

Francesco Sgambato
Sergio Prozzo
Divisione di Medicina Interna
Ospedale "Sacro Cuore di Gesù"
Fatebenefratelli, Benevento

La toracentesi: siamo sicuri di praticarla secondo le regole? O meglio, esiste un consenso sulle procedure comunemente adottate nella nostra Divisione?

Parte terza

Riprendiamo il discorso iniziato sui numeri precedenti (*ERN*, n. 2, 25-32 e n. 3, 7-25, anno 1997) e spulciamo gli altri paragrafi delle tappe procedurali previste per l'esecuzione della toracentesi, sperando che i colleghi ci segnalino i loro "trucchi del mestiere". Come avevamo precisato nella premessa iniziale ci farebbe piacere conoscere eventuali pareri discordanti sulle singole procedure tecniche con le relative motivazioni, per un arricchimento personale e generale. Gradiremmo pure, la segnalazione di bibliografia utile, anche riferita a riviste minori, non presenti nelle banche dati.

O) È UTILE INOCULARE FARMACI?

Questo è uno degli aspetti più controversi e meno discussi in letteratura, ove ognuno procede "a vista" secondo dei convincimenti personali quasi sempre empirici.

I **cortisonici** spesso vengono utilizzati a piccole dosi per ridurre l'essudazione nelle forme flogistiche e talvolta se ne fa uso anche nelle forme neoplastiche. È necessario, in caso di sospetto neoplastico, raccomandare di non usarli se prima non si è posta una diagnosi precisa; infatti l'apparente temporanea riduzione o scomparsa del versamento può solo far ritardare il momento della diagnosi. La persistenza di un essudato di ori-

gine non determinata, nonostante l'esecuzione delle indagini protocollari, impone l'esecuzione di una toracosopia diagnostica, che spesso risolve il quesito.

Occorre cautela nell'utilizzo degli **antibiotici** (anche quando esiste un reperto batteriologico positivo) perché alcuni di essi danno una azione irritativa locale con effetto di **pleurodesi**. Questa azione sinfisante può determinare una pleurodesi chimica e compromettere la guarigione clinica completa, impedendo il riassorbimento del liquido e la completa riexpansione del polmone.

In molti casi gli antibiotici, anche se dati per via sistemica, raggiungono concentrazioni elevate nel cavo pleurico e quindi non si ravvisa la neces-

sità di usarli per via locale. Per molti altri antibiotici non è mai stato fatto uno studio per analizzarne gli effetti locali e quindi "nel dubbio è meglio non sorpassare", ed in ogni caso, poi, è sempre opportuno "resistere alla tentazione" di somministrare antibiotici endopleurici se prima non si pratica una raccolta del liquido per gli esami microbiologici a fresco e/o colturali.

Le **tetraciclina** sicuramente non devono essere usate a scopo antibiotico endopleurico perché è nota la loro capacità sinfisante, che viene sfruttata proprio al fine di ottenere la pleurodesi nei versamenti cronici recidivanti di origine neoplastica o nei PNX recidivanti (tra l'altro da qualche tempo la tetraciclina iniettiva (Reverin), utile a questo scopo, è stata tolta dal commercio in Italia anche se era tanto efficace da essere rimpianta da tutti). Attualmente essa può essere reperita in Svizzera, ma in Italia, al suo posto, può essere utilizzato un **macrolide** (eritromicina o claritromicina) secondo l'esperienza di vari autori, al dosaggio di 500 mg. (51).

Spesso la instillazione di questi farmaci determina intenso dolore toracico per cui è indispensabile praticare un analgesico prima dell'instillazione. La premedicazione viene effettuata con un analgesico tranquillante (es. meperidina 75 mg. oppure pentazocina) e con un vagolitico e un tranquillante privo di effetti depressivi sul centro del respiro (es. pentobarbital 100 mg); essa deve essere praticata 30-60 minuti prima della instillazione del farmaco endopleurico.

Nel pneumotorace, ove le pleure sono pressocchè normali, è necessaria una

neuroleptoanalgesia, mentre nelle neoplasie ove di solito le pleure sono notevolmente ispessite, il dolore può essere controllato con analgesici minori (52).

È giusto però ricordare che, ai fini di una pleurodesi, il **talco** ha mostrato sicura efficacia e nessuna sequela tardiva. Inoltre, attualmente, la sua instillazione può essere effettuata anche senza videotorascopio perché può essere veicolato all'interno del cavo pleurico in soluzione acquosa ("Slurry") attraverso il semplice drenaggio, con buona efficacia (52, 53, 72).

È ovvio però che l'efficacia della pleurodesi può avere buone possibilità di riuscita solo se la tecnica di instillazione viene praticata correttamente. I fallimenti terapeutici derivano generalmente da un inadeguato drenaggio, da una incompleta riexpansione del polmone, da una inadeguata mobilitazione del paziente, da una insufficiente quantità del farmaco iniettato, da una precoce rimozione del tubo (25, 26, 52, 54).

La semplice toracentesi non consente di realizzare queste condizioni ottimali per cui la tecnica più corretta richiede l'intubazione toracica (52, 54). Il **drenaggio** viene lasciato per un tempo variabile da pochi minuti a 48 ore fino ad assicurarsi, radiologicamente, che il cavo pleurico sia stato drenato e che il polmone si espanda completamente. A questo punto si inietta il farmaco attraverso il tubo di drenaggio che viene poi clampato in due punti.

