

Analisi del liquido pleurico

Carolina Prevaldi

Uo Complessa Pronto Soccorso/Accettazione, UO Medicina, Presidio Ospedaliero San Donà di Piave, Assl 10 del Veneto Orientale

Molte patologie, più o meno comuni, possono causare la raccolta di un versamento in cavità pleurica (Tabella 1)¹. L'anamnesi e l'esame obiettivo costituiscono la prima e più importante fase nella valutazione del paziente con versamento pleurico. In base al sospetto clinico, l'analisi del liquido pleurico dovrebbe procedere seguendo uno schema logico in grado di orientare verso le probabili cause del versamento (Figura 1). L'esame chimico-fisico, morfologico e microbiologico del liquido pleurico consente una diagnosi eziologica definitiva nel 25% dei pazienti (cellule neoplastiche, microrganismi specifici) e consente di confermare o escludere una diagnosi clinica presuntiva (probabilità pre-test) in un'ulteriore percentuale del 50%. Globalmente, l'esame di laboratorio fornisce informazioni utili alla gestione del paziente circa nel 90% dei casi².

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI ALLA TORACENTESI

La toracentesi è una procedura semplice che può essere effettuata sia a scopo diagnostico sia terapeutico. Permette di raccogliere rapidamente e visualizzare il versamento al letto del malato. La toracentesi diagnostica è indicata in caso di versamento di nuova insorgenza di spessore superiore a 10 mm (alla all'ecografia del torace o radiografia in decubito laterale), senza causa nota. Se il paziente è affetto da scompenso cardiaco congestizio con versamento bilaterale simmetrico, non ha febbre, non ha dolore toracico, è indicata la terapia diuretica come primo approccio. Se il versamento è monolaterale è indicata la toracentesi; analogamente se il versamento persiste più di tre giorni nonostante la terapia. Se il paziente è dispnoico a riposo è indicata la toracentesi terapeutica, procedura che può ridurre notevolmente il *distress* respiratorio se il paziente si presenta con versamento pleurico di dimensioni cospicue.

I dati riguardo le controindicazioni nel paziente in terapia anticoagulante o affetti da coagulopatia o trombocitopenia sono piuttosto limitati. La procedura sembra essere sicura, pertanto non è consigliato somministrare plasma fresco congelato nei pazienti con modesto aumento del tempo di protrombina o del tempo di tromboplastina parziale (minore di 1,5 volte il limite superiore del range di normalità del test)³.

RACCOLTA DEI CAMPIONI

Il liquido aspirato dalla cavità pleurica deve essere raccolto immediatamente nelle apposite provette e analizzato rapidamente. Una provetta senza additivi deve essere inviata per il dosaggio di LDH e proteine. Il confronto dei livelli sierici di queste sostanze rispetto a quelli dosati contemporaneamente nel liquido pleurico consente di effettuare la prima grande distinzione fra essudati e trasudati. Se il liquido è un trasudato di solito non sono necessari altri test, mentre se risulta essere un essudato la diagnosi differenziale richiede ulteriori analisi. In questo caso sono necessarie altre provette e una siringa eparinata mantenuta nel ghiaccio per la determinazione del pH⁴.

CARATTERISTICHE MACROSCOPICHE

Le caratteristiche macroscopiche del liquido pleurico orientano la diagnosi differenziale. Un colore giallo chiaro è caratteristico dei trasudati. Se il liquido è ematico, vanno prese in considerazione le diagnosi di neoplasia, embolia polmonare, trauma, polmonite ecc.

Se appare torbido, può contenere o cellule o lipidi. In alcuni casi l'odore orienta la diagnosi (Tabella 2). Anche la dimensione del versamento è una caratteristica che può orientare la diagnosi. Un versamento pleurico grande o massivo, infatti, è più probabilmente di origine neoplastica⁵.

Tab. 1 Cause più frequenti di versamento pleurico (da Light modificato)¹.

