insuff. Renale cronica)	Staphylococcus aureus meticillino sensibile/ resistente	Vancomicina + Imipenem/Cilastatina o Piperacillina/ Tazobactam	
Polmonite nosocomiale (prolungata degenza in terapia intensiva)	Pseudomonas Staphylococcus aureus meticillino resistente	Vancomicina + Ceftazidime o Piperacillina/ Tazobactam o Ciprofloxacina	

toracico, le toracentesi ripetute con lavaggio del cavo pleurico sono un approccio iniziale ragionevole per il trattamento delle pleuriti purulente. L'uso di un antisettico locale è a volte raccomandato ma non vi siano studi che ne abbiano mostrato il reale interesse. Le toracentesi saranno utilizzate fino a che il liquido pleurico non sarà divenuto limpido e sicuri i segni di miglioramento clinico e radiologico. In caso di sospetto clinico, radiologico o meglio ecografico di pluriconcamerazione del cavo è raccomandabile il ricorso ai fibrinolitici. Può essere anche fatta una iniezione di urokinasi in cavo pleurico seguita, dopo dodici ore dall'introduzione, di toracentesi evacuativa.

Dei tre criteri proposti dal consensus americano (anatomia del cavo pleurico, analisi batteriologica e biochimica del liquido) solo il primo, che si basa su dati clinici ed iconografici, è da prendere in considerazione. Quando la saccatura è refrattaria ai fibrinolitici, l'apposizione di un drenaggio toracico non può prescindere dal controllo visivo mediante toracosopia che permetterà lo sbrigliamento della cavità pleurica, una evacuazione completa del liquido e un posizionamento corretto del drenaggio in modo da consentire la riespansione polmonare e il lavaggio del cavo in tutta sicurezza.

In caso di fallimento di un trattamento medico correttamente condotto, rappresentato nella maggioranza dei casi dall'impossibilità di effettuare lavaggi del cavo per la presenza di saccature e ciò malgrado l'impiego di fibrinolitici, può essere necessario uno sbrigliamento del cavo che può essere realizzato mediante toracosopia, la quale presenta numerosi vantaggi pratici.

La toracosopia

Per quanto riguarda la toracosopia, essa da anni viene largamente utilizzata nel versamento secondario ad infezione polmonare,

in alternativa alla toracotomia, perché consente di rimuovere meccanicamente il materiale infetto e assicurare la riespansione polmonare^{11 16-21}. È infatti possibile aprire le multiple sacche con relativa aspirazione del liquido purulento ed asportare le numerose aderenze fibrinose, compreso lo strato depositato sulla pleura viscerale. Si ottiene in questo modo una singola cavità in cui, tramite un corretto posizionamento del tubo di drenaggio, si possono successivamente e facilmente effettuare trattamenti topici con soluzioni antisettiche, antibiotici e fibrinolitici. Inoltre la possibilità di biopsie pleuriche permette un preciso inquadramento eziologico della malattia, facilitando la diagnosi di infezioni occulte, come la tubercolosi, o di neoplasie responsabili del versamento.

Indicazioni

Indicazioni universalmente condivise per l'utilizzo della toracosopia nelle infezioni dello spazio pleurico restano da stabilire¹⁹. Alcuni ne sostengono l'impiego prima del posizionamento di un drenaggio toracico, quando vi è indicazione al suo uso¹⁷. Per altri la metodica andrebbe considerata soltanto dopo che il tubo di drenaggio non determina lo sfebbramento o la completa evacuazione del liquido pleurico entro 2-3 giorni^{27 28}. Altri ancora fanno riferimento al carattere plurisaccato del versamento e ritengono che l'indicazione elettiva della toracosopia sia rappresentata dalla presenza di saccature sia per il versamento parapneumonico^{16 29} che per l'empiema^{17 19 29-31}. Quest'ultimo approccio, per quanto riguarda l'empiema, tiene conto della nota classificazione dell'*American Thoracic Society*⁶ che ne ha suddiviso l'evoluzione in tre stadi o fasi (essudativa, fibrino-purulenta, di organizzazione) e ritiene la toracosopia elettivamente indicata nelle forme fibrino-purulente^{17 19 31}. Più recentemente, in am-

bito chirurgico l'indicazione è stata estesa all'empiema cronico in organizzazione, sia per la pulizia del cavo prima della decorticazione toracotomica²² che per la decorticazione vera e propria²³.

In questo panorama variegato un tentativo di chiarificazione degli approcci al trattamento medico e chirurgico dei versamenti parapneumonici è stato dato dalle linee guida dell'*American College of Chest Physicians*⁸ con criteri "basati sull'evidenza". Esse considerano il ruolo della toracosopia chirurgica (VATS: *video-assisted thoracoscopic surgery*) classificando i pazienti in base al rischio di decorso sfavorevole. Queste linee guida limitano la VATS ai soggetti definibili come a più alto rischio di decorso sfavorevole (inquadabili nelle "categorie 3 e 4"). La categoria 3 comprende i versamenti che occupano più della metà dell'emitorace, che possono essere loculati e in cui la pleura parietale può essere ispessita. La categoria 4 è caratterizzata dalla presenza di pus nella cavità pleurica. Queste raccomandazioni sono peraltro fondate su uno studio randomizzato di soli 20 pazienti³⁰ e su una casistica controllata retrospettivamente di 64 pazienti³². Nell'articolo non viene fatto alcun cenno alla toracosopia medica, anche se, indirettamente, potrebbero essere estese ad essa le affermazioni relative alla VATS.

Per quanto riguarda la toracosopia medica valgono inoltre le indicazioni sopra citate¹⁷ di un suo possibile uso prima del posizionamento del drenaggio intratoracico¹⁸ o del suo utilizzo nei versamenti parapneumonici e nell'empiema quando l'ecografia dimostra loculazioni multiple²⁹.

Strumentario e tecnica

Le differenze fra toracosopia medica e toracosopia chirurgica (VATS), sostanzialmente dissimili per anestesia, strumentario e modalità operative^{18 32} ed entrambe utilizzate nel trattamento delle infezioni dello

spazio pleurico, sono già state ripetutamente ricordate.

Per la toracosopia medica è consigliabile stabilire il punto di entrata del tre quarti mediante ecografia per identificare il punto di maggior spessore della raccolta e la posizione del diaframma che spesso è sopraelevato. La conduzione dell'indagine avviene passo dopo passo e prevede:

- l'aspirazione del pus;
- l'esplorazione della cavità toracica (Fig. 5) per identificare le sacature e le aderenze (Figg. 6, 7) nonché eventuali neoformazioni o corpi estranei;
- l'apertura delle sacche;
- la rimozione delle membrane fibrinopurulente dalla cavità e dalle superfici pleuriche parietale e viscerale;
- la biopsia pleurica;
- il lavaggio dello spazio pleurico con soluzione salina.

Completato lo svuotamento della cavità toracica si procede all'attenta ispezione delle superfici pleuriche ed eventualmente alla biopsia delle lesioni rilevate. Si introduce infine un drenaggio toracico di calibro sufficientemente grande (> 24 F) che consenta la rimozione del pus denso e viscoso e dei detriti di fibrina senza ostruirsi, eventualmente posizionato sotto controllo visivo.

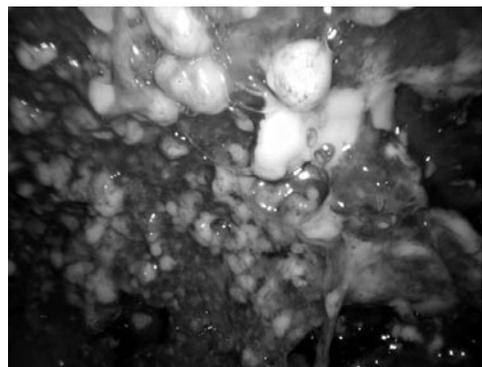


Figura 5. Visione toracoscopica di un empiema.

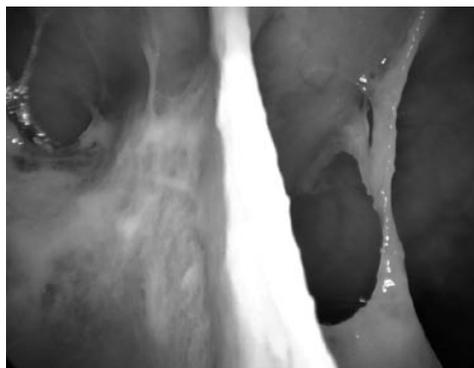
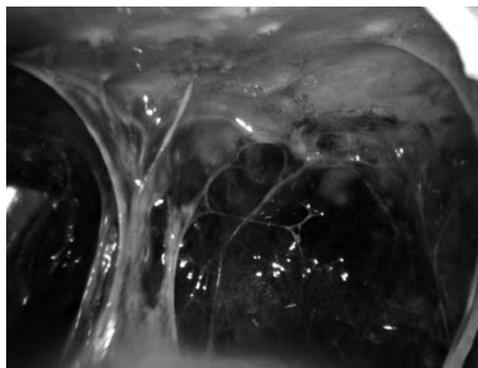


Figure 6, 7. Aderenze in corso di empiema.

Risultati

Le casistiche sul ruolo della toracoscopia nelle infezioni dello spazio pleurico riguardano soprattutto l'empiema e sono sia mediche (Tab. I) che chirurgiche (Tab. II), queste ultime indubbiamente più numerose.

Esse riportano in generale risultati favorevoli, con percentuali di successo primario (inteso come guarigione completa senza necessità di successiva toracotomia o conversione della VATS in toracotomia) fra il 60 e il 100%, più elevate se l'utilizzo della metodica è stato tempestivo^{19,30}. Il numero dei pazienti trattati è però generalmente piccolo e soltanto pochi autori^{29,35-38} presentano casistiche relative a più di 50 pazienti.

Nelle esperienze chirurgiche³⁹⁻⁴² tutti concordano sui vantaggi della VATS rispetto alla toracotomia in termini di costi inferiori, più breve durata della degenza ospedaliera e migliori risultati cosmetici per le minori sequele chirurgiche. Per quanto riguarda la toracoscopia medica³²⁻³⁵ ne viene sottolineata la peculiare miniinvasività, i minori costi rispetto alla VATS e la possibilità di utilizzarla anche in pazienti fragili ad elevato rischio chirurgico.

L'incidenza di complicazioni è risultata strettamente correlata alla complessità dei casi trattati ed è stata rappresentata principalmente da perdite d'aria anche prolunga-

te e da sanguinamenti, con incidenza molto varia, compresa fra il 16%³¹ e lo 0%³². In alcune casistiche chirurgiche, comprendenti pazienti con pesanti comorbidità, sono descritti anche decessi^{37,38}.

Conclusioni

Il trattamento delle infezioni dello spazio pleurico è senza dubbio complesso ed accanto a punti chiariti e indiscussi come l'antibiototerapia, vede aspetti ancora dibattuti, come la scelta delle modalità di drenaggio e dei tempi di loro applicazione. Ciò vale in particolare per la toracoscopia, indubbiamente utile per il trattamento delle infezioni dello spazio pleurico, in particolare dell'empiema multiloculato, perché consente la risoluzione della malattia evitando la toracotomia¹⁸, anche se, a tutt'oggi, non sono stati dedicati alla metodica studi randomizzati controllati sufficientemente ampi.

Come procedura di drenaggio intermedia fra il posizionamento di un tubo di drenaggio e la toracoscopia chirurgica (VATS), la toracoscopia medica ha sicuramente un ruolo importante e si caratterizza per efficacia e costo ridotto. È certamente da eseguire tempestivamente nel decorso di un empiema¹⁹ ed è particolarmente consigliabile in soggetti in cattive condizioni e ad elevato rischio chirurgico.

Bibliografia

- 1 Sahn SA. *Management of complicated parapneumonic effusions*. Am Rev Respir Dis 1993;148:813-7.
- 2 Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, et al. *The clinical course and management of thoracic empyema*. Q J M 1996;89:285-9.
- 3 Light RW, Broaddus VC. *Pleural Effusion*. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders 2000, pp. 2013-2042.
- 4 Davies CWH, Gleeson FV, Davies RJO, on behalf of the BTS Pleural Disease Group, a sub-group of the BTS Standards of Care Committee. *BTS guidelines for the management of pleural infection*. Thorax 2003;58(Suppl II): ii18-ii28.
- 5 Alfageme I, Munoz F, Pena N, et al. *Empyema of the thorax in adults. Etiology, microbiologic findings, and management*. Chest 1993;103:839-43.
- 6 Andrews NC, Parker EF, Shaw RP, et al. *Management of nontuberculous empyema. A statement of the subcommittee on surgery*. Am Rev Respir Dis 1962;85:935-6.
- 7 Bryant RE. *Pus: friend or foe?* In: Root RK, Trunkey DD, Sande MA, eds. *Contemporary issues in infectious diseases. Vol. 6. New surgical and medical approaches*. New York: Churchill Livingstone 1987, pp. 31-48.
- 8 Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al. *Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions. An evidence-based guideline*. Chest 2000;118:1158-71.
- 9 Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, et al. *First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection*. N Engl J Med. 2005;352:865-74.
- 10 Levin DL, Klein JS. *Imaging techniques for pleural space infections*. Semin Respir Infect 1999;14:31-8.
- 11 Laws D, Neville E, Duffy J, on behalf of the British Thoracic Society Pleural Disease Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. *BTS guidelines for the insertion of a chest drain*. Thorax 2003;58(Suppl II):ii53-ii59.
- 12 Sasse S, Nguyen T, Teixeira L, et al. *The utility of daily therapeutic thoracentesis for the treatment of early empyema*. Chest 1999;116:1703-8.
- 13 Storm HK, Krasnik M, Bang K, et al. *Treatment of pleural empyema secondary to pneumonia: thoracocentesis regimen versus tube drainage*. Thorax 1992;47:821-4.
- 14 Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, et al. *Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:37-42.
- 15 Cameron R, Davies HR. *Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of parapneumonic effusions and empyema*. Cochrane Database Syst Rev 2004;2:CD002312.
- 16 Huang HC, Chang HY, Chen CW, et al. *Predicting factors for outcome of tube thoracostomy in complicated parapneumonic effusion or empyema*. Chest 1999;115:751-6.
- 17 Casalini A, Cavaliere S, Consigli GF, et al. *Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica*. Rass Patol App Respir 1997;12: 342-4.
- 18 Loddenkemper R. *Thoracoscopy - state of the art*. Eur Respir J 1998;11:213-21.
- 19 Silen ML, Naunheim KS. *Thoracoscopic approach to the management of empyema thoracis. Indications and results*. Chest Surg Clin N Am 1996;6:491-9.
- 20 Waller DA. *Thoracoscopy in management of postpneumonic pleural infections*. Curr Opin Pulm Med 2002;8:323-6.
- 21 Coote N, Kay E. *Surgical versus non-surgical management of pleural empyema*. Cochrane Database Syst Rev 2005;4:CD001956.
- 22 Lawrence DR, Ohri SK, Moxon RE, et al. *Thoracoscopic debridement of empyema thoracis*. Ann Thorac Surg 1997;64:1448-50.
- 23 Waller DA, Rengarajan A. *Thoracoscopic decortication: a role for video-assisted surgery in chronic postpneumonic pleural empyema*. Ann Thorac Surg 2001;71:1813-6.
- 24 Bouros D, Haman H. *Infectious pleural effusions*. In: *Pleural Disease*. European Respiratory Monograph 2002, pp. 204-218.
- 25 Bryant RE, Fox K, Oh G, et al. *B-Lactam enhancement of aminoglycoside activity under conditions of reduced pH and oxygen tension that may exist in infected tissues*. J Infect Dis 1992;165:676-82.

