



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

**Evoluzione clinica, prognosi ed approccio terapeutico
delle pleuriti infettive e dell'empiema pleurico:
studio osservazionale multicentrico**

Relatore: Chiar.mo

Martina Bonifazi

Tesi di Laurea di:

Margherita Casagrande

Correlatore: Chiar.mo

Federico Mei

A.A. 2022/2023

INDICE

1. INTRODUZIONE

1.1.1 Definizione.....	pag.3
1.1.2 Epidemiologia.....	pag.3
1.1.3 Anatomia e fisiologia.....	pag.3
1.1.4 Patogenesi delle infezioni pleuriche.....	pag.4
1.1.5 Microbiologia delle infezioni pleuriche.....	pag.6
1.2 Diagnosi.....	pag.7
1.2.1 Presentazione clinica.....	pag.7
1.2.2 Radiografia del torace.....	pag.8
1.2.3 Ecografia del torace.....	pag.9
1.2.4 TC del torace.....	pag.10
1.2.5 RM del torace.....	pag.11
1.2.6 Toracentesi.....	pag.12
1.2.7 Toracosopia medica.....	pag.13
1.2.8 Biopsia pleurica percutanea.....	pag.15
1.3 Terapia delle pleuriti infettive.....	pag.16
1.3.1 Misure generali.....	pag.16
1.3.2 Terapia antibiotica.....	pag.17
1.3.3 Drenaggio pleurico.....	pag.18
1.3.4 Terapia enzimatica intrapleurica.....	pag.19
1.3.5 Toracosopia medica.....	pag.21
1.3.6 Chirurgia.....	pag.21
1.4 Prognosi.....	pag.23
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	pag.24
3. MATERIALI E METODI.....	pag.25
3.1 Disegno dello studio.....	pag.25
3.2 Selezione dei pazienti.....	pag.25
3.3 Procedure.....	pag.26
3.4 Analisi statistica.....	pag.26
4. RISULTATI.....	pag.27
4.1 Caratteristiche del campione.....	pag.27
4.2 Valutazione degli outcomes.....	pag.29
5. DISCUSSIONE.....	pag.31
6. CONCLUSIONI.....	pag.31
BIBLIOGRAFIA.....	pag.32

1. INTRODUZIONE

1.1.1 Definizione

La pleurite è un processo infiammatorio a carico della pleura, di cui la forma infettiva è sostenuta da uno o più agenti microbiologici. Questa definizione comprende uno spettro ampio ed eterogeneo di entità patologiche: dalla essudazione pleurica acuta, a una fase fibrinopurulenta con formazione di empiema fino ad una organizzazione cronica. [1]

1.1.2 Epidemiologia

La pleurite infettiva è una problematica frequente: viene stimata un'incidenza fino a 80.000 casi con annessa elevata mortalità, sommando quelli riscontrati nel Regno Unito e negli Stati Uniti d'America. Nell'UK è stata stimata una mortalità pari al 20% degli affetti, e ad elevato rischio di insorgenza di morbidità, è stato infatti registrato che quasi il 20% dei pazienti affetti necessitasse di un approccio chirurgico entro i 12 mesi successivi.

Inoltre, negli ultimi anni si è riscontrato un aumento dell'incidenza, causato soprattutto dal progressivo aumento della sopravvivenza e quindi dalla presenza di soggetti anziani che, data la loro fragilità e presenza di frequenti comorbidità, risultano i più suscettibili.

Il riconoscimento e il trattamento precoce sembrano però cruciali nel ridurre non solo la mortalità e morbidità, ma anche i costi sanitari derivanti. [1] [2]

1.1.3 Anatomia e fisiologia della pleura

La pleura è una membrana sierio-elastica organizzata in due foglietti: la porzione più interna, che riveste la superficie del polmone è detta *viscerale* e, a livello dell'ilo polmonare si riflette su sé stessa per rivestire la superficie interna della parete toracica, del diaframma e del mediastino formando la porzione più esterna, detta *parietale*. In questo modo viene delimitato uno spazio chiuso detto *cavità pleurica* al cui interno, in condizioni fisiologiche, è presente un sottilissimo film liquido, approssimativamente di quantità di 0.3 mL/Kg e spessore di 10 µm, che permette di ridurre l'attrito nello scorrimento tra i due foglietti durante i movimenti respiratori.

Nel dettaglio, la membrana pleurica è formata da uno strato di cellule mesoteliali che poggiano su uno strato sotto mesoteliale composto da tessuto connettivo lasso a sua volta costituito da fibre elastiche, fibre collagene, vasi linfatici, capillari e terminazioni nervose. In particolare, i nocicettori sono presenti solo nella pleura costale e nella porzione periferica della diaframmatica per cui, come sintomo clinico dei processi patologici pleurici, insorgerà dolore solo nel momento in cui verranno coinvolte queste porzioni.

Il liquido pleurico viene prodotto per filtrazione passiva del plasma attraverso le cellule endoteliali di microvasi bronchiali e intercostali e la pleura stessa, per differenza tra pressione idrostatica e colloidale-osmotica. Il riassorbimento, invece, è svolto da multipli meccanismi di cui spicca per entità il sistema dei vasi linfatici, che presenta un meccanismo diversificato tra pleura parietale, in cui ci sono delle piccole aperture direttamente comunicanti con i vasi linfatici, dette stomi, e la viscerale in quanto, essendo presenti nello strato sotto mesoteliale, non sono in diretta comunicazione con la cavità pleurica. Quindi, complessivamente, il volume di liquido dipende da questo processo dinamico, il cui turnover è di circa 0,15 mL/Kg/h.

La sua composizione è simile a quella dei fluidi interstiziali, ma rispetto al siero presenta livelli più bassi di sodio, simili di glucosio e una concentrazione maggiore di bicarbonati, per cui il pH risulta fisiologicamente pari a 7,6.

La principale funzione che svolge è esplicata durante la respirazione, in quanto la pressione negativa vigente all'interno della cavità, che varia da -8 cmH₂O durante l'inspirazione a -3,5 cmH₂O durante l'espirazione, permette di mantenere le due strutture solidali durante i movimenti respiratori affinché il polmone si espanda durante la prima e si retragga durante la seconda, seguendo la cassa toracica. [3] [4] [5] [6]

1.1.4 Patogenesi delle infezioni pleuriche

La maggior parte delle infezioni risulta essere una complicanza di polmonite per traslocazione dei microrganismi a partenza da un focolaio polmonare, che incorre fino al 40% dei casi [7]. Essa si può presentare con elevata frequenza, circa quasi un 57% dei casi, come pleurite con versamento pleurico, che viene definito *parapneumonic* se insorto in concomitanza, o *metapneumonic* se, invece, insorge con latenza. [1]

Una percentuale inferiore, invece, presenta un'infezione pleurica in assenza di focolaio primario broncopolmonare e con patogeni coinvolti diversi da quelli usualmente responsabili in corso di polmonite. Pertanto, viene ipotizzata l'esistenza di altri possibili meccanismi ancora poco conosciuti e studiati, come la diffusione ematogena di batteri residenti, probabilmente, nel cavo orale e cavità sinusoidali. [8] [9]

Altre modalità prevedono: nel 6% dei casi la traslocazione diretta attraverso una soluzione di continuità nella parete toracica di natura traumatica, oppure nel 21% dei casi di natura iatrogena per sovrainfezione durante posizionamento o permanenza del drenaggio pleurico, o a seguito di toracentesi o intervento chirurgico. Altre possibilità riscontrate meno frequentemente sono la diffusione per contiguità di un processo infettivo extrapolmonare, come infezioni addominali, o conseguentemente a rottura esofagea o pneumotorace spontaneo.

Secondo le linee guida della British Thoracic Society, l'evoluzione delle pleuriti infettive può essere distinta in tre stadi [1]:

- in alcuni casi a partenza pneumonica, è prevista una fase antecedente di coinvolgimento per diffusione contigua della pleura viscerale, che genera una reazione locale con stimolazione dei nocicettori del foglietto parietale adiacente, manifestandosi con dolore, ma senza formazione di essudato, motivo per cui è denominata *pleurite secca*. Spesso il coinvolgimento pleurico si arresta in tale stadio, senza evolvere nella formazione di versamento pleurico.

- Stadio 1: infiammatorio

Il processo infiammatorio, una volta attivato, prevede un aumento della permeabilità pleurica ed endoteliale e chemiotassi neutrofilica risultante in formazione di essudato a livello pleurico. Dall'analisi chimico fisica dello stesso, dopo procedura che ne prevede il prelievo, risulta: basso numero di globuli bianchi, LDH < 1000 UI/l, glucosio > 60 mg/dl, ph > 7.2, assenza di batteri. L'aumento del volume del liquido pleurico compromette la dinamica respiratoria in quanto la pressione vigente in cavità pleurica si innalza, potendo assumere anche valori positivi e comprimendo così, il parenchima polmonare.

- Stadio 2: fibrinopurulento

In questo stadio, l'invasione batterica del cavo pleurico ed il danno endoteliale derivante determinano l'attivazione della risposta immunitaria, per cui si modifica la composizione del liquido: si assiste ad una riduzione dei valori di ph, solitamente inferiori a 7.2, di glucosio, inferiori a 40 mg/dl e ad un aumento di LDH pleurico, sopra >1000 UI/l. Tale composizione è compatibile con la descrizione di pus franco nel cavo pleurico. Se invece dovessero formarsi dei setti di fibrina (per aumento dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno e riduzione dell'attivatore del plasminogeno tissutale), che creano loculazioni del liquido stesso, denominato anche *saccato*, si configura con lo scenario di empiema pleurico.

- Stadio 3: organizzazione cronica

Nell'evoluzione della risposta immunitaria, in una fase definita tardiva, è caratteristico il coinvolgimento in loco dei fibroblasti. Ne deriva un'elevata probabilità di formazione di tessuto cicatriziale a livello pleurico su entrambe le superfici dei foglietti, esitando nella formazione di una cornice fibrosa che limita in maniera significativa l'espansione polmonare compromettendo la dinamica respiratoria. [6]

1.1.5 Microbiologia delle infezioni pleuriche

Lo spettro dei possibili agenti implicati è ampio e, negli ultimi decenni, sta cambiando a causa della pressione selettiva operata dagli antibiotici somministrati per il trattamento.

È utile, ai fini diagnostici e terapeutici, fare una prima distinzione in base al setting in cui è stato acquisito, se in comunità o a livello ospedaliero.

Secondo gli studi condotti più recentemente, quelli maggiormente rappresentativi per le forme acquisite in comunità sono gli aerobi gram positivi come *S. Aureus* o *Streptococchi Pneumoniae* e *Milleri* (un sottogruppo dei *Viridans*); mentre sono più rari, a meno che non si tratti di paziente già fragile o affetto da comorbidità, i gram negativi come *Enterobacteriacee*, *l'H. Influenzae* o *Pseudomonas Aeruginosa*.

A livello ospedaliero invece il più frequente, positivo fino al 50% delle culture, è lo *Staphylococcus Aureus*, che, in due terzi dei casi, è anche meticillino-resistente (MRSA); dei rimanenti si identificano aerobi come *E. Coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella spp.*, seguiti poi da circa un 15% di anaerobi, come *Bacteroides spp.* e *Peptostreptococcus*, e infine, soprattutto nei pazienti fragili, sono riscontrate infezioni miste di aerobi e anaerobi.

