

## INDICE

<b>I. INTRODUZIONE</b> .....	2
<b>LA PLEURA</b> .....	3
ANATOMIA DELLA PLEURA .....	3
FISIOLOGIA DELLA PLEURA.....	5
<b>VERSAMENTO PLEURICO</b> .....	7
EPIDEMIOLOGIA .....	7
EZIOPATOGENESI DEL VERSAMENTO PLEURICO.....	8
PROGNOSI.....	14
CLINICA .....	14
DIAGNOSI .....	15
<b>PLEURITE ASPECIFICA</b> .....	40
<b>II. SCOPO DELLO STUDIO</b> .....	45
<b>III. MATERIALE E METODI</b> .....	46
<b>DISEGNO DELLO STUDIO</b> .....	46
<b>POPOLAZIONE IN STUDIO</b> .....	46
<b>PROCEDURE E VALUTAZIONE DEGLI ENDPOINTS</b> .....	47
<b>ANALISI STATISTICA</b> .....	51
<b>IV. RISULTATI</b> .....	51
<b>V. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</b> .....	63
<b>VI. BIBLIOGRAFIA</b> .....	66
<b>VI. RINGRAZIAMENTI</b> .....	75

## I. INTRODUZIONE

I due foglietti pleurici, parietale e viscerale, delimitano uno spazio chiamato cavo pleurico che, in condizioni normali, è virtuale (10-20  $\mu\text{m}$ ). Il cavo pleurico contiene una quantità minima di liquido (circa 0.2 mL/kg di peso corporeo), sufficiente tuttavia a permettere lo scorrimento dei due foglietti pleurici durante i movimenti respiratori. Il versamento pleurico, cioè l'accumulo di liquido nel cavo pleurico, rappresenta una manifestazione clinica di comune riscontro nelle patologie della pleura, siano esse infiammatorie o neoplastiche. Si stima che ogni anno negli Stati Uniti 1,5 milioni di pazienti soffrano di versamento pleurico<sup>1</sup> e si registrano 320 casi ogni 100.000 abitanti in Europa<sup>2</sup>, la maggior parte dei quali è causata da insufficienza cardiaca congestizia, polmonite e cancro.

L'identificazione della causa che ha portato all'insorgenza del versamento pleurico è necessaria per mettere in atto un approccio terapeutico e definire una prognosi corretta; tuttavia, in determinate circostanze l'inquadramento eziologico può essere difficile, dovendosi basare su aspetti clinici e laboratoristici aspecifici. La diagnosi di "pleurite aspecifica" ricorre in un numero rilevante di pazienti (8-38%)<sup>3</sup> in cui gli aspetti toracoscopici e istopatologici aspecifici non consentono l'identificazione di una chiara eziologia. Rimane ancora da chiarire se la diagnosi istopatologica di pleurite aspecifica corrisponde a una specifica entità clinica idiopatica o deve essere considerata un falso negativo in pazienti in cui il follow-up rileverà una patologia pleurica o polmonare più specifica<sup>3</sup>.

Lo scopo di questo studio è dunque:

- Verificare se la pleurite idiopatica possa essere considerata un'entità nosologica specifica
- Valutarne, in maniera prospettica, prevalenza, caratteristiche cliniche ed evoluzione
- Valutare i predittori clinici e radiologici di pleurite idiopatica

# LA PLEURA

## ANATOMIA DELLA PLEURA

La pleura è costituita da una sottile membrana sierosa che riveste il polmone e la cavità toracica, senza soluzione di continuità. Essa si divide in due foglietti: parietale, che riveste la parete toracica (pleura costale), il mediastino (pleura mediastinica) e il diaframma (pleura diaframmatica), e viscerale, che riveste la superficie polmonare e ciascun lobo, con relativo ripiegamento e doppio spessore a livello interlobare. A livello dell'ilo la pleura viscerale riveste per un breve tratto il peduncolo polmonare per poi continuare con la parte mediastinica della pleura parietale. Il foglietto viscerale a livello dell'ilo continua con quello parietale, definendo in tal modo la cavità pleurica. La pleura di destra e quella di sinistra, pur trovandosi fra loro in contatto dietro allo sterno, risultano del tutto indipendenti l'una dall'altra.