- ²⁶ Bryant RE, Salmon CJ. *Pleural empyema*. Clin Infect Dis 1996;22:747-64.
- ²⁷ Kohman LJ. *Thoracoscopy for the evaluation and treatment of pleural space disease*. Chest Surg Clin N Am 1994;4:467-79.
- ²⁸ Yim AP. *Paradigm shift in empyema management*. Chest 1999;115:611-2.
- ²⁹ Solèr M, Wyser C, Bolliger CT, et al. *Treatment of early parapneumonic empyema by "medical" thoracoscopy*. Schweiz Med Wochenschr 1997;127:1748-53.
- ³⁰ Wait MA, Sharma S, Hohn J, et al. *A randomized trial of empyema therapy*. Chest 1997; 111:1548-51.
- ³¹ Cassina PC, Hauser M, Hillejan L, et al. *Video-assisted thoracoscopy in the treatment of pleural empyema: stage-based management and outcome*. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:234-8.
- ³² Mathur PN, Loddenkemper R. *Medical thoracoscopy. Role in pleural and lung diseases*. Clin Chest Med 1995;16:487-96.
- ³³ Colt HG. *Thoracoscopy. A prospective study of safety and outcome*. Chest 1995;108:324-39.
- ³⁴ Reynard C, Frey JG, Tschopp JM. *Thoracoscopie en anesthésie locale dans le traitement des empyèmes: une technique efficace et peu invasive*. Med Hyg 2004;62:2138-43.
- ³⁵ Brutsche MH, Tassi GF, Gjörik S, et al. *Treatment of sonographically stratified multiloculated thoracic empyema by medical thoracoscopy*. Chest 2005;128:3303-9.
- ³⁶ Sendt W, Forster E, Hau T. *Early thoracoscopic debridement and drainage as definite treatment for pleural empyema*. Eur J Surg 1995;161:73-6.
- ³⁷ Landreneau RJ, Keenan RJ, Hazelrigg SR, et al. *Thoracoscopy for empyema and hemothorax*. Chest 1996;109:18-24.
- ³⁸ Weissberg D, Refaely Y. *Pleural empyema: 24-year experience*. Ann Thorac Surg 1996;62:1026-9.
- ³⁹ Striffeler H, Gugger M, Im Hof V, et al. *Video-assisted thoracoscopic surgery for fibri-nopurulent pleural empyema in 67 patients*. Ann Thorac Surg 1998;65:319-23.
- ⁴⁰ Luh SP, Chou MC, Wang LS. *Video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of complicated parapneumonic effusions or empyemas: outcome of 234 patients*. Chest 2005;127:1427-32.
- ⁴¹ Sasse SA. *Parapneumonic effusions and empyema*. Curr Opin Pulm Med 1996;2:320-6.
- ⁴² Sendt W, Forster E, Hau T. *Early thoracoscopic debridement and drainage as definite treatment for pleural empyema*. Eur J Surg 1995;161:73-6.

PATOLOGIA PLEURICA MALIGNA METASTATICA

Giancarlo Bosio

U.O. di Pneumologia, Azienda Istituti Ospitalieri, Cremona

Incidenza

La presenza di un versamento pleurico è un riscontro frequente nell'evoluzione di una neoplasia disseminata¹ (Fig. 1), la sua presenza è stata stimata nel 15% dei pazienti deceduti per neoplasia in una serie autoptica², questa presenza influenza e riduce significativamente l'aspettativa di vita del paziente con una mediana di sopravvivenza che va da 3 a 12 mesi a seconda del tipo istologico e dello stadio della malattia^{3,4}.

Il coinvolgimento pleurico da parte di un processo tumorale maligno è, infatti, tra le cause di essudazione, secondo solo all'incidenza dei versamenti parapneumonici. Questi ultimi sono spesso di modesta entità e non necessitano di toracentesi, da qui il fatto che i versamenti maligni sono la più frequente causa di toracentesi¹. L'eziologia maligna tra gli essudati pleurici è riscontrata tra il 42 e il 77%⁴. Le neoplasie che più frequentemente si associano a versamento pleurico sono il tumore a partenza dal polmone (37,5%), dalla mammella (16,8%), dal tessuto linfatico (11,5%), dall'apparato genito-urinario (9,4%), dall'apparato gastroenterico (6,9%), da altri apparati o tessuti (7,3%), mentre il 10,7% rimane a partenza indeterminata⁵.

Eziologia e patogenesi

Un tumore maligno può determinare un versamento pleurico attraverso vari meccanismi. Possiamo distinguere il versamento pleurico originato dal diretto coinvolgimento neoplastico pleurico e i versamenti paramaligni in cui la genesi del versamento non è secondaria ad un coinvolgimento diretto della pleura da parte del tumore (Tab. I)⁶.

I versamenti pleurici da coinvolgimento diretto della pleura da parte della neoplasia determinano accumulo di liquido con vari



Figura 1. Polmone metastatico, da neoplasia del colon, con versamento pleurico sinistro.

Tabella I. Cause di versamento paramaligno⁶.

Cause	Commento
Per effetto locale del tumore ostruzione linfatica ostruzione bronchiale con polmonite ostruzione bronchiale con atelectasia polmone incarcerato (<i>trapped lung</i>) chilotorace sindrome della vena cava superiore	Predominante meccanismo di accumulo del liquido pleurico Versamento parapneumonico; non esclude l'operabilità del tumore Spesso trasudato; non esclude l'operabilità A volte trasudato; dovuto al coinvolgimento pleurico del tumore Coinvolgimento del dotto toracico Spesso trasudato; dovuto all'incremento della pressione venosa
Effetti sistemici del tumore	
embolia polmonare ipoalbuminemia	Stato di ipercoagulabilità Presenza nel siero di albumina < 1,5 g dl; associato ad anasarca
Complicazioni della terapia	
radioterapia precoci tardive Chemioterapia Methotrexate Procarbazine Ciclofosfamide Mitomycina/ Bleomicina	Pleurite da radioterapia con comparsa tra le 6 settimane e i 6 mesi Da fibrosi del mediastino; pericardite costrittiva Pleurite; + o – eosinofilia ematica Eosinofilia ematica; febbre e brividi Pleuropericardite In associazione con malattia intestinale

meccanismi; tra questi i più importanti sono il blocco e l'alterato drenaggio linfatico da coinvolgimento diretto della neoplasia⁷, l'aumentata permeabilità pleurica e vascolare⁸, importante è anche il ruolo della neoangiogenesi tumorale, conseguente alla secrezione di varie sostanze, come il *vascular endothelial growth factor*, che sembrano avere un ruolo predominante soprattutto nei versamenti pleurici ematici⁹⁻¹¹.

La presenza di cellule tumorali maligne evidenziabili direttamente nel liquido pleurico già alla prima toracentesi è piuttosto alta, dal 40% all'80% dei casi, con una media del 60%; la variabilità dei risultati trova giustificazione a seconda dell'estensione della malattia e dalla facilità di esfoliazione del tipo istologico della neoplasia¹²⁻¹⁴.

Parametri misurabili nel liquido pleurico già alla prima toracentesi con valore anche prognostico sono il pH e il dosaggio del gluco-

sio. Se il pH è inferiore a 7,20 e il glucosio è inferiore a 60 mg. per dL., la prognosi del paziente sembra essere più severa¹⁵ e anche il trattamento pleurettico ha maggiori probabilità di insuccesso¹. In letteratura questo argomento è comunque ancora controverso e i risultati delle varie casistiche sono discordanti¹⁶.

Presentazione clinica

Molto frequentemente il versamento pleurico maligno si può presentare con un versamento massivo¹⁷ che coinvolge tutto o quasi tutto l'emitorace (Fig. 2), il sintomo più frequente è la dispnea con insorgenza progressiva. La dispnea è dovuta ad un insieme di fattori tra cui la riduzione della *compliance* della parete toracica, compressione sul diaframma, spostamento del mediastino e riduzione dell'espansione polmonare. Il dolore



Figura 2. *Versamento pleurico massivo sinistro neoplastico, con sbandamento del mediastino a destra, insorto lentamente e con lenta comparsa di dispnea.*

toracico è abitualmente correlato al coinvolgimento della pleura parietale, delle coste o dei nervi intercostali¹⁸; il dolore è un sintomo più frequente nel mesotelioma che non nelle pleuriti secondarie ad altre neoplasie. Anche la tosse secca può essere un sintomo presente. Solo nel 25% dei casi il riscontro del versamento è occasionale ad una radiografia del torace ed è asintomatico³.

Approccio terapeutico

L'approccio terapeutico ad un versamento pleurico maligno è finalizzato e guidato dal controllo della sintomatologia, in prima istanza alla dispnea. Il trattamento eziologico, con chemioterapia, della malattia di base ha ovviamente diverse aspettative a seconda del tumore di partenza e dall'istotipo e può condizionare anche l'approccio al versamento stesso. I pazienti con linfoma, tumore della mammella, microcitoma del polmone ed altri tumori che abitualmente rispondono bene alla chemioterapia o ad altre terapie antitumorali specifiche possono essere approcciati con atteggiamento di attesa e di controllo evolutivo maggiore che per altri tumori poco responsivi ai farmaci antitumorali^{19,20}. La presenza di recettori ormonali sulle cellule neoplastiche nei versamenti pleurici da carcinoma mammario è, ad esempio, un indice di buona evoluzione clinica con l'ormonoterapia²¹.

Oltre che il tumore di partenza e la sua estensione la decisione terapeutica deve considerare anche altri fattori tra cui le condizioni cliniche generali del paziente, l'aspettativa di vita, l'entità e la velocità con cui si riforma il versamento e i sintomi, primo fra tutti la dispnea considerando se è alleviata o meno dalla rimozione del versamento (Tab. II)^{5,6,12}.

Tabella II. *Approccio terapeutico ai versamenti pleurici maligni.*

Trattamento	Commento
Osservazione	Paziente asintomatico
Toracentesi terapeutica	Come trattamento palliativo nei pazienti con aspettativa di vita inferiore ai tre mesi o quando la velocità di recidiva del versamento è molto lenta
Pleurodesi	È il trattamento di elezione con più del 90% di probabilità di successo
Drenaggio pleurico a permanenza	Quando non è possibile la pleurodesi
Intervento chirurgico	Molto efficace, da considerare solo in pazienti selezionati in quanto gravato da effetti collaterali e complicanze
Radioterapia	Indicata quando il versamento è secondario ad un linfoma mediastinico
Chemioterapia	Indicata nei linfomi, nel microcitoma e nel cancro alla mammella

Toracentesi terapeutica

La toracentesi terapeutica è un approccio semplice, eseguibile anche ambulatoriamente, indicato quando la velocità di riaccumulazione del liquido è molto lenta, la sintomatologia è modesta, quando si prevede un rapido ed efficace effetto di terapie antitumorali specifiche o l'aspettativa di vita del paziente è molto limitata o nell'insuccesso di altri metodi²². La procedura si esegue previa anestesia locale con lidocaina all'1 o al 2% rispettando le regole della sterilità. Le complicanze sono modeste e sono rappresentate dallo pneumotorace dal 9 al 12%^{1,23}, che necessita di drenaggio solo nell'1-2%. L'esperienza dell'operatore e la quantità del liquido prelevata possono influenzare l'incidenza delle complicanze. La comparsa di dolore e tosse sono problemi di frequente riscontro che suggeriscono la sospensione della procedura. Una reazione vaso-vagale, con bradicardia ed ipotensione necessita anch'essa di sospensione della procedura e trattamento con atropina oltre che la necessità di far sdraiare il paziente con le gambe in posizione antideclive²³. La dispnea è il sintomo dominante che suggerisce la cadenza di esecuzione dell'intervento, la quantità di liquido rimovibile non deve superare i 1000-1500 ml di liquido per ovviare al possibile e temibile edema polmonare monolaterale da riespansione rapida del polmone¹. Altresì nella rimozione del liquido non si dovrebbe ottenere una negatività pleurica superiore a meno 20cm. di H₂O, se ciò accade questo è un importante indice di mancata riespansione polmonare per la presenza di polmone incarcerato (*trapped lung*) o di atelectasia da ostruzione bronchiale⁶. Il sanguinamento da toracentesi è un altro possibile problema secondario alla procedura, determinato dalla presenza di difetti della coagulazione o da lesione diretta di un vaso con l'ago. Un dato importante da valutare è il miglioramento sintomatico della dispnea in relazione alla

rimozione del liquido, fatto che suggerisce una possibile riespansione del polmone compresso dal liquido pleurico.

Pleurodesi

Per pleurodesi si intendono tutte quelle procedure terapeutiche volte a promuovere una sinfisi tra le due pleure ottenendone un'adesione permanente. La parola pleurodesi deriva infatti dal greco pleura e desis che significa legatura¹⁶. Il primo lavoro pubblicato risale al 1986 ad opera di Quenù, da allora la bibliografia sull'argomento è sempre stata vasta, nell'ultimo anno sono stati infatti pubblicati più di 100 articoli recensiti su banche dati, segno che, anche se la pleurodesi si attua da più di cento anni, l'argomento è ancora molto dibattuto e vi sono ancora varie controversie.

L'adesione tra i foglietti pleurici è un fenomeno normale quale risposta ad uno stimolo infiammatorio, di significato difensivo. Si comporta allo stesso modo, infatti, anche il peritoneo, che ha la stessa origine embrionaria, pensiamo ad esempio al tamponamento peritoneale in corso di perforazione intestinale. A tal proposito sono suggestivi i lavori che segnalavano la sinfisi peritoneale conseguente alla povere di talco presente sui guanti chirurgici dei medici durante gli interventi addominali²⁴. Qualsiasi circostanza o sostanza che produce significativa infiammazione pleurica può determinare pleurodesi. Questo fatto spiega la molteplicità di sostanze efficaci nel dare infiammazione e successiva pleurodesi; in questi anni molte di queste sono state provate, tutte con discreti risultati. Tra queste ricordiamo alcuni antibiotici, gli antimalarici, i chemioterapici, le citochine, i batteri, lo iodopovidone, il nitrato d'argento, etc.¹⁶. A contro prova del ruolo importante che l'infiammazione svolge nella pleurodesi vi è la riduzione di efficacia delle tecniche pleuredetiche in corso di terapia steroidea²⁵, che va

ovviamente sospesa prima della procedura. La sostanza ideale forse è ancora da trovare, il talco è, allo stato attuale, la sostanza che dà migliori risultati e più utilizzata^{5 6 16 26 27}. Una recente metanalisi della Cochrane del 2004²⁶ ha preso in considerazione tutta la letteratura dal 1980 al 2002 e ha analizzato i risultati di 36 trials randomizzati con 1499 pazienti trattati.

In tale lavoro si conclude che:

- l'uso di sostanze sclerosanti ha una efficacia migliore rispetto all'introduzione della sola soluzione salina e del solo drenaggio;
- tra le varie sostanze sclerosanti il talco dà i migliori risultati;
- il talcaggio per via toracoscopica dà risultati di poco migliori rispetto al talcaggio slurry;
- non vi è evidenza di un aumento della mortalità e degli effetti collaterali conseguente alla pleurodesi con talco rispetto ad altre procedure.

Se a questo aggiungiamo il basso costo del talco, si comprende come il talco sia ad oggi la sostanza più usata; una sostanza promettente, per il futuro, sembra comunque essere il nitrato d'argento^{28 29}. Il talco è un minerale costituito da un silicato di magnesio, quello per uso medico è sterilizzato, garantito come purezza e senza amianto. Ha particelle molto piccole inferiori ai 50 µm. È a questo proposito molto importante utilizzare un prodotto a granulometria controllata (come viene utilizzato in Europa) in modo che le particelle non siano troppo piccole, inferiori a 10 µm, per evitare che le stesse possano essere assorbite e trasferite in regioni extra pleuriche e determinare reazioni sistemiche¹⁶.

Altre condizioni che influiscono sulla pleurodesi sono, oltre all'infiammazione, la presenza di mesotelio normale e la vicinanza tra i foglietti pleurici. I pazienti con limitato coinvolgimento tumorale pleurico hanno una aspettativa di risultato della pleurodesi migliore che i pazienti con grande sovrappiombamento tumorale pleurico; il mesotelio

normale ha infatti un ruolo centrale con la produzione di sostanze, quale il *Basic Fibroblast Growth Factor*, determinanti la formazione della pleurodesi. I pazienti che hanno una estesa malattia pleurica neoplastica con sovrappiombamento pleurico hanno una minore probabilità di successo terapeutico³⁰. Pertanto, più precocemente viene tentato un trattamento pleurettico, nella evoluzione della patologia tumorale, più probabilità di successo possono essere attese.

Il mancato avvicinamento della pleura viscerale alla pleura parietale costituisce un ostacolo fisico alla loro sinfisi. Le condizioni che determinano più frequentemente la mancata riespansione polmonare e la giustapposizione delle due pleure tra loro dopo rimozione del versamento pleurico sono l'atelectasia parenchimale da ostruzione bronchiale e il *trapped lung*. Questa circostanza va sospettata quando la negatività pleurica è, all'inizio della toracentesi, superiore a meno 5 cm di acqua o quando la negatività diventa superiore a meno 20 cm di acqua dopo la rimozione di un litro di liquido pleurico durante toracentesi³¹. La mancata riespansione polmonare a volte possibile può essere prevista radiograficamente: quando il mediastino in caso di versamento pleurico massivo è retratto l'emitorace sede del versamento (Figg. 3, 4).