Trasudati	Essudati
Scompenso cardiaco congestizio	Cancro
Cirrosi	Polmonite
Sindrome nefrosica	Trauma
Embolia polmonare	Tubercolosi
	Embolia polmonare
	Artrite reumatoide
	LES

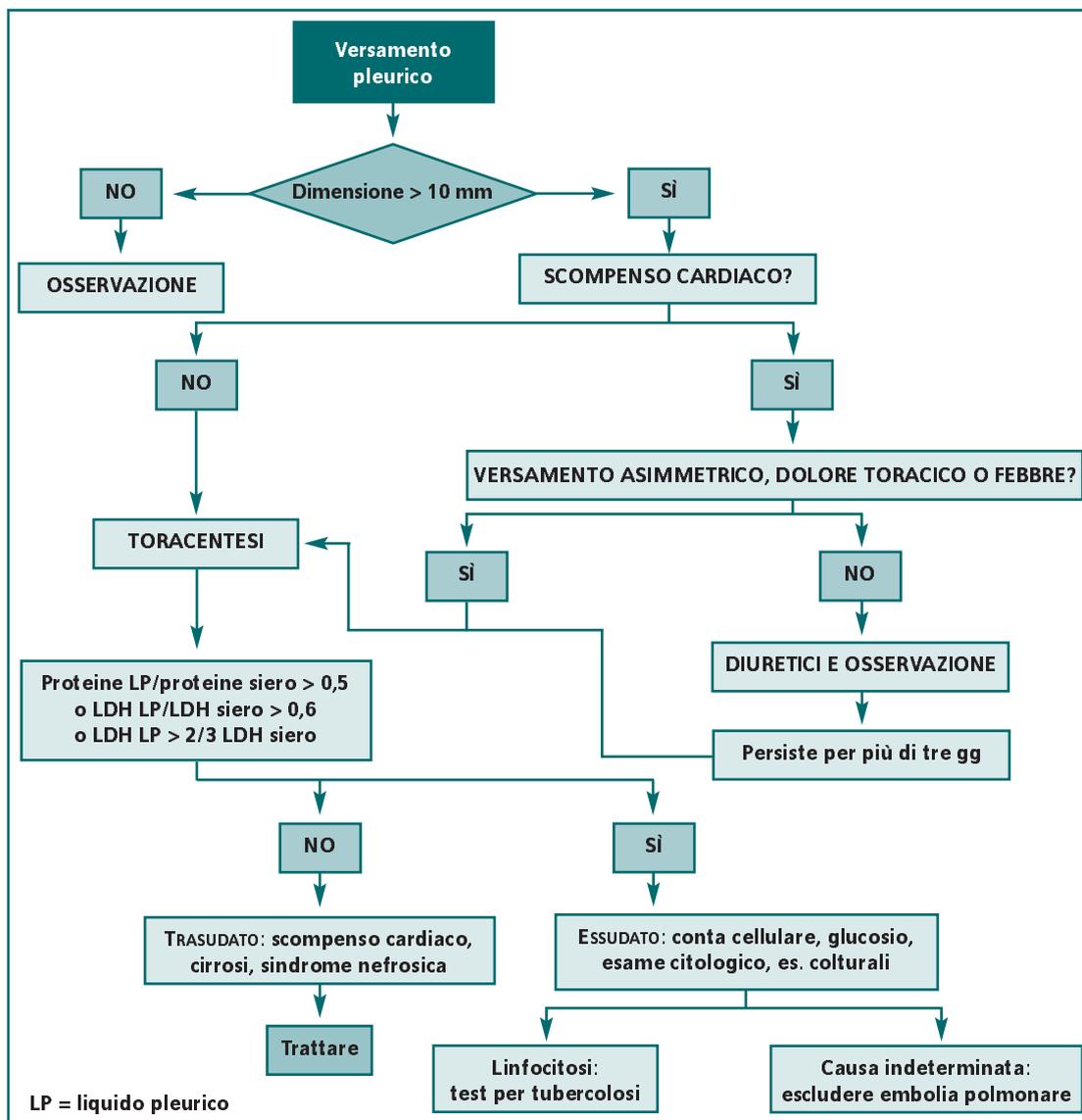


Fig. 1 Algoritmo di riferimento per la valutazione del paziente con versamento pleurico¹.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE FRA TRASUDATI ED ESSUDATI

I versamenti di tipo trasudatizio sono provocati da un'alterazione dell'equilibrio fra pressione idrostatica e pressione oncotica. Le cause più fre-

quenti sono lo scompenso cardiaco, la cirrosi e l'embolia polmonare.