I due foglietti pleurici delimitano uno spazio chiamato cavo pleurico che, in condizioni normali, è virtuale (10-20  $\mu\text{m}$ ). Il cavo pleurico contiene una quantità minima di liquido, sufficiente tuttavia a permettere lo scorrimento dei due foglietti pleurici durante i movimenti respiratori. Il liquido pleurico viene costantemente prodotto e riassorbito tra il compartimento vascolare e quello extravascolare, nella quantità di circa 0.01 mL/kg/ora.

L'esistenza di una pressione negativa tra i due foglietti pleurici assicura la loro coalescenza e permette la trasmissione delle variazioni di volume del torace al polmone. La pressione negativa varia da -5mmHg a -10mmHg in relazione agli atti del respiro. Ciascun foglietto pleurico è costituito da tessuto connettivo-elastico rivestito in superficie da mesotelio e presenta numerose reti vascolari e linfatiche.

Lo spessore dei due foglietti, in condizioni normali, è simile, circa 30-40  $\mu\text{m}$ . In condizioni patologiche, però, la pleura può inspessirsi fino a diversi millimetri.

La struttura della pleura viscerale è formata da un mesotelio e da uno strato sottomesoteliale. Il *mesotelio* è uno strato di cellule piatte, molto espanse, di derivazione mesodermica. Soprattutto nei seni pleurali, si ritrovano cellule più alte che presentano alla superficie libera microvilli e ciglia vibratili. Lo *strato sottomesoteliale* consta di una porzione superficiale, in cui prevalgono fascetti collagene paralleli alla superficie, e di

uno strato profondo, ricco di fibre elastiche. Tra la pleura viscerale e il parenchima polmonare è presente uno *strato sottosieroso* di tessuto connettivo lasso, ricco di vasi, in cui possono trovarsi fascetti di fibrocellule muscolari lisce. Al di sotto vi è uno *strato fibroelastico* compatto che continua nel tessuto connettivo interstiziale del polmone. La pleura parietale ha una struttura analoga. Al di sotto dello strato sottomesoteliale vi è uno strato sottosieroso che, a livello della pleura costale, continua con la fascia endotoracica e, in altre zone, accoglie tessuto adiposo, tessuto linfoide e fascetti muscolari lisci.

Le cellule mesoteliali sono caratterizzate funzionalmente da attività istiocitaria, dalla capacità di sintetizzare molte macromolecole presenti nella matrice tissutale della pleura, quali: elastina, fibronectina, glicoproteine, proteoglicani, collagene di tipo I, II, IV, e dalla capacità di formare e riassorbire liquido attraverso la membrana sierosa. Infatti, sono evidenti nella loro struttura vacuoli di pinocitosi e microvilli, che ben si sposano con l'attività di trasporto del liquido. Le cellule mesoteliali si adagiano sullo strato continuo della membrana basale e comunicano tra loro mediante giunzioni strette nella porzione apicale e tramite desmosomi nella porzione basale.

La pleura parietale è irrorata dalla circolazione sistemica, mentre il drenaggio venoso avviene attraverso le vene azygos ed emiazygos; la pleura viscerale riceve sangue sia dalla circolazione polmonare sia da quella bronchiale; il drenaggio venoso avviene attraverso le vene polmonari. Tuttavia, la distanza media tra lo strato di cellule mesoteliali e la rete di irrorazione sottomesoteliale è maggiore nella pleura viscerale che in quella parietale. Ciò è determinante nella produzione e riassorbimento del liquido pleurico.

Il drenaggio linfatico della pleura viscerale fa capo ai linfonodi intraparenchimali; la pleura costale drena invece nei linfonodi della parete toracica e della catena mammaria interna, mentre la pleura diaframmatica e mediastinica drenano nei linfonodi mediastinici.

La pleura parietale possiede un'innervazione somatica e, dal sistema nervoso autonomo attraverso i nervi intercostali, la pleura diaframmatica è innervata dal nervo frenico, mentre la pleura viscerale non possiede innervazione somatica.