Le tecniche di esecuzione del talcaggio sono il *Talc poudrage* e lo *slurry*.

Talc poudrage

Al termine dell'esame toracoscopico viene aspirato sotto controllo visivo tutto il liquido pleurico residuo, se presenti vengono eliminate le aderenze che potrebbero limitare la buona distribuzione del talco sulla superficie pleurica e quindi vengono polverizzati nel cavo pleurico 3-5 grammi di talco. Viene poi posizionato drenaggio pleurico (24-32 Fr.) collegato ad un siste-



Figura 3. TAC del torace in paziente con versamento pleurico neoplastico massivo, diffuso ispessimento della pleura parietale, viscerale e mediastinica con retrazione del mediastino verso il lato destro sede del versamento.

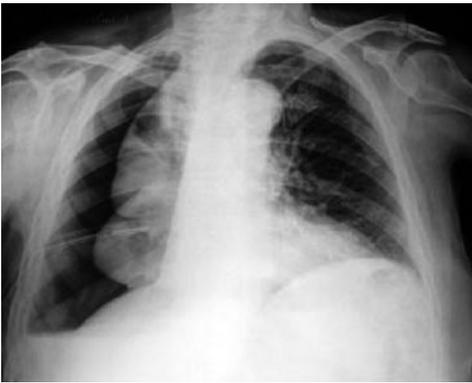


Figura 4. Stesso paziente della figura 3 dopo toracoscopia e applicazione di drenaggio pleurico: il polmone destro non si è riespanso per trapped lung e la pleurodesi non può in queste condizioni essere effettuata.

ma a due bottiglie in aspirazione (-20, -40 mmHg.) per almeno 3 giorni. Si considera riuscito il talcaggio quando si aspirano non più di 100-150 ml. di liquido pleurico / die. A questo punto può essere rimosso il drenaggio pleurico^{16,32}.

Talc slurry

Con il termine di *slurry*, termine mal traducibile in italiano, che significa letteralmente impasto, si intende la metodica di talcaggio effettuato tramite drenaggio pleurico.

Si inizia posizionando un drenaggio pleurico (24-28 Fr.) in aspirazione a - 20 mmHg. e, quando la quantità di liquido aspirata è inferiore a 250 ml/die, quando, al controllo del Rx torace, il polmone risulta essere a parete, si procede al talcaggio. Si introducono dal drenaggio 4 - 5 g. di talco sterilizzato, miscelati con 50 ml di fisiologica e 10 ml di Xilocaina al 2% (Fig. 5). Il tubo di drenaggio viene lavato con 30 ml di fisiologica e chiuso per 1- 2 ore. Il drenaggio viene poi posto in aspirazione a - 20 cm H₂O e così mantenuto per almeno tre giorni o finché la quantità di liquido drenata giornalmente è inferiore a 150-100 ml. È possibile ripetere il trattamento, con le stesse modalità, se l'essudazione si mantiene elevata^{16,32}.

Da segnalare come in letteratura sia chiaramente possibile eseguire il talco *slurry* anche con piccoli cateteri (9-16 Fr.) e come questa procedura possa essere espletata anche ambulatoriamente con una significativa riduzione del discomfort per i pazienti^{32,33}.



Figura 5. Procedura slurry. Introduzione della sospensione di 50 ml. fisiologica con 5 grammi di talco e Xilocaina al 2% 10 ml dal tubo di drenaggio, precedentemente posizionato in paziente con versamento pleurico neoplastico.

Risposta attesa

Nel documento ERS/ATS³² si definisce cosa si intende per successo delle varie procedure di pleurodesi:

- successo completo quando si ottiene la riduzione protratta dei sintomi derivanti dal versamento con assenza di riformazione del liquido, documentata radiograficamente fino al decesso;
- successo parziale quando la dispnea è ridotta e vi è un parziale riformarsi del versamento, meno del 50% di quanto presente prima del trattamento documentato radiograficamente, ma senza la necessità di ripetere toracentesi fino al decesso^{16,32}.

Le percentuali di successo sono variabili da autore ad autore e modestamente diverse a seconda del metodo adottato con percentuali di successo (completo + parziale) comunque superiori al 90% sia col metodo *slurry* sia con metodo *poudrage*. Quest'ultimo dà risultati leggermente migliori di circa il 3%⁶. Anche nella recente metanalisi pubblicata dalla Cochrane si evidenzia una maggiore efficacia del metodo *poudrage*, ottenendo con questo metodo qualche punto percentuale in più rispetto al metodo *slurry*²⁶. In caso d'insuccesso, se l'insuccesso non è stato dovuto alla presenza di un polmone in espansibile, è possibile ripetere il trattamento⁶.

Controindicazioni ed effetti collaterali

Le controindicazioni sono quelle generiche a qualsiasi procedura cruenta e sono: coagulopatie gravi, insufficienza respiratoria ipercapnica non secondaria al versamento, cardiopatia ischemica, con infarto avvenuto da meno di tre mesi, aritmia cardiaca instabile¹⁶.

La mortalità non è aumentata nei pazienti che hanno eseguito pleurodesi²⁶. I più comuni effetti collaterali alla pleurodesi sono la

febbre e il dolore toracico abitualmente dominati dai comuni farmaci e spia del processo infiammatorio innescato dalla procedura stessa. Questi sono facilmente dominabili con una appropriata terapia farmacologica che deve escludere i farmaci steroidei come già detto²⁵.

Le complicanze maggiori costituite da insufficienza respiratoria, da ARDS e polmonite acuta sono alquanto rare^{16,34}, su questo argomento vi sono controversie tra gli autori americani e quelli europei, sembra infatti che questo tipo di complicanze sia stato descritto quasi unicamente dagli autori americani. Il problema è da attribuire alle maggiori quantità di talco utilizzate da questi ultimi (anche 10 g.) e dall'utilizzo, almeno nel passato, di un talco non a granulometria controllata, ma contenente particelle troppo piccole che potevano essere anche assorbite e diffuse al di fuori del cavo pleurico con possibilità di effetti sistemici^{16,34,35}. Per la possibile comparsa di questi gravi effetti collaterali si raccomanda di utilizzare talco con granulometria controllata, non utilizzare più di 5 grammi per singola procedura ed è sconsigliata la pleurodesi bilaterale almeno nello stesso tempo.

La infezione del cavo pleurico è una complicanza possibile ma piuttosto rara e non presenta una incidenza maggiore alle altre procedure cruenta al cavo pleurico, in letteratura l'incidenza va infatti dallo 0 al 3%³⁶. Altre possibili complicanze estremamente rare quali le aritmie e l'infarto del miocardio, descritte in letteratura, sembrano più attribuibili alla procedura che al talco e condizionate dalla situazione cardiologia preesistente⁶.

Trattamenti alternativi

Da prendere in considerazione solo se la pleurodesi con talco non è possibile o dopo un suo fallimento.

Posizionamento di un catetere a permanenza

L'applicazione di un catetere a permanenza è un'alternativa per i pazienti in cattive condizioni generali, con una aspettativa di vita ridotta e con un versamento pleurico sintomatico rapidamente riformatesi, negli insuccessi della pleurodesi ed in presenza di atelectasia polmonare o di *trapped lung*³⁷.

In una recente pubblicazione vengono presentati i risultati di una casistica di 250 pazienti consecutivi trattati, da un unico centro, con l'applicazione di un drenaggio pleurico a permanenza. In tale casistica, questo approccio ha portato buoni risultati con un controllo completo della sintomatologia dovuta al versamento (valutata a due settimane dall'applicazione) nel 38,8% e con un controllo parziale della sintomatologia nel 50% dei pazienti. Sempre in questo lavoro si segnala come le complicanze siano state modeste ed accettabili: tra le maggiori l'empitema nel 3,2%, lo pneumotorace con fistola broncopleurica nel 2,4% e la flogosi infiammatoria dei tessuti in sede di inserzione del drenaggio nel 1,6%. Da segnalare come in questo studio la mediana di sopravvivenza dei pazienti sia di 144 giorni a testimonianza della gravità dei casi trattati³⁸. Nell'unico studio randomizzato e controllato³⁹ che metteva a confronto la pleurodesi con agente sinfisante (la tetraciclina) e l'applicazione di un drenaggio a permanenza, il dato significativo a favore della applicazione del drenaggio era la durata dell'ospedalizzazione: molto più breve nei pazienti con drenaggio a permanenza rispetto ai pazienti che avevano ricevuto la pleurodesi chimica con tetraciclina. Questo dato rafforza l'indicazione a questo trattamento quando si vuole ridurre al minimo l'ospedalizzazione del paziente con breve aspettativa di vita⁵.

Il drenaggio a permanenza permette infatti un trattamento domiciliare del problema ed un facile approccio al rapido rifornirsi del liquido pleurico (Fig. 6).



Figura 6. *Paziente con esiti di precedente intervento chirurgico di Extrapleural pneumonectomy a sinistra con asportazione dell'emidiaframma sin. e di parte del pericardio per sospetto mesotelioma rivelatosi poi, sul pezzo operatorio definitivo, non un mesotelioma ma un adenocarcinoma. Recidiva neoplastica con versamento pleurico CTM positivo a destra dopo un anno dall'intervento chirurgico e trattato con applicazione di piccolo catetere a permanenza (9 Fr.). Lo svuotamento del versamento con rimozione del liquido dal drenaggio era guidato dalla sintomatologia. Il drenaggio è rimasto in sede, ottimamente funzionante, per sei mesi, fino alla morte del paziente avvenuta per cachessia neoplastica.*

Altri trattamenti

Altri trattamenti come lo Shunt pleuroperitoneale con il posizionamento di un particolare tipo di catetere con valvola unidirezionale e un sistema di pompaggio del liquido pleurico e l'intervento chirurgico sono da considerare trattamenti rivolti a circostanze veramente particolari. Le casistiche relative a questi approcci sono molto piccole e le problematiche legate alla gestione e al rilevante numero di complicanze rendono tali approcci veramente aneddotici e problematici anche per l'invasività delle procedure stesse⁵.

Bibliografia

- ¹ Light RW. *Pleural Diseases*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins 2001.
- ² Rodriguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, Lopez-Mejias J. *Pleural metastatic tumours and effusions: frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series*. Eur Respir J 1989;2:366-9.
- ³ Chernow B, Sahn AS. *Carcinomatous involvement of the pleura*. Am J Med 1977;63:695-702.
- ⁴ Molengraaf van de FJMM, Vooijs GP. *Survival of patients with malignancy-associated effusions*. Acta Cytol 1989;33:911-6.
- ⁵ Antunes G, Neville E, Duffy J, et al. on behalf of the BTS Pleural Disease Group, a subgroup of the BTS Standards of Care Committee. *BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions*. Thorax 2003;58:ii29.
- ⁶ American Thoracic Society. *Management of malignant pleural effusions*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1987-2001.
- ⁷ Miserocchi G. *Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover*. Eur Respir J 1997;10:219-25.
- ⁸ Light RW, Hamm H. *Malignant pleural effusion: would the real cause please stand up?* Eur Respir J 1997;10:1701-2.
- ⁹ Meyer PC. *Metastatic carcinoma of the pleura*. Thorax 1966;21:437-43.
- ¹⁰ Kraft A, Weindel K, Ochs A, et al. *Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and non malignant disease*. Cancer 1999;85:178-87.
- ¹¹ Hott JW, Yu L, Antony VB, et al. *Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the formation of malignant pleural effusions*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:A212.
- ¹² Noceti P, Nosenzo M. *Versamento pleurico maligno*. In: Casalini AG, ed. *Pneumologia Interventistica*. Milano: Spriger-Verlag 2007.
- ¹³ Johnston WW. *The malignant pleural effusion: a review of cytopathological diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients*. Cancer 1985;56:905-9.
- ¹⁴ Starr RL, Sherman ME. *The value of multiple preparations in the diagnosis of malignant pleural effusions*. Acta Cytol 1991;35:533-7.
- ¹⁵ Martinez-Moragon E, Aparicio J, Sanchtis J, et al. *Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases*. Respiration 1998;65:108-13.
- ¹⁶ Tassi G, Marchetti GP, Bosio G. *Pleurodesi Toracosopia*. In: Casalini AG, ed. *Pneumologia Interventistica*. Milano: Spriger-Verlag 2007.
- ¹⁷ Maher GG, Berger HW. *Massive pleural effusion: malignant and nonmalignant causes in 46 patients*. Am Rev Respir Dis 1972;105:458-60.
- ¹⁸ Judson MA, Sahn SA. *Pulmonary physiologic abnormalities caused by pleural disease*. Semin Respir Crit Care Med 1995;16:346-53.
- ¹⁹ Weick JK, Kiely JM, Harrison EG, et al. *Pleural effusion in lymphoma*. Cancer 1973;31:848.
- ²⁰ Livingston RV, McCracken JD, Trauth CJ, et al. *Isolated pleural effusion in small cell lung carcinoma: favorable prognosis*. Chest 1982;81:208.
- ²¹ McCarty KS, Wortman J, Moore JO, et al. *Malignant effusions in recurrent breast cancer. Steroid hormone receptor analysis of effusion derived cells*. Cancer 1980;45:1609.
- ²² Bosio G. *Toracentesi*. In: Casalini AG, ed. *Pneumologia Interventistica*. Milano: Spriger-Verlag 2007.
- ²³ Senel MG, Corwin RW, Gold LH, et al. *Complications associated with thoracocentesis*. Chest 1986;90:97-100.
- ²⁴ Kamffer WJ, Jooste EV, Nel JT, et al. *Surgical glove powder and intraperitoneal adhesion formation. An appeal for the use of powder-free surgical gloves*. S Afr Med J 1992;81:158-9.
- ²⁵ Xie C, Teixeira LR, McGovern JP, et al. *Systemic corticosteroids decrease the effectiveness of talc pleurodesis*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1441-4.
- ²⁶ Shaw P, Agarwal R. *Pleurodesis for malignant pleural effusions*. Cochrane Database Syst Rev 2004;1:CD002916.
- ²⁷ Mori PA, Casalini AG. *La toracosopia medica terapeutica*. Consensus Conference Protocolli Operativi in Pneumologia Interventistica, Bologna, 2-3 marzo 2006.

- ²⁸ Paschoalini MS, Vargas FS, Marchi E, et al. *Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions.* Chest 2005;128:684-9.
- ²⁹ Vargas F, Marchi E. *Pleurodesis for malignant pleural effusion.* International Pleural Newsletter. Volume 3, Issue 1, January 2005.
- ³⁰ Antony VB, Nasreen N, Mohammed KA, et al. *Talc pleurodesis: basic fibroblast growth factor mediates pleural fibrosis.* Chest 2004;126:1522-8.
- ³¹ Patlakas G, Bouros D. *Trapped Lung.* International Pleural Newsletter. Volume 3, Issue 1, January 2005.
- ³² ERS/ATS Statement. *Management of malignant pleural effusions.* Eur Respir J 2001;18:402-19.
- ³³ Owen S, Gould D. *Underwater seal chest drains: the patient's experience.* J Clin Nurs 1997;6:215-25.
- ³⁴ Sahn S. *Is talc indicated for pleurodesis? Pro: talc should be used for pleurodesis.* J Bronch 2002;9:223-7.
- ³⁵ Light RW. *Is talc indicated for pleurodesis? Con: talc should not be used for pleurodesis.* Bronch 2002;9:228-32.
- ³⁶ Kennedy L, Sahn SA. *Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion.* Chest 1994;106:1215-22.
- ³⁷ Antunes G, Neville E. *Management of malignant pleural effusions.* Thorax 2000; 55:981.
- ³⁸ Tremblay A, Michaud G. *Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion.* Chest 2006;129:362.
- ³⁹ Putnam JB, Light RW, Rodriguez RM, et al. *A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions.* Cancer 1999;86:1992-9.

MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO

Loris Ceron, Vittore Pagan*

U.O.C. di Pneumologia, Dipartimento Toraco-Polmonare, ULSS 12 Veneziana, Mestre (VE);

** U.O.C. di Chirurgia Toracica, Dipartimento Toraco-Polmonare, Ospedale dell'Angelo, Mestre (VE)*

Definizione

Il mesotelioma rappresenta una neoplasia maligna a prognosi severa, che può interessare i mesoteli della pleura (mesotelioma pleurico maligno, MMP: 90% dei casi), del peritoneo (6%), della tunica vaginale del testicolo (3%) e del pericardio (1%).