Gli essudati sono causati da fattori lesivi locali che alterano la permeabilità capillare. Le cause più frequenti sono la polmonite, le neoplasie e

Tab. 2 Test indicati in base alle caratteristiche macroscopiche del liquido pleurico (da Light modificato)¹.

Apparenza	Test indicato	Interpretazione dei risultati
Ematico	Ematocrito	< 1% dell'Ht periferico → non significativo 1-2 % → cancro, embolia polmonare, trauma > 50% → emotorace
Torbidità, opaco*	Centrifugazione	Sovranatante torbido → lipidi elevati
Sovranatante torbido	Trigliceridi	> 110 mg/dl → chilotorace 50-110 mg/dl → analisi delle lipoproteine: se chilomicroni → chilotorace ≤ 50 mg/dl e colesterolo > 250 mg/dl → pseudochilotorace
Odore putrido	Colorazione, colture	Infezione da anaerobi

*Quest'aspetto può significare presenza di cellule, detriti o lipidi.

Tab. 3 Sensibilità per formulare la diagnosi di essudato (da Light, modificata)¹.

TEST	sensibilità (%)	specificità (%)
Criteria di Light (uno o più dei seguenti tre)	98	83
• concentrazione proteine totali del liquido pleurico/proteine sieriche > 0,5	86	84
• concentrazione LDH del liquido pleurico/LDH sierico > 0,6	90	82
• LDH del liquido pleurico (valore assoluto) > 200 UI o > 2/3 rispetto al limite superiore del range di riferimento per LDH nel siero	82	89
Altri criteri		
Concentrazione colesterolo liquido pleurico > 60 mg/dl (1,55 mmol/l)	54	92
Concentrazione colesterolo liquido pleurico > 43 mg/dl (1,10 mmol/l)	75	80
Concentrazione colesterolo liquido pleurico/colesterolo sierico > 0,3	89	81
Albumina sierica – albumina liquido pleurico ≤ 1,2 g/dl	87	92

l'embolia polmonare (presente in entrambe le circostanze).

Il dosaggio di proteine ed LDH nel liquido pleurico e nel siero (criteri di Light) consente di differenziare trasudati da essudati (Tabella 3).

I criteri di Light hanno la più elevata sensibilità per identificare gli essudati, ma posseggono minore specificità rispetto agli altri criteri. Se clinicamente un versamento ha una un'elevata probabilità pre-test di essere un trasudato, ma in base ai criteri di Light risultasse un essudato, bisogna pensare a un falso positivo. In questa situazione è consigliato applicare un criterio aggiuntivo a elevata specificità: la misurazione del gradiente di concentrazione dell'albumina fra siero e liquido pleurico. In quasi tutti i pazienti con versamento trasudatizio questo gradiente supera 1,2 mg/dl. Questo criterio ha un'elevatissima specificità per gli essudati, ma non è utilizzabile come unico criterio perché è poco sensibile (sensibilità per essudati 87%, non classifica il 13% degli essudati).

Un esempio di quanto affermato è rappresentato dai versamenti pleurici in corso di scompenso cardiaco congestizio: in questi casi il versamento è dovuto all'aumento della pressione idrostatica nei capillari pleurici ed è quindi di tipo trasudatizio. La terapia diuretica però pro-

voca un aumento della concentrazione delle proteine e dell'LDH tale che, in questi pazienti, il liquido pleurico risulterebbe pseudo-essudatizio (secondo i criteri di Light). In caso di scompenso cardiaco è raccomandato misurare il gradiente di concentrazione dell'albumina fra siero e liquido pleurico. Se questo è maggiore di 1,2 g/dl, il versamento è con ogni probabilità trasudatizio e il paziente non necessita di ulteriori indagini.

Se in base ai criteri di Light il liquido risulta essere un essudato, è necessario procedere con altre prove complementari. I risultati dei seguenti test orientano la diagnosi.