Il paziente deve essere mobilizzato facendolo decubare nelle 6 diverse posizioni (laterale dx, laterale sx, su-

pina, prona, in piedi e in Trendelenburg), per 5-10 minuti in ogni decubito (facendo compiere un giro completo di 360 gradi) onde permettere che il farmaco o la sostanza venga a contatto con tutta la superficie pleurica.

Si ricollega poi il tubo di drenaggio con l'aspiratore e si invita il paziente a tossire e ad effettuare una manovra di Valsalva, affinché venga eliminata completamente l'aria eventualmente penetrata a causa del pneumotorace che può accompagnare la toracentesi. Si clamp, di nuovo, il tubo in due punti e si invita il paziente a cambiare frequentemente posizione nelle due o tre ore successive. Dopo tale periodo di tempo il tubo viene ricollegato all'aspiratore e regolato a -26 cm di acqua, realizzando in tal modo la completa evacuazione del cavo pleurico; in alcuni casi si devono utilizzare pressioni aspirative anche più alte (30-40 cm H₂O).

Successivamente si riduce la forza di aspirazione ed il drenaggio viene tolto dopo 48-96 ore quando il radiogramma evidenzia, oltre all'assenza di versamento, anche la totale riespansione del polmone.

Molti utilizzano il procedimento di rimuovere il drenaggio quando fuoriescono meno di 100 ml di liquido nelle 24 ore.

L'alta percentuale di risposte positive, la scarsità degli effetti collaterali ed il basso costo fanno del talco, dei macrolidi e della tetraciclina (introvabile in commercio in Italia) i farmaci di prima scelta nella tecnica della pleurodesi terapeutica. Gli altri farmaci utilizzati (quinacrina, mostarda azotata, peptichemio, bleomi-

cina, interferone, interleuchine, ecc.) non hanno mostrato valutazioni convincenti nella loro reale efficacia, o almeno risultati superiori tali da farli preferire.

Sarebbe quindi auspicabile la codificazione di una condotta terapeutica comune, utilizzando per ora solo quei farmaci che si sono dimostrati più efficaci e maneggevoli, lasciando a centri specialistici sperimentali il compito di saggiare l'efficacia di nuovi farmaci in protocolli scientifici controllati.

Nei pazienti, però, con mesotelioma allo stadio iniziale (stadio Ia e Ib secondo l'IMIG) (73, 74) vengono impiegati trattamenti endopleurici con immunoterapia (**γ-interferon o IL2**) e chemioterapia (**cisplatino**). Considerata la necessità di somministrazioni ripetute si ricorre ad un sistema Port-a-Cath costituito da un piccolo serbatoio metallico, posizionato in una tasca sottocutanea della parete toracica anteriore, e fornito di un sottile catetere endopleurico. I risultati migliori con l'immunoterapia si ottengono nello stadio Ia che si caratterizza (rispetto allo stadio Ib) per l'interessamento della sola pleura parietale senza coinvolgimento della pleura viscerale. Nei pazienti responders la risposta è completa (biopsia negativa prima del trattamento e negativa dopo) in un'alta percentuale dei casi (41-52,9%), con una sopravvivenza media quasi doppia rispetto ai trattati con terapia convenzionale (75).

La streptochinasi viene utilizzata per favorire lo scioglimento e lo svuotamento delle raccolte saccate: si utilizza diluendo 250.000 u.i. in 100 ml di soluzione fisiologica e inoculando-

le in loco attraverso il tubo di drenaggio (27, 28). Dopo aver tenuto clampato il tubo per 4 ore si ripristina la pervietà e l'aspirazione del cavo, ripetendo quotidianamente la manovra per 10-14 giorni (29). Questa metodica ha una sua attendibile razionalità ma ugualmente ha bisogno di ulteriori conferme adottando le metodologie scientifiche. Infatti, i volumi della diluizione, il tempo di intervallo fra le somministrazioni e la durata del trattamento variano a secondo degli Autori (30).

Inoltre sembra che, a fronte di un aumento della fluidità del liquido e della migliore espansione polmonare, non si hanno significativi miglioramenti dei risultati clinici (mortalità, morbilità, necessità di intervento chirurgico) (55).

Altri autori hanno documentato che il trattamento con la toracosopia video-assistita ha una maggiore efficacia con più brevi periodi di ricovero e con costi più bassi rispetto alla streptochinasi endopleurica (56, 57).

P) ESTRAZIONE DELL'AGO

Non sempre è facile capire quando si deve interrompere l'aspirazione.

Oltre al criterio della quantità massima di liquido prelevato (paragrafo M) possono essere utili alcuni indici tecnici e semeiologici.

All'inizio dello svuotamento la colonna di liquido nel tubo di drenaggio è continua e il materiale scende senza interruzioni a causa della pressione positiva intrapleurica; quando tale colonna comincia ad avere dei movimenti di "vai e vieni", sincroni con

gli atti del respiro, vuol dire che si è ricreata la negatività pleurica e che il liquido nel cavo non è più abbondante, per cui bisogna essere più cauti nella prosecuzione.

Un elemento clinico molto importante per valutare la quantità residua e la discesa del livello del liquido è la classica percussione toracica anche se la presenza dei guanti complica l'ascolto, cosa che può essere superata facendo effettuare la percussione da un collaboratore, senza guanti e in sede lontana dalla zona cutanea sterilizzata. Ovviamente l'ausilio dell'ecografia in corso di toracentesi può semplificare le decisioni (v. oltre).