Incidenza e mortalità

Il mesotelioma pleurico maligno è una malattia che tende a progredire rapidamente. La sua incidenza è di circa 1,5/100.000 abitanti, con un rapporto M/F di 2-6:1, ma può arrivare a 366/100.000 in lavoratori fortemente esposti; la sopravvivenza che risulta dai Registri Tumori in Europa nel periodo 1985-89 è del 30% ad un anno dalla diagnosi, dell'8% a due anni, del 5% a tre anni. In Italia, dove si contano ogni anno circa 1000 decessi per mesotelioma, la sopravvivenza per lo stesso periodo risulta analoga a quella dei dati europei. In America il picco di incidenza si verificò tra gli anni '60 e gli anni '80, come conseguenza della massiccia esposizione all'amianto degli operai dei cantieri navali durante la seconda guerra mondiale. In Europa la crescita dei casi è ancora in atto, con sensibili differenze tra i vari paesi a seconda delle politiche sanitarie a riguardo: l'incidenza è in calo ad esempio nei Paesi scandinavi, dove l'uso dell'amianto è stato proibito già

dall'inizio degli anni '70, mentre è ancora in forte crescita nei Balcani; in Inghilterra si prevede un suo calo a partire dal 2015.

L'incidenza dei casi in Italia è ancora in aumento, anche se è attesa a breve una inversione di tendenza. Per contro, si prevede che l'incidenza di mesotelioma sia destinata a crescere drammaticamente nei paesi del terzo mondo e dell'ex-Unione Sovietica, dove l'amianto è ancora largamente utilizzato.

Cause

L'insorgenza del mesotelioma è in stretta relazione con l'esposizione a fibre di amianto, anche a bassa concentrazione; tale relazione è documentabile in circa il 70% dei casi. Il tumore può verificarsi anche in assenza di esposizioni note; sono stati descritti casi di mesotelioma dopo terapia radiante¹⁻³, infiammazione pleurica cronica⁴ ed esposizione a cancerogeni chimici⁵. L'intervallo di tempo tra esposizione ed insorgenza di malattia è molto lungo (20-40 anni), anche se sono stati riportati casi con breve incubazione; è stata inoltre dimostrata una relazione tra intensità e durata dell'esposizione ed incidenza di mesotelioma⁶.

L'Italia ha giocato un ruolo importante nella storia dell'amianto. Essa è il Paese dell'Unione Europea, insieme alla Grecia, nel quale sono state attive miniere di amianto

fino ai primi anni '90 (la miniera di crisotilo di Balangero, vicino a Torino, era il più importante giacimento dell'Europa Occidentale, per dimensioni ed impianti); il nostro Paese è stato inoltre, fino alla fine degli anni '80, il secondo produttore europeo di amianto in fibra dopo l'Unione Sovietica. La produzione ha continuato ad aumentare fino al 1976, per poi mantenersi stabile fino al 1987, ed in seguito ridursi fino ad azzerarsi nel 1992 (Registro Nazionale dei Mesotelioma, Secondo Rapporto). Tale data coincide con il varo della legge n. 257 sulla "Dismissione dell'amianto" (27 marzo 1992), che ha decretato il divieto all'uso e al commercio del minerale e dei suoi

prodotti industriali; in seguito, con il D.M. 6 settembre 1994, la prevenzione e la protezione dai rischi di esposizione negli ambienti di vita e di lavoro è stata disciplinata in maniera estesa ed articolata. Successivi decreti ministeriali (Tab. I) hanno dettato le norme per la bonifica degli ambienti di lavoro e in generale dei materiali contenenti amianto.

L'amianto è un silicato fibroso, prezioso per le sue proprietà di isolante termico ed elettrico. Esso è stato (ed è ancora) usato, per le sua resistenza al calore e alla combustione, mescolato al cemento, nelle coperture di tetti e vasche, nei freni delle automobili, nell'industria navale. Le varietà più comuni sono:

Tabella I. *Principali norme che regolano il problema amianto in Italia.*

Legge 27/3/92: Norme a disciplina dell'estrazione, l'importazione, la lavorazione, l'utilizzazione, la commercializzazione, il trattamento e lo smaltimento, nel territorio nazionale, nonché l'esportazione dell'amianto e dei prodotti che lo contengono, per la realizzazione di misure di decontaminazione e di bonifica delle aree interessate dall'inquinamento da amianto, per la ricerca finalizzata alla individuazione di materiali sostitutivi e alla riconversione produttiva e per il controllo sull'inquinamento da amianto;
D.M. 6 settembre 1994: Normative e metodologie tecniche per la valutazione dei rischi, il controllo, la manutenzione e la bonifica dei materiali contenenti amianto nelle strutture edilizie, con Circolare esplicativa che estende tale normativa agli impianti industriali (Circolare Ministero della Sanità n.7 del 14 aprile 1995);
D.M. 26 ottobre 1995: Normative e metodologie tecniche per la valutazione del rischio, il controllo, la manutenzione e la bonifica dei materiali contenenti amianto nei mezzi rotabili;
D.M. 14 maggio 1996: Normative e metodologie tecniche per gli interventi di bonifica, ivi compresi quelli per rendere innocuo l'amianto: <ul style="list-style-type: none"> • Allegato 1: Siti dismessi; • Allegato 2: Prefabbricati contenenti amianto; • Allegato 3: Tubazioni e cassoni per acqua potabile; • Allegato 4: Classificazione e utilizzo di "pietre verdi"; • Allegato 5: Requisiti minimi per i laboratori di analisi dell'amianto;
D.M. 20 agosto 1999: Ampliamento delle normative e delle metodologie tecniche per gli interventi di bonifica, ivi compresi quelli per rendere innocuo l'amianto, previsti dall'art.5, comma 1, lettera f), della legge 27 marzo 1992, n.257, recante norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto: <ul style="list-style-type: none"> • Allegato 1: Normative e metodologie tecniche per la rimozione di materiali contenenti amianto presenti a bordo di navi o unità equiparate; • Allegato 2: Rivestimenti incapsulanti per la bonifica di manufatti in cemento-amianto; • Allegato 3: Criteri di scelta dei dispositivi di protezione individuale per le vie respiratorie.

il crisotilo (che rappresenta da solo più del 90% dell'amianto in commercio), l'amosite e la crocidolite. La manipolazione di tali sostanze (estrazione, lavorazione, applicazione) produce una polvere finissima, costituita da fibre del minerale, che penetrano attraverso le vie respiratorie e si depositano nel polmone, dove vengono rivestite da "incrostazioni ferro-proteiche" (corpi dell'amianto). A differenza della maggior parte degli inquinanti ambientali, l'amianto, una volta penetrato nell'organismo, vi rimane stabilmente. Il numero delle fibre rintracciabile nel tessuto polmonare può essere di poche unità per grammo in esposti occasionali, mentre può arrivare a milioni per grammo di tessuto in soggetti esposti professionalmente in modo intenso per anni. Un rischio aumentato di mesotelioma può essere legato anche ad esposizione indiretta (familiari di lavoratori dell'amianto) o ambientale (presenza di fibre di tremolite nel terreno o prossimità di

Tabella II. Numero di casi con definizione della esposizione nel periodo 1993-2001 (Registro Nazionale Mesotelioma, Secondo Rapporto).

Esposizione	Totale	%
Professionale certa	1.514	42,6
Professionale probabile	383	10,8
Professionale possibile	497	14,0
Familiare	152	4,3
Ambientale	150	4,2
Extra lavorativa	47	1,3
Improbabile	218	6,1
Ignota	591	16,6
Totale casi definiti	2.702	100

depositi di amianto) (Tabb. II, III). È dimostrato che il fumo di sigaretta aumenta la deposizione tissutale di fibre di amianto^{7,8}.

È del 1907 la prima pubblicazione di un medico britannico, il dott. Montague Murray, di un caso mortale di asbestosi, ma solo a partire dagli anni '20 comparvero altre segna-

Tabella III. Numero di esposizioni per settori economici (principali) nel periodo 1993-2001 (casi di mesotelioma maligno certo, probabile o possibile, ed esposizione professionale certa, probabile o possibile. (da Registro Nazionale Mesotelioma, Secondo Rapporto).

Categoria	Totale	%
Edilizia	407	14,7
Cantieri navali	376	13,6
Industria metalmeccanica	191	6,9
Fabbricazione prodotti in metallo	141	5,3
Industria tessile	135	4,9
Rotabili ferroviari	129	4,7
Industria metallurgica	116	4,2
Difesa militare	107	3,9
Officine di autoveicoli e motoveicoli (esclusi cantieri navali e rotabili ferroviari)	106	3,8
Industria del cemento-amianto	101	3,7
Industria chimica e materie plastiche	97	3,5
Trasporti terrestri ed aerei	95	3,4
Trasporti marittimi	75	2,7
Movimentazione merci trasporti marittimi	74	2,7
Commercio (all'ingrosso e al dettaglio)	72	2,7
Industria alimentare e bevande (escluso zuccherifici)	56	2,0

lazioni. La relazione tra asbesto e neoplasia polmonare fu riconosciuta in Germania nel 1943, mentre fino al 1960 il mondo non conosceva ancora la responsabilità del minerale nella genesi del mesotelioma⁹.

L'Organo americano per la salute e la sicurezza negli ambienti di lavoro ha stabilito fin dal 1970 in 5 fibre per ml di aria il limite di esposizione accettabile; tale limite è stato successivamente ridotto a 0,2 fibre per ml, ma solo per le fibre più lunghe di 5 micron, e a 0,1 fibre per centimetro cubico nel 1994¹⁰. I lavoratori esposti a concentrazioni di fibre superiori devono usare indumenti protettivi, respiratori e ricorrere a docce dopo l'esposizione.

Non è ancora chiaro come l'asbesto possa produrre un danno sulla pleura parietale. È possibile che vi giunga per via ematica o linfatica¹¹.

L'amianto non è causa solo di mesotelioma, ma anche di patologia pleurica benigna (placche pleuriche, versamento pleurico benigno, fibrosi pleurica diffusa), tumore polmonare (aumento del rischio di 50-100 volte in combinazione sinergica con il fumo di sigaretta), carcinoma laringeo e neoplasie gastrointestinali. I versamenti pleurici, spesso siero-ematici, possono comparire da meno di un anno fino a più di 20 anni dalla prima esposizione^{12 13}. Essi non hanno specifiche implicazioni prognostiche riguardo al successivo sviluppo di placche pleuriche o di mesotelioma.

È possibile, anche se non dimostrato in modo definitivo, che virus oncogeni possano giocare un ruolo concausale nello sviluppo del mesotelioma. Sequenze di acido nucleico simili a quello di SV-40, un virus delle scimmie capace di inattivare geni soppressori del retinoblastoma, sono state trovate nell'86% di 35 prelievi di tessuto di mesotelioma¹⁴. Non è tuttavia esclusa la possibilità che si tratti di falsi positivi; sequenze di DNA di SV-40 sono infatti state trovate anche in tumori ossei e cerebrali,

linfomi e altre lesioni proliferative non invasive del mesotelio¹⁵.

È stata ipotizzata anche una predisposizione ereditaria al mesotelioma, ma questa è di difficile dimostrazione per la difficoltà ad escludere esposizioni all'amianto in casi che si presentano "a clusters".

Sintomatologia e diagnosi

Il mesotelioma si presenta in genere nella 5^a-6^a decade di vita, mentre insorgenze più precoci sono legate ad esposizioni avvenute durante l'infanzia. I sintomi di presentazione sono rappresentati in genere da dolore toracico e dispnea; raramente un versamento pleurico viene scoperto con una radiografia occasionale in un paziente asintomatico.

La diagnosi può essere molto difficile, specie nelle fasi iniziali. La tomografia assiale computerizzata (TC) toracica è l'esame che più della radiografia standard permette di fare un bilancio locoregionale della malattia. I segni radiologici iniziali sono quelli di un versamento pleurico in genere abbondante, localizzato a destra nel 60% dei casi, e bilaterale nel 5%. Raramente alla presentazione è riconoscibile una massa pleurica o un ispessimento pleurico diffuso in assenza di versamento. Nella evoluzione della malattia, in seguito all'incarceramento del polmone, si evidenziano una retrazione di tutto l'emitorace, una attrazione omolaterale del mediastino ed una scoliosi vertebrale a concavità dal lato della malattia. Nel 20% dei casi i segni di interessamento pleurico si accompagnano a quelli di un impegno interstiziale polmonare basale (asbestosi); frequentemente sono riconoscibili placche o calcificazioni pleuriche. Il 34-50% dei pazienti presenta al momento della diagnosi metastasi ai linfonodi mediastinici, che possono essere mascherate dall'invasione neoplastica della pleura mediastinica¹⁶. Le

metastasi ematogene vengono raramente evidenziate nel corso delle indagini svolte per la diagnosi e stadiazione del mesotelioma, tuttavia esse possono manifestarsi al polmone controlaterale, cervello, altri organi extratoracici; il loro riscontro è relativamente frequente negli studi autoptici¹⁷.

La risonanza magnetica (RMN) con m.d.c. è utile per valutare l'invasione del mediastino e del diaframma. La tomografia ad emissione di positroni (PET-CT), eseguita prima del taccaggio pleurico per evitare falsi positivi, ha dimostrato una sensibilità di 91% ed una specificità prossima a 100% nella distinzione del mesotelioma da lesioni pleuropolmonari benigne¹⁸. Il suo interesse nella stadiazione sarà discusso di seguito.

Le citologie del liquido pleurico possono essere ripetutamente negative (specie nella varietà sarcomatosa). In qualche caso il versamento può essere ingannevolmente trasudatizio; altre volte esso può essere molto vischioso per una elevata concentrazione di acido ialuronico (elemento suggestivo ma non diagnostico). Quando presente, una citologia maligna nel liquido pleurico può indicare la presenza di una patologia neoplastica, ma difficilmente consente una sicura differenziazione tra una patologia primitiva o secondaria della pleura; la biopsia pleurica a cielo coperto può essere diagnostica in una modesta percentuale di casi, senza poter

distinguere con sicurezza tra le varietà epiteliale e sarcomatosa¹⁹. La diagnosi con citologia del liquido o con biopsia percutanea può essere raggiunta nel 20-30% dei casi; la combinazione delle due tecniche aumenta la resa a circa 35-40%^{20,21}. Il *gold standard* nella diagnosi è rappresentato dalla toracoscopia (accuratezza 95-98%), che permette anche una stadiazione locale e la conferma istologica del carattere infiltrante della malattia. Tuttavia, anche la biopsia toracoscopica presenta dei limiti nella distinzione dei sottotipi istologici di mesotelioma, soprattutto per il tipo non epiteliale, verso il quale la sensibilità è del 56%¹⁹.

Gli aspetti macroscopici che la toracoscopia può mettere in evidenza sono diversi e spesso aspecifici:

- il più spesso si possono osservare noduli o masse di dimensioni diverse. L'aspetto tipico "a grani d'uva" si ritrova nel 10-15% dei casi;
- un ispessimento pleurico più o meno regolare, biancastro, poco vascularizzato, duro alla presa biotica;
- una pachipleurite di aspetto neoplastico associata a noduli o masse pleuriche (Fig. 1A);
- infine, un aspetto infiammatorio non specifico con fini granulazioni, un aspetto ipervascolarizzato della pleura o una linfoangite (Fig. 1B).

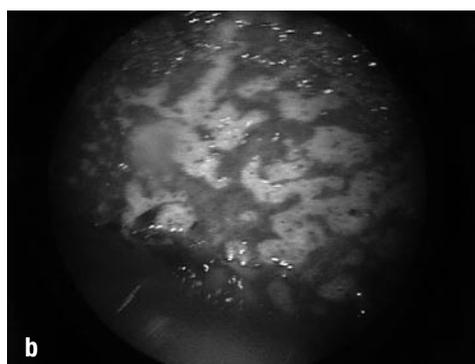
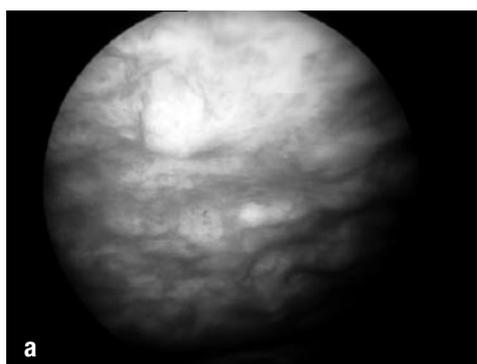


Figura 1. Mesotelioma pleurico. A) pachipleurite associata a noduli irregolari; B) aspetto linfoangitico.