Invece, nei casi in cui la pleurite infettiva non è correlata a infezione primaria polmonare, gli agenti eziologici implicati sono differenti. Come precedentemente anticipato, sono stati riscontrati anaerobi come *Streptococcus Intermedius* e *Fusobacterium Nucleatum*, specie residenti del cavo orale soprattutto in caso di scarsa igiene e in presenza di infezioni paradontali, che si diffondono per via ematogena allo spazio pleurico.

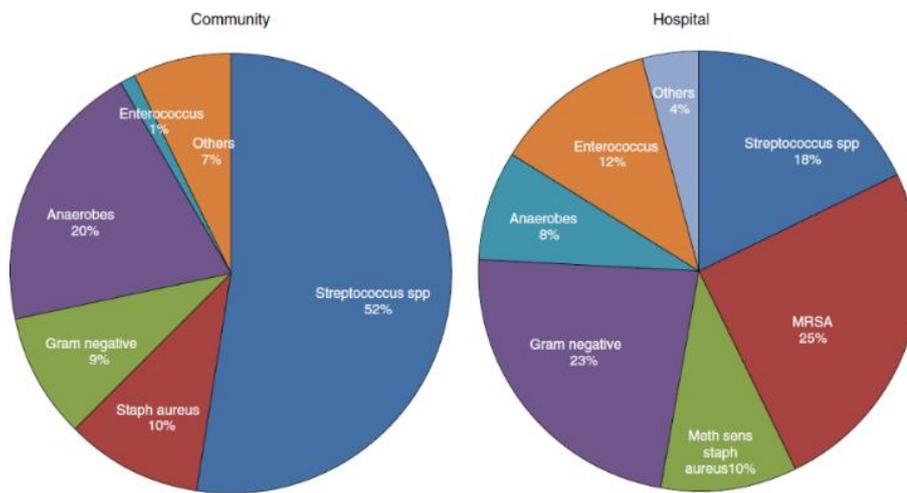
Nei casi presentatesi in uno stato di sepsi potrebbe essere informativa anche la concomitante esecuzione di emocultura per batteri aerobi e anaerobi. [7] [10] [11]

Benché nei paesi occidentali rappresentino solo il 2-5% dei casi di pleurite infettiva, è necessario menzionare anche le infezioni sostenute dai micobatteri, in particolare dal *Mycobacterium Tuberculosis Complex*, poiché, invece, nei paesi in via di sviluppo e in particolar modo nei pazienti immunodepressi, costituiscono la principale causa dei casi della malattia.

La pleurite tubercolare è la forma di tubercolosi extra polmonare più frequente, che spesso insorge come conseguenza della rottura di un focolaio tubercolare polmonare a localizzazione subpleurica, oppure per semplice essudazione pleurica. [12] [13] [14]

Essa può essere, seppur raramente, di origine fungina. Da tenere in considerazione principalmente nei pazienti immunodepressi in quanto fragili, anche per l'elevata mortalità che ne consegue in questa categoria, fino al 70%. I principali isolati sono *Aspergillus* e *Candida spp.*

Altrettanto rare sono le pleuriti infettive di origine virale, tra le quali è necessario menzionare, la pleurodinia epidemica o sindrome di Bornholm, causata da *Coxsackie B*, che, come suggerisce il nome, è caratterizzata da una sintomatologia dolorosa toracica, di solito autolimitante in circa 1-2 settimane e con tendenza a colpire giovani, adulti e bambini in forma di piccole epidemie. [6] [15]



[16]

Figura 1. Frequenza espressa in percentuale del tipo di patogeno coinvolto nelle polmoniti di tipo comunitario a sinistra e di tipo ospedaliero a destra.

1.2 Diagnosi

L'anamnesi e l'esame obiettivo rappresentano sempre il primo approccio al paziente e sono utili per indurre il sospetto clinico, ma per una diagnosi accurata della patologia pleurica infettiva, nonché per impostare una corretta terapia, è sempre necessario l'approfondimento con metodiche radiologiche quali ecografia, RX o TC con mezzo di contrasto, se non interventistiche, come toracentesi per prelevare il liquido accumulatosi nella cavità, biopsia pleurica o toracosopia medica. [6]

1.2.1 Presentazione clinica

I quadri di presentazione clinica della pleurite infettiva sono eterogenei e dipendono da vari elementi, per citarne alcuni: l'estensione dell'infezione, lo status basale del paziente, il patogeno coinvolto.

Essendo più frequentemente associato a polmonite, affligge con più frequenza il paziente di giovane età e senza comorbidità, con un quadro che spesso comprende i seguenti sintomi: febbre, tosse produttiva quindi con espettorato, dispnea e dolore toracico. Questo accade soprattutto nella pleurite secca, in quanto prevede il coinvolgimento del foglietto pleurico parietale, che, essendo dotato di innervazione somatica, ha le seguenti tipiche caratteristiche algiche: puntorio, ben localizzabile e riferito alla zona cutanea sovrastante ed esacerbato dai movimenti respiratori e tosse.

In una classe più ristretta di pazienti, quali immunodepressi e fragili, come etilisti, tossicodipendenti e con scarsa igiene orale, generalmente si verifica un'aspirazione cronica.

Gli agenti microbici più frequentemente implicati in queste casistiche sono gli anaerobi. Mentre, riguardo la forma clinica che assume, è sistemica. Proprio derivante dal fatto che la presentazione è meno tipica rispetto alle forme più tipiche pneumoniche, conduce ad un ritardo diagnostico, che però ha un impatto negativo sull'outcome.

I sintomi riferiti dai pazienti e segni riscontrati sono: astenia, perdita di peso, sudorazione, febbre e anemia. In casi gravi, può accadere che il paziente si presenti direttamente in stato di sepsi conclamato.

Più tipica è invece l'obiettività clinica ricavata durante l'esame obiettivo del torace, anche se versamenti di piccola entità potrebbero essere visualizzati anche solo all'imaging radiologico, in quanto:

- il decubito può già essere informativo, perché quando il polmone non è più ventilato, il paziente potrebbe giovare nel posizionarsi dal lato dell'affetto, mentre se si tratta una forma secca, il dolore è alleviato dal decubito sul lato sano;
- all'ispezione, si nota la ridotta espansibilità del torace coinvolto, se bilaterale ovviamente sarà riscontrato su entrambi;
- alla palpazione, si assiste ad una riduzione del fremito tattile vocale in corrispondenza del versamento;
- alla percussione, si verifica una sostituzione del suono chiaro polmonare areato, con suono ottuso in corrispondenza del versamento;
- all'auscultazione, si nota una riduzione del murmure vescicolare in corrispondenza del versamento, talvolta è possibile apprezzare un soffio bronchiale sul suo margine superiore. Nel caso di pleurite fibrinosa è caratteristico, invece, apprezzare all'auscultazione gli sfregamenti dei due foglietti durante i movimenti respiratori. [10]

1.2.2 Radiografia del torace

Nel paziente con questa presentazione clinica, la radiografia del torace rappresenta il primo esame strumentale che viene eseguito, in quanto risulta utile per l'inquadramento iniziale permettendo una diagnosi differenziale, e può anche essere ripetuto con lo scopo di monitorare l'evoluzione.

Questo strumento è di basso costo, non invasivo, e presente in tutti i presidi ospedalieri.

Solitamente è condotto nel paziente in posizione ortostatica (nei casi gravi è eseguibile anche in posizione clinostatica, detto "torace a letto") e produce due immagini: una in proiezione antero-posteriore e una latero-laterale.

Esso permette di visualizzare interamente la cavità toracica e pleurica, ma anche le altre strutture sottostanti come i polmoni e adiacenti come il mediastino e la colonna.

Il versamento si presenta generalmente come una zona radiopaca omogenea di estensione variabile, monolaterale o bilaterale. Risulta visibile come oblitterazione del seno costofrenico quando la quantità inizia ad essere pari a 200/250 ml, poi aumentando, l'opacità bianca si innalza dalle basi verso gli apici, fino a coprire interamente la trama polmonare e causare uno spostamento controlaterale del mediastino quando è massivo. Tipicamente il limite superiore presenta un andamento curvilineo, con concavità rivolta verso l'alto. Talvolta è possibile identificare anche la presenza di livelli idroaerei all'interno del versamento.

Nei casi di versamento parapneumonico contestualmente nel parenchima polmonare è identificabile, se non coperto dal versamento stesso, una consolidazione lobare attribuibile alla polmonite stessa.

Benché precocemente impiegata e molto informativa, presenta però, chiari limiti nella definizione delle caratteristiche qualitative del versamento. [17]

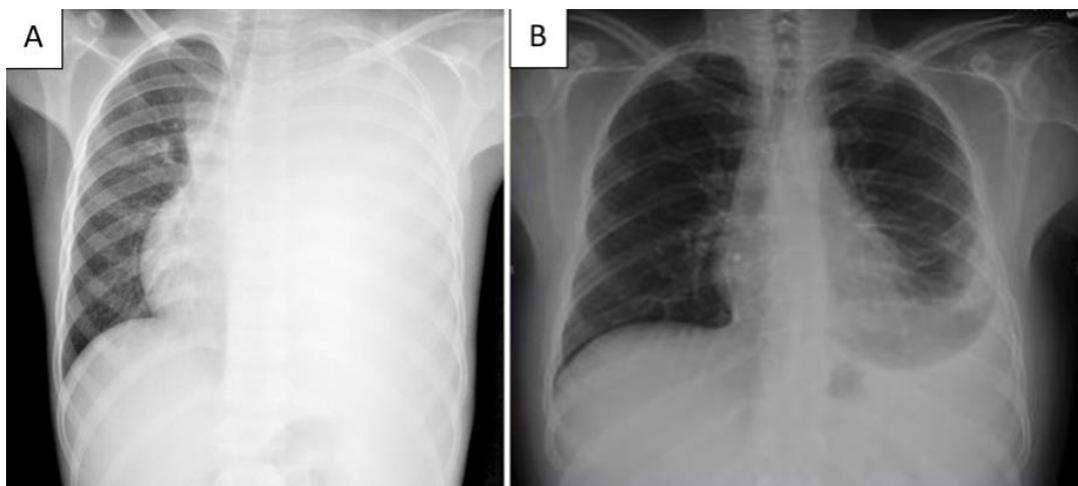


Figura 2. Visualizzazione tramite esecuzione di RX torace di (A) Versamento pleurico massivo sinistro (B) versamento pleurico in sede basale sinistra.