Quando compare la tosse stizzosa, oppure la dispnea, è opportuno considerare finita la procedura (5) (Paragrafi A/d, L/5, N)

Infatti, se il polmone, tornando a parete, viene toccato dall'ago, il paziente, non avverte dolore e non può segnalare il pericolo, ma si può avere una stimolazione riflessa con insorgenza di tosse stizzosa, che aumenta il rischio di lacerazione. Questo fatto ci deve far meditare sulla inutilità e pericolosità delle nostre insistenze nel voler far fuoriuscire altri 50-100 cc di liquido e pertanto non conviene attardarsi in manovre pericolose quando non ne fuoriesce più con facilità.

Nell'estrarre l'ago è indispensabile ricordare che lo stantuffo della siringa deve essere tenuto in posizione di riposo e non in aspirazione.

È questo un piccolo ma cruciale accorgimento in tutte le procedure di puntura transcutanea (biopsie, agoaspirati, paracentesi, toracentesi, ago-

mielobiopsie, etc.) anche se è istintivo tirare fuori l'ago tenendo lo stantuffo in aspirazione.

Lo stantuffo tenuto in posizione di riposo evita che il materiale in questione venga risucchiato durante la manovra di fuoriuscita dell'ago e così impedisce l'inquinamento del tragitto, la fistolizzazione o la metastatizzazione della cute e della parete toracica.

Per ridurre, durante le manovre di estrazione, il rischio di penetrazione dell'ago, è buona norma che ago e pinza limitante vengano tolti insieme. Inoltre per evitare la permanenza del tramite del tragitto dell'ago (con rischio di fistolizzazione) è utile massaggiare ripetutamente la sede di infissione dell'ago muovendo e facendo scorrere i piani cutanei uno sull'altro (Paragrafo I/a-b).

Q) PROCEDURE FINALI

Ovviamente sono cose banali, ma penso sia sempre utile ricordarle ai giovani.

Dopo l'estrazione dell'ago si opera una disinfezione della cute ed una normale copertura-medicazione del foro di iniezione. L'ago non deve essere lasciato nella bacinella reniforme senza assicurarsi che venga ricoperto con il cappuccio e, solo dopo, deve essere buttato nel contenitore dei rifiuti speciali. Meglio, però, nell'interesse degli operatori e del personale addetto allo smaltimento dei rifiuti, se l'ago, **senza essere reincappucciato**, venisse buttato nei contenitori appositi di plastica o di altro materiale resistente al passaggio degli aghi stessi. È noto, infatti, che

il rischio infettivo maggiore corso dagli operatori avvenga proprio, nonostante i guanti, durante la manovra di incappucciamento degli aghi (17) oppure durante lo smaltimento dei rifiuti se qualche irresponsabile non ha provveduto a coprire l'ago.

Dopo la rimozione dei guanti, le mani devono subito essere accuratamente lavate con abbondante acqua e sapone.

In caso di contatto accidentale con sangue o altri liquidi biologici, al lavaggio deve seguire disinfezione con un cloroderivato (euclorina o amuchina).

In caso di puntura accidentale bisogna favorire il sanguinamento della lesione e disinfettare con una soluzione a base di cloro-derivati; inoltre prendere contatti con la Direzione sanitaria per gli opportuni controlli ematici protocollari previsti in questi casi.

Dopo la toracentesi abbiamo l'abitudine, in molti casi, per motivi di studio, di fotografare la busta del liquido raccolto e questo fatto si è rivelato anche praticamente molto utile in alcune occasioni (Fig. 1-2).

Infine bisogna trascrivere in cartella la procedura eseguita con l'indicazione della quantità di liquido raccolta, del colore, dell'eventuale odore e della torbidità, nonché richiedere gli esami da eseguire sul liquido secondo un iter diagnostico differenziale.

Non è peregrino ricordare che i campioni di liquido devono essere raccolti con particolari accorgimenti a seconda dell'esame richiesto: (Fig. 3; Tab. 1.)

Tutto ciò è competenza del personale infermieristico, ma è nostro dovere



Figura 1 - Fistola pancreatico-pleurica



Figura 2 - Empiema pleurico

vigilare per evitare che l'utilità della puntura del torace venga vanificata da campioni biologici inviati in laboratorio con procedure errate.

È nostro dovere trasmettere le conoscenze al personale ed allentare la vigilanza solo quando siamo sicuri della meticolosità di tutti i nostri collaboratori, la cui bravura dipende anche dal nostro impegno

R) ESAMI DA RICHIEDERE

Una volta ottenuto il liquido pleurico con una procedura inevitabilmente mini-invasiva, che comporta sempre un minimo rischio traumatico, è auspicabile sfruttare al massimo le potenzialità diagnostiche che esso ci offre.

Nello stesso tempo, ovviamente, non è razionale ed economico, praticare a tappeto tutte le indagini possibili senza un preciso sospetto diagnostico. È importante, quindi, di volta in volta ragionare sul singolo caso clinico, raccogliendo le idee su tutte le informazioni clinico-anamnestiche, radiologiche e laboratoristiche, al momento già in nostro possesso, e richiedere solo gli esami veramente necessari.

Non è mai superfluo sottolineare quanti vantaggi si ottengano da un buon rapporto di collaborazione con i colleghi del laboratorio; è vero che in reparto non c'è mai tempo per tutto, ma è sempre utile telefonare e coinvolgerli nelle problematiche diagnostiche, cosicché il liquido pervenuto in laboratorio finisca di essere "uno dei tanti campioni da analizzare" e cominci a diventare "il materiale del caso clinico tal dei tali (età, sesso, patologia, ecc.) da risolvere insieme".