In presenza di placche fibroialine (che frequentemente si associano al mesotelioma), è raccomandato eseguire biopsie ai bordi delle stesse (evidenza D); se la pleura si presenta uniformemente sottile, vanno eseguiti prelievi di lembi della stessa (evidenza D) ²². La diagnosi non deve essere fatta su esami estemporanei, ma deve avvalersi delle tecniche di immunohistochimica (evidenza A) ²². Non sono ancora disponibili marcatori specifici nella diagnosi del mesotelioma, per cui vengono usati dei pannelli di marcatori (v. anatomia patologica).

Interesse potenziale possiede il dosaggio sierico dei peptidi solubili correlati alla mesotelina e della osteopontina. La mesotelina è una glicoproteina espressa alla superficie delle cellule mesoteliali e sovraespressa nel mesotelioma ²³⁻²⁵. I peptidi solubili mesotelino-correlati potrebbero rappresentare frammenti clivati di mesotelina o varianti anomale di mesotelina che non si legano alle membrane. La osteopontina è una glicoproteina importante nelle interazioni cellula-matrice, e viene sovraespressa in molte neoplasie. Alcuni lavori dimostrano che i livelli di osteopontina sono più elevati nel siero di pazienti con mesotelioma rispetto a quelli con patologie benigne asbesto-correlate e ancora di più rispetto a soggetti non esposti all'asbesto. Anche i livelli nel liquido pleurico possono aiutare nella diagnosi differenziale del mesotelioma ²⁶⁻²⁸.

Sono in via di sviluppo tecniche genetiche che ricercano il profilo dei geni espressi nel MMP piuttosto che nell'adenocarcinoma o nel tessuto sano ²⁹.

Diagnosi differenziale

Numerose patologie benigne e maligne devono essere differenziate dal mesotelioma pleurico:

- pleuriti croniche in organizzazione fibrosa (il dolore è in genere assente; manca l'evoluitività del mesotelioma);
- interessamento pleurico metastatico, soprattutto da neoplasie del polmone, mammella, stomaco, rene, ovaio, timo, prostata (diagnosi differenziale con la varietà epiteliomatosa del mesotelioma);
- fibrosarcoma e istiocitoma fibroso maligno (diagnosi differenziale con la varietà sarcomatosa);
- diffusioni pleuriche di carcinoma sarcomatoide e sinovial-sarcoma (diagnosi differenziale con la varietà mista).

Anatomia patologica

La classificazione dell'OMS del 2004 (Tab. IV) distingue una forma di mesotelioma lo-

Tabella IV. Classificazione dei tumori della pleura (OMS 2004).

Tumori primitivi della pleura di origine mesoteliale

Mesotelioma maligno diffuso

- Mesotelioma maligno epitelioide
- Mesotelioma maligno sarcomatoide
- Mesotelioma maligno desmoplastico
- Mesotelioma maligno bifasico

Mesotelioma maligno localizzato

Altri tumori pleurici di origine mesoteliale

- Tumore adenomatoide
- Mesotelioma papillare superficiale ben differenziato

Tumori primitivi pleurici di origine mesenchimatosi

- Emangioendotelioma epitelioide: angiosarcoma
- Sarcoma sinoviale: monobasico, bifasico
- Tumore fibroso solitario
- Pseudotumore calcificante
- Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde/sarcoma di Ewing

Sindromi linfoproliferative

- Linfoma associato alle sierose
- Linfoma associato al piopneumotorace

calizzato ed una forma diffusa. Dal punto di vista istologico (Fig. 2) vengono descritti classicamente 4 sottotipi: epiteliale, sarcomatoide, bifasico (o misto) e desmoplastico. La varietà epiteliale comprende il 50-60% di tutti i mesoteliomi, ed ha dimostrato di possedere una prognosi migliore^{30 31}. Vi appartengono i patterns tubulopapillare, ghiandolare ed epitelioideo solido. Le varietà sarcomatoide e mista hanno una prevalenza di circa 16% e 34%³². Il tipo sarcomatoide è costituito di cellule fusate che pongono problemi di diagnosi differenziale con altre neoplasie mesenchimali, come il fibrosarcoma ed il leiomiomasarcoma. Il tipo desmoplastico presenta una struttura fibrosa povera di cellule, ed è pertanto possibile fonte di errore nei confronti di una pleurite cronica organizzata.

Problemi diagnostici differenziali si pongono anche nei confronti di patologie pleuriche infiammatorie o reattive, molto frequenti. Tali lesioni possono essere recidivanti e comportare una iperplasia mesoteliale atipica responsabile di errori diagnostici³³.

Lo studio immunohistochimico è molto utile nella differenziazione del mesotelioma epiteliale dall'adenocarcinoma polmonare primitivo o secondario; esso è invece meno utile nella diagnosi differenziale della forma sarcomatoide. In assenza di un marcatore specifico, vengono usati pannelli talora differenti nelle diverse Istituzioni. Tra i marcatori impiegati ci sono la calretinina (antigene essenzialmente nucleare), le citocheratine 5 e 6 (CK5/6), l'antigene 1 del tumore di Wilms (WT1), l'antigene epiteliale di membrana (EMA), la trombomodulina, D2-40 e la podoplanina. Tra quelli invece impiegati per marcare l'adenocarcinoma vi sono gli antigeni CEA, Leu-M1, TTF-1, Ber-EP4, MOC-31, B72.3, la glicoproteina epiteliale Bg8.

La microscopia elettronica, esame costoso e poco disponibile, non rientra tra i mezzi diagnostici utilizzabili nella pratica clinica;

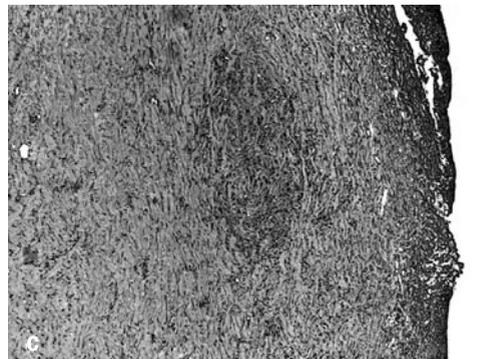
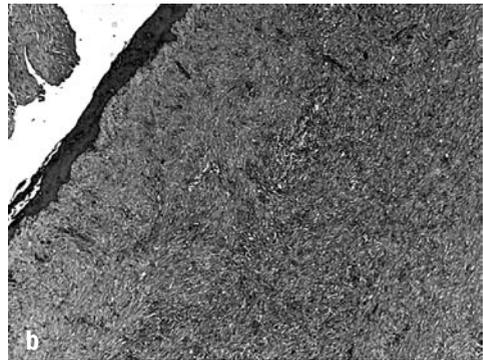
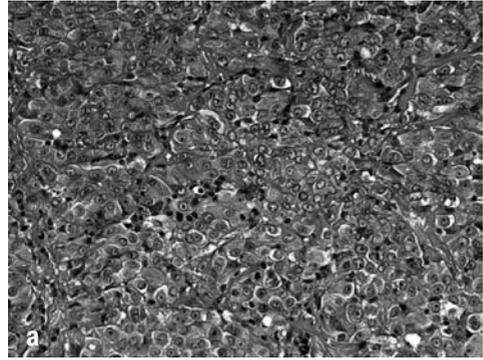


Figura 2. Varietà istologiche di mesotelioma: A) epiteliale a crescita solida; B) sarcomatosa (a cellule fusate); C) mista o bifasica (la componente epiteliale è al centro del campione).

essa potrebbe comunque essere utile nella differenziazione della forma sarcomatoide o desmoplastica da una pleurite cronica fibrosa.

Stadiazione

La TC è un esame importante soprattutto per valutare l'invasione della parete toracica, coste, mediastino; è invece meno preciso nella valutazione dell'interessamento linfonodale. Nella formulazione del giudizio di operabilità è importante la risonanza magnetica, soprattutto per lo studio del diaframma ed il riconoscimento di estensioni della malattia al peritoneo e agli organi mediastinici; essa è anche più sensibile della TC nella valutazione della invasione della parete toracica (69% vs. 46%)³⁴.

Il ruolo della PET non è ancora ben definito; essa appare più sensibile della TC nella individuazione di estensione extratoracica della malattia, ma ha un ruolo limitato nella valutazione loco-regionale della reseccabilità^{35 36}. L'intensità della captazione del [18F]fluorod esossiglucosio rappresenterebbe secondo alcuni un rischio indipendente di mortalità³⁷.

Da qualcuno viene proposta una stadiazione chirurgica sistematica con mediastinoscopia e laparoscopia; tale approccio si è rivelato capace di evitare un intervento chirurgico inappropriato in circa 14% dei casi³⁸. Tutte le più accurate stadiazioni non impediscono tuttavia che vi sia una elevata discrepanza (70%) tra la stadiazione pre- e post-chirurgica; né la RMN né la PET-CT sono in grado infatti di dimostrare con precisione la invasione focale della parete toracica, e all'intervento chirurgico il 40% dei pazienti viene trovato affetto da localizzazioni N2 clinicamente occulte³⁵.

Sono stati proposti nel tempo diversi sistemi di stadiazione. Il primo è stato il sistema di Butchart, che dimostrava limiti nella definizione dell'interessamento linfonodale e della invasione della parete toracica. Nel 1990 la Union International Contre le Cancer (UICC) propose una classificazione basata sul sistema TNM; tale classificazione venne modificata nel 1995 dall'*International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) con lo

scopo di fornire uno strumento preciso per la analisi di studi prospettici sul trattamento del mesotelioma, e successivamente, nel 2002, venne adottata dall'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e dall'UICC, che la integrarono nel proprio sistema TNM (Tab. V).

Prognosi

La sopravvivenza mediana del mesotelioma è 4-13 mesi per i casi non trattati e 6-18 mesi per i casi trattati, indipendentemente dal trattamento ricevuto. La maggior parte dei pazienti muore per diffusione locale della malattia e insufficienza respiratoria. L'estensione al di sotto del diaframma può provocare occlusione intestinale; altre cause di morte sono aritmie, scompenso di cuore o stroke causato dall'invasione del cuore o del pericardio.

Numerosi fattori al momento della presentazione peggiorano la prognosi: leucocitosi, trombocitosi, anemizzazione, febbre, varietà istologica sarcomatosa o mista, età > 65 anni, sesso maschile, basso *performance status*.

Altri fattori sono associati invece con una prognosi più favorevole: istotipo epiteliale, stadio patologico I, età sotto i 65 anni, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) *performance status* tra 0 e 1 (Tab. VI), assenza di dolore toracico, persistenza dei sintomi da più di 6 mesi.

Il *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) e la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) hanno elaborato degli utili schemi prognostici.

Indice CALGB: in analisi multivariate, il tipo istologico non epiteliale, l'interessamento pleurico (rispetto a quello pericardico o peritoneale), l'età > a 75 anni, LDH sierica > 500, basso *performance status*, dolore toracico, piastrinosi, hanno insieme comportato una prognosi severa³⁹.

Tabella V. *Classificazione in stadi del mesotelioma pleurico (International Mesothelioma Interest Group Staging System).*

<p>T (Estensione tumore primario)</p> <p>T1</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1a: Tumore limitato alla pleura parietale, mediastinica e diaframmatica omolaterale. Pleura viscerale indenne • T1b: Tumore che interessa la pleura parietale, mediastinica e diaframmatica omolaterale e parte della pleura viscerale <p>T2. Tumore che interessa la pleura parietale e viscerale, mediastinica e diaframmatica omolaterale con almeno una delle seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • coinvolgimento del diaframma • estensione al parenchima polmonare oppure estesa compromissione della pleura viscerale (include le scissure) <p>T3. Tumore (potenzialmente resecabile) che interessa estesamente pleura parietale e viscerale, mediastinica e diaframmatica omolaterale con almeno una delle seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • compromissione della fascia endotoracica • estensione nel grasso mediastinico • nodulo tumorale unico completamente resecabile con estensione nei tessuti molli della parete toracica • coinvolgimento non trasmurale del pericardio <p>T4. Tumore (non resecabile) che interessa estesamente la pleura parietale e viscerale, mediastinica e diaframmatica omolaterale con almeno una delle seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • estensione diffusa del tumore oppure noduli multifocali nella parete toracica associati o meno a distruzione di costa • estensione transdiaframmatica al peritoneo • estensione alla pleura controlaterale • estensione ad uno o più organi del mediastino • estensione al rachide • estensione a tutto spessore del pericardio parietale associata o meno a versamento pericardico oppure compromissione del miocardio <p>N (linfonodi regionali)</p> <ul style="list-style-type: none"> • NX: Linfonodi locoregionali non valutabili • N0: Assenza di metastasi linfonodi regionali • N1: Metastasi linfonodi broncopolmonari o ilari omolaterali • N2: Metastasi linfonodi sottocarenali o mediastinici omolaterali o linfonodi mammari interni omolaterali • N3: Metastasi linfonodi mediastinici, mammari interni controlaterali oppure linfonodi sopraclaveari omolaterali o controlaterali. <p>M (metastasi a distanza)</p> <p>MX: Metastasi a distanza non valutabili M0: Assenza di metastasi M1: Presenza di metastasi</p> <p>Stadiazione</p> <p>Stadio I</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stadio Ia: T1a N0 M0 • Stadio Ib: T1b N0 M0 <p>Stadio II: T2 N0 M0</p> <p>Stadio III: T3 N0 M0</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1 N1 M0 • T2 N1 M0 • T1 N2 M0 • T2 N2 M0 <p>Stadio IV: T4, ogni N, M0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogni T, N3 M0 • Ogni T, Ogni N, M1
--

Tabella VI. ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performance status.

0 - Asintomatico (totalmente attivo, in grado di svolgere le stesse attività che svolgeva prima di ammalarsi, senza limitazioni)
1 - Sintomatico ma completamente ambulante (limitato nelle attività intense ma in grado di svolgere un lavoro leggero o sedentario, come lavori domestici leggeri o lavoro di ufficio)
2 - Sintomatico, costretto a letto o in sedia per meno del 50% delle ore diurne (ambulante e capace di provvedere alla cura personale, ma incapace di svolgere qualsiasi lavoro)
3 - Sintomatico, costretto a letto o in sedia per più del 50% delle ore diurne, ma non confinato a letto (capace di provvedere alla cura personale solo parzialmente)
4 - Confinato a letto o in sedia (completamente invalido. Incapace di provvedere alla cura personale)
5 - Morto

Indice EORTC: una prognosi severa è risultata associata a tipo istologico sarcomatoso, basso *performance status*, leucocitosi, sesso maschile, e certezza della diagnosi (sopravvivenza ad un anno 12%)⁴⁰.

Sindromi paraneoplastiche

Il mesotelioma può accompagnarsi ad alcune sindromi paraneoplastiche come: coagulazione intravascolare disseminata (CID), tromboflebiti migranti, trombocitosi, anemia emolitica autoimmune, ipoglicemia, ipercalcemia (per secrezione di un peptide parator-mone-simile).

Terapia

È difficile valutare l'efficacia di trattamenti sistemici a causa della esiguità ed eterogeneità delle casistiche e della prognosi severa.

Numerosi farmaci hanno evidenziato una buona attività in monoterapia:

- le antracicline (doxorubicina)⁴¹;
- carboplatino e cisplatino; quest'ultimo ha dimostrato in una metanalisi di essere l'agente più efficace, anche se i risultati sono migliori con una terapia di combinazione⁴²;
- antifolici e antimetaboliti (pemetrexed, methotrexate, trimetrexate, edatrexate, raltitrexed, gemcitabina). Tra questi agenti,

quello che possiede una migliore documentazione come trattamento singolo è il pemetrexed, associato ad acido folico e vitamina B12 per prevenire la neutropenia. La risposta globale è stata del 14%, con una mediana di sopravvivenza di 13 mesi⁴³;

- vinorelbina.

Altri farmaci (ifosfamida, ciclofosfamida, etoposide, paclitaxel, docetaxel e vincristina) hanno dato risultati meno promettenti in monoterapia.

Numerose combinazioni sono state usate in pazienti non precedentemente trattati, con mesotelioma non resecabile; gli studi sono molti ma le casistiche sono poco numerose. Le uniche associazioni per le quali è stata dimostrata una superiorità rispetto al trattamento singolo sia in termini di mediana di sopravvivenza, che di intervallo di progressione, che di risposta oggettiva sono: pemetrexed + cisplatino e raltitrexed + cisplatino. Il primo dei due regimi ha dimostrato inoltre efficacia in termini di miglioramento dei sintomi e della qualità di vita; per tali motivi la FDA ha approvato tale combinazione, associata ad acido folico e vitamina B12, per il trattamento del mesotelioma pleurico non candidato al trattamento chirurgico. La sostituzione di cisplatino con carboplatino ha prodotto analoghi risultati⁴⁴.