1.2.3 Ecografia del torace

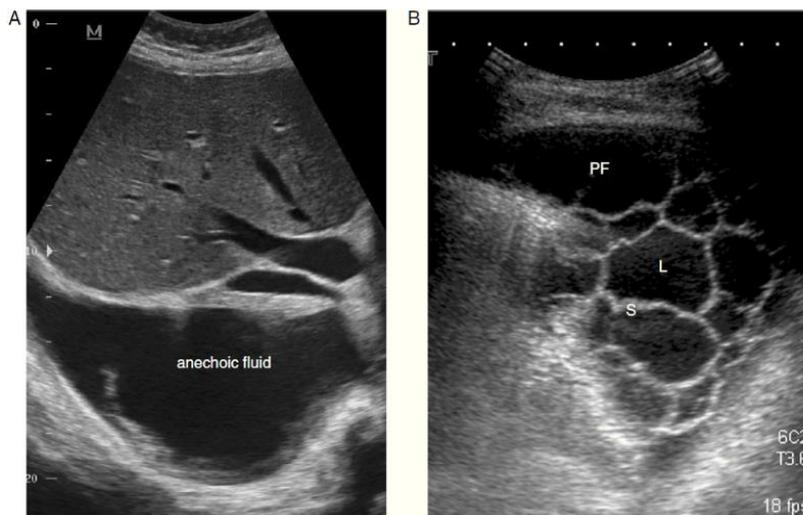
Negli ultimi anni l'ecografia del torace ha assunto un ruolo sempre più incisivo nello studio e nella gestione di questa casistica in quanto presenta numerosi vantaggi, come:

- maggiore sensibilità rispetto all'RX nell'identificazione e nella misurazione del versamento anche quando è di entità ridotta (pari al 100% per quelli di 100 mL);
- è maneggevole, economico e la valutazione è real time, eseguibile anche al letto del paziente;
- non prevede, inoltre, l'utilizzo di radiazioni ionizzanti;
- consente di descrivere sepimenti, loculazioni, ispessimenti e masse o placche pleuriche (quest'ultime possibile espressione di pregressa esposizione all'asbesto);
- attualmente, viene fortemente raccomandato l'impiego come guida durante il posizionamento del drenaggio pleurico, in quanto risulta più sicura rispetto all'inserimento alla cieca seguito da un controllo radiografico post-esecuzione (il rischio di pungere un organo è stato stimato del 10%).

Le linee-guida della British Thoracic Society indicano l'utilizzo dell'ecografia toracica come fortemente raccomandato durante l'esecuzione di qualsiasi procedura, ad esempio anche durante le biopsie transtoraciche, poiché comporta una riduzione fino all'1% dell'incidenza delle complicanze associate alla toracentesi. [10]

Solitamente se il versamento è semplice appare come una zona anecogena di estensione variabile, delimitata da punti di repere come il diaframma, che appare come una linea curva iperecogena ed il polmone, che quindi, se libero, si modifica con i movimenti respiratori. Talvolta il liquido si può presentare come iperecogeno, a causa della presenza di pus o sangue.

Invece la presenza di loculazioni si manifesta come multipli setti iperecogeni che delimitano zone ipoecogene. [18] [19] [20]



[16] Figura 3. Visualizzazione tramite esecuzione di ecografia del torace di: (A) Versamento pleurico anecogeno. (B) Versamento pleurico con multipli setti e loculazioni (L: loculazione, S: setto, PF: liquido pleurico)

1.2.4 TC del torace

Rispetto ai due precedenti esami radiologici, la TC del torace, oltre ad essere molto più costosa, la quantità di radiazioni a cui viene esposto il paziente è ingente, ma, nonostante ciò, il suo impiego nella diagnostica e nella terapia delle pleuriti infettive è cruciale. Viene eseguita con mezzo di contrasto iodato, salvo controindicazioni assolute come allergia allo stesso o insufficienza renale, poiché permette una maggiore definizione dei dettagli.

Questa tecnica risulta vantaggiosa in quanto garante di informazioni accurate sulla natura, localizzazione ed estensione della patologia, sia essa pleurica come ispessimenti, noduli o masse, sia essa polmonare, come addensamenti, consolidazioni, neoplasie e ascessi.

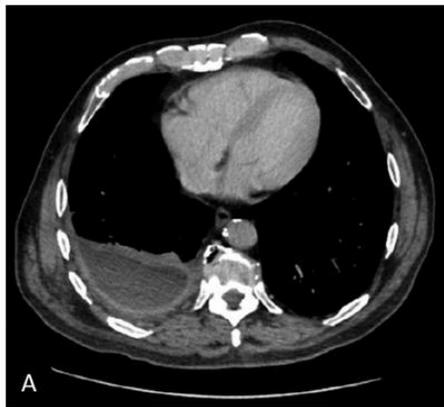
Il suo impiego è esteso anche alla guida durante il posizionamento di drenaggi o per valutare il corretto posizionamento al termine della procedura.

Il segno "split pleura", di enhancement, legame del contrasto ai foglietti viscerale e parietale, che delimita una raccolta liquida, è il più affidabile per la diagnosi di empiema pleurico e permette di

differenziarlo dall'ascesso polmonare periferico in quanto assente coinvolgimento della pleura appunto. Altri segni riscontrati che inducono al sospetto di un coinvolgimento pleurico sono: la presenza di multiple piccole bolle nel contesto del versamento, l'ispessimento della pleura parietale, l'aumentata attenuazione del grasso extra pleurico e la massiva quantità della raccolta stessa.

Alcuni autori hanno proposto uno score basandosi sulle caratteristiche radiologiche osservate con la finalità di stimare la probabilità che si tratti di una forma complicata, che quindi richieda un precoce approccio chirurgico nel trattamento, così da migliorare il management della patologia, l'outcome sul paziente e ridurre la degenza.

[10] [20] [21] [22]



[23] Figura 4. Visualizzazione tramite esecuzione di TC del torace di empiema in sede posteriore destra, con enhancement della pleura (split pleura sign).

1.2.5 RM del torace

L'RM è una tecnica di impiego limitato nella patologia pleurica, pertanto, non viene eseguita routinariamente.

Generalmente non è una metodica indicata nello studio del polmone e, inoltre, non offre particolari vantaggi rispetto la TC.

Tuttavia, può essere presa in considerazione in particolari situazioni come nel caso di donne in gravidanza in cui si vuole minimizzare l'esposizione a radiazioni ionizzanti e in caso di comprovata allergia al mezzo di contrasto, oppure nello studio del coinvolgimento di strutture contigue come mediastinico o della parete toracica come nell'empima tubercolare.

Il liquido pleurico ha un basso segnale nelle sequenze T1 pesate mentre segnale elevato nelle T2 pesate. [6]

1.2.6 Toracentesi

La toracentesi costituisce l'esame dirimente nella determinazione della natura del liquido evidenziato dalle precedenti tecniche radiologiche e consiste nel prelevare il liquido pleurico mediante l'inserimento di un ago attraverso uno spazio intercostale.

È fondamentale che la puntura sia eseguita lungo il margine superiore della costa e non quello inferiore a causa della presenza del fascio vascolo-nervoso che vi decorre e, come precedentemente raccomandato, deve essere sempre eseguito sotto guida ecografica.

Al termine della procedura, mediante l'esecuzione di una radiografia del torace, è necessario controllare che non sia stato indotto pneumotorace iatrogeno.

Nonostante l'assenza di particolari controindicazioni alla procedura, deve essere posta particolare attenzione nel caso di pazienti ad elevato rischio emorragico come con emopatie congenite, o in terapia anticoagulante o antiaggregante in atto o emodializzato.

Da un'analisi del liquido che comprende una valutazione macroscopica, chimico-fisica, citologica del sedimento, microbiologica e conta cellulare differenziale, è possibile ottenere importanti informazioni.

Già la semplice ispezione dello stesso può fornirci indicazioni circa la genesi: se puramente ematico, sospettiamo sia traumatica; se siero-ematico, invece, l'origine può essere infettiva, soprattutto tubercolare, o infartuale o neoplastica; se purulento, può far pensare ad un empiema, mentre se lattescente ci si orienta verso un chilotorace o uno pseudochilotorace; un colorito giallo chiaro, invece, non ha caratteristiche di specificità, per cui, può sottendere sia versamenti essudatizi in corso di infezioni, che trasudatizi in corso di scompenso cardiaco e cirrosi epatica.

L'esame chimico-fisico è quello che permette di distinguere con certezza la natura trasudatizia da quella essudatizia applicando i criteri di Light:

1. Proteine totali liquido pleurico / proteine totali siero $>0,5$
2. LDH liquido pleurico / LDH siero $>0,6$
3. LDH liquido pleurico $> 2/3$ del limite superiore di LDH sierico.

Altre informazioni utili ricavabili dall'analisi sono: il pH, il glucosio e l'LDH.

In particolare, dalla letteratura disponibile, emerge che il criterio laboratoristico migliore nella gestione del paziente rispetto agli altri due, è il pH. Quando il pH è $< 7,2$ funge da fattore predittivo della natura infiammatoria e della successiva evoluzione con formazione di empiema (non è però specifico poiché si può ridurre anche in altre casistiche come versamenti da rottura esofagea). Occasionalmente però, anche in alcuni processi infettivi, il pH si innalza, risultando anche superiore al valore fisiologico di 7,6, ovvero quando sono coinvolti batteri come *Proteus*, capaci di produrre ammoniaca dalla scissione di urea, alcalinizzando così il liquido. Se però il liquido è francamente purulento, la valutazione del pH non è più affidabile, perdendo in parte il suo ruolo. Sempre in corso di un processo infettivo, riferendosi agli altri parametri, il glucosio

diminuisce seguendo un andamento direttamente proporzionale al pH e diventando inferiore a 60 mg/dL (però anch'esso non è specifico in quanto si verifica anche in altre casistiche, la suddetta rottura esofagea, ma anche nella pleurite reumatoide e nelle neoplasie), invece l'LDH ha un andamento inversamente proporzionale rispetto al pH.

L'esame microbiologico è fondamentale per l'isolamento dell'agente eziologico e l'instaurazione di una terapia antibiotica mirata, ma ritardi nella valutazione e contaminazione del campione possono alterare i risultati o renderli non diagnostici; infatti, risulta positiva solo nel 58% dei casi, arrivando a 74%, quando vengono impiegate delle indagini ancora più approfondite, come molecolari o terreni di coltura.

L'esame citologico e la conta cellulare differenziale mostrano, invece, il citotipo prevalente nell'infezione; solitamente sono i neutrofili, o linfociti soprattutto nelle forme tubercolari, o l'eventuale presenza di atipie, in quanto derivanti da tumori che esfoliano nel cavo pleurico. Dall'integrazione delle informazioni raccolte è possibile poi stilare una classificazione in:

- semplice: versamento non infetto;
- complicato: versamento infetto;
- empiema (quando il versamento è saccato). [6] [10]

Per quanto riguarda il bacillo di Koch, che come precedentemente riportato, risulta ancora di incidenza significativa, l'isolamento può avvenire attraverso diverse metodiche: visualizzazione microscopica diretta dei BAAR che però è poco sensibile, esame colturale o PCR, previo prelievo toracoscopico del liquido pleurico che biotico.

La determinazione nel campione di liquido pleurico dell'enzima adenosina deaminasi (ADA) è una metodica molto utilizzata nelle zone ad elevata prevalenza, che corrispondono spesso a paesi con risorse limitate, in cui quindi non è facilmente possibile accedere alla toracosopia. Esso incrementa la sensibilità diagnostica della toracentesi quando superiore a 50 U/L, ma soprattutto quando è combinata alla conta cellulare differenziale da cui emerge che il rapporto linfociti/neutrofili è $> 0,75$. Nei versamenti tubercolari semplici, la quota dei micobatteri è scarsa, per cui l'esame del liquido batterico risulta poco sensibile; mentre nell'empiema tubercolare sarà adeguatamente sensibile in quanto la loro presenza è quantitativamente significativa. [24] [25] Oltre al ruolo diagnostico, la toracentesi può avere un parziale ruolo terapeutico dal momento che l'evacuazione del liquido accumulatosi aiuta a decomprimere il polmone e a facilitarne l'espansione e, proprio per questo scopo, può essere anche ripetuta più volte.

1.2.7 Toracosopia medica

La TM è una metodica sfruttata sia a fine diagnostico a seguito di un fallimento di procedure meno invasive, sia terapeutico.