In genere la procedura standard che adottiamo è la seguente:



Figura 3

se il quadro clinico generale e le caratteristiche macroscopiche del liquido (inodore, giallo citrino o paglierino, non torbido) ci fanno propendere per un trasudato, allora preferiamo avere un "approccio laboratoristico a due tempi" (31): prima facciamo misurare solo le proteine totali e la lattico deidrogenasi (LDH) e se queste confermano il carattere di trasudato sospendiamo le altre indagini.

Se, invece, i valori risultanti indirizzano per un essudato (Criteri di Light) (32) (Tab. 2), procediamo con gli esami standard (Tab. 3), che riteniamo di grande ausilio nella "flow-chart" diagnostica.

- LIQUIDO PLEURICO NORMALE
Normalmente il liquido pleurico contiene 900-950 parti di acqua, 7-10 gr di sali minerali e 50-60 gr di sostanze organiche, per la maggior par-

te proteine. Tali costituenti sono nella maggior parte di derivazione ematica e si trovano in concentrazione analoga a quella del sangue; eventuali differenze, in condizioni patologiche, sono legate alle modificate capacità di riassorbimento della pleura, alla attività biochimica degli elementi cellulari ed alla liberazione di elementi costitutivi delle cellule in degenerazione o in disfacimento.

Tabella 1 - Esami e provette.

- Esame chimico fisico (provetta semplice asciutta)
- Conta cellulare (provetta per emocromo con EDTA)
- Es. citologico (in provetta normale se l'esame viene eseguito subito, in provetta con alcool al 50% se l'esame viene posticipato)
- Es. batteriologico (provetta sterile)
- pH (siringa con eparina)

Tabella 2 - Criteri di Light: caratteri di un essudato.

- 1) Rapporto fra proteine del liquido pleurico e proteine del siero superiore a 0,5
- 2) Livello pleurico dell'enzima LDH superiore a 200 unità/litro (metodo Wroblewski v.n. 0-300 u/l)
- 3) Rapporto fra livelli pleurici e sierici di LDH superiore a 0,6

Tabella 3 - Esami di routine.

Chimico fisico:

| | |
|-------------|-------------------------------------|
| 1° tempo | - Aspetto, colore, odore, viscosità |
| | - Proteine totali |
| | - LDH |
| 2° tempo | - Glucosio |
| | - Amilasi |
| | - (pH) |
| | - (Colesterolo) |

Conta e formula leucocitaria

Ematocrito (se il liquido è ematico)

Batteriologicalo (in caso di infezione ed in base ai sospetti)

- a fresco - colorazione di Gram
- alcool-acido resistenza
- colturale per aerobi, anaerobi e/o miceti
- colturale per B.K.
- ricerche particolari (*Mycoplasma*, *Chlamydiae*, ecc.)

Citologico

Rx Torace (controllo dopo toracentesi)

Le caratteristiche complete del liquido pleurico normale sono indicate nella Tab 4.

Per l'analisi delle componenti chimiche il liquido può essere esaminato subito dopo il prelievo, oppure anche dopo mesi. Infatti, è stato visto che i campioni, se centrifugati immediatamente per 15 minuti a 3000 r.p.m. e conservati a -20°C, non presentano alcuna modificazione delle concentrazioni delle sostanze chimiche (58).

-INDAGINI FONDAMENTALI

Facciamo, a questo punto, un brevissimo accenno alle **indagini utili**, rinviano a pubblicazioni più complete (4, 35, 47) per la disamina di tutte le altre problematiche della diagnostica differenziale.

Il peso specifico e la prova di Rival-

ta sono risultati, spesso, poco attendibili per differenziare gli essudati dai trasudati ed hanno dimostrato di avere scarso valore assoluto, per cui possono anche essere abbandonati (59).

Se il liquido è purulento sono necessari solo l'esame microscopico e quello colturale; è opportuno, però, far centrifugare il liquido e, se il supernatante è chiaro, si può già escludere il chilotorace e lo pseudo-chilotorace (v. oltre).

La presenza anche di uno solo dei criteri descritti da Light (Tab. 2) è prova che il liquido è un essudato; è ovvio che la contemporanea presenza di tutte e tre le condizioni assume valore ancora più probativo. Per maggiore chiarezza, è comunque opportuno ricordare qualche particolare meno noto, ma esposto in letteratura,

Tabella 4 - Caratteristiche del liquido pleurico normale.

| | |
|---------------------------|--------------------------------|
| Odore | Inodore |
| Colore | Giallo citrino o paglierino |
| Torbidità | Assente |
| Volume | (5-15 ml) 0,1-0,2 ml/kg |
| Quantità riassorbita 24/h | 2,5-7,5 litri |
| Cellule mm ³ | 1000-5000 |
| - mesoteliali | 3-70% |
| - monociti | 30-70% |
| - linfociti | 2-30% |
| - granulociti | 10% |
| Proteine | 1-2 gr/100 ml |
| - albumina | 50-70% |
| - fibrinogeno | <al valore plasmatico |
| Glucosio/azoto | simile al valore plasmatico |
| Elettroliti | simile al valore plasmatico |
| LDH | <50% del valore plasmatico |
| Amilasi | Inferiore al valore plasmatico |
| Fosfatasi | Inferiore al valore plasmatico |
| Colesterolo | <50% del valore plasmatico |
| pH | 7,64 |
| Ematocrito | <1% |

che mette in discussione l'assolutezza di questi principi (Tab. 5).

Innanzitutto è utile sapere che la concentrazione proteica di un liquido pleurico tende ad aumentare durante la fase di riassorbimento per cui un trasudato in fase di risoluzione può avere una concentrazione proteica elevata e, quindi, simulare un essudato (60).