Fisiologicamente il volume del liquido pleurico risulta all'incirca 1-2,5 mL/kg di peso corporeo. Normalmente il liquido è chiaro, incolore, con una concentrazione proteica inferiore a 1,5 g/dl; mentre le proteine ad alto peso molecolare, come il lattato

deidrogenasi (LDH), sono presenti ad una concentrazione inferiore alla metà di quella plasmatica. La cellularità con un numero di cellule di circa 1500/mm<sup>3</sup> è rappresentata prevalentemente da monociti, da un piccolo numero di linfociti, macrofagi, poche cellule mesoteliali e rari polimorfonucleati. Se la funzione principale del liquido pleurico è quella di lubrificare i foglietti che strisciano tra loro durante gli atti del respiro, oltre a ciò, svolge anche un'importante funzione protettiva contro le noxe esogene (infezioni, sostanze tossiche etc.) grazie alla presenza di numerose citochine (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-1 ecc.) prodotte dalle cellule mesoteliali e responsabili del reclutamento di cellule immunitarie coinvolte nella cascata infiammatoria e nei meccanismi di difesa<sup>4</sup>.

## FISIOLOGIA DELLA PLEURA

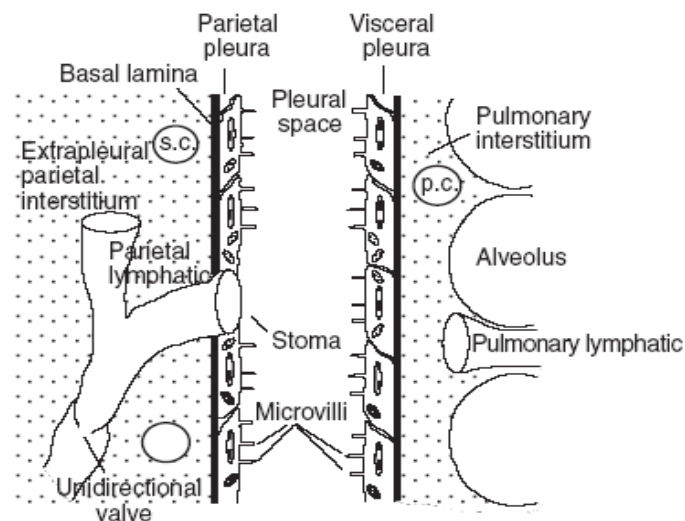
I movimenti del liquido nello spazio pleurico sono regolati dalla legge di Starling, che mette in correlazione la permeabilità delle membrane con le pressioni idrostatica e colloidale-osmotica. Secondo la legge di Starling, considerando anche la pressione negativa all'interno del cavo pleurico, a livello della pleura parietale si crea un gradiente pressorio che favorisce la fuoriuscita del liquido dai capillari nel cavo pleurico. A livello della pleura viscerale, invece, il gradiente pressorio è vicino allo zero, per cui i movimenti di liquido attraverso di essa sono minimi, sia nel senso del riassorbimento sia nel senso della produzione.

Generalmente, a livello dell'estremità arteriosa dei capillari, la pressione idrostatica tende a far fuoriuscire liquido dai capillari verso la cavità pleurica, mentre a livello della estremità venosa la pressione colloidale-osmotica delle proteine plasmatiche, che normalmente è superiore a quella delle proteine presenti nel liquido del cavo pleurico, tende a richiamare liquido verso l'interno dei capillari. Tale situazione è presente a livello dei vasi sanguigni che irrorano la pleura parietale e che appartengono alla circolazione sistemica: rami delle arterie intercostali e mammaria interna. La pleura viscerale, diversamente, è irrorata dal circolo bronco-polmonare nel quale la pressione colloidale-osmotica delle proteine plasmatiche è identica a quella del circolo sistemico, mentre la pressione idrostatica presente nei capillari è lievemente più bassa. Pertanto, a questo livello, la tendenza al richiamo di liquido dalla cavità pleurica verso i capillari è superiore

alla tendenza della fuoriuscita dai capillari. Ne consegue che fisiologicamente la pleura presenta netta prevalenza delle forze di richiamo di liquido verso il compartimento intravascolare. In caso di sovraccarico di tale sistema il liquido residuo è riassorbito a livello dei linfatici, sia della pleura parietale attraverso un drenaggio superficiale nella catena mammaria interna e nei linfonodi intercostali, sia dalla pleura viscerale attraverso un drenaggio profondo per mezzo dei linfonodi mediastinici.