È l'esame endoscopico del cavo pleurico, che offre al clinico una visualizzazione diretta dello stesso e la possibilità di realizzare una concomitante campionatura biptica che, rispetto alla modalità a cielo aperto eco o TC guidata, conduce ad un risultato diagnostico, fino al 95% dei casi per la patologia neoplastica e al 100% nella tubercolosi pleurica.

Essa costituisce il gold standard diagnostico moderno per le pleuropatie, di cui quindi le pleuriti infettive, compresa la tubercolare.

Viene eseguita principalmente dagli pneumologi in sala endoscopica in condizioni di sterilità, in anestesia locale e in sedazione cosciente o in sedazione profonda se con assistenza anestesiológica. L'esecuzione prevede la creazione di un varco sulla parete toracica tra gli spazi intercostali per l'inserimento di un trocar che funge da tramite per l'inserimento dell'ottica, che produce un'immagine di pleura parietale, viscerale, diaframmatica e in parte di quella mediastinica, che viene riportata su un monitor antistante. In merito alle prese biptiche, la maggiore efficacia è permessa dalla possibilità di visualizzare direttamente la cavità, potendo così individuare la regione che suscita più sospetto e proseguire con la sua campionatura. Al termine della procedura, deve essere posizionato un drenaggio toracico per permettere il controllo di eventuali perdite ematiche e favorire la riespansione polmonare.

I possibili reperti evidenziabili in corso di infezione pleurica, sono:

- pleura infiammata, per cui risulta edematosa, arrossata e iperemica;
- aderenze e loculazioni, che tra l'altro limitano la visione completa della cavità;
- ispessimenti pleurici, con panno fibrino-essudativo e placche pleuriche.

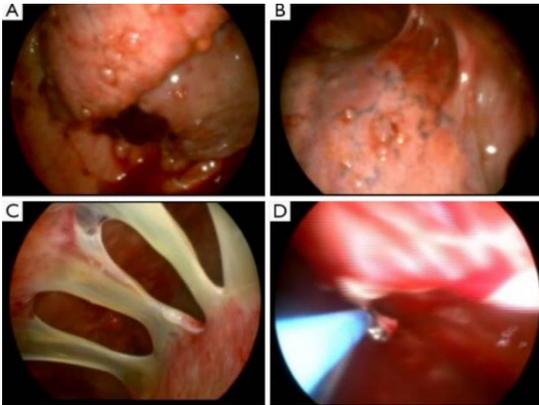
Le controindicazioni assolute all'esecuzione della procedura sono poche e comuni alla broncoscopia diagnostica: grave ipossiemia, IMA recente, aritmie, terapia anticoagulante in corso o presenza di alterazioni della coagulazione, scompenso cardiaco.

Può essere eseguita anche a scopo terapeutico in caso di essudazione, in quanto permette l'aspirazione del materiale purulento, ma, in aggiunta rispetto al pari effetto derivante dal posizionamento di un drenaggio, permette anche lo sbrigliamento delle sepiementazioni di fibrina e la sua raccolta per ulteriori approfondimenti microbiologici.

Questa procedura permette anche l'esecuzione di pleurodesi. Essa consiste nell'inserimento di talco sotto guida visiva, con la finalità di generare adesione tra i due foglietti. Presenta un tasso di successo elevato, fino al 90%, in quanto l'effusione viene completamente bloccata. È un'opzione considerabile in forme croniche o ricorrenti, nonostante l'impiego delle altre metodiche. Sono minimi gli effetti indesiderati riscontrati, soprattutto, se la quantità utilizzata rimane inferiore a 10mL. [26] [27] [28]



[29] Figura 5. Visualizzazione tramite toracoscopica medica di (a) cavo pleurico in corso di empiema e (b) dopo accurata toilette.



[30] Figura 6. Visualizzazione tramite toracoscopica medica di (A) lesioni tumorali della pleura viscerale, (B) aderenze e (C) durante esecuzione di biopsia.

1.2.8 Biopsia pleurica percutanea

La biopsia pleurica percutanea è una procedura che consiste nell' inserimento di un ago attraverso la parete toracica tra gli spazi intercostali permettendo di ottenere del materiale pleurico.

Anch'essa viene generalmente eseguita dagli pneumologi e richiede una guida radiologica, che può essere rappresentata da ecografia, TC o fluoroscopia, in modo da ridurre il rischio di complicanze e aumentare il tasso di successo della procedura.

Comparando l'ecografia e la tomografia, pur avendo entrambe accuratezza delle immagini prodotte, quindi sovrapponibili in termini di resa diagnostica dell'oltre 80%, e ottimo profilo di rischio, la tendenza è quella di preferire la prima tecnica, in quanto è eseguibile anche al letto del paziente e non prevede l'utilizzo di radiazioni ionizzanti.

Viene considerata come valida alternativa, pur rimanendo la toracoscopia l'indagine preferenziale, per ottenere materiale pleurico in quei pazienti che non vi si possono sottoporre a causa delle gravi comorbidità o per inaccessibilità del cavo pleurico a causa della presenza di numerose briglie aderenziali. [31]

1.3 Terapia delle pleuriti infettive

L'obiettivo della terapia delle pleuriti infettive è quello di evacuare il materiale infettivo, consentire la riespansione polmonare e prevenire le complicanze a lungo termine. Oltre alla terapia antibiotica, con questo scopo possono essere applicate opzioni chirurgiche e non chirurgiche. Quest'ultime sono rappresentate da toracentesi, drenaggio toracico e toracosopia medica mentre le chirurgiche sono rappresentate dalla chirurgia toracoscopica video-assistita (VATS) e la toracotomia classica (tecnica "open").

Non sono tuttora disponibili delle linee guida indicanti quale sia il primario approccio da attuare a seconda del quadro del paziente presentatosi. Nonostante la estesa quantità di letteratura in merito, prevalgono gli studi riguardo singoli metodiche, mentre le analisi comparative e le raccomandazioni prodotte sono limitate.

L'approccio maggiormente impiegato si basa sulla classificazione derivante dall'evoluzione del versamento infettivo in tre stadi: essudativo, multi-loculato e organizzato. Gli ultimi due vengono anche definiti *complicati*, in quanto prevedono la formazione di setti di fibrina.

Se nel primo stadio spesso è sufficiente il trattamento antibiotico con concomitante apposizione di drenaggio intrapleurico, nelle altre forme e in caso di eventuale fallimento del primo, è necessario ricorrere precocemente a procedure invasive.

Uno studio in particolare ha proposto una stratificazione differente rispetto quella tradizionalmente utilizzata e riportata sopra che, invece, è basata sul rischio di dover ricorrere ad un secondo intervento e di mortalità, stimato in base alle seguenti caratteristiche: anatomia della cavità pleurica, analisi chimico-fisica e analisi culturale del liquido pleurico.

Pazienti con rischio molto basso o basso potrebbero beneficiare della sola terapia antibiotica e, nell'eventualità in cui non fosse efficace, si ricorrerebbe al drenaggio toracico che invece consiste in una procedura applicata, in prima istanza, nei casi ad intermedio ed alto rischio, che però, spesso non risulta risolutiva da sola, per cui è necessaria l'associazione con terapia fibrinolitica o il diretto impiego di approcci chirurgici.

[32] [16] [33]

1.3.1 Misure generali

Fra le misure generali attuabili, lo stato nutrizionale è stato dimostrato come parametro fondamentale da considerare nell'approccio ad ogni paziente ospedalizzato, infatti, riguardo la malnutrizione per difetto, di particolare interesse nelle casistiche considerate in quanto l'infezione comporta l'instaurazione di uno stato catabolico, si associa ad una immunodepressione, un prolungamento della degenza ed un outcome peggiore. [34]

Per tutti i pazienti ospedalizzati per l'infezione pleurica, inoltre, in prevenzione di eventi trombo-embolici venosi, viene indicata la profilassi con eparina a basso peso molecolare, ovviamente soppesando sempre il rischio emorragico specifico del singolo paziente, da affiancare, se possibile, con la profilassi meccanica tramite mobilizzazione e calze compressive. [1]

1.3.2 Terapia antibiotica

Un'adeguata terapia antibiotica è fondamentale in tutti i pazienti con infezione pleurica.

La scelta del principio attivo dovrebbe essere guidata, quando disponibile, dalla risposta culturale microbiologica. Quando non è possibile, o l'analisi non risulta diagnostica, si instaura una terapia empirica ad ampio spettro basando il sospetto sul setting clinico ed epidemiologia locale.

A tal proposito, uno studio non ha evidenziato particolari differenze, in termini di outcome (durata della degenza, accesso in terapia intensiva e mortalità a 30 e 90 giorni), confrontando i due gruppi in cui erano stati divisi i pazienti. I risultati della terapia risultarono sovrapponibili, sia che l'eziologia fosse nota, permettendo di instaurare terapia mirata, che in caso di microbiologia negativa per cui ne derivasse l'instaurazione di una terapia empirica. [35]

Data l'alta percentuale di analisi non conclusive, è talvolta necessario ricorrere anche all'impiego di metodiche più sensibili come PCR o terreni di cultura, per la determinazione accurata dell'agente eziologico.

A livello comunitario è importante garantire una copertura verso i patogeni gram positivi, quindi si utilizza un beta lattamico con associato inibitore di beta-lattamasi (amoxicillina-acido clavulanico o piperacillina-tazobactam), oppure una cefalosporina di terza generazione a cui possono essere associati, per estendere la copertura nei confronti di anaerobi, anche metronidazolo o clindamicina.

Per le infezioni ospedaliere, per l'empima post traumatico o iatrogeno, considerando la possibilità di forme multi-resistenti come MRSA, invece, è indicata l'associazione tra una cefalosporina di terza generazione o un carbapenemico (che ha attività anche contro gli anaerobi) e la vancomicina oppure linezolid.

La bassa prevalenza di microrganismi atipici nelle forme complicate rende sconsigliato l'uso empirico dei macrolidi; inoltre, vanno evitati gli aminoglicosidi per la loro scarsa penetrazione nella cavità pleurica e per l'inattivazione che subiscono in tale ambiente acido.

Secondo le linee guida BTS, è opportuno passare da una terapia endovenosa ad orale in seguito ad un miglioramento clinico del paziente, come riduzione della piressia, dei marker infiammatori o valutato all'imaging. Non viene invece intrapresa la somministrazione diretta nello spazio pleurico.

Dagli studi effettuati, la durata minima intrapresa per la terapia è di tre settimane, in quanto si associa a basso rischio di fallimento terapeutico. Ovviamente viene poi guidata dalle condizioni cliniche, reperti laboratoristici e imaging del paziente.

Una durata eccessiva si associa invece con outcome peggiori a causa della selezione di ceppi resistenti. [7] [1] [36] [6]

1.3.3 Drenaggio pleurico

Secondo le linee guida BTS, il posizionamento del tubo di drenaggio pleurico, trova indicazione quando:

- il liquido pleurico è torbido o purulento;
- il pH è <7.2, il cui limite, però, è rappresentato dal fatto che differenti loculazioni potrebbero avere valori differenti di pH (se non disponibile, ci si rivolge, anche se meno specifici, a LDH >1000 UI/l e glucosio <40 mg/dl);
- le culture batteriche risultano positive;
- sono presenti loculazioni all'imaging e/o il versamento supera la metà dell'emitorace;
- fallisce la terapia conservativa con soli antibiotici.