Conta cellulare totale e formula differenziale

Una predominanza di neutrofili nel liquido pleurico (> 50% del totale delle cellule) depone per la presenza di un processo acuto in atto (ad esempio polmonite, empiema pleurico, infarto polmonare, pancreatite)⁷. Una maggioranza di cellule mononucleate indica la presenza di un processo cronico. I linfociti si riscontrano in corso di tubercolosi o neoplasie, ma anche nel decorso post-operatorio dopo interventi di *by-pass* delle arterie coronarie⁷⁻⁹. L'eosinofilia (eosinofili

ESEMPIO DI TRASUDATO: ASCITE TORACICA

Versamento spesso superiore a 500 ml in un paziente affetto da cirrosi e ipertensione portale senza patologia cardiaca, polmonare o pleurica primitiva⁶.

Presenta le seguenti caratteristiche.

- Localizzazione:
 - a destra (85%)
 - a sinistra (13%)
 - bilaterale (2%)
- Liquido:
 - conta cellulare < 250 PMN mm³
 - proteine < 2,5 g/dl
 - concentrazione proteine totali del liquido pleurico/proteine sieriche < 0,5
 - concentrazione LDH del liquido pleurico/LDH sieriche < 0,6
 - gradiente dell'albumina > 1,2
 - concentrazione della bilirubina nel liquido pleurico/bilirubina nel siero < 0,6
 - pH > 7,4
 - glucosio come nel siero

>10% del totale) è causata in 2/3 dei casi dalla presenza di aria o sangue nello spazio pleurico¹⁰. Essa non è frequente in corso di neoplasia o tubercolosi, a meno che il paziente non sia stato sottoposto a toracentesi ripetute¹⁰⁻¹². Cause insolite di eosinofilia sono la reazione ad alcuni farmaci (dantrolene, bromocriptina, nitrofurantoina), l'esposizione all'asbesto, la sindrome di Churg-Strauss.

Colorazione di Gram, esami colturali, esame a fresco

La diagnosi di infezione del liquido pleurico si ottiene mediante la colorazione di Gram e la coltura per batteri aerobi e anaerobi.

Le colture risultano più efficaci se il liquido pleurico viene inserito nelle apposite bottiglie già al letto del malato¹³. Se sussiste il fondato sospetto di infezione da micobatteri o funghi (ad esempio in un paziente con febbre cronica o linfociti > 50% nel liquido pleurico) sono indicate colture specifiche per questi microrganismi. Lo striscio del liquido pleurico può evidenziare la presenza di funghi, ma raramente di micobatteri, se non in corso di empiema tubercolare o sindrome da immunodeficienza acquisita^{11,14}.

Glucosio

Il dosaggio del glucosio nel liquido pleurico è consigliato per tutti i versamenti di tipo essudativo. Un basso livello di glucosio (< 60 mg/dl) costituisce un fattore prognostico negativo in pazienti con versamento parapneumonico complicato, rendendo consigliabile il posizionamento di un drenaggio toracico¹⁵⁻¹⁶. Una ridotta concentrazione è riscontrabile anche nel versamento neoplastico e anche in questo caso assume un valore prognostico negativo¹⁵⁻¹⁸.

Altre cause meno frequenti di versamento pleurico a bassa concentrazione di glucosio sono: l'emotorace, la rottura dell'esofago, la tubercolosi, la pleurite reumatoide (con il glucosio sempre molto basso, inferiore a 20-30 mg/dl), il LES (spesso livelli normali) la sindrome di Churg-Strauss e la pleurite lupica¹.

Attenzione: un livello normale di glucosio nel liquido pleurico non esclude queste diagnosi.

LDH

Esprime la gravità del processo infiammatorio della pleura. In caso di versamento da causa imprecisata il dosaggio dell'LDH va ripetuto a ogni prelievo di liquido, poiché il suo aumento o la sua diminuzione forniscono un indice dell'andamento del processo infiammatorio, suggerendo o meno l'opportunità di un approccio diagnostico di tipo invasivo¹.

pH

Il pH deve essere misurato utilizzando un emogasanalizzatore (sia il pH-metro che la carta per pH-metria forniscono misure inaccurate). Il valore normale del liquido pleurico è circa 7,6. I trasudati di solito hanno un pH tra 7,40 e 7,55, mentre la maggior parte degli essudati varia da 7,30 a 7,45. Valori inferiori a 7,30 (acidosi del liquido pleurico) si riscontrano in corso di processi in-

fiammatori della pleura (empiema, versamento para-pneumonico complicato, neoplasie, TBC, rottura dell'esofago).