Il riassorbimento del liquido pleurico avviene prevalentemente a livello della pleura parietale e a carico del sistema linfatico, grazie a piccoli pori che si trovano sulla superficie della pleura parietale e che sono direttamente in comunicazione con i vasi linfatici. I linfatici della pleura parietale possono arrivare a riassorbire fino a 0,2-0,4 mL/kg/ora, il che significa che la pleura ha una grande riserva funzionale per il riassorbimento di liquido, in caso di iperproduzione patologica: un uomo di peso medio è infatti in grado di riassorbire fino a 10-20 mL/ora o 250-500 mL/die, senza che si formi un significativo accumulo di liquido.

Questo meccanismo risulta fisiologicamente utile al fine di ottenere un margine di sicurezza per il possibile accumulo di liquidi all'interno della cavità pleurica. Le variazioni di pressione colloid-osmotica presente nei capillari e nel cavo pleurico, nonché la pressione idrostatica capillare e pleurica, possono spiegare i meccanismi di produzione dei versamenti patologici<sup>4</sup>.



**Figura 1:** Anatomia dello spazio pleurico.

## VERSAMENTO PLEURICO

### EPIDEMIOLOGIA

Il versamento pleurico rappresenta una condizione clinica di comune riscontro: in base ai dati riportati in letteratura si stima che il numero di casi annui di versamento pleurico sia di 1.300.000 negli Stati Uniti e di 320 ogni 100.000 abitanti in Europa, e la sua peculiarità, che pone problemi di tipo diagnostico, è che concorrono alla sua genesi più di 50 cause: con netta prevalenza per il versamento dovuto a scompenso cardiaco congestizio, seguito dal versamento parapneumonico, neoplastico e secondario a malattia trombo embolica polmonare. Le quattro cause suddette rappresentano il 90% dei versamenti pleurici. (Tab. 1)

CAUSA	FREQUENZA
Insufficienza cardiaca	500
Polmoniti	300
Neoplasie	200
Embolie polmonari	150
Malattie virali	100
Cirrosi con ascite	50
Malattie gastrointestinali	25
Malattie del collagene	6
Tubercolosi	2,5
Asbestosi	2
Mesotelioma	1,5

**Tabella 1:** Incidenza Versamenti Pleurici in USA

L'incidenza dei versamenti pleurici non presenta prevalenza di sesso. Tuttavia, alcune cause presentano una predilezione di genere. Circa due terzi dei versamenti pleurici maligni si verificano nelle donne, associati a neoplasie mammarie e della sfera ginecologica. Altra causa comune nel sesso femminile è rappresentata dalle pleuriti associate a Lupus Eritromatoso Sistemico (LES). Diversamente il versamento pleurico conseguente a mesotelioma è più frequente nei maschi, probabilmente a causa della loro esposizione professionale più elevata all'amianto. Allo stesso modo i versamenti associati a pancreatite cronica e ad artrite reumatoide sono più comuni nel sesso maschile.

Poiché il versamento pleurico è l'espressione di una malattia sottostante, le differenze razziali sono rilevanti e riflettono la diversa incidenza delle malattie correlate.

I versamenti pleurici si verificano di solito negli adulti. Tuttavia, si è registrato un aumento di incidenza nei bambini, spesso come pleurite parapneumonica<sup>5</sup>. Sono state riportate anche pleuriti fetali, con potenziale trattamento prenatale in alcune circostanze<sup>6</sup>.

## EZIOPATOGENESI DEL VERSAMENTO PLEURICO

La pleura può essere interessata da numerose patologie, di tipo infiammatorio, immunitario o neoplastico.

Con il termine "*pleurite*" si intende un processo infiammatorio che interessa i foglietti pleurici. Essa può essere primitiva della pleura o secondaria a una patologia polmonare o sistemica. La pleurite è quasi sempre associata ad un versamento pleurico, ossia all'accumulo di liquido in cavo pleurico; quest'ultimo quindi, è un indicatore di un processo morboso sottostante che può essere di origine intratoracica o extratoracica, acuto o cronico<sup>1,7</sup>. Le forme di pleurite senza versamento (pleurite "secca" o fibrinosa) sono rare e generalmente dovute a infezioni virali o a patologie del connettivo.

Il versamento pleurico si forma quando la quantità di liquido che entra nello spazio pleurico eccede quella riassorbita. Ciò può accadere per un aumento reale della produzione di liquido o per una riduzione della capacità di riassorbimento da parte dei linfatici o per una combinazione dei due fattori.