Pemetrexed, da solo o in associazione con cisplatino e supplementazione di acido folico e vitamina B12, è stato usato anche nel

trattamento di seconda linea del mesotelioma, con risposte oggettive nella terapia combinata di 33% e mediana di sopravvivenza di 8 mesi ⁴⁵.

Altri farmaci usati nella terapia di seconda linea sono la gemcitabina, la vinorelbina e le antracicline.

Nuovi approcci terapeutici

- Agenti diretti verso bersagli molecolari:
 - VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*): sorafenib, velatinib;
 - EGF (*Epidermal Growth Factor*): gefitinib.

Nessuno di questi due gruppi di farmaci ha dato finora risultati conclusivi.

- Ranpirnase: ribonucleasi antineoplastica derivata dalle uova di rana. In uno studio di confronto con doxorubicina ha mostrato un significativo aumento della mediana di sopravvivenza ⁴⁶.
- La immunoterapia sistemica con interleuchina 2 (IL-2) ha mostrato efficacia limitata ed effetti collaterali ^{47 48}. Risultati più promettenti sembrano essere stati ottenuti con l'uso intrapleurico o intratumorale di IL-2.
- Interferon alfa e interferon gamma sono stati usati in combinazione con numerosi farmaci, con risultati variabili.
- La terapia intracavitaria con soluzioni ipertermiche di chemioterapici (es. cisplatino o gemcitabina al 42%) non ha finora dimostrato sicuri benefici; anche la terapia endocavitaria con fattori di crescita per i macrofagi e i granulociti (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*, GM-CSF), interleuchina 2 (IL2) o interferone gamma non ha dato risultati riproducibili.
- Terapia genetica. Si è provato ad iniettare nel cavo pleurico adenovirus ricombinante, reso incapace di replicarsi e modificato in modo da contenere il gene della timidina chinasi del virus *dell'Herpes Simplex*. Lo scopo era di rendere le cellule tumorali capaci di esprimere la timidina chinasi vi-

rile, facendole diventare sensibili al ganciclovir, farmaco normalmente non tossico. Due pazienti (di 34 trattati) hanno avuto una risposta protratta (> 6 anni) ⁴⁹. Altre terapie genetiche sono in corso di studio.

Trattamento chirurgico

Gli obiettivi della chirurgia nel mesotelioma pleurico possono essere diagnostici, palliativi o, talora, curativi. La chirurgia con intenti curativi è possibile solo in una minoranza di pazienti, dato che la maggior parte di essi si presenta con malattia avanzata o comorbidità che ne precludono l'eligibilità all'intervento.

Il più comune intervento palliativo è rappresentato dalla pleurodesi, preferibilmente tramite talcaggio in corso di toracosopia; tale intervento è limitato dalla possibile presenza di masse neoplastiche nel cavo pleurico o dall'incarceramento del polmone da parte di un guscio neoplastico sulla pleura viscerale. L'intervento di pleurectomia-decorticazione estesa è più efficace nel controllare le recidive del versamento pleurico, tuttavia non è in grado di modificare la mortalità ⁵⁰.

Una procedura citoriduttiva, potenzialmente radicale, è rappresentata dalla pneumonectomia extrapleurica o pleuropneumonectomia estesa (PPE), che consiste nella asportazione del polmone insieme alle pleure viscerale e parietale, il pericardio e la maggior parte dell'emidiaframma. Pericardio ed emidiaframma vengono rimpiazzati da una rete di politetrafluoroetilene (PTFE, Gore-Tex) o di polipropilene (Marlex, Prolene), che a livello pericardico viene dotata di fenestrazioni per prevenire il rischio di tamponamento cardiaco.

Tale intervento è gravato da una elevata mortalità e morbilità perioperatorie (rispettivamente 4% e 60%) ⁵¹; le principali complicazioni osservate sono fibrillazione atriale, erniazioni del cuore o dell'intestino nel cavo toracico per deiscenza dei patches, paralisi ricorrenti, fistole bronco-cavo toracico, empiema, insufficienza respiratoria. Una

meticola selezione dei pazienti così come una buona esperienza del chirurgo possono ridurre le complicazioni e la mortalità³⁵. La PPE si dimostra eccellente nel controllare i sintomi (dispnea, dolore), che contrassegnano il decorso del mesotelioma, ma da sola non è in grado di modificare la sopravvivenza, che a 5 anni è compresa tra il 10 ed il 20%. L'aggiunta di una terapia fotodinamica con o senza chemio-immunoterapia adiuvante non ha modificato la prognosi. Sono state anche impiegate chemioterapia intracavitaria o radioterapia post-operatorie, con risultati controversi⁵²⁻⁵⁴.

Radioterapia

Il mesotelioma mostra una sensibilità alla terapia radiante intermedia tra il tumore polmonare a piccole cellule ed il tumore polmonare non a piccole cellule. La dose erogata è limitata dalla estesa superficie di applicazione e dalla radiosensibilità di organi vicini come il cuore, il polmone, l'esofago, il fegato ed il midollo osseo. Il suo impiego isolato si dimostra efficace in senso palliativo in circa il 50% dei pazienti, mentre non vi è alcuno effetto significativo sulla sopravvivenza; la dose efficace non è stata determinata con precisione, per cui i dosaggi erogati sono in genere estrapolati dall'esperienza nel trattamento del tumore polmonare. La radioterapia si è inoltre dimostrata utile per prevenire o trattare le invasioni della parete toracica dopo agobiopsie pleuriche o toracosopia⁵⁵.

Trattamento trimodale

La combinazione di chirurgia (PPE), chemioterapia e radioterapia, detta trattamento trimodale, ha dimostrato i migliori risultati nel mesotelioma pleurico⁵⁶. Dato l'impegno che tale approccio comporta, i candidati devono essere sottoposti ad un accurato studio preoperatorio che comprende TC toraco-addominale, ecografia addominale, risonanza magnetica toracica per la valutazione dell'interessamento diaframmatico e mediasti-

nico, ecocardiogramma, broncoscopia con batteriologia bronchiale ed una valutazione funzionale respiratoria completa, comprendente scintigrafia ventilo-perfusoria³⁵. Da qualche autore³⁸ è stato invocato anche l'impiego sistematico di mediastinoscopia e laparoscopia per escludere diffusioni del tumore al di fuori dell'emitorace, non dimostrate dall'imaging e tali da non poter beneficiare della terapia trimodale.

I farmaci più usati nel trattamento trimodale sono doxorubicina, ciclofosfamide o paclitaxel in associazione con cisplatino per 4-6 cicli. Da qualche anno viene impiegata anche l'associazione pemetrexed-cisplatino.

I dati raccolti sul trattamento trimodale dimostrano:

- una mortalità operatoria del 4% ed un tasso di complicazioni maggiori del 24%;
- una sopravvivenza globale del 36% a 2 anni e del 14% a 5 anni;
- fattori prognostici importanti sono rappresentati dal tipo istologico (sopravvivenza a 2 e 5 anni rispettivamente del 52 e del 21% per il tipo epiteliale, e del 16 e 0% per il tipo sarcomatoso o misto), dall'interessamento dei linfonodi extrapleurici (sopravvivenza a 2 e 5 anni rispettivamente 42% e 17% in assenza, e 23% e 0% in presenza di interessamento linfonodale) e dallo stato dei margini di resezione (sopravvivenza a 2 e 5 anni 44% e 25% in caso di assenza di malattia nei margini di resezione, e 33% e 9% in caso di margini positivi)⁵⁷. Pazienti con varietà istologica epiteliale, linfonodi negativi e margini chirurgici negativi hanno dimostrato una sopravvivenza a 5 anni del 50%³⁵. Il valore di tali dati è tuttavia limitato a causa del possibile bias legato alla selezione dei pazienti e alla mancanza di studi randomizzati.

Nonostante questi risultati, la maggior parte dei pazienti presenta recidive, che in un terzo dei casi avvengono nell'emitorace omolaterale ed in un altro terzo in addome. Le metastasi a distanza sono rare.

Chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia e radioterapia

È stata proposta recentemente una chemioterapia neo-adiuvante con cisplatino + gemcitabina seguita da chirurgia (PPE) e radioterapia. In uno studio pilota che ha coinvolto 19 pazienti con mesotelioma in stadio \leq T3N2M0⁵⁸ e performance status 0-2, la risposta alla chemioterapia si è avuta nel 32% dei casi. Nei tredici pazienti che hanno completato il programma di trattamento, la mediana di sopravvivenza è stata 23 mesi; tra i sedici pazienti sottoposti ad intervento chirurgico complicanze maggiori si sono verificate in 6 casi (38%). Altri Autori⁵⁹ riferiscono risposte parziali nel 33,3%, stabilità di malattia nel 67,3%, una mediana di sopravvivenza di 25,5 mesi ed una sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni rispettivamente di 71%, 33% e 19%.

Sono in corso studi di fase 2 sull'impiego di una terapia neo-adiuvante con cisplatino + pemetrexed seguita ad un intervallo da 3 e 8 settimane da chirurgia (PPE) e completata 4-8 settimane dopo l'intervento da una radioterapia con 5,4 Gy in frazioni giornaliere di 1,8 Gy. End points sono la valutazione della sopravvivenza e dell'intervallo libero da malattia.

Bibliografia

- 1 Hofmann J, Mintzer D, Warhol MJ. *Malignant mesothelioma following radiation therapy*. Am J Med 1994;97:379-82.
- 2 Kramer G, Gans S, Rijnders A, et al. *Long term survival of a patient with malignant pleural mesothelioma as a late complication of radiotherapy for Hodgkin's disease treated with 90yttrium-silicate*. Lung Cancer 2000;27:205-8.
- 3 Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. *Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors*. J Natl Cancer Inst 2005;97:1354-65.
- 4 Hillerdal G, Berg J. *Malignant mesothelioma secondary to chronic inflammation and old scars: two new cases and review of the literature*. Cancer 1985;55:1968-72.
- 5 Jackson JH, Schaafstatter IU, Hyslop PA, et al. *Role of oxidants in DNA damage: hydroxyl radical mediates the synergistic DNA damaging effects of asbestos and cigarette smoke*. J Clin Invest 1987;80:1090-5.
- 6 Hansen J, de Klerk NH, Musk AW, et al. *Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma. Exposure-response relationships*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:69-75.
- 7 McFadden D, Wright J, Wiggs B, et al. *Cigarette smoke increases the penetration of asbestos fibers into airway walls*. Am J Pathol 1986;123:95-9.
- 8 Sekhon H, Wright J, Churg A. *Effects of cigarette smoke and asbestos on airway, vascular and mesothelial cell proliferation*. Int J Exp Pathol 1995;76:411-8.
- 9 Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. *Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province*. Br J Ind Med 1960;17:260-71.
- 10 Brownson T. *Current and historical American asbestos regulations*. Monaldi Arch Chest Dis 1998;53:181-5.
- 11 Bateman ED, Benatar SR. *Asbestos-induced diseases: clinical perspectives*. Q J Med 1987;62:183-94.
- 12 Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA. *Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population*. JAMA 1982;247:617-22.
- 13 Hillerdal G, Ozesmi M. *Benign asbestos pleural effusion: 73 exudates in 60 patients*. Eur J Respir Dis 1987;71:113-21.
- 14 De Luca A, Baldi A, Esposito V, et al. *The retinoblastoma gene family pRb/p105, p107, pRb2/p130 and simian virus-40 large T-antigen in human mesotheliomas*. Nat Med 1997;3:913-6.
- 15 MacLachlan DS. *SV40 in human tumors: new documents and light on the apparent controversy*. Anticancer Res 2002;22:3495-9.
- 16 Rush VW. *A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group*. Chest 1995;108:1122-8.
- 17 Musk AW. *More cases of military mesothelioma*. Chest 1995;108:563-87.
- 18 Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. *Malignant pleural mesothelioma: evaluation*

- with CT, MR imaging and PET. *Radiographics* 2004;24:105-19.
- 19 Bueno R, Reblando J, Glickman J, et al. *Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma*. *Ann Thorac Surg* 2005;78:1774-6.
- 20 Astoul P. *Pleural mesothelioma*. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:259-68.
- 21 Boutin C, Rey F, Gouvernet J, et al. *Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: A prospective study of 188 consecutive patients*. *Cancer* 1993;72:389-404.
- 22 Scherpereel A, Astoul P. *Mésotéliome pleural malin*. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Vol. II, 6-002-H-10, p. 8.
- 23 Chang K, Pai LH, Pass H, et al. *Monoclonal antibody K1 reacts with epithelial mesothelioma but not with lung adenocarcinoma*. *Am J Surg Pathol* 1992;16:259-68.
- 24 Ordóñez NG. *Value of mesothelin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma*. *Mod Pathol* 2003;16:192-7.
- 25 Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al. *Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma*. *Lancet* 2003;362:1612-6.
- 26 Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. *Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels*. *N Engl J Med* 2005;353:1564-73.
- 27 Hiraki A, Aoe K, Ueoka H. *Asbestos exposure and serum osteopontin*. *N Engl J Med* 2006;354:304.
- 28 Muñoz A, Barcelo R, Lopez-Vivanco G. *Malignant mesothelioma*. *N Engl J Med* 2006;354:305-7.
- 29 Holloway AJ, Diyagama DS, Opeskin K, et al. *A molecular diagnostic test for distinguishing lung adenocarcinoma from malignant mesothelioma using cells collected from pleural effusions*. *Clin Cancer Res* 2006;12:5129-35.
- 30 Gulmez I, Kart L, Buyukoglan H, et al. *Evaluation of malignant mesothelioma in central Anatolia: a study of 67 cases*. *Can Respir J* 2004;11:287-90.
- 31 Boutin C, Schlessner M, Frenay C, et al. *Malignant pleural mesothelioma*. *Eur Respir J* 1998;12:972-81.
- 32 Hillerdal G. *Malignant mesothelioma 1982: review of 4710. Published cases*. *Br J Dis Chest* 1983;77:321-43.
- 33 Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, et al. *The French National Mesothelioma Surveillance Program*. *Occup Environ Med* 2006;63:390-5.
- 34 Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, et al. *Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging*. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1039-47.
- 35 Pagan V, Ceron L, Paccagnella A, et al. *5-year prospective results of trimodality treatment for malignant pleural mesothelioma*. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006;47:595-601.
- 36 Benard F, Sterman D, Smith RJ, et al. *Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. *Chest* 1998;114:713-22.
- 37 Flores RM, Akrust T, Gonen M, et al. *Positron emission tomography predict survival in malignant pleural mesothelioma*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:763-8.
- 38 Rice DC, Erasmus JJ, Stevens CW, et al. *Extended surgical staging for potentially resectable malignant pleural mesothelioma*. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1988-92.
- 39 Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, et al. *Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B*. *Chest* 1998;113:723-31.
- 40 Curran D, Sahnoud T, Therasse P, et al. *Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer experience*. *J Clin Oncol* 1998;16:145-52.
- 41 Lerner HJ, Schoenfeld DA, Martin A, et al. *Malignant mesothelioma. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience*. *Cancer* 1983;52:1981-5.
- 42 Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. *Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis*. *Lung Cancer* 2002;38:111-21.
- 43 Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, et al. *Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma*. *J Clin Oncol* 2003;21:1556-61.
- 44 Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. *Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma*. *J Clin Oncol* 2006;24:1443-8.