Un pH inferiore a 7,20 ha significato prognostico negativo. In caso di versamento parapneumonico un valore inferiore a 7,15 indica la necessità di posizionare un drenaggio pleurico¹⁹⁻²⁰ e anche in caso di versamento neoplastico ha significato prognostico infausto (aspettativa di vita di circa 30 giorni ed elevata probabilità di inefficacia della pleurodesi chimica)²¹⁻²³.

Amilasi

Se un essudato ha un'elevata concentrazione di amilasi (cioè oltre la *range* di normalità dell'amilasi sierica, o se il rapporto fra amilasi del liquido pleurico e amilasi del siero è maggiore di 1) le diagnosi differenziali dell'essudato sono riconducibili alle seguenti:

- pancreatite acuta;
- pancreatite cronica;
- rottura dell'esofago;
- neoplasia;
- altre più rare (polmonite, rottura di gravidanza ectopica, idronefrosi e cirrosi).

Una predominanza dell'isoenzima salivare è caratteristicamente associata alla rottura dell'esofago e alle neoplasie, mentre l'isoenzima pancreatico alle malattie del pancreas²⁴.

Citologia

Se il paziente è affetto da metastasi da adenocarcinoma, l'esame citologico è diagnostico nel 70% dei casi^{7,25}. La citologia è meno efficace in caso di mesotelioma (sensibilità del 10%), carcinoma a cellule squamose (sensibilità del 20%), linfoma (25-50%), o sarcoma (25%) della pleura¹. Se la citologia risulta negativa l'indagine successiva è la toracosopia.

Nel sospetto di linfoma la citometria di flusso permette di dimostrare la presenza di un clone cellulare nel liquido pleurico²⁶.

L'esame citologico non dovrebbe essere eseguito di routine, soprattutto nei pazienti giovani con patologia acuta.

Markers di tubercolosi

In caso di linfocitosi del liquido pleurico è raccomandato prendere in considerazione la diagnosi di tubercolosi. Le colture risultano poco sensibili (positive in meno del 40% dei casi di tubercolosi della pleura)^{7,8}, pertanto il dosaggio di adenosina deaminasi (ADA), interferone gamma o *polymerase chain reaction* (PCR) per il DNA dei micobatteri risultano utili per stabilire la diagnosi.

In uno studio, il livello di ADA del liquido pleurico ha dimostrato una sensibilità del 99,6% e una specificità del 97,1% (utilizzando come *cut-off* un livello di 40 U/l risultò positivo in 253 su 254 pazienti con tubercolosi della pleura, mentre risultò negativo in 102 su 105 pazienti con versamento pleurico linfocitico per altre cause)²⁷.

Per la diagnosi di tubercolosi pleurica un livello di interferone- γ nel liquido pleurico di 140 pg/ml è paragonabile a un livello di ADA di 40 U/l²⁸.

Se mediante la PCR viene identificato nel liquido pleurico il DNA del *Mycobacterium tubercu-*

UN ESEMPIO DI ESSUDATO: PLEURITE TUBERCOLARE

- Il versamento si presenta trasparente, paglierino (80% dei casi)
- Proteine: >3,0 g/dl sempre
>5,0 g/dl (50-77% dei casi)
- LDH elevato (75% dei casi), spesso > 500 IU/l
- Glucosio: 60-100 mg/dl
<50 mg/dl (7-20% dei casi, empiema tubercolare)
pH <7,40 (quasi sempre)
pH <7,30 (20% dei casi)
- Conta cellule nucleate: 1000-6000/mm³.
- Linfocitosi nel 60-90% dei pazienti (presente nelle forme subacute e croniche); neutrofilia nei restanti casi (fino al 90% delle cellule, presente nelle forme acute).
- Eosinofilia: rara. La presenza di eosinofili in percentuale maggiore del 10% esclude la diagnosi, a meno che non coesistano uno pneumotorace o un emotorace.
- Esame colturale: la coltura del liquido pleurico è positiva per *M. tuberculosis* nel 42% circa dei casi. La coltura su prelievo biotico è positiva nel 64% dei casi. I prelievi effettuati mediante toracosopia o ago-biopsia sembrano avere sensibilità sovrapponibili.
- Esame istologico: biopsie multiple effettuate in unica sessione o sessioni successive raggiungono una sensibilità dell'80% (l'esame istologico di una singola biopsia ha una sensibilità del 60%).
Comunque la combinazione dell'esame istologico con l'esame colturale di un singolo prelievo biotico ha una sensibilità superiore al 90%.
- ADA: >40 U/l (sensibilità >90%).
- Interferone gamma >140 pg/ml (sensibilità 92%, specificità 92%).
- PCR: sensibilità 42-81%.