Numerosi meccanismi sono implicati nella formazione del versamento pleurico (Tab. 2):

- Aumento della pressione idrostatica capillare nella circolazione sistemica e/o polmonare, come nell'insufficienza cardiaca congestizia o nella sindrome da vena cava superiore;
- Riduzione della pressione colloidale del sangue, come nella ipoalbuminemia dovuta a sindrome nefrosica o nella cirrosi epatica;
- Aumento della permeabilità capillare o disturbo vascolare, come nelle patologie infiammatorie, infezioni, patologie neoplastiche, trauma, infarto polmonare, ipersensibilità ad un farmaco, uremia, pancreatite;
- Alterata permeabilità delle membrane pleuriche, come nell'infiammazione, neoplasie, embolia polmonare;
- Ostruzione linfatica con blocco del riassorbimento, meccanismo principale nelle patologie neoplastiche, e di alcuni traumi;
- Movimento del fluido da edema polmonare attraverso la pleura viscerale<sup>8</sup>;
- Riduzione della pressione nello spazio pleurico, dovuto all'incapacità del polmone di espandersi completamente durante il periodo di inspirazione, noto come "polmone incarcerato" (estesa atelettasia causata da un bronco ostruito o per fibrosi polmonare);
- Aumento del liquido peritoneale, con migrazione attraverso il diaframma per via linfatica o per difetto strutturale, come nella cirrosi o dialisi peritoneale;

Una modalità più rara di formazione del liquido è quella secondaria all'aumento della negatività intrapleurica da collasso del polmone (pneumotorace) o secondaria a resezione parenchimale maggiore (lobectomia o pneumonectomia). Ciò determina un gradiente pressorio a favore del cavo pleurico con formazione di versamento, che peraltro, almeno nei casi secondari a resezione polmonare, appare come una risposta para fisiologica dell'organismo al fine di riempire uno spazio "vuoto" (cosiddetto cavo pleurico residuo).

Infine, uno stravasamento diretto di liquido in cavo pleurico può verificarsi in caso di rottura di un vaso sanguigno (emotorace) o linfatico (chilotorace), secondario a trauma, neoplasia o iatrogeno.

Dato che non tutti i versamenti pleurici sono causati da pleuriti infiammatorie, quando ci si trova di fronte ad un paziente con un versamento pleurico, la prima domanda da porsi è se si tratta di un versamento trasudatizio o di un essudatizio. Queste due tipologie di versamento possono essere distinte sulla base del meccanismo di formazione e della chimica del fluido. In alcuni casi, il liquido pleurico può avere contemporaneamente aspetti sia di trasudato sia di essudato.

I trasudati si sviluppano a causa di un aumento della pressione idrostatica o di una riduzione della pressione colloidale-osmotica, favoriscono l'accumulo di liquido, a basso contenuto proteico ( $< 3$  g/dl), nel cavo pleurico. Tuttavia, possono essere anche causati dal movimento del fluido da spazi peritoneali o da infusione iatrogena nello spazio pleurico da cateteri venosi centrali.

Gli essudati si vengono a determinare in seguito ad un'alterazione della permeabilità capillare o di un'ostruzione linfatica, che determinano trasferimento di liquido ad alto contenuto proteico ( $> 3$  g/dl) nel cavo pleurico. Sono prodotti da una varietà di condizioni infiammatorie e spesso richiedono una valutazione o un trattamento più esteso rispetto ai trasudati. Una reazione essudativa pleurica può essere causata anche dai farmaci, tra i farmaci pleurotossici possiamo annoverare: Beta-bloccanti, Amiodarone, Bleomicina, Ciclofosfamide, MTX, Valproato, Itraconazolo, Simvastatina, Propiltiouracile, Aciclovir, Immunoglobuline ev, fattori di stimolazione granulocitaria (G-CSF).

ESSEDUTATO	TRASUDATO
<b>AUMENTO PERMEABILITÀ DELLA SIEROSA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumori</li> <li>• Infezioni</li> <li>• Collagenopatie</li> <li>• Farmaci</li> </ul>	<b>AUMENTO PRESSIONE IDROSTATICA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficienza cardiaca</li> <li>• Pericardite costrittiva</li> </ul>
<b>DIMINUZIONE DRENAGGIO LIINFATICO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumori</li> <li>• Fibrinosi</li> <li>• Linfangioleiomiomatosi (LAM)</li> </ul>	<b>DIMINUZIONE PRESSIONE ONCOTICA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome nefrosica</li> <li>• Cirrosi epatica</li> <li>• Ipoalbuminemia</li> </ul>
<b>PASSAGGIO TRANSDIAFRAMMATICO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ascesso subfrenico</li> <li>• Pancreatite</li> <li>• Carcinosi peritoneale</li> </ul>	<b>PRESSIONE NEGATIVA INTRAPLEURICA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atelettasia</li> <li>• Polmone incarcerato</li> </ul>
	<b>PASSAGGIO TRANSDIAFRAMMATICO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ascite</li> <li>• Dialisi peritoneale</li> <li>• Uropatia ostruttiva</li> </ul>