Non sono attualmente disponibili indicazioni precise riguardo le dimensioni dei tubi da utilizzare, idealmente dovrebbe garantire il massimo drenaggio del liquido, il minimo discomfort per il paziente e minimizzare l'insorgenza di eventi avversi.

Storicamente venivano impiegati tubi di grosso calibro (>26 Fr) ma, negli ultimi anni, sta guadagnando sempre maggiore popolarità l'utilizzo di tubi a calibro inferiore (10-14 Fr).

Dallo studio condotto basato sui due trial, MIST1 e MIST2, controllati e multicentrici, non è stata osservata una differenza significativa in termini di efficacia, valutata come mortalità e ricorso alla chirurgia nell'impiego di tubi di diverso calibro. [37]

L'unica differenza degna di menzione risiede nel fatto che quello a piccolo calibro consente un inserimento più agevole, meno traumatico, ed anche i pazienti coinvolti riferiscono meno sintomatologia dolorosa e utilizzo più confortevole.

Proprio per l'evidenza di questi riscontri positivi, attualmente il tubo a piccolo calibro viene preferito sia come prima scelta, che come seconda scelta in caso di fallimento nell'impiego di quello a grande calibro. Inoltre, questi tubi di solito vengono inseriti tramite la tecnica di Seldinger, mentre quelli di grosso calibro richiedono una tecnica chirurgica che prevede la dissezione della parete toracica per via smussa.

Inoltre, è opportuno ricordare che, secondo le linee guida della BTS, l'inserimento deve essere eseguito sotto guida radiologica, ecografica o TC in modo tale da massimizzare la sicurezza ed ottimizzare la sede d'inserzione.

L'incidenza di complicanze, grazie appunto al concomitante controllo radiologico, risulta essere

bassa, ma quelle che potrebbero verificarsi sono: infezione, emorragia, dolore e occlusione.

Riguardo quest'ultima, considerando i due diversi calibri a disposizione, la tendenza all'ostruzione di quello minore, a causa della formazione di accumuli di fibrina, è bassa; tuttavia, dato che l'efficacia è migliore quando vengono impiegati per essudati semplici piuttosto che settati, vengono preferiti tubi di grosso calibro quando il liquido pleurico risulta particolarmente denso.

[38] [39] [40]

La corretta gestione del drenaggio prevede l'esecuzione, in quanto sono stati dimostrati i benefici di tale accortezza, dell'irrigazione, ovvero regolare lavaggio ogni 6 ore, con 30 mL di soluzione salina.

Un ulteriore studio ha invece dimostrato i benefici, anche a parità di calibro utilizzato, di una quantità pari a 250 mL. Sembrerebbe determinare una riduzione della quantità di versamento misurato con la TC ed una diminuzione del ricorso alla chirurgia, rispetto alla gestione standard sopra descritta. [41]

Non esistono controindicazioni assolute alla procedura, ma possono essere considerate come relative, la presenza di coagulopatia (INR >1,5-2) e/o di severa piastrinopenia (PLT <50.000/mm³). Il tubo di drenaggio pleurico viene rimosso dopo conferma radiologica della risoluzione del versamento e dopo miglioramento della sintomatologia clinica, con abbassamento della febbre e dei marker infiammatori. [1] [42] [43] [44] [6]

1.3.4 Terapia enzimatica intrapleurica

La terapia enzimatica intrapleurica è un approccio che prevede l'introduzione di DNasi e/o di agenti fibrinolitici, attraverso la cavità pleurica.

Il razionale con cui è stato sviluppato, consiste nel fatto che gli enzimi litici degradano la fibrina depositata nel cavo pleurico, importante componente dei versamenti complicati con formazione di adesioni, setti e loculazioni. Vengono definiti complicati poiché la loro presenza implica aumento della viscosità del versamento, rendendo quindi la possibilità di drenaggio più difficoltosa. La finalità ultima è quindi quella di facilitare il deflusso del versamento attraverso il drenaggio.

In aggiunta, la DNasi è in grado di favorire la distruzione del biofilm, in quanto la presenza di DNA extracellulare concorre, assieme alle componenti batteriche ed alla fibrina, ad aumentare la viscosità del liquido e quindi a favorirne la formazione. Il suo impiego, combinato alla gestione generale delle infezioni pleuriche, potenzia complessivamente l'efficacia della terapia antibiotica. Essa era stata introdotta già nel 1949, ma le reazioni immunologiche nei confronti della streptochinasi inizialmente utilizzata ne avevano interrotto l'impiego. Gli studi furono ripresi poi negli anni 80' grazie all'introduzione di streptochinasi e urochinasasi purificate e successivamente ricombinante dell'attivatore tissutale del plasminogeno, Alteplase.

Numerosi piccoli studi hanno evidenziato i benefici clinici apportati, in quanto radiologicamente l'effusione si riduce, pur mantenendosi una procedura sicura.

Da una metanalisi condotta nel 2004, però, risultò non raccomandabile il ricorso a tale procedura nella gestione di tutti i pazienti con diagnosi di pleuriti infettive.

Successivamente, dallo studio MIST1 condotto nel 2005, emerse che nonostante la riduzione dell'entità del versamento, non furono apportati benefici in termini di efficacia, valutati come mortalità, lunghezza della degenza e ricorso alla chirurgia.

Questo studio è stato conseguentemente supportato da una metanalisi del 2006 e confermato anche dallo studio MIST2 del 2011. Quest'ultimo ha però evidenziato una dimostrazione cruciale, ovvero la superiorità dell'associazione tra i due principi rispetto alla somministrazione isolata di un solo enzima che, oltre a non aver mostrato vantaggi rispetto al placebo, sembrava anzi aumentare l'incidenza di eventi avversi come dolore, febbre e reazione allergica locale, anche se transiente dopo l'iniezione.

I dosaggi impiegati sono stati vari, con preferenza per 250 000 UI una o due volte al giorno per la streptochinasi, o 100 000 UI al giorno per urochinasi trattenuta nella cavità pleurica per 2-4 ore, oppure di 5-10 mg due volte al giorno per t-PA.

Essendo molecole di grandi dimensioni hanno uno scarso assorbimento sistemico, per cui il rischio di compromissione dell'emostasi è minimo. Esiste però un minimo rischio considerando il solo comparto intrapleurico. È variabile con il dosaggio impiegato, ad esempio dello 0-5% per 5-10 mg di t-PA.

È un trattamento costoso, ma diversi studi hanno supportato l'elevato rapporto costo/beneficio derivante del suo utilizzo.

Complessivamente, dalle linee guida inglesi e americane, non c'è indicazione all'utilizzo routinario della terapia enzimatica intrapleurica in tutti i pazienti con infezione pleurica; tuttavia, possono essere prese in considerazione in quei casi in cui il trattamento standard non abbia funzionato ed essi non siano candidabili alla chirurgia. [37] [45] [46] [47] [48] [49] [37] [50] [51] [1] [52] [53] [54] [55]

1.3.5 Toracosopia medica

Oltre al ruolo diagnostico precedentemente riportato, la toracosopia medica (TM) offre anche possibilità terapeutiche.

Il vantaggio offerto dalla TM consiste principalmente nell'esecuzione di debridement (deloculazione) dello spazio pleurico, sbrigliamento meccanico delle sepimentazioni con il fine di creare un unico spazio comunicante e facilitare il drenaggio dell'essudato purulento.

La procedura, come precedentemente descritto, è completata dal lavaggio del cavo pleurico e dal

posizionamento di un tubo di drenaggio di calibro solitamente di 24 F ed eventualmente dalla somministrazione intrapleurica di urochinasi o streptochinasi.

Uno studio ha infatti dimostrato la superiorità della TM con successivo posizionamento di drenaggio rispetto al solo posizionamento dello stesso, valutato in termini di durata della degenza e di necessità di ricorrere successivamente alla chirurgia.

Come precedentemente definito, questa terapia viene solitamente eseguita dallo pneumologo in sala endoscopica con paziente in respiro spontaneo in anestesia locale e sedazione superficiale o in anestesia totale, se con supporto anestesiológico, mediante un singolo accesso toracico, di solito localizzato al V spazio intercostale sulla linea ascellare media.

È una procedura poco costosa e meno invasiva rispetto alla VATS e che può essere eseguita anche nel paziente fragile che non tollera l'anestesia generale.

Le complicanze includono, oltre ai rischi legati all'anestesia, lo pneumotorace, i sanguinamenti e le nevralgie intercostali.

Uno studio condotto su 41 pazienti ha riportato una efficacia della TM del 100% negli empiemi non complicati, del 91,7% nei multi-loculati, ma solamente del 50% in quelli in fase organizzativa, che necessitano di completamento terapeutico mediante VAATS o chirurgia open.

Viene quindi raccomandata l'esecuzione di previa ecografia toracica che permetta, mediante definizione dell'aspetto, anche di stratificare i pazienti.

Una controindicazione assoluta è costituita dalla presenza di una cavità pleurica completamente obliterated, mentre, come controindicazioni relative, sono riportate: diatesi emorragica, ipossiemia e scompenso cardiaco grave.

Dato che le possibilità di successo della TM si riducono progressivamente ritardando il timing dell'intervento, sta guadagnando consenso un approccio quanto più precoce possibile. Quindi, piuttosto che considerarlo in caso di fallimento dell'approccio conservativo con tubo di drenaggio, come attualmente viene fatto, ma che può quindi celarne le potenzialità, può essere utilizzato in prima istanza come alternativa dello stesso. Un altro studio ha infatti evidenziato che il fallimento del primo tentativo terapeutico sembra essere il fattore predittivo migliore di fallimento dell'approccio conseguente e di mortalità a breve termine.

Il suo utilizzo, però, nei casi che sarebbero eleggibili al solo drenaggio, comporta un aumento dei costi sanitari e dei rischi annessi alla procedura.

Complessivamente i dati disponibili sono poco consistenti, in quanto derivanti da piccoli studi retrospettivi; ne consegue una limitata stesura di chiare indicazioni, da cui ne deriva un limitato impiego precoce della procedura nella pratica clinica. [26] [56] [57] [58] [30] [59] [60]

1.3.6 Chirurgia

L'approccio chirurgico viene riservato ai casi di empiema tardivo, di stadio II ma soprattutto III, dove gli altri approcci hanno un'alta probabilità di risultare fallimentari o non curativi. Altra indicazione per cui il ricorso all'approccio chirurgico risulta necessario, è la persistenza della raccolta pleurica, per cui il paziente si presenta settico per oltre 5-7 giorni dall'instaurarsi di precedente terapia conservativa che sia essa antibiotica, con o senza drenaggio toracico, più eventualmente combinata con terapia fibrinolitica.

La caratteristica distintiva è la possibilità di esecuzione della manovra di debridement e/o decorticazione della cavità pleurica, o con tecnica video-assistita toracosopia (VATS) oppure toracotomia.

La decorticazione consta di rimozione della scorsa fibrosa pleurica sia viscerale che parietale, con sovrastante tessuto infettivo.

La VATS è un'opzione chirurgica ma la caratteristica distintiva è la mininvasività, in quanto prevede multipli accessi nella parete toracica di cui uno è sfruttato per l'inserimento dell'ottica. Essa risulta efficace nella maggior parte dei casi di fallimento dell'approccio conservativo, ma la diatriba sul timing origina dal fatto che l'approccio tardivo risulta meno efficace di quello precoce, in quanto alcuni studi hanno evidenziato un rischio più basso di fallimento ed outcome migliore. Tra le due modalità proposte, recentemente sta guadagnando maggiore consenso in generale nella patologia pleurica, compresa quindi anche quella infettiva, la tecnica toracoscopica rispetto la toracotomica. Essa infatti garantisce un'efficacia comparabile, ma presenta numerosi vantaggi quali: minor tempi operatori; riduzione dei costi associati; minor invasività, che si traduce in minor dolore post-operatorio e durata della degenza, motivo per cui è anche preferita dal paziente stesso; e riduzione della mortalità.