losis, la diagnosi di tubercolosi pleurica è definitiva.

Tests immunologici nel liquido pleurico

Questi test sul liquido pleurico, ad esempio la determinazione del titolo degli anticorpi antinucleo o il livello del fattore reumatoide, aggiungono poche informazioni per la diagnosi. La diagnosi di pleurite lupica o pleurite reumatoide è definita dal quadro clinico e dal livello di fattore reumatoide o di anticorpi antinucleo nel siero. A sostegno di ciò si evidenzia un notevole numero di falsi positivi (nel 9% di pazienti con versamento pleurico non causato da lupus tale test risultò positivo con alto titolo)^{29,30}.

VERSAMENTO PLEURICO DA CAUSA NON DETERMINATA

La causa del versamento resta non determinata in una notevole percentuale di pazienti con versamento essudatizio anche dopo avere raccolto un'accurata anamnesi ed effettuato l'esame fisico del paziente e l'analisi del liquido pleurico²⁸. Dopo questa prima fase diagnostica, se la diagnosi non è chiara, bisogna valutare la possibilità di un'embolia polmonare.

Se questa viene esclusa è indicata l'esecuzione di indagini invasive come la toracosopia, la biopsia o l'ago-biopsia, poiché è probabile la diagnosi di pleurite neoplastica o tubercolare.

In circa il 15% dei casi la diagnosi resta non definita, nonostante l'applicazione di procedure invasive come la toracosopia e la biopsia. Non esistono linee guida riguardo la valutazione del versamento pleurico da causa non determinata. Anche l'esecuzione di *markers* tumorali nel liquido pleurico, non essendo sufficientemente accurata, non è consigliata come standard.

Alcuni esperti ritengono che la percentuale dei

versamenti da causa non definita possa diminuire effettuando un'accurata anamnesi e un completo e minuzioso esame obiettivo.

Ad esempio, un contatto lavorativo con l'asbesto anche risalente a decine d'anni prima può essere la causa di un versamento pleurico benigno da asbesto³¹. Vari farmaci come nitrofurantoina e amiodarone, possono provocare versamento pleurico. La pericardite costrittiva, che solitamente provoca un trasudato, a volte si presenta come essudato. Questi pazienti spesso hanno una storia di intervento di cardiocirurgia, infezioni, radioterapia; mentre il quadro clinico è caratterizzato da turgore giugulare e cuore di dimensioni normali alla radiografia del torace. In altri casi, alcuni versamenti tipicamente essudatizi a volte risultano essere chimicamente dei trasudati, ad esempio in caso di neoplasia ed embolia polmonare.

Molti versamenti si risolvono spontaneamente, altri no. Può essere utile conoscere i tempi di risoluzione che dipendono dall'eziologia sottostante (Tabella 4).

Una mancata diagnosi in caso di embolia polmonare o tubercolosi aumenta significativamente morbilità e mortalità del paziente, al contrario un ritardo diagnostico in caso di metastasi pleurica non incide in modo significativo.

Da alcuni studi risulta che il 20% delle pleuriti da causa non definita sia risultato al *follow up* di origine neoplastica, ma questo dato non è stato confermato in casistiche successive.

Bibliografia

1. Light RW. Pleural effusion. *N Engl J Med* 2002; 346: 1971-77.
2. Collins TR, Sahn SA. Thoracentesis: complications, patients experience, and diagnostic value. *Chest* 1987; 91: 817.