La spiegazione sembra legata al fatto che la rimozione linfatica delle proteine si verifica in ritardo rispetto al riassorbimento dell'acqua, risultandone una concentrazione maggiore.

La concentrazione totale delle proteine dipende principalmente, infatti,

Tabella 5 - Appunti ai criteri di Light.

- La concentrazione del liquido pleurico tende ad aumentare durante la fase di riassorbimento di un trasudato
- Le caratteristiche di un liquido possono mutare dopo toracentesi

dalla permeabilità del mesotelio e dal drenaggio linfatico.

Normalmente la **concentrazione proteica normale** è di 1,77 gr/100 ml, come rilevato da aspirazioni di liquido pleurico effettuate su soldati

sani (61) (considerata la lingua tedesca e l'anno di pubblicazione di questo riferimento bibliografico, è facile intuire quanto fossero "volontari").

Negli essudati **le proteine totali** sono superiori ai 2,5-3 gr/100 ml, ma Light, nei suoi criteri, preferisce utilizzare il rapporto con le proteine del siero (e non il valore assoluto) per evitare le possibili confusioni nei casi di ipoproteinemie sieriche (cirrotici, nefrosici, cachettici, ecc.) od anche nelle iperproteinemie sieriche (plasmocitoma, gammopatie, ecc.).

- **L'albumina** è la frazione maggiormente rappresentata per la sua maggiore diffusibilità dovuta al basso peso molecolare. L'analisi elettroforetica ha dimostrato che sono presenti tutte e tre le classi di **immunoglobuline** (IgG, IgA, IgM) ma senza alcun valore diagnostico differenziale (58, 62). La loro distribuzione, inversamente proporzionale al loro peso molecolare, suggerisce un meccanismo formativo di diffusione (67), in contrasto con l'ipotesi di una sintesi reattiva locale.

Il fibrinogeno, la fibrina ed i relativi prodotti di degradazione sono in concentrazioni variabili, ma, in genere, molto al di sotto dei livelli ematici con un valore clinico scarso (58, 59).

Gli altri due criteri di Light fanno riferimento ai **valori delle LDH**, i cui aumentati livelli sarebbero principalmente in rapporto con la stimolazione di piccoli linfociti e di cellule macrofagiche o neoplastiche, notoriamente ricche di questo enzima (63-66).

È anche interessante sapere che le caratteristiche di un liquido pleurico

possono modificarsi dopo una toracentesi traumatica con formazione di un piccolo pneumotorace (Tab. 5). Il liquido, che in base ai dati clinici ed ai criteri di Light applicati al primo prelievo è un trasudato, dopo la toracentesi può acquisire le caratteristiche di un essudato in virtù dell'aumento dell'LDH (64).

La fuoriuscita dei globuli rossi e la loro successiva emolisi può rendere ragione di tale aumento; infatti, è stato dimostrato che anche un'emolisi di lieve entità altera i livelli di LDH (65).

La presenza di emazie emolizzate nel siero, in misura dello 0,1/100ml determina l'aumento del valore dell'LDH di circa 35-40 U, per cui il misurare l'LDH in un **liquido pleurico ematico** non può considerarsi dirimente nella differenziazione di un essudato da un trasudato.

Si può ricordare però che l'LDH dei globuli rossi è prevalentemente LDH-1, mentre quello degli essudati è in misura preponderante LDH-5, per cui potrebbe risultare utile il dosaggio degli isoenzimi. (66)

Anche la presenza e la natura delle **cellule** nel sedimento può essere importante per distinguere un essudato da un trasudato: si osserva, infatti, un numero scarso di cellule nei trasudati, mentre negli essudati si repertano, in numero cospicuo, cellule della serie bianca e rossa (67, 68).

In particolare, i trasudati presentano generalmente meno di 1000 leucociti/mm³, per cui un valore superiore indica chiaramente che il liquido è un essudato. Anche il **colesterolo** è un parametro utile per distinguere i trasudati dagli essudati e potrebbe esse-

Tabella 6 - Vecchi e nuovi criteri.

| | Trasudato | Essudato |
|---|-----------|----------|
| Peso specifico | <1016 | >1016 |
| Prova di Rivalta | Negativa | Positiva |
| Proteine (gr/dl) | <2,5-3 | >2,5-3 |
| Proteine liquido/Proteine siero | <0,5 | >0,5 |
| LDH (u/l) | <200 | >200 |
| LDH versamento/LDH siero | <0,6 | >0,6 |
| Conta leucociti/mm ³ | <1000 | >1000 |
| Isoenzimi dell'LDH (nei versamenti ematici) | LDH-1 | LDH-5 |
| Colesterolo mg/100 ml | <55/60 | >55-60 |

re incluso nella routine di laboratorio ad integrazione dei criteri di Light: valori superiori ai 55-60 mg/100 ml sono altamente specifici per un essudato(44-45)(Tab. 6).

- PH DEL LIQUIDO PLEURICO

Il pH di quella piccola quantità di liquido pleurico (5-15 ml), presente in un soggetto normale, è alcalino e si aggira intorno a 7,64 (61) ed un valore simile (pH 7,66) è stato dimostrato nel ratto normale (69).

Quando si sviluppa un liquido pleurico patologico, il suo pH in linea generale si avvicina a quello del sangue e nella maggior parte dei versamenti è compreso tra 7,30 e 7,45 ma in molte patologie il suo valore se ne può discostare, dimostrando che esso può essere indipendente dal pH ematico (33). In particolare le variazioni del pH pleurico rispetto al pH ematico sono nel senso di una maggiore acidità e si parla di acidosi del liquido pleurico se il pH è minore di 7,30. La patogenesi di queste acidosi non

Tabella 7 - Possibili cause di acidosi del liquido pleurico (pH <7,30).