- 45 Janne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al. *Pemetrexed alone or in combination with cisplatin in previously treated malignant pleural mesothelioma: outcomes from a phase IIIB expanded access program.* J Thorac Oncol 2006;1:506-12.
- 46 Vogelzang N, Taub R, Shin D, et al. *Phase III randomized trial of onconase (ONC) vs doxorubicin (DOX) in patients (pts) with unresectable malignant mesothelioma (UMM): Analysis of survival (abstract).* Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:577a
- 47 Mulatero CW, Penson RT, Papamichael D, et al. *A phase II study of combined intravenous and subcutaneous interleukin-2 in malignant pleural mesothelioma.* Lung Cancer 2001;31:67-72.
- 48 Nowak AK, Lake RA, Kindler HL, et al. *New approaches for mesothelioma: Biologics, vaccines, gene therapy, and other novel agents.* Semin Oncol 2002;29:82-96.
- 49 Sterman DH, Recio A, Vachani A, et al. *Long-term follow-up of patients with malignant pleural mesothelioma receiving high-dose adenovirus herpes simplex thymidine kinase/ganciclovir suicide gene therapy.* Clin Cancer Res 2005;11:7444-53.
- 50 van Ruth S, Baas P, Zoetmulder FA. *Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma: a review.* Chest 2003;123:551-61.
- 51 Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al. *Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies.* J Thorac Cardiovasc Surg 2004;128:138-46.
- 52 Rusch V, Saltz L, Venkatraman E, et al. *A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma.* J Clin Oncol 1994;12:1156-63.
- 53 Rice TW, Adelstein DJ, Kirby TJ, et al. *Aggressive multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma.* Ann Thorac Surg 1994;58:24-9.
- 54 Rusch VW. *Pleurectomy/decortication in the setting of multimodality treatment for diffuse malignant pleural mesothelioma.* Semin Thorac Cardiovasc Surg 1997;9:367-72.
- 55 Boutin C, Rey F, Viallat JR. *Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy.* Chest 1995;108:754-8.
- 56 Maggi G, Casadio C, Cianci R, et al. *Trimodality management of malignant pleural mesothelioma.* Eur J Cardiothorac Surg 2001;19:346-50.
- 57 Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. *Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients.* J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117:54-63; discussion 63-65.
- 58 Weder W, Kestenholz P, Taverna C, et al. *Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma.* J Clin Oncol 2004;22:3451-7.
- 59 Rea F, Marulli G, Bortolotti L, et al. *Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM): feasibility and results.* Lung Cancer 2007;57:89-95.

PNEUMOTORACE

Giovanni Trucco

U.O. di Pneumologia, Azienda Ospedaliera, Imperia

Lo pneumotorace è una condizione caratterizzata dalla presenza di aria nello spazio pleurico; è causato da una lesione della pleura parietale o della viscerale e può determinare collasso del polmone sottostante.

Può essere spontaneo (primario o secondario) se compare senza un evento scatenante o traumatico (iatrogeno o no); è una patologia benigna che costituisce un problema clinico soprattutto in considerazione dell'elevato tasso di recidive.

L'incidenza varia a seconda delle casistiche considerate e probabilmente è sottostimata in quanto pneumotoraci di lieve entità spesso non giungono all'osservazione medica.

Un corretto inquadramento eziologico, lo studio delle dimensioni e la valutazione clinica sono parametri necessari per stabilirne il trattamento.

Pneumotorace spontaneo primario (PSP)

Insorge in soggetti sani senza l'evidenza (clinica o radiologica) di altre patologie polmonari.

L'incidenza di PSP, compresi i primi episodi e le recidive, è circa 18-28/100000 per anno, con una netta preferenza per il sesso maschile (rapporto femmine: maschi 1:5); la prevalenza è tra 16-24 anni¹.

Circa il 39% dei pazienti presentano una recidiva entro i primi 54 mesi (di cui la maggior parte nel primo anno): il 15% delle recidive interessa il polmone controlaterale².

Dopo la prima recidiva l'incidenza sembra aumentare.

Fattori di rischio sono l'abitudine al fumo e la costituzione fisica (longitipi)³.

La maggioranza di questi pazienti (70-80%) presenta lesioni polmonari enfisematose evidenti alla Tc torace o durante toracosopia o toracotomia^{4,5}.

Queste lesioni sono prevalentemente di 2 tipi:

- piccole bolle (blebs) di diametro inferiore a 2 cm, la cui parete, sottile, trasparente e senza vascolarizzazione è costituita da pleura viscerale;
- bullae, di diametro superiore a 2 cm, la cui parete, ispessita e opaca, è costituita da parenchima polmonare.

Queste lesioni possono trovarsi alla base di aderenze pleuriche la cui rottura può determinare un emopneumotorace; frequentemente (79-96%) si trovano anche nel polmone controlaterale.

La patogenesi delle blebs è stata attribuita a vari fattori tra cui l'infiammazione dei bronchioli, i difetti del tessuto connettivo, il fumo di sigaretta e il gradiente di pressione tra polmone e spazio pleurico (essendo maggiore all'apice del polmone spiega il motivo per

cui le blebs si trovano soprattutto agli apici polmonari).

Peraltro non vi è ancora la certezza che la patogenesi del pneumotorace sia dovuta solo alla rottura delle bolle: infatti la perdita di aria può essere localizzata in zone diverse dalla sede delle bolle ed essere causata dalla presenza di porosità pleuriche ⁶.

Si conoscono anche alcune rare forme a trasmissione genetica di pneumotorace spontaneo familiare ⁷.

Pneumotorace spontaneo secondario (SSP)

Insorge in pazienti con una sottostante patologia polmonare; costituisce il 20-30% di tutte le forme di pneumotorace, l'incidenza aumenta con l'età e le recidive sono maggiori rispetto al PSP.

La principale causa di pneumotorace spontaneo secondario è la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ⁸: le principali patologie causa di SSP sono elencate nella Tabella I.

Pneumotorace catameniale

È una rara forma di pneumotorace spontaneo recidivante che interessa le donne in età fertile. Si presenta con dolore e dispnea nelle prime 24-48 ore della fase mestruale, interessa prevalentemente il polmone destro e può accompagnarsi ad altri sintomi di endometriosi.

L'eziologia di questa sindrome non è conosciuta anche se un'ipotesi è che il tessuto endometriale si diffonda al torace attraverso difetti del diaframma: la sutura delle area interessata infatti può risultare efficace ⁹.

Pneumotorace ex-vacuo

È una condizione secondaria ad un'ostruzione bronchiale: il collasso di un lobo polmonare aumenta la negatività della pressione nello spazio pleurico.

In questi casi il posizionamento di un drenaggio toracico non determina la riespansione polmonare, mentre è necessario rimuovere la causa dell'ostruzione bronchiale ¹⁰.

Infezione da HIV

Il pneumotorace può essere il quadro di insorgenza di un AIDS; oltre a rappresentare

Tabella I. Cause di pneumotorace spontaneo secondario.

Malattie delle vie aeree	Interstiziopatie polmonari
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	Sarcoidosi
Fibrosi cistica	Fibrosi polmonare idiopatica
Stato asmatico	Linfoangioleiomiomatosi
Pneumotorace ex-vacuo	Isticitosi X
	Granulomatosi di Wegner
Malattie del tessuto connettivo	Infezioni polmonari
Spondilite anchilosante	Polmonite da pseudocystis carinii
Polmiosite, dermatomiosite	Polmonite necrotizzante
Sclerodermia	Tubercolosi
Sindrome di Marfan, Sindrome di Ehlers-Danlos	HIV
Neoplasie	Altre cause
Tumore polmonare primitivo e secondario	Pneumotorace catameniale
Mesotelioma, sarcoma pleurico	Aerosol con pentamidina
Metastasi pleuriche	Radioterapia

l'interessamento polmonare o pleurico di una Pneumocistosi, di una Toxoplasmosi, di un Sarcoma di Kaposi, il pneumotorace può essere causato dall'inalazione a scopo profilattico di pentamidina ¹¹.

Pneumotorace traumatico

È causato dalla diretta comunicazione dello spazio pleurico con l'atmosfera a seguito della puntura della parete toracica o della pleura parietale o di lesioni dell'albero tracheobronchiale.

Frequentemente è iatrogeno, conseguenza di manovre diagnostiche o terapeutiche: biopsie e agoaspirazioni transtoraciche o transbronchiali, toracentesi, posizionamento di cateteri venosi centrali, ventilazione meccanica (12) Il pneumotorace può essere indotto a fini diagnostici per praticare una toracosopia; in epoca preantibiotica veniva praticato a scopo terapeutico nella TBC.

Il pneumotorace iatrogeno non penetrante può essere la conseguenza di traumi senza accompagnarsi necessariamente a fratture costali: in queste situazioni può essere causato solamente dal brusco incremento della pressione endotoracica.

Fisiopatologia

Nel cavo pleurico la pressione è sempre negativa sia nella fase inspiratoria che in quella espiratoria (tra -5 e -10 cm H₂O).

La presenza di aria nello spazio pleurico determina un aumento della pressione: si possono verificare tre possibili tipi di pneumotoraci ¹³:

- pneumotorace chiuso: la pressione endopleurica resta negativa; si verificano ampie oscillazioni monometriche legate agli atti ventilatori;
- pneumotorace aperto: la pressione endopleurica è identica a quella atmosferica, non si modifica con l'aspirazione di aria e

non oscilla con gli atti ventilatori;

- pneumotorace iperteso o a valvola: la pressione è positiva ed aumenta progressivamente; determina sbandamento mediastinico.

Un pneumotorace può passare da un tipo all'altro.

Clinica

La clinica varia in rapporto al tipo di pneumotorace e alla sua estensione.

L'esordio può essere acuto (non necessariamente preceduto da sforzo fisico) o subdolo; a volte si tratta di un riscontro casuale.

Il sintomo più frequente è il dolore toracico in genere localizzabile alla regione sottoscapolare, che si irradia in direzione del collo, dell'addome, dell'arto superiore.

La dispnea, meno costante, può essere imputabile allo stesso dolore oppure è causata dalla riduzione della superficie respiratoria; la tosse secca, stizzosa, è spesso presente ed esacerba il dolore.

Altre manifestazioni più rare come la ptosi, l'enfisema sottocutaneo, il collo proconsolare, sono legate alle complicanze del pneumotorace (pneumomediastino, pneumoencefalo, pneumopericardio, etc.).

In genere la clinica nel pneumotorace spontaneo secondario è più marcata che nell'idiotipico e può confondersi con quella della patologia di base.

In situazioni più gravi si assiste all'insorgenza di una insufficienza respiratoria che a volte, in caso di pneumotorace iperteso, può evolvere rapidamente verso il cuore polmonare acuto; è fondamentale l'immediato riconoscimento di questa situazione perché i pazienti trovano un drammatico giovamento dalla detensione del cavo pleurico anche con la semplice introduzione di un ago (in una casistica di 3500 autopsie in 12 pazienti era riportato un pneumotorace iperteso non sospettato).

Diagnosi

Il sospetto di pneumotorace viene posto in seguito alla clinica e all'esame obiettivo: la diagnosi è confermata da un esame radiologico in proiezione anteroposteriore ed in fase inspiratoria che dimostri la presenza della linea pleurica viscerale limitante il disegno del parenchima polmonare dall'ipertrasparenza dello spazio pleurico.

Il pneumotorace può essere completo (interessa il polmone a tutta altezza) (Fig. 1) oppure incompleto (Fig. 2): apicale, mediastinico, interlobare, sopradiaframmatico, sottocostale.

La radiografia inoltre permette di evidenziare altri dati importanti: sbandamento mediastinico, presenza di fratture costali, di enfisema sottocutaneo, di versamento pleurico (livello idroaereo) e di altra patologia polmonare sottostante (Fig. 3).

La presenza del solo sbandamento mediastinico non è sufficiente per individuare un pneumotorace iperteso in quanto è necessaria anche la presenza di segni di compromissione emodinamica e completo collasso polmonare, a meno che il paziente non abbia una sindrome da distress respiratorio o un'ostruzione delle vie aeree¹⁴.

È utile il ricorso ad una radiografia in decubito laterale o anteroposteriore in fase espiratoria solo quando, nonostante il sospetto clinico, la radiografia inspiratoria non dimostra la linea pleurica viscerale, soprattutto in caso di pneumotorace minimo o per la sovrapposizione della linea pleurica con un margine costale¹⁵.

Se il paziente è esaminato in posizione supina (ad esempio in terapia intensiva) l'aria nello spazio pleurico tende a risalire verso il diaframma; in questo caso è possibile non distinguere bene la linea pleurica e la presenza di un pneumotorace di modeste dimensioni può essere rilevata da un seno costo frenico particolarmente profondo e trasparente (segno del seno profondo), da un emidiafram-

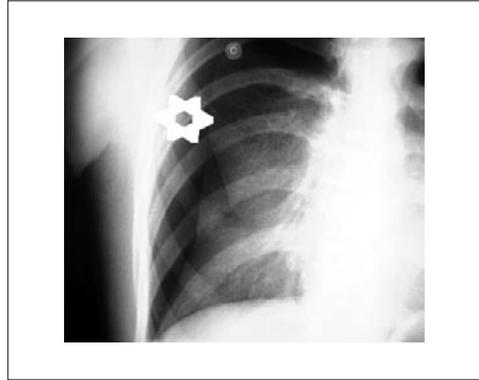


Figura 1. *Pneumotorace completo.*



Figura 2. *Pneumotorace incompleto.*



Figura 3. *Pneumotorace secondario in metastasi polmonari multiple.*

ma molto più netto del solito, dalla maggior nitidezza del margine cardiaco.

Se viene posizionato un tubo toracico bisogna eseguire una radiografia per controllare il corretto posizionamento, per verificare la riespansione del polmone e per escludere eventuali complicazioni.

Occasionalmente è possibile individuare una linea radioopaca subito dopo la rimozione del drenaggio; erroneamente può essere interpretata come una recidiva del pneumotorace mentre invece è dovuta ad un avvolgimento della pleura attorno al tubo (segno del *track drain*)¹⁶.

La Tc del torace non è indicata routinariamente mentre vi è una buona concordanza tra gli autori nell'indicarla nel pneumotorace recidivante, nella valutazione prechirurgica e nella diagnosi differenziale con altre patologie caratterizzate da ipertrasparenza polmonare¹⁷ (Fig. 4).

Con la diagnostica radiologica è possibile determinare approssimativamente il volume del pneumotorace: un distacco del polmone dalla parete toracica di 1 cm corrisponde grossolanamente a circa il 10% del volume del polmone.

Un altro metodo di misurazione è calcolare la percentuale del collasso sulla base del rapporto tra i diametri medi della parete toracica e del polmone¹⁸.

Ai fini terapeutici è utile distinguere un pneumotorace "minimo (scollamento dalla parete inferiore a 2 cm) da uno "esteso" (superiore a 2 cm) (Fig. 5).

La toroscopia, che generalmente viene praticata nel pneumotorace recidivante con finalità di pleurodesi, permette anche di evidenziare aspetti particolari come la presenza di blebs o bolle oppure di altra patologia causa del pneumotorace (Figg. 6, 7).



Figura 4. Presenza di pneumotorace saccato e bolle.

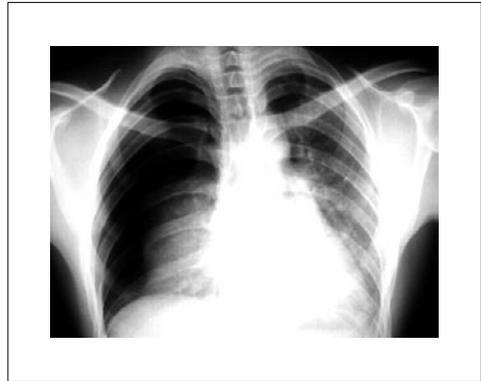


Figura 5. Pneumotorace esteso.

Il pneumotorace spontaneo primario viene classificato in 4 stadi (classificazione endoscopica di Vanderschueren)¹⁹:

- Stadio I: polmone endoscopicamente normale;
- Stadio II: presenza di aderenze pleuropolmonari;
- Stadio III: presenza di piccole bolle e blebs con diametro inferiore a 2 cm;
- Stadio IV: presenza di numerose e voluminose bolle di più di 2 cm di diametro.

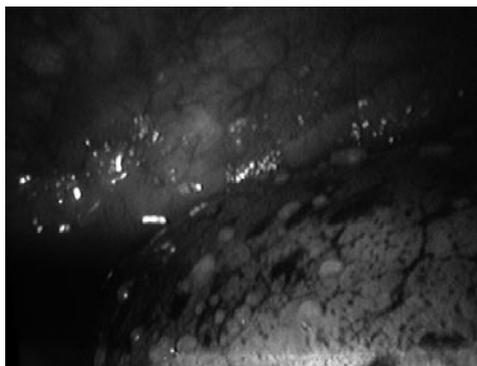


Figura 6. Noduli metastatici sulla pleura viscerale e parietale.

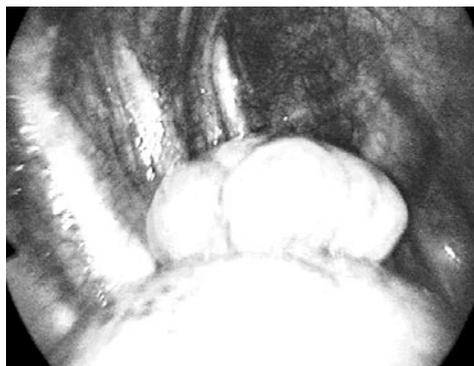


Figura 7. Blebs a grappolo all'apice polmonare in pneumotorace secondario.