Durante uno studio condotto, inaspettatamente non sono state riscontrate correlazioni tra età ed outcome, motivo per cui si asserisce che la VATS è una terapia applicabile in maniera sicura sia sul paziente geriatrico che pediatrico.

Tuttavia, la chirurgia tradizionale non è stata ancora abolita come tecnica, anzi vi si ricorre quando, durante l'approccio laparoscopico, che è convertibile, insorgano complicanze come: un danno non controllabile, un'emorragia, o fallisca nell'obiettivo, oppure il paziente non tolleri la ventilazione di un solo polmone.

Vari studi hanno dimostrato che il rischio non è significativo negli stadi iniziali, mentre può arrivare al 40-60% nelle fasi tardive; infatti, il fattore predittivo fondamentale in questo caso è un ritardo nell'intervento, oltre che, con la lunga durata dei sintomi, il sesso maschile e la presenza di patogeni gram negativi.

Un altro elemento non precedentemente considerato, che però è stato dimostrato in uno studio come utile fattore predittivo per il ricorso alla tecnica invasiva, è il dolore toracico all'entrata del

paziente.

Pertanto, alcuni autori preferiscono eseguire la toracotomia nei pazienti: con empiema cronicizzato da molto tempo, con lunga latenza dall'inizio dei sintomi e il ricorso alla chirurgia (>4-5 settimane) e ispessimento pleurico e intrappolamento del polmone; in quanto si presume la necessità di una decorticazione completa che potrebbe non essere raggiunta con la toracosopia. In conclusione, l'approccio VATS risulta migliore nello stadio fibrinopurulento, in cui permette un adeguato sbrigliamento del cavo pleurico, mentre il ruolo nella fase organizzativa risulta più limitato e controverso, da valutare nel singolo paziente.

Inoltre, dal momento che la suddivisione in stadi è arbitraria, la distinzione potrebbe non essere così netta, configurandosi anche con un quadro eterogeneo. Secondo le linee guida americane, la VATS è di prima scelta nelle pleuriti infettive di stadio II e stadio misto II/III.

Le complicanze che possono incorrere sono: atelettasia, ricorrenza a intubazione e ventilazione meccanica o tracheostomia, sepsi, trasfusioni di sangue.

Dei diversi proposti e studiati, possibili marker di outcome post-operatorio, quelli che hanno dimostrato effettive correlazioni sono risultati essere: livelli sierici di potassio e concomitanti patologie cerebro-vascolari.

[61] [62] [33] [63] [64] [65] [66] [1] [67] [68] [69] [70] [71] [72] [73] [74] [75] [76] [77] [78] [79] [80] [81]

1.4 Prognosi

Nonostante i progressi terapeutici, le infezioni pleuriche continuano ad associarsi ad importante morbilità e mortalità.

Alcuni studi propongono come fattori prognostici negativi la malnutrizione, l'ipoalbuminemia, la presenza di versamento loculato [82] [83] e la positività batterica del colturale, che a sua volta è associata ad una prolungata permanenza del drenaggio, della durata della degenza, al ricorso alla chirurgia e mortalità. [84]

L'introduzione dello score RAPID ha permesso di definire in maniera precisa, oggettiva e rapida la prognosi, come mortalità a tre mesi, del paziente a priori.

Viene calcolato nel paziente al momento del ricovero, valutando cinque parametri: età, albumina, urea, infezione acquisita in comunità o a livello ospedaliero e natura del versamento pleurico, se purulento o meno.

	% died 3 months	Odds Ratio	95% CI	p-value
Age (years)				
<50 (ref)	1/125 (1)	n/a	n/a	<0.001
50-70	7/142 (5)	6.81	3.0 to 15.3	
>=70	41/141 (29)	25.63	6.5 to 100.8	
Albumin				
>=27 (ref)	15/207 (7)	n/a	n/a	0.008
<27	26/155 (17)	2.25	1.2 to 4.1	
Urea				
<5 (ref)	6/184 (3)	n/a	n/a	<0.001
5-8	5/104 (5)	2.68	1.6 to 4.7	
>=8	33/99 (33)	6.53	2.3 to 18.5	
Infection				
-community (ref)	36/358 (10)	n/a	n/a	0.03
-hospital	12/46 (26)	2.87	1.1 to 7.3	
Purulence				
-purulent (ref)	37/338 (11)	n/a	n/a	0.04
-non-purulent	12/70 (17)	2.61	1.0 to 6.7	

Figura 7. Tabella di calcolo dello Score RAPID.

Un outcome peggiore si associa dunque ad età avanzata, a livelli di urea (BUN) avanzati, alla presenza di essudato non purulento, alla polmonite nosocomiale e a bassi livelli di albumina. È stato dimostrato dallo studio condotto da Rahman et al. che, paradossalmente, la presenza di pus si associa ad outcome migliore. Benché controintuitivo, la ragione potrebbe essere, come proposto dagli autori, che un essudato non purulento tende ad associarsi a maggiori loculazioni, le quali complicano il quadro del paziente poiché riducono le possibilità e l'efficacia del drenaggio. Sulla base del punteggio ottenuto, i pazienti con infezione pleurica possono essere stratificati in tre gruppi di rischio:

- basso tra 0-2;
- medio tra 3-4;
- alto tra 5-7. [85] [6]

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio è un progetto multicentrico nazionale noto come INPLE study (Italian multi-centre observational study on clinical outcomes, prognostic predictors and treatment approach of Infectious Pleural effusion and Empyema), cui prendono parte 26 centri distribuiti su tutto il territorio italiano, di cui la SOD di Pneumologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche, è il centro coordinatore.

Gli obiettivi posti dallo studio sono molteplici e possono essere suddivisi in primari e secondari. L'obiettivo primario prevede di: dimostrare che un approccio terapeutico precoce, definito come un trattamento eseguito entro 72h dall'ammissione in ospedale, riduca il ricorso al successivo trattamento chirurgico più invasivo come VATS o toracotomia, ovviamente tenendo in considerazione la presenza di tutte le altre variabili cliniche in gioco.

Gli obiettivi secondari sono:

- descrivere le principali caratteristiche cliniche, epidemiologiche, radiologiche dei pazienti affetti da pleurite infettiva;
- definire eventuali fattori predittivi che influenzino l'outcome primario;
- determinare la mortalità a breve termine (a 30 giorni dalla dimissione);
- valutare gli outcomes secondari come: durata dell'ospedalizzazione, l'insufficienza respiratoria residua e la perdita di volume polmonare;
- descrivere i principali interventi terapeutici praticati nei pazienti stessi (toracentesi, posizionamento di drenaggio toracico, toracosopia medica, fibrinolisi endocavitaria), così da permettere, una stima della concordanza di approccio esistente fra i diversi centri partecipanti e ricavare, così, informazioni utili per la gestione di tale patologia nella pratica clinica (prima linea di terapia e il timing in cui dovrebbe essere eseguita).

3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

È uno studio clinico osservazionale retrospettivo e multicentrico che prevede unicamente la raccolta a posteriori di dati demografici, clinici e radiologici dei pazienti arruolati.

Non è prevista la somministrazione di farmaci sperimentali né l'esecuzione di esami diversi da quelli abitualmente effettuati su casi clinici affini e non interferisce in alcun modo sulla consueta condotta clinica di ciascun Centro.

Ciascun centro partecipante ha ottenuto il consenso preliminare da parte del proprio Comitato Etico.

3.2 Selezione dei pazienti

La popolazione arruolata in maniera retrospettiva è rappresentata da pazienti ricoverati dal 1° Gennaio 2015 al 31 Dicembre 2020 con diagnosi di versamento pleurico infettivo o empiema (in almeno stadio due della classificazione dell'evoluzione delle infezioni pleuriche).

Nel dettaglio, i criteri per l'inclusione sono definiti come la presenza di versamento pleurico che rispetti almeno uno dei seguenti requisiti:

- presenza di pus nel cavo pleurico;
- esame microbiologico colturale positivo del liquido pleurico;
- liquido pleurico con pH < 7,2;
- colorazione Gram-positiva per la crescita batterica;

- presenza di seppimentazioni o loculazioni pleuriche.

Sono invece esclusi casi di pleurite e/o versamento pleurico di origine non infettiva: versamento pleurico neoplastico, diagnosi accertata di neoplasia toracica, empiema traumatico, empiema nosocomiale o iatrogeno, tubercolosi pleuro-polmonare attiva, e in caso di pregressa pleurodesi e di presente gravidanza.

3.3 Procedure

Nella prima fase dello studio è stato necessario raccogliere, per ciascun paziente arruolato, i seguenti dati: caratteristiche cliniche; aspetti caratterizzanti il versamento pleurico; trattamento farmacologico (antibiotici e/o steroidi) eseguito a livello pre-ospedaliero; tipologia e timing del primo intervento eseguito a livello ospedaliero ed eventuale ricorso a trattamenti successivi (in particolare toracentesi, con dettaglio sulla tipologia di drenaggio toracico posto se a caduta o ad aspirazione e suo diametro, toracosopia medica e chirurgia); durata dell'ospedalizzazione e mortalità a 30 giorni dalla dimissione.

Durante lo svolgimento della suddetta procedura al paziente veniva anche assegnato un codice numerico. Questo veniva successivamente utilizzato nella fase di inserimento dei dati nel software affinché fosse anche garantita riservatezza dei dati personali.

3.4 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta solo sui pazienti che erano stati sottoposti a procedure interventistiche come posizionamento del drenaggio pleurico, toracentesi e toracosopia medica, escludendo coloro che hanno ricevuto soltanto una terapia medica.

Mediante l'utilizzo del software disponibile in reparto, Pneumogest, sono stati raccolti e inseriti tutti i principali dati clinici e strumentali dei pazienti.

L'analisi statistica propriamente è stata condotta con l'utilizzo del software IBM SPSS Statistics 25 (IBM Corporation): il Chi-quadrato è stato utilizzato per le variabili categoriche, mentre i test di Mann-Whitney U e KruskalWallis sono stati considerati appropriati per lo studio delle variabili continue. È stato inoltre eseguito uno studio di correlazione utilizzando il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman.

Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche del campione

La popolazione totale è composta da 412 pazienti, le cui caratteristiche basali sono sintetizzate nella tabella 1.

Le informazioni riportate sono state ottenute elaborando tutti i dati forniti su un foglio Excel; utilizzando principalmente il comando “Filtro” e la funzione “Media” per fare una stima dei valori medi dei parametri considerati.