- 1) Produzione di acidi dalla membrana pleurica o dal liquido pleurico (prodotti terminali del metabolismo cellulare del glucosio, CO₂ e acido lattico)
- 2) Inadeguata capacità tampone del liquido pleurico
- 3) Blocco alla fuoriuscita ed all'allontanamento degli idrogenioni
- 4) Reflusso di acidi gastrici in caso di rottura esofagea

ha trovato ancora una ben definita spiegazione, ma dovrebbe essere in tutti i casi riconducibile a quattro possibilità (Tab.7).

Il valore di pH di 7,30 può essere assunto come linea di demarcazione per indirizzare nella ricerca della

eziologia (33). Innanzitutto nessun liquido pleurico di origine trasudativa ha un pH inferiore a 7,30, e questo dato è costante, tranne in un caso segnalato dal gruppo di Sahn (34) che ha trovato un paziente con un versamento pleurico avente le caratteristiche di un trasudato ma con un pH inferiore a 7,30; si trattava alla diagnosi di una ostruzione bilaterale delle vie urinarie con formazione di un urino-torace.

Un valore inferiore a 7,30 restringe il ventaglio diagnostico ad otto malattie solamente (Tab. 8).

Se il pH è ulteriormente basso (al di sotto di 7,0), le possibilità diagnostiche si restringono a quattro solamente: empiema, connettiviti, rottura esofagea e fistola pancreatico pleurica (Tab. 9).

Infatti i valori più bassi di pH (anche al di sotto di 6,60) si trovano nelle rotture esofagee e, analogamente, l'empima presenta, nei 2/3 dei casi, valori molto bassi, al di sotto di 7,0. In ogni caso l'empima presenta sempre valori inferiori a 7,30 per cui si può affermare che un pH a valori superiori può fare escludere questa patologia.

Questa indagine è molto utile proprio per distinguere i versamenti parapneumonici non complicati, che risolvono con la sola terapia antibiotica, dai versamenti parapneumonici complicati (pH<7,20), che richiedono invece l'impiego del tubo di drenaggio toracico; e questo per il momento è una delle maggiori applicazioni pratiche del rilievo del pH nei liquidi pleurici. Infatti il drenaggio e la terapia antibiotica possono essere istituiti immediatamente, prima an-

cora di avere i risultati delle indagini colturali che richiederanno minimo 24-48 ore, mentre la determinazione del pH è praticamente immediata.

L'utilità di tale indagine discriminante è ancora maggiore soprattutto negli empiemi a liquido chiaro che possono trarre in inganno all'osservazione diretta del liquido (33, 70); altri dati che possono dare una indicazione precoce al tubo di drenaggio nell'empima pleurico sono indicati nella tabella 10 (71).

Nelle neoplasie il pH può essere sia superiore che inferiore a 7,30 per cui non ha alcun valore dirimente in senso neoplastico; in genere nelle casistiche riferite ai versamenti pleurici

Tabella 8 - pH pleurico <7,30.

| Essudati | Trasudati |
|---------------------|----------------|
| 1) Empiema | 8) Urinotorace |
| 2) Neoplasie | |
| 3) Connettiviti | |
| 4) TBC | |
| 5) Emotorace | |
| 6) Rottura esofagea | |
| 7) Pancreatopatie | |

Tabella 9 - pH pleurico < a 7,00.

| |
|---------------------------------|
| 1) Empiema |
| 2) Connettivi |
| 3) Rottura esofagea |
| 4) Fistola pancreatico-pleurica |

Tabella 10 - Indicazioni precoci al tubo di drenaggio nei versamenti parapneumonici.

- Ovviamente la presenza di pus evidente
- pH pleurico < a 7,20
- Reperto di microrganismi alla colorazione di GRAM
- Glicometria <50 mg/100 ml (dopo aver escluso l'artrite reumatoide)

neoplastici è stato riportato un pH inferiore a 7,3 nel 30% circa dei pazienti, ma nessuno presentava un pH inferiore a 7.

In questi pazienti è ugualmente utile la rilevazione del pH per avere un orientamento prognostico in quanto i dati della letteratura confermano che il decorso clinico dei pazienti con basso pH è caratterizzato da un rapido peggioramento e da una morte precoce (Fig. 4) (41).

In questi pazienti è stata constatata una scarsa risposta alla instillazione di agenti sclerosanti, per cui è quasi sempre fallimentare il tentativo di una pleurodesi chimica nel controllo di un versamento neoplastico recidivante a basso pH (26, 33, 71).

Infatti il valore del pH non è influenzato dalla quantità di liquido presente nel cavo pleurico ma dalla estensione della superficie pleurica interessata dal processo. Il pH basso depone per una invasione estesa della sierosa riscontrabile nei pazienti in fase più avanzata, con una breve

sopravvivenza e quindi a prognosi peggiore. L'abbassamento del pH sarebbe determinato, in questi pazienti, dall'accumulo nello spazio pleurico dei prodotti terminali del metabolismo cellulare del glucosio, in ultima analisi CO₂ e acido lattico. Normalmente questi prodotti vengono continuamente smaltiti, ma se lo spazio pleurico è invaso dal tessuto neoplastico e da quello fibroso reattivo, come accade nelle fasi avanzate della metastatizzazione, tale funzione non viene più svolta con regolarità ed aumenta, di conseguenza, la concentrazione di acidi nel cavo pleurico.