**Tabella 2:** *Meccanismi patogenetici di Essudato e Trasudato*

Il versamento pleurico ha un'ampia diagnosi differenziale. Le cause più frequenti sono rappresentate dall'insufficienza cardiaca congestizia, dal cancro, dalla polmonite e dall'embolia polmonare. Una diagnosi eziologica tardiva può essere associata a una morbilità e a una mortalità nettamente superiori, ad esempio se il paziente sviluppa un empiema polmonare sulla base di un versamento parapneumonico. Il grado di rilevanza prognostica di un versamento pleurico è variabile: da innocuo, come quando un versamento pleurico è un reperto radiologico di accompagnamento in un paziente con

polmonite virale, a molto grave, come nel caso dell'embolia polmonare con formazione di versamento secondario, una diagnosi che non di rado viene mancata.

I versamenti pleurici non maligni sono non di rado indicatori di una prognosi sfavorevole nei pazienti con insufficienza cardiaca, renale o epatica, con una mortalità a un anno rispettivamente del 57%, 46% e 25%<sup>13</sup>.

Alcune malattie più rare possono essere associate a versamento pleurico, quasi sempre di tipo essudativo. Il 30-50% dei pazienti con lupus eritematoso sistemico presenta un versamento pleurico ("polisierosi"). Il versamento pleurico è presente non di rado anche nei pazienti affetti da granulomatosi con poliangioite (malattia di Wegener), artrite reumatoide e granulomatosi a cellule di Langerhans<sup>13</sup>.

Il 21% dei pazienti affetti da ipertensione polmonare idiopatica e familiare (iPAH e fPAH) presenta un versamento pleurico, per lo più unilaterale.

Una delle cause più comuni di versamento pleurico inspiegabile è l'embolia polmonare. Il 20-55% dei pazienti con embolia polmonare presenta un versamento pleurico. La frequenza del versamento pleurico nell'embolia polmonare è correlata alla gravità dell'embolia e alla comparsa di infarto polmonare. Clinicamente, questi pazienti sono caratterizzati da un'apparente discrepanza tra il volume del versamento, che spesso non è molto grande, e la grave dispnea che lo accompagna<sup>13</sup>.

In genere si cerca di ricondurre un versamento pleurico inspiegabile a un'unica causa. In considerazione dell'invecchiamento della popolazione e della corrispondente crescente prevalenza della multimorbilità, è stato condotto uno studio osservazionale prospettivo per indagare la questione della monocausalità dei versamenti pleurici. Bintliffe et al. hanno riscontrato che il 70% dei 126 pazienti con un versamento pleurico aveva effettivamente una sola causa, ma il 30% ne aveva più di una.

Il versamento pleurico multifattoriale può rappresentare una sfida diagnostica e terapeutica<sup>14</sup> (Tab. 3).

<b>Scopenso cardiaco congestizio</b>	trasudato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Storia di malattia cardiaca</li> <li>• Edema, ipossia</li> </ul>
<b>Cancro</b>	essudato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Storia di neoplasia (polmone, mammella, linfoma)</li> <li>• Massa intratoracica</li> </ul>
<b>Polmonite parapneumonica</b>	essudato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse</li> <li>• Febbre</li> <li>• infiltrato</li> </ul>
<b>Embolismo polmonare</b>	trasudato o essudato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispnea</li> <li>• Immobilizzazione</li> <li>• Dolore toracico</li> </ul>

**Tabella 3:** cause più comuni di versamento pleurico

Nel caso delle polmoniti, la pleurite si organizza come complicanza di un'infezione polmonare batterica (più spesso se è presente un ascesso) e può essere caratterizzata da un versamento liquido torbido o francamente purulento. Questo tipo particolare di pleurite infettiva prende il nome di empiema pleurico, parapneumonico se contemporaneo alla polmonite o metapneumonico se successivo. L'empiema pleurico si sviluppa in tre fasi temporali distinte:

- la prima, detta *fase essudativa*, in cui si accumula in cavo pleurico un versamento essudatizio;
- la seconda, detta *fase fibrinopurulenta*, in cui il liquido assume caratteri del pus e si formano setti di fibrina che progressivamente creano delle locuzioni all'interno del cavo pleurico;
- l'ultima fase, della *organizzazione fibrinosa*, in cui i due foglietti pleurici vanno incontro a fibrosi e si ispessiscono progressivamente, determinando un incarceramento del parenchima polmonare.

## PROGNOSI

La prognosi è strettamente dipendente dalla patologia sottostante, ma una diagnosi e un trattamento tempestivi migliorano l'evoluzione del quadro clinico.

I tassi di mortalità e morbosità nei pazienti con polmonite e versamento pleurico sono superiori a quelli in pazienti con sola polmonite. Versamenti parapneumonici, quando riconosciuti e trattati prontamente, in genere vanno incontro a risoluzione senza conseguenze significative. Tuttavia, se non trattati o trattati in maniera inappropriata i versamenti possono portare a empiema, fibrosi costrittive e sepsi.

La sopravvivenza media dei versamenti pleurici maligni varia da 4 a 7 mesi e dipende dallo stadio e dal tipo di tumore maligno sottostante<sup>9</sup>.

La forma neoplastica più frequentemente associata al versamento pleurico negli uomini è il cancro polmonare, mentre la più comune nelle donne è il cancro al seno. La sopravvivenza media va da 3 a 12 mesi, a seconda della neoplasia. Versamenti neoplastici più sensibili alla chemioterapia, come il linfoma o il cancro mammario, sono più facilmente associati a una sopravvivenza maggiore, rispetto ai tumori polmonari o al mesotelioma<sup>10,11</sup>.

## CLINICA

I sintomi della pleurite in assenza di versamento pleurico sono dolore toracico di tipo pleurico, tosse secca e stizzosa e, se si tratta di una patologia infettiva, la febbre. Il dolore pleurico, sintomo di irritazione flogistica della pleura parietale, è di tipo puntorio trafittivo, localizzato all'emitorace corrispondente, più spesso basale, irradiato alla spalla omolaterale in caso di interessamento della pleura diaframmatica. Tale dolore può esacerbarsi con la tosse e con gli atti del respiro e questo si ripercuote sulla dinamica respiratoria, che a scopo antalgico assume caratteri di superficialità e maggiore frequenza. Spesso il dolore tende a ridursi nei casi di versamento pleurico abbondante, per allontanamento dei foglietti pleurici. L'esame obiettivo del torace evidenzia la presenza di sfregamenti pleurici basali omolaterali, da differenziare rispetto ai crepitii polmonari. Dolore e sfregamenti sono dovuti al fatto che, in assenza di versamento, i due foglietti

pleurici infiammati sfregano l'uno contro l'altro durante i movimenti della respirazione. La tosse è dovuta alla stimolazione delle terminazioni nervose sulla superficie della pleura infiammata. Non è presente difficoltà respiratoria, se non una dispnea di tipo antalgico, di solito lieve, che porta il paziente a compiere atti respiratori superficiali. Poiché la pleurite “secca” è di solito una malattia primitiva della pleura, non si ritrovano sintomi o segni di altre patologie extrapleuriche. In caso si sospetti una patologia virale si può ricercare la presenza di altre infiammazioni virali, come infezioni delle vie respiratorie, rinite, sinusite, otite, faringo-tonsillite.

La pleurite però è di solito associata al versamento pleurico. La sintomatologia correlata alla presenza del versamento pleurico varia a seconda della quantità di liquido presente nel cavo pleurico e alla patologia di base che lo determina. A parte i casi asintomatici (modesta quantità di liquido pleurico), il sintomo più frequente e principale è la dispnea, dapprima sotto sforzo poi anche a riposo, se la quantità del liquido pleurico aumenta; la dispnea è in relazione alla compressione esercitata dal liquido sul parenchima polmonare che altera la meccanica respiratoria e riduce la capacità ventilatoria. Il dolore e la tosse sono meno intensi o assenti, poiché i due foglietti non sono a contatto a causa della separazione da parte della raccolta liquida. I versamenti pleurici possono anche compromettere notevolmente la qualità del sonno.<sup>12</sup>

Il dolore toracico e la dispnea sono pertanto i sintomi più frequenti, rispettivamente, nel corso di pleurite e versamento pleurico; tuttavia, alcuni versamenti pleurici sono per lo più asintomatici e sono riscontrati solo durante un accurato esame obiettivo o eseguendo una radiografia del torace.