Terapia

Il trattamento del pneumotorace ha l'obiettivo di riespandere il polmone e prevenire le recidive; le scelte possono essere molteplici, dal semplice riposo con osservazione ad opzioni più invasive, come l'aspirazione discontinua, il drenaggio toracico, la pleurodesi, la bullectomia.

La scelta viene fatta considerando il tipo di pneumotorace (primario o secondario, primo episodio o recidiva), le dimensioni, la clinica (sintomatico o asintomatico): non sempre vi è consonanza tra i vari specialisti ed infatti diversi studi hanno dimostrato una scarsa compliance con le linee guida elaborate da differenti società scientifiche (solo 20-40%); spesso i comportamenti sono dettati dall'esperienza, dalla consuetudine e dalla realtà sanitaria nella quale si opera ²⁰.

Alcuni sono i punti più dibattuti sui quali le stesse linee guida non sempre concordano: quando è indicata l'osservazione oppure quando è necessario essere più invasivi, con quali procedure intervenire (aspirazione discontinua, drenaggio, toracosopia, pleurodesi, bullectomia), quale tubo di drenaggio usare, quando rimuoverlo, l'utilità del clampaggio, la prevenzione delle recidive.

Un altro motivo di controversie e anche di possibili equivoci nella gestione clinica di ciascun caso è la determinazione delle competenze, soprattutto tra pneumologi, chirurghi e rianimatori.

Partendo dalla considerazione che in medicina deve operare chi possiede le conoscenze e gli strumenti idonei ad applicarle, le linee guida della B.T.S. al riguardo individuano la figura idonea alla gestione clinica del pneumotorace nel medico (*physicians*) che abbia esperienza di questa patologia e che sappia al bisogno confrontarsi con il chirurgo ²⁵.

A) È sempre necessario intervenire attivamente in pazienti con pneumotorace spontaneo?

Fino a circa 40 anni fa il pneumotorace nella Tbc veniva indotto a fini terapeutici per cui i pazienti vivevano con un polmone collassato per mesi ed anni, svolgendo anche normale attività.

Un approccio conservativo con semplice riposo e osservazione è generalmente sufficiente per pazienti asintomatici con pneumotorace minimo (< 2 cm) (70-80% di tutti i pnx): infatti un pneumotorace che occupa circa il 15% del volume dell'emitorace si dovrebbe riassorbire in circa 12 giorni ^{21 22}.

La somministrazione di O₂ ad alti flussi (10 l/m) favorisce il riassorbimento dell'aria dallo spazio pleurico: al riguardo bisogna ricordare di usare cautela nei pazienti con BPCO³⁵. I pazienti con pneumotorace primario non necessitano di ospedalizzazione che invece è preferibile in coloro con una forma secondaria²⁸.

B) Quando si richiede un approccio invasivo?

Nel caso di un paziente sintomatico, situazione che si verifica più frequentemente nelle forme secondarie, o comunque di un pneumotorace esteso (superiore a 2 cm) è necessario intervenire attivamente per favorire una più rapida riespansione del polmone. Anche un pneumotorace minimo (< 2 cm), se il paziente è sintomatico, può sviluppare nelle ore successive una forma ipertesa²².

C) Quale procedura invasiva attuare?

Le possibilità sono fondamentalmente due: l'aspirazione discontinua con siringa o con catetere di piccole dimensioni da rimuovere appena il polmone si è riespanso oppure il posizionamento di un drenaggio toracico.

Aspirazione discontinua

Diversi studi hanno dimostrato che la semplice aspirazione in casi particolari (pneumotorace primario o pneumotorace secondario, minimo in pazienti con età < 50 anni) è efficace come il posizionamento di un tubo di drenaggio per quanto riguarda sia la riespansione del polmone che la prevenzione di recidive^{23-25 27}; inoltre riduce il dolore e i tempi di ospedalizzazione.

Se dopo l'aspirazione di 4 l di aria non si avverte resistenza alla manovra significa che questa è inefficace e bisogna ricorrere ad un tubo toracico intercostale.

L'aspirazione può essere praticata con un catetere da aspirazione per semplice pneumotorace (CASP) introdotto nello spazio

pleurico tramite la relativa guida e collegato ad un rubinetto a 3 vie; l'aria viene aspirata con una siringa da 50 ml.

Questa procedura presenta dal 59 all'83% di successi nel pneumotorace primario e dal 33 al 67% nel secondario: la percentuale aumenta se si collega il sistema ad una valvola di Hemlich.

Quando si avverte resistenza durante l'aspirazione il polmone dovrebbe essere tornato a parete (verificare con Rx dopo alcune ore): in pazienti particolarmente affidabili, con pnx primario in cui si è risolta la sintomatologia, si può evitare il ricovero²⁸.

Tubo di drenaggio intercostale

Bisogna ricorrere al posizionamento di un tubo intercostale quando l'aspirazione discontinua si è rivelata inefficace; inoltre è indicato nei pneumotoraci primari particolarmente estesi e nella maggior parte dei secondari (eccetto quelli minimi e asintomatici).

Contrariamente a quanto si riteneva in precedenza studi più recenti hanno dimostrato che tubi di diametro inferiore (9-14 F) risultano egualmente efficaci di quelli maggiori (20-24 F)²⁵; questi ultimi vanno utilizzati quando concomita versamento pleurico e quando vi è persistente perdita d'aria (gorgogliamento di aria nel tubo ancora 48 h dopo l'inserzione).

Le infezioni pleuriche e l'enfisema sottocutaneo sono le complicanze più frequenti del drenaggio toracico (circa il 15%) determinate soprattutto da malfunzionamento del sistema di drenaggio, malposizionamento o inadeguata scelta del tubo: le complicanze si riducono con adeguato training del personale medico e infermieristico.

La scuola francese¹⁹, considerato che la manovra per il posizionamento di un drenaggio è la stessa per l'esecuzione della toracosopia, consiglia di praticare sempre anche l'ispezione del cavo pleurico.

D) Quando applicare l'aspirazione attiva?

Non sempre è indicato applicare di routine un'aspirazione al tubo intercostale²⁶. Si ritiene necessaria in caso di mancata riespansione polmonare o quando persiste perdita d'aria dopo 48 h: è raccomandato un sistema aspirativo ad alto volume e a bassa pressione (-10-20 cm H₂O).

Una prematura aspirazione, soprattutto in pazienti giovani e con esteso pneumotorace, può essere causa di edema polmonare.

E) Quando rimuovere il tubo di drenaggio?

Il tubo di drenaggio va rimosso dopo evidenza radiologica che il polmone è tornato a parete ed evidenza clinica che non vi è più passaggio d'aria nel cavo pleurico.

Mentre vi è concordanza sulla necessità di ripetere una radiografia dopo alcune ore (da 5 a 24 secondo la letteratura) dalla rimozione, è più dibattuta l'utilità di clampare il tubo prima della rimozione stessa; attualmente la maggioranza degli esperti (59%) ritiene il clampaggio non necessario, potenzialmente dannoso²⁸.

F) Come prevenire le recidive?

Si tratta di uno dei punti più controversi e la discussione riguarda soprattutto 2 aspetti: quando e come intervenire.

Per il quando si è abbastanza concordi sulla necessità di intervenire soltanto alla prima recidiva nel caso di pneumotorace primario; nel secondario, essendo il paziente esposto a maggiori rischi clinici, la prevenzione è utile già al primo episodio.

Bisogna inoltre considerare situazioni particolari, come il personale di volo, per cui conviene essere interventisti precocemente.

A riguardo del secondo quesito (come) il trattamento si basa essenzialmente su due tecniche toracoscopiche: il trattamento delle

anomalie polmonari in VATS (blebs, bolle e porosità), quello della pleura parietale in toracosopia medica (pleurodesi chimica) o la combinazione dei due.

Dopo l'introduzione della VATS si sono notevolmente ridotte le toracotomie per il trattamento del pneumotorace.

Le controversie sono dovute all'incertezza concernente la patogenesi delle recidive: oltre che causate dalla rottura di blebs o bolle possono dipendere anche da perdite d'aria attraverso porosità della pleura per cui la bullectomia non sempre è efficace nella prevenzione^{29 30}.

Le bolle, individuabili in toracosopia o con la Tc, sono ripiene di aria: costituiscono la spia di un'anomalia polmonare sottostante e non sempre sono la causa diretta del pneumotorace.

Per questi motivi e per il fatto che non esistono in letteratura molti lavori randomizzati di confronto tra le varie tecniche i comportamenti sono determinati soprattutto dalla realtà sanitaria nella quale si opera.

Mentre alcuni lavori dimostrano una maggior efficacia del trattamento chirurgico rispetto alla pleurodesi chimica, altri non confermano questa impressione, essendosi rivelata efficace anche la pleurodesi: nella scelta terapeutica non devono essere trascurate le considerazioni sui costi e sui tempi di ospedalizzazione, favorevoli alla pleurodesi^{4 29 30 31 34}.

G) Quale pleurodesi?

Ormai numerosi studi dimostrano che i risultati migliori si ottengono con l'impiego del talco rispetto ad altri agenti chimici^{32 33}, con percentuali di recidiva che variano dal 10 al 20%; la pleurodesi con metodica *poudrage* (spruzzamento del talco durante toracosopia) è più efficace del metodo *slurry* (talcaggio in soluzione) (Fig. 8)³³.

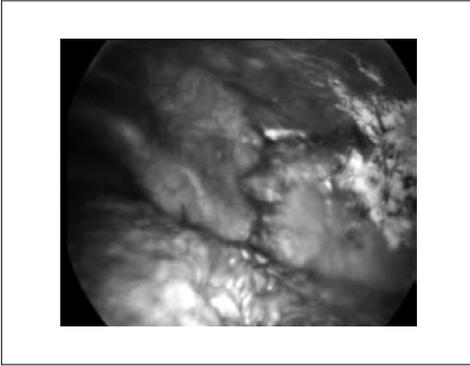


Figura 8. Aspetto endoscopico (a spruzzata di neve) della pleura parietale e viscerale dopo talcaggio con metodo poudrage.

Follow-up

Non vi sono indicazioni precise sul follow-up del paziente: in seguito all'esperienza clinica non sembra necessario un controllo radiologico dopo la dimissione.

Il paziente, considerato soprattutto che frequentemente si tratta di soggetti giovani, può riprendere una piena attività fisica dopo circa un mese.

Il rischio di ogni episodio di pneumotorace è costituito dalle recidive per cui tale evenienza deve essere sempre considerata e deve indurre alla proscrizione di tutte le attività sportive in apnea che comportano sforzi violenti con manovre di Valsalva, come pure le attività sportive in alta quota e in immersione a rischio di iperpressione nelle vie aeree (Figg. 9, 10).

Bibliografia

- ¹ Melton LI, Hopper NCG, Offord KP, et al. *Incidence spontaneous pneumothorax in Olmsted County, Minnesota: 1950-1974.* Am Rev Respir Dis 1979;29:1379-82.
- ² Lippert HL, Lund O, Blegvad S, et al. *Independent risk factors for cumulative recurrence rate after first spontaneous pneumothorax.* Eur Respir J 1991;4:324-31.
- ³ Bense L, Eklund G, Wiman LG. *Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax.* Chest 1987;92:1009-1.
- ⁴ Hatz RA, Kaps MF, Meimarakis G, et al. *Long-term results after VATS for first time and recurrent spontaneous pneumothorax.* Ann Thorac Surg 2000;70:253-7.
- ⁵ Donahue DM, Wright CD, Viale G, et al. *Resection of pulmonary blebs and pleurodesis for spontaneous pneumothorax.* Chest 1993;104:1767-9.
- ⁶ Tschopp JM, Frey JG. *Treatment of primary spontaneous pneumothorax by simple talcage under medical thoracoscopy.* Monaldi Arch Chest Dis 2002;57:88-92.
- ⁷ Yamada A, Takeda Y, Hayashi S, et al. *Familial spontaneous pneumothorax in three generations and its HLA.* Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2003;51:456-8.
- ⁸ Sahn SA, Heffner JE. *Spontaneous pneumothorax.* N Engl J Med 2000;342:868-74.
- ⁹ Alifano M, Roth T, Broet SC, et al. *Catastrophic pneumothorax: a prospective study.* Chest 2003;124:1004-8.
- ¹⁰ Woodring JH, Baker MD, Stark P. *Pneumothorax ex vacuo.* Chest 1996;110:1102-5.
- ¹¹ Light RW, Hamm H. *Pleural disease and acquired immune deficiency syndrome.* Eur Respir J 1997;10:2638-43.
- ¹² Laub M, Milman N, Muller D, et al. *Role of small caliber chest tube drainage for iatrogenic pneumothorax.* Thorax 1990;45:748-9.
- ¹³ Ghirindelli G. *Il pneumotorace spontaneo.* In: Pasargiklian M, ed. *Trattato di Medicina Respiratoria.* Padova: Ed. Piccin 1983, pp. 1395.
- ¹⁴ Gobien RP, Reines HD, Schabel SI. *Localized tension pneumothorax: unrecognized form of barotrauma in adult respiratory distress syndrome.* Radiology 1982;142:15.
- ¹⁵ Beres RA, Goodman LR. *Pneumothorax detection: classification and additional thoughts.* Radiology 1993;186:25.
- ¹⁶ O'Connor R, Morgan WE. *Radiological review of pneumothorax.* BMJ 2005;330:1493-7.
- ¹⁷ Miller AC, Harvey JE. *Guidelines for the management of spontaneous pneumothorax: Standards of Care Committee, British Thoracic Society.* BMJ 1999;307:114-6.
- ¹⁸ Collins CD, Lopez A, Mathie A, et al. *Quantification of pneumothorax size on chest radiographs using interpleural distances: regres-*

- sion analysis based on volume measurements from helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:1127-30.
- ¹⁹ Boutin C, Viallat J-R, Rey F. *Manuel pratique des techniques pleurales*. Paris: Ed. Springer-Verlag 1991, pp 87.
- ²⁰ Baumann MH. *Pneumothorax*. *Respirology* 2004;9:157-64.
- ²¹ Selby CD, Sudlow MF. *Deficiencies in the management of spontaneous pneumothoraces*. *Scot Med J* 1994;39:75-6.
- ²² O'Rourke JP, Yee ES. *Civilian spontaneous pneumothorax: treatment options and long term results*. *Chest* 1989;96:1302-6.
- ²³ Harvey J, Prescott RJ. *Simple aspiration versus intercostal tube drainage for spontaneous pneumothorax in patients with normal lungs*. *BMJ* 1994;309:1338-9.
- ²⁴ Andrivert P, Djedaim K, Teboul J-L, et al. *Spontaneous pneumothorax: comparison of thoracic drainage vs immediate or delayed needle aspiration*. *Chest* 1995;108:335-40.
- ²⁵ Henry M, Arnold T, Harvey J on behalf of the BTS Pleural Disease Group, a subgroup of the BTS Standards of Care Committee. *BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax*. *Thorax* 2003;58:ii39.
- ²⁶ Mathur R, Cullen J, Kinnear WJM, et al. *Time course of resolution of persistent air leak in spontaneous pneumothorax*. *Respir Med* 1995;89:129-32.
- ²⁷ Noppen M, Alexander P, Driesen P, et al. *Manual aspiration versus chest drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1240-4.
- ²⁸ Baumann MH, Strange C, Heffner JE, et al. *An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. Management of spontaneous pneumothorax*. *Chest* 2001;119:590-602.
- ²⁹ Janssen JP, Schramel FM, Sutedja TG, et al. *Videothoroscopic appearance of first and recurrent pneumothorax*. *Chest* 1995;108:330-4.
- ³⁰ Noppen M. *Do blebs cause primary spontaneous pneumothorax?* *J Bronchol* 2002;9:319-23.
- ³¹ Horio H, Nomori H, Kobayashi R, et al. *Impact of additional pleurodesis in video-assisted thoracoscopic bullectomy for primary spontaneous pneumothorax*. *Surg Endosc* 2002;16:630-4.
- ³² Kennedy L, Sahn SA. *Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion*. *Chest* 1994;106:1215-22.
- ³³ Tschopp JM, Brutsche M, Frey JG, et al. *Treatment of complicated pneumothorax by simple talc pleurodesis under thoracoscopy and local anaesthesia*. *Thorax* 1997;52:329-32.
- ³⁴ Tschopp J-M, Rami-Porta R, Noppen M, et al. *Management of spontaneous pneumothorax: state of the art*. *Eur Respir J* 2006;28:637-50.
- ³⁵ Al-Qudah A. *Treatment options of spontaneous pneumothorax*. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48:191-200.