In conclusione la misura del pH può orientare la diagnosi eziologica in base a questi presupposti:

- un pH superiore a 7,30 non aiuta molto in quanto può essere compatibile con qualsiasi eziologia compresa quella neoplastica e fatta eccezione solo per l'empima che ha sempre valori più bassi;
- un pH compreso tra 7,30 e 7,0 restringe il campo delle ipotesi a otto possibilità tra cui anche le neoplasie (Tab. 8);
- un pH al di sotto di 7,0 restringe ulteriormente le possibilità a quattro solamente (Tab. 9) e fa escludere l'ipotesi neoplastica, anche se in letteratura esistono rare segnalazioni di neoplasie con pH lievemente inferiore a 7,0, né si può ignorare totalmente la eventualità di un empima associato alla neoplasia.

Dai dati esposti è facile dedurre che la sola rilevazione del pH non ha alcun valore etiologico assoluto, mentre è un buon indice orientativo intorno al quale far ruotare le restanti

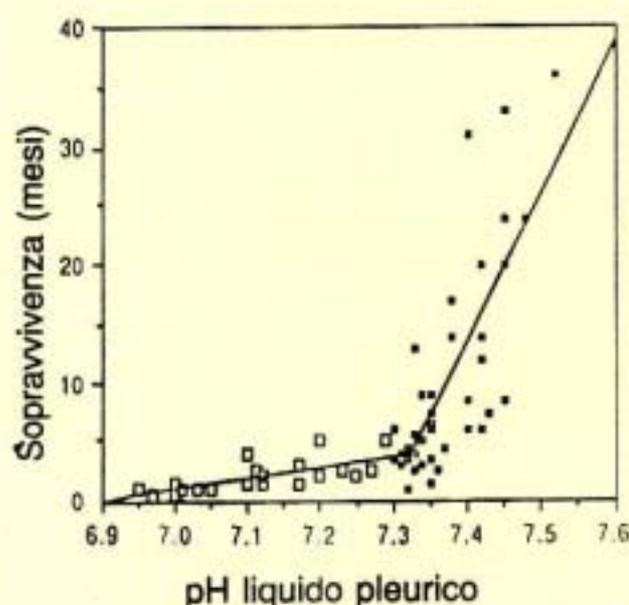


Figura 4 - (Bibl. 41)

informazioni provenienti dalla clinica, dal laboratorio e dalla radiologia ai fini della diagnosi e della terapia (Tab 11).

Anche se noi pratichiamo la misura del pH routinariamente (approfittan-

do della presenza dell'emogasanalizzatore in reparto), non riteniamo che debba essere considerato un esame di routine. In ogni caso la possibilità di avere un riscontro immediato ci può indirizzare nelle decisioni terapeutiche (specie nell'empima, per posizionare o meno un drenaggio toracico continuo) e tra l'altro risulta utile ai fini prognostici (41).

Tabella 11 - Applicazioni pratiche del pH pleurico.

- Nessun liquido pleurico trasudatizio ha un pH inferiore a 7,30
Erezione: *Urinothorax* (Shan, *A.J.M.*, 85, 448-449, 1988)
- Un pH superiore a 7,30 può far escludere l'empima
- pH inferiore a 7,20: indicazione al drenaggio
- La pleurodesi chimica è fallimentare se il pH è inferiore a 7,30
- Valore prognostico

Bibliografia

4. Light Richard W.: *Pleural diseases*, III Ediz., Williams Wilkins Ed., Baltimore, U.S.A., 1995
5. Ross David S.: *La toracentesi*. In Roberts J.R., Hedges J.R.: *Medicina d'urgenza e pronto soccorso. Procedure, tecniche, manovre*. Ed. Ital., UTET Torino, 1995.
17. Ipolito G. et al.: *Lesioni da puntura di ago tra gli operatori sanitari in Italia*. *JAMA ed. It.*, 6 (9), 340-345, 1994.
25. Sgambato F., Ianniello G.P., Di Gregorio R., Ballesta A., Miano P.: *Terapia locale dei versamenti pleurici maligni recidivanti*. *Il Med. Ital.*, 25, 552-562, 1981.
26. Sgambato F., Caporuso C., D'Onofrio A., Piscitelli G.L., Vincenti R.: *La pleurodesi chimica nel trattamento delle pleuriti neoplastiche*. *Impegno ospedaliero, Sez. Scient.*, 1, 75-77, 1992.
27. Ferguson A.D., Prescott R.S., Selkon J.B., Watson D., Swinburn C.R.: *Empyema subcommittee of the research committee of the British Thoracic Society. The clinical course and management of thoracic empyema*. *Q.J. Med.*, 89, 285-289, 1996.
28. Davies R.J.O., Traill Z.C., Gleeson F.V.: *Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection*. *Thorax*, 52, 416-421, 1997.
29. Varkey B.: *Gli essudati pleurici di origine batterica*. *Postgraduate med., Stampa medica It.*, 438, 68-73, 1987.
30. Muers F.M.: *Streptokinase for empyema*. *The Lancet*, 349, 1491-1492, 1997.
31. Peterman T.A., Speicher C.E.: *Evaluating pleural effusion: a two-stage laboratory approach*. *JAMA*, 252, 1051-1053, 1984.