Tabella 7. Principali caratteristiche del campione

Età media	68,35 (DS 20,57)
Sesso	
<i>maschi</i>	310 (75%)
<i>femmine</i>	102 (25%)
Durata media dei sintomi prima del ricovero	10,24 (DS 14,1)
Uso di antibiotici precedente al ricovero	
<i>utilizzo</i>	202 (49%)
<i>non utilizzo</i>	204 (50%)
<i>non noto</i>	6 (1%)
Tipologia di polmonite	
<i>CAP</i>	305 (74%)
<i>HAP</i>	16 (4%)
<i>ascesso polmonare</i>	28 (7%)
<i>diffusione contigua</i>	61 (15%)
<i>non noto</i>	62 (15%)
Comorbidità più frequenti	
<i>tabagismo attivo o pregresso</i>	158 (38%)
<i>esposizione ad asbesto</i>	6 (1%)
<i>neoplasia attiva</i>	43 (10%)
<i>scompenso cardiaco</i>	32 (8%)
<i>insufficienza renale</i>	21 (5%)
<i>scompenso epatico</i>	5 (1%)
<i>patologia autoimmune</i>	18 (4%)
<i>pleurite o empiema (nei sei mesi antecedenti il ricovero)</i>	9 (2%)

<i>immunodeficienza</i>	10 (2%)
<i>polmonite</i>	66 (16%)
<i>diabete</i>	45 (11%)
Sintomatologia al ricovero	
<i>asintomatico</i>	21 (5%)
<i>dispnea</i>	200 (49%)
<i>tosse</i>	146 (35%)
<i>dolore toracico</i>	248 (60%)
<i>perdita di peso</i>	11 (3%)
<i>astenia</i>	50 (12%)
<i>febbre</i>	264 (64%)
<i>sudorazione notturna</i>	4 (1%)
<i>emottisi</i>	11 (3%)
<i>altri non specificati</i>	20 (5%)

Analizzando i dati precedentemente riportati, si può notare che il sesso più frequentemente colpito è quello maschile (75%): nello specifico, sono 102 le persone di sesso femminile colpite da questa malattia.

Per quanto riguarda l'età, invece, emerge che la fascia maggiormente colpita è quella adulta-anziana, tra i 65 e 70 anni. Non solo risultano come i più suscettibili all'insorgenza, ma anche alle conseguenti complicanze e sequele provocate dalla infezione pleurica, in quanto pazienti fragili.

Riguardo l'impiego della terapia antibiotica antecedente al ricovero, i dati si dividono principalmente in maniera ugualitaria tra quelli che l'hanno effettivamente impiegata e in chi invece non ne ha fatto ricorso; pertanto, non sono state fatte particolari considerazioni al riguardo.

Sicuramente la presentazione più tipica del paziente affetto da patologia pleurica infettiva è quella concomitante a polmonite di tipo comunitario, in quanto ricopre il 74% delle casistiche analizzate.

La sintomatologia riscontrata in questa casistica di pazienti è principalmente costituita da: toracoalgie, febbre, e anche la dispnea viene frequentemente riscontrata.

Le comorbidità riscontrate nella popolazione presa in analisi sono piuttosto variegata, l'unica che spicca maggiormente rispetto alle altre è sicuramente l'abitudine tabagica, noto fattore di rischio per qualsiasi patologia a localizzazione nel sistema respiratorio. Essa ricopre, infatti, circa il 40% dei casi analizzati.

Un'altra comorbidità che si verifica spesso, ma meno frequentemente, in quanto parliamo di circa un terzo dei casi rispetto a quella sopracitata, è la polmonite.

4.2 Valutazione degli outcomes

Il primario approccio a cui si è ricorso più frequentemente (49%) è il drenaggio pleurico, con una preferenza per l'impiego di tubo di drenaggio di dimensioni maggiori, seguito poi dall'esecuzione della toracosopia medica (21%), della chirurgia in prima istanza (16%) e della toracentesi (13%). La distribuzione delle principali caratteristiche cliniche tra i pazienti appartenenti ai quattro gruppi è risultata omogenea.

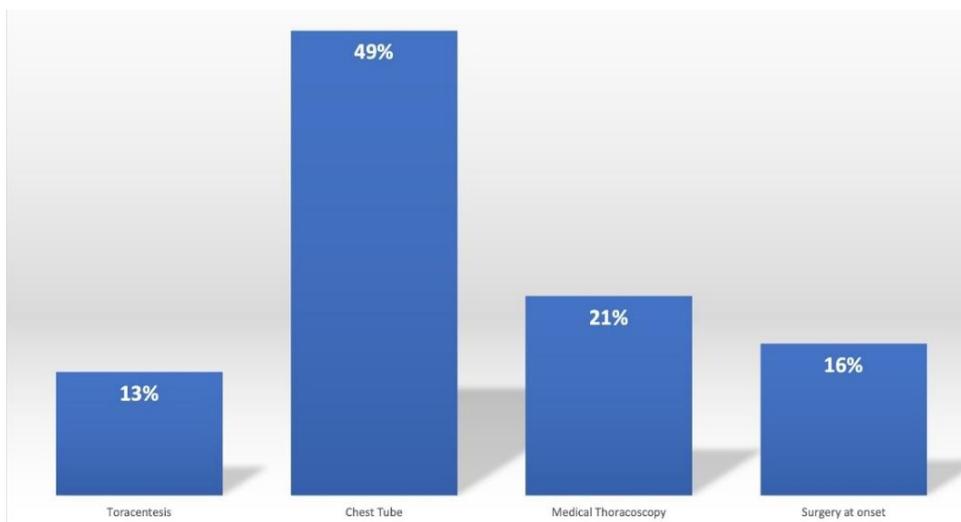


Figura 8. Percentuali riferite alla tipologia di terapia di prima linea attuata.

Considerando invece il tempo intercorso tra l'ingresso in reparto e l'inizio del trattamento terapeutico, si rileva che, più della metà degli interventi (58%), indipendentemente dalla tipologia attuata, sono stati eseguiti entro le prime 48h dal ricovero.

Quando possibile, è preferibile un approccio terapeutico precoce in quanto anche secondo dati presenti in letteratura, una tempestività dell'intervento terapeutico garantirebbe outcomes migliori sia in termini di riduzione della durata dell'ospedalizzazione, sia di riduzione al ricorso a procedure secondarie e delle complicanze derivanti dalle stesse.

Dall'analisi invece tra la tipologia di trattamento primario attuato e gli outcomes imposti dallo studio, è emerso che i pazienti che sono stati sottoposti primariamente a toracosopia medica, sono dovuti ricorrere ad un intervento secondario di chirurgia, solo nel 6% dei casi, una percentuale, questa, significativamente più bassa rispetto al gruppo di pazienti trattati con toracentesi o apposizione di drenaggio toracico (25%; $p < 0,0001$).

Tale risultato evidenzia, pertanto, l'efficacia della toracosopia medica nel ridurre il ricorso alla chirurgia ed i tempi di ospedalizzazione.

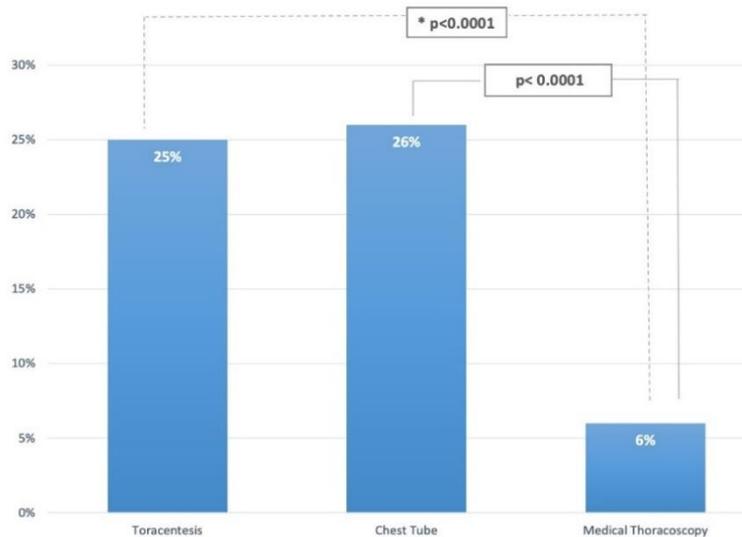


Figura 9. Percentuali di ricorso alla chirurgia dopo intervento primario di toracentesi, drenaggio pleurico e toracosopia medica.

Nei confronti di un altro outcomes imposto dallo studio, la durata dell'ospedalizzazione, è stata riscontrata una netta riduzione nei casi sottoposti a toracosopia medica (14.5 giorni) rispetto a quelli sottoposti a drenaggio toracico o a chirurgia in prima istanza (21.0 e 21.6 giorni rispettivamente; $p < 0.00001$).

5. DISCUSSIONE

Seppur negli ultimi decenni siano stati fatti numeri progressi sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico, le pleuriti infettive e l'empima pleurico rappresentano a tutt'oggi ancora un rilevante problema per gli pneumologi, dato l'elevato impatto epidemiologico, l'elevato tasso di mortalità e morbilità e la inevitabile ricaduta economica sul servizio sanitario nazionale.

Nonostante i numerosi studi apparsi in letteratura negli ultimi anni, rimane ancora controverso quale sia il trattamento più efficace ed il timing ottimale di esecuzione.

Seppure con il limite di essere un lavoro retrospettivo, lo studio in oggetto presenta dei punti di forza quali il fatto di essere multicentrico e quindi presentare una vasta numerosità e di fornire informazioni circa la diversa efficacia dei trattamenti disponibili per la pleurite infettiva.

Benché il drenaggio pleurico risulti l'approccio più frequentemente utilizzato tra i partecipanti allo studio, la toracosopia medica ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto al gruppo trattato con drenaggio toracico o sottoposti a chirurgia *ab initio* sia in termini di ricorso a chirurgia secondaria sia di durata del ricovero. Pur essendo una procedura sicura con poche controindicazioni, va ribadito che l'esecuzione della toracosopia medica vada riservata a centri pneumologici con esperienza nel settore della patologia pleurica.

Nonostante anche altri studi avessero già evidenziato le interessanti possibilità offerte dalla

toracosopia medica [62], questo studio in particolare, ha documentato per la prima volta su una vasta popolazione di pazienti le potenzialità e l'importanza della toracosopia medica in pazienti con pleurite infettiva.

6. CONCLUSIONI

In conclusione, il nostro studio ha evidenziato che, sebbene il trattamento delle pleuriti infettive rimanga ancora piuttosto eterogeneo, il posizionamento del drenaggio toracico, indipendentemente dal suo diametro, rimane l'opzione terapeutica più frequentemente utilizzata fra i centri di pneumologia partecipanti allo studio. Tra le varie metodiche di trattamento, la toracosopia medica si è dimostrata ampiamente superiore al drenaggio toracico e alla toracentesi nel ridurre i tempi di degenza ed il ricorso all'intervento chirurgico. Tali vantaggi aumentano in particolare se la procedura viene eseguita tempestivamente entro le prime ore dall'ingresso in reparto. Sulla scorta di tali risultati, considerando i limiti del nostro studio (retrospettivo), è auspicabile che futuri studi prospettici possano approfondire e valutare l'efficacia delle diverse procedure con particolare attenzione alla toracosopia medica e chiarire quale sia il timing ottimale di intervento.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Davies HE et al, «Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010», *National Library of Medicine*, 2010.
- [2] C. Finley et al. «Empyema: An Increasing Concern in Canada», *Canadian Respiratory Journal*, 2008.
- [3] N.S. Wang MD et al. «Anatomy of the pleura», *ScienceDirect*, 2005.
- [4] Miserocchi G., «Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover», *European Respiratory Journal*, 1997.
- [5] M. A. Negrini D, «Pleural function and lymphatics», *Wiley Online Library*, 2012.
- [6] A. Maurizi, *Approccio diagnostico e terapeutico delle pleuriti infettive: studio osservazionale monocentrico*, 2021.
- [7] L. R. Hamm H, «Parapneumonic effusion and empyema», *European Respiratory Journal*, 1997.
- [8] John P Corcoran MRCP et al. «Pleural infection: past, present, and future direction», *Lancet Respiratory Medicine*, 2015.
- [9] Dyrhovden R. e al. «The bacterial aetiology of pleural empyema: a descriptive and comparative metagenomic study», *Clinical Microbiology and Infection*, 2018.
- [10] Rahaman MN, Wrightson JM.«Pleural Infection», *Clinical Medicine*, 2012.
- [11] Barlett J C et al. «Bacteriology of empiema», *Lancet*, 1974.
- [12] Antonangelo L et al. «Tuberculous pleural effusion: diagnosis and management», *Expert Rev Respir Med*, 2019.
- [13] Chakrabarti B et al. «Pleural Tuberculosis», *Monaldi arch Chest Dis*, 2006.
- [14] Lazarus A A et al. «Pleural Tuberculosis», *Disease-a-Month*, 2007.
- [15] Findaly GM, «Coxsackie viruses and Bornholm disease», *Br Med Journal*, 1950.
- [16] Ferreiro L et al. «Management of parapneumonic pleural effusion in adults», *Arch Bronconumol*, 2015.
- [17] Karkhanis VS et al. «Pleural effusion: diagnosis, treatment and management», *Open Access Emerg Med*, 2012.
- [18] Eibenberger KL et al. «Quantification of pleural effusion: sonography versus radiography», *Radiology*, 1994.
- [19] McCloud TC et al. «Imaging the pleura: sonography, CT, and RM imaging», *American Journal of Roentgenology*, 1991.
- [20] Heffner J E et al. «Diagnostic utility and clinical application of imaging for pleural space infection», *Chest*, 2010.
- [21] Aquino SL et al. «Pleural exudates and trasudates: diagnosis with contrast-enhanced CT», *Radiology*, 1994.
- [22] J M Porcel et al. «Computed tomography scoring system for discriminating between parapneumonic effusion eventually drained and those cured only with antibiotics», *Respirology*, 2017.

- [23] Bedawi EO et al. «Recent developments in the management of pleural infection: A comprehensive review», *Clinical Respiratory Journal*, 2018.
- [24] Sakuruba Motoroki et al. «Thoracoscopic pleural biopsy for tuberculous pleurisy under local anesthesia», *Ann Thorac Cardiovascular Surg*, 2006.
- [25] Diacon A H et al. «Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study», *Eur Resp J*, 2003.
- [26] G. Marchetti, «Toracosopia medica», in *Rassegna di patologia dell'apparato respiratorio*, 2016, pp. 317-323.
- [27] C. F. Koegelenberg, «Pleural controversy: close needle pleural biopsy or thoracoscopy- which first?», *Respirology*, 2011, pp. vol. 16,5.
- [28] C. Boutin et al. «The role of thoracoscopy in the evaluation and management of pleural effusions», *Lung*, 1990.
- [29] A. Casalini, «Il versament pleurico infettivo», *Italian Review of Respiratory Disease*, 2017.
- [30] S. Shojaee et al. «Thoracoscopy: medical versus surgical-in the management of pleural disease», *Journal of thoracic disease*, 2015.
- [31] Mei F. et al. «Diagnostic Yield and Safety of Image-Guided Pleural Biopsy: A Systematic review and Meta-Analysis», *Respiration*, 2021.
- [32] G. L. Colice et al. «Medical and Surgical Treatment of Parapneumonic Effusions», *Chest*, 2000.
- [33] KR Shen et al. «The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema», *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2017.
- [34] P. Filomena, «Impatto dello stato nutrizionale nei pazienti ospedalizzati», *Clinical Managment Issues*, 2012.
- [35] Meyer C. et al. «Pleural infection: a retrospective study of clinical outcome and the correlation to know etiology, co-morbidity and treatment factors», *BMC Pub Med*, 2018.
- [36] Birkenkamp K et al. «Empyema management: A cohort study evaluating antimicrobial therapy», *Journal of Infection*, 2016.
- [37] Scarci M. et al. «EACTS expert consensus statement for surgical management of pleural empyema», *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2015.
- [38] Stefani A. et al. «Preoperative predictors of successful surgical treatment in the management of parapneumonic empyema», *The Annals of thoracic surgery*, 2013.
- [39] Divisi D. et al. «Clinical history and surgical management of parapneumonic empyema what is the role of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS)?», *Video-assisted Thoracic Surgery*, 2017.
- [40] Tong BC et al. «Outcomes of video-assisted thoracoscopic decortication», *Ann Thoracic Surg*, 2010.
- [41] CJ Wozniak et al. «Choice of first intervention is related to outcomes in the management of empyema», *The Annals of thoracic surgery*, 2009.
- [42] Solaini L. et al. «Video-assisted thoracic surgery in the treatment of pleural empyema», *Surgical endoscopy*, 2007.
- [43] Cassina PC et al. «Video-assisted thoracoscopy in the treatment of pleural empyema: stage-based management and outcome», *J Thorac Cardiovascular Surg*, 1999.

- [44] Chambers A. et al. «Is video-assisted thoracoscopic surgical decortication superior to open surgery in the management of adults with primary empyema?», *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010.
- [45] Pilav I. et al. «Efficacy of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) in the Treatment of Primary Pleural Empyema», *Acta Inform Med*, 2020.
- [46] Wilson H. et al. «Timing and Efficacy of VATS Debridement in the Treatment of Parapneumonic Empyema», *Arch Pulmonol Respir Care*, 2016.
- [47] Striffler H. et al. «Video-assisted thoracoscopic surgery for fibrinopurulent pleural empyema in 67 patients», *The Annals of thoracic surgery*, 1998.
- [48] Casali C. et al. «Long-term functional results after surgical treatment of parapneumonic thoracic empyema», *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2009.
- [49] Daniel TL Chan et al. «Surgical treatment for empyema thoracis: is video-assisted thoracic surgery "better" than thoracotomy?», *The Annals of thoracic surgery*, 2007.
- [50] Zahid et al. «Comparison of video-assisted thoracoscopic surgery and open surgery in the management of primary empyema», *Current opinion in pumonary medicine*, 2011.
- [51] Bilgin M et al. «Benefits of early aggressive management of empyema thoracis,» *ANZ Journal of Surgery*, 2006.
- [52] Cassina PC et al. «Video-assisted thoracoscopy in the treatment of pleural empyema: stage-based management and outcome», *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1999.
- [53] Wait MA et al. «A randomized trial of empyema therapy», *Chest*, 1997.
- [54] Petrakis EA et al. «Video-assisted thoracoscopic surgery for thoracic empyema: primarily, or after fibrinolytic therapy failure?», *American journal of surgery*, 2004.
- [55] Bouros D. et al. «The role of video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of parapneumonic empyema after the failure of fibrinolytics», *Surgical endoscopy*, 2002.
- [56] TAA Mackinlay et al. «VATS debridement versus thoracotomy in the treatment of loculated postpneumonia empyema», *The Annals of thoracic surgery*, 1996.
- [57] YM Tsai et al. «Predictors and Clinal Outcomes in Empyema Thoracis Patients Presenting to the Emergency Department Undergoing Video-Assisted Thoracoscopic Surgery», *Journal of Clinical Medicine*, 2019.
- [58] Chen KY et al. «Sonographic septation: a useful prognostic indicator of acute thoracic empyema», *J Ultrasound Med*, 2009.
- [59] Himelman RB et al. «The prognostic value of loculations in parapneumonic pleural effusions», *Chest*, 1986.
- [60] Huang HC et al. «Predicting factors for outcome of tube thoracostomy in complicated parapneumonic effusion for empyema», *Chest*, 1999.
- [61] NM Rahman et al. «A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection», *Chest*, 2014.
- [62] Mondoni M. et al. «Medical thoracoscopy treatment for pleural infection: a systemic review and meta-analysis», *BMC Pulm Med*, 2021.
- [63] Tillet WS et al. «The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations», *J Clin Invest*, 1949.
- [64] Henke CA et al. «Intrapleurally administered streptokinase in the treatment of acute loculated nonpurulent parapneumonic effusions», *Am Rev Respir Dis*, 1992.

- [65] D. H. Cameron et al. «Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of parapneumonic effusions and empyema», *Cochrane Database Syst Rev*, 2004.
- [66] Aye RW et al. «Use of purified streptokinase in empyema and hemothorax», *Am J Surg*, 1991.
- [67] Bishwakarma R et al. «Mixing It Up: Coadministration of tPA/DNase in Complicated Parapneumonic Pleural Effusions and Empyema», *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2017.
- [68] Brutsche M et al. «Treatment of sonographically stratified multiloculated thoracic empyema by medical thoracoscopy», *Chest*, 2005.
- [69] C. J. Wozniak et al. «Choice of First Intervention is Related to Outcomes in the Management of Empyema», *The Society of Thoracic Surgeons*, 2009.
- [70] E. T. Fysh et al. «Optimal chest drain size: the rise of the small-bore pleural catheter», *Semin Respir Crit Care Med*, 2010.
- [71] Hooper CE et al. «Pleural irrigation trial (PIT): a randomised controlled trial of pleural irrigation with normal saline versus standard care in patients with pleural infection», *Eur Respiratory J*, 2015.
- [72] Ulmer JL et al. «Image-guided catheter drainage of infected pleural space», *J Thoracic Imaging*, 1991.
- [73] Tokuda Y et al. «Intrapleural fibrinolytic agents for empyema and complicated parapneumonic effusion: a meta-analysis», *Chest*, 2006.
- [74] Stavos J. et al. «Percutaneous drainage of infected and noninfected thoracic fluid collection», *J Thoracic Imaging*, 1987.
- [75] Sumalani KK et al. «Role of medical Thoracoscopy in the Management of Multiloculated Empyema», *BMC pulmonary medicine*, 2018.
- [76] Shipe ME et al. «Cost-Effectiveness Analysis of Fibrinolysis versus Thoracoscopic Decortication for early Empyema», *Ann Thorac Surg*, 2020.
- [77] RW Light, «Pleural controversy: optimal chest tube size for drainage», *Respirology*, 2011.
- [78] Ravaglia C. et al. «Is medical thoracoscopy efficient in the management of multiloculated and organized thoracic empyema?», *Respiration*, 2012.
- [79] Rahman NM et al. «The relationship between chest tube size and clinical outcome in pleural infection», *Chest*, 2010.
- [80] Rahman NM et al. «Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection», *New Engl J Med*, 2011.
- [81] Piccolo F. et al. «Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease therapy for pleural infection», *J Thorac Dis*, 2015.
- [82] MA Merriam et al. «Radiographically guided percutaneous catheter drainage of pleural fluid collection», *AJR*, 1988.
- [83] Maskel NA et al. «Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection», *New England Journal of Medicine*, 2005.
- [84] Loddenkemper R, «Thoracoscopy-state of art», *The European respiratory journal*, pp. vol. 11,1, 1998.
- [85] Luengo-Ferdandez R. et al. «Cost-effectiveness of intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection: evidence from the MIST2 randomised controlled trial», *Eur Respir J*, 2019.

[86] Majid A. et al. «Current Intrapleural Instillation of Tissue Plasminogen Activator and DNase for Pleural Infection. A single-Center Experience.», *Ann Am thorac Soc*, 2016.