32. Light R.W. et al.: Pleural effusion: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann. Inter. Med.*, 77, 507-514, 1972.
33. Good J.T. Jr., Taryle D.A., Maulitz R.M., Kaplan R.L., Sahn S.A.: The diagnostic value of pleural fluid pH. *Chest*, 78, 55-59, 1980.
34. Miller K.S., Wooten S., Sahn S.A.: Urinothorax: a cause of low pH transudative pleural effusion. *Amer. J. Med.*, 85, 448-449, 1988.
35. Sgambato F.: La pleura nell'equilibrio idro-elettrolitico ed acido-base. Atti XIII Convegno "Incontri al Fatebenefratelli". Il Seminario Equilibrio Acido-base ed Idro-Elettrolitico, 141-165, Benevento 1995.
41. Sahn S.A. and Good J.T.: Pleural fluid pH in malignant effusion. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Ann. Inter. Med.*, 108, 345-349, 1988.
44. Valdes L., Pose A., Suarez J., Gonzales-Juanenatay J.R., Sarandeses A., San José, Esther, Alvarez Dobana J.M., Salgueiro M., Suarez J.R.R.: Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest*, 99, 5, 1097-1102, 1991.
45. Hamm H., Broham U., Bolmer R., Mismahl: Cholesterol in pleural effusion: a diagnostic aid. *Chest*, 92, 296-302, 1987.
47. Sgambato F., Balletta A., Miano P., Napolitano F.: Moderno approccio diagnostico al versamento pleurico. Analisi del liquido. Parte prima e seconda. *Res. Medicæ - Fatebenefratelli* Anno XLVI, 1, 59-63, e 2, 1981.
51. Daddi G., Avenia N., Urbani M.: L'endoscopia nella diagnosi e nella terapia delle malattie della pleura. Atti "Il cavo pleurico". Edizioni "Incontri al Fatebenefratelli", 111-115, e discussione 137-138 Benevento, giugno 1996.
52. Tassi G., Marchetti G.P., Corica G.: La pleurodesi terapeutica. Atti "Il Cavo Pleurico" Edizioni "Incontri al Fatebenefratelli", 129-133 Benevento, giugno 1996.
53. Kennedy L., Rush V.W., Strange C., et al.: Pleurodesis using talk slurry. *Chest* 106, 342-346, 1994.
54. Leoncini B.: Pleurodesi: quando, come e perché. (Editoriale). *Rassegna Pat. App. Respir.* 12, 527-528, 1997.
55. Chin N.K., Lim T.K.: Controlled trial of intrapleural streptokinase in the treatment of pleural empyema and complicated parapneumonic effusions. *Chest*, 111, 275-279, 1997.
56. Wait M.A., Sharma S., Holm J., Nogue A.D.: A randomized trial of empyema *Therapy. Chest*, 111, 1548-51, 1997.
57. Lim T.K., Chin N.K.: Streptokinase for empyema (letter). *The Lancet*, 350, 446, 1997.
58. Vladutiu A.O., et al. Diagnostic value of biochemical analysis of pleural effusions. *Am. J. Clin. Path.* 71 (2), 210-214, 1979.
59. Introzzi: Malattie apparato respiratorio. II Ediz., I ristampa, 13333-13336, 1976.
60. Pillay V.: Total protein in serous fluids in cardiac failure. *South Afr. Med. J.* 39, 142, 1965.
61. Yamada S.: Über Die seröse flüssigkeit in der pleuramonale der gesunden menschen. *Z. Gesamte Exp. Med.* 90, 342, 1933.
62. Beabek E.: Low density lipoproteins and immunoglobulins in uman pleural effusions. *Clin. Chim. Acta* 76, 363-364, 1977.
63. Weick J.K. et al. Pleural effusion in lymphoma. *Cancer*, 31, 848, 1973.
64. Israel R.H.: Erroneus classification of a pleural effusion: the role of a traumatic thoracentesis. *Respiration*, 36, 48-49, 1978.
65. Laessig R.H. et al.: The effects of 0,1 and 1,0 per cent erythrocytes and haemolysis on serum chemistry values. *Am. J. Clin. Path.* 66,639-644, 1976.
66. Light R.W., Ball W.C.: Lactate Dehydrogenase isoenzymes in pleural effusions. *Am. Rev. Resp. Dis.* 108, 660-664, 1973.
67. Hirsch A. et al.: Pleural effusion: Laboratory tests in 300 cases. *Thorax*, 34, 106-112, 1979.
68. Dines D.E. et al.: The value of cells in the pleural fluid in the differential diagnosis. *Mayo Clin. Proc.* 50, 571-72, 1975.
69. Sahn S.A., Good J.T. Jr., Wilcox M.I., Potts D.E.: Characteristics of normal rabbit pleural fluid: physiologic and biochemical implications. *Lung*, 156, 63-69, 1979.
70. Chretien J.: Technique biologiques applicables a l'etude des epandements pleurax. *Med. Et Hyg.* 46, 1156-1161, 1988.
71. Light R.W.: Management of parapneumonic effusion. *Chest*, 70, 325-326, 1976.
72. Zimmer P.W., Hill M., Casey K.,Harvey E., Law D.E.: Prospective randomized trial of talc slurry versus bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest*, 112, 430-34, 1997.
73. Rusch V.W.: A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest*, 108, 1122-1128, 1995.
74. Patz E.F., Rusch V.W., Heelan R.: The proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma: application to imaging. *A.J.R.*, 166, 323-327, 1996.
75. Boutin C.: Immunoterapia e chemioterapia endopleurica. Atti IX corso di toracoscopia, ediz. Momento Medico, 20-24, Esine (Bs), 1996.

La bibliografia completa verrà riportata nell'ultima parte.