## DIAGNOSI

### a) ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo del torace è di fondamentale importanza diagnostica, soprattutto nel caso in cui sia presente un versamento di una certa entità.

All'**ispezione** si può evidenziare, oltre al respiro frequente e superficiale, una ipoespansione ed ipomobilità dell'emitorace colpito, ma soltanto per versamenti di

grande volume. I pazienti con pleurite fibrinosa e versamenti di modesta entità che provocano intenso dolore puntorio, ben localizzato, tendono ad assumere un decubito sul lato sano a scopo antalgico (*al fine di limitare la stimolazione dolorosa*). Al contrario, i pazienti con versamento pleurico abbondante assumono un decubito sul lato interessato al fine di limitare la compressione sul polmone sano e sugli organi mediastinici, situazione che riduce il ritorno venoso al cuore con conseguente aumento del grado di dispnea.

Nel paziente seduto o in piedi un versamento pleurico libero si raccoglie declive e si dispone secondo la linea di Damoiseau-Ellis, curva a convessità superiore con l'apice sulla linea ascellare posteriore-media. Questa particolare disposizione nel liquido nel cavo pleurico è dovuta al fatto che la pressione negativa endopleurica è maggiore nelle regioni laterali e il liquido ne subisce l'attrazione, cosicché il margine superiore del liquido sale a partire dalla colonna vertebrale fino alla linea ascellare posteriore-media per poi ridiscendere anteriormente. Questa disposizione è tipica dei versamenti essudatizi, mentre i trasudati tendono a disporsi secondo una linea più orizzontale. Affinché un esame obiettivo del torace sia efficace per diagnosticare un versamento pleurico è necessario che il paziente sia in posizione seduta.

Date queste evidenze scientifiche, alla **palpazione** del torace, la presenza di un versamento cospicuo può essere evidenziata, dalla riduzione o abolizione del fremito vocale tattile, a causa dell'interposizione di liquido tra i due foglietti. Tale reperto obiettivo è rilevabile nelle zone declivi del torace, per ragioni di gravità, mentre il fremito vocale tattile risulta conservato superiormente al versamento.

Alla **percussione** del torace si può svelare un'ottusità plessica localizzata nella zona interessata. Inoltre, alla percussione è possibile rilevare lo spostamento del confine della ottusità del versamento pleurico, in conseguenza al cambiamento del decubito del paziente (es. nel passaggio dalla posizione seduta al decubito laterale dal lato del versamento). Se sono presenti aderenze pleuro-polmonari, come esito di pregressi processi pleuritici, il versamento si localizza dove il parenchima è libero da aderenze e può lasciare spazio all'accumulo del liquido stesso, per cui si parla di versamento saccato. In questo caso l'esame obiettivo risulterà patologico in zone circoscritte dell'emitorace, rendendo dunque la diagnosi decisamente più difficile.



L'**auscultazione** del torace può presentare differenti reperti a seconda che la pleurite sia solo di tipo fibrinoso o che sia accompagnata da un cospicuo versamento. Nel primo caso, infatti, l'attrito tra i due foglietti pleurici, resi ruvidi dal processo infiammatorio, genera degli sfregamenti auscultabili nella regione circoscritta interessata. Nel caso in cui sia presente un versamento rilevante, l'auscultazione evidenzierà una riduzione o completa abolizione del murmure vescicolare in corrispondenza della regione più declive del versamento, mentre al limite superiore dello stesso è possibile apprezzare un soffio bronchiale caratteristicamente attutito dovuto alla compressione del polmone schiacciato dal versamento.

## b) IMAGING

### 1. Radiografia del torace

In caso di sospetto versamento pleurico, l'indagine di primo livello per rapidità di esecuzione, basso costo e accuratezza diagnostica, è una radiografia del torace eseguita in proiezione postero-anteriore e laterale, la quale permette di confermare la presenza di liquido pleurico e stimarne l'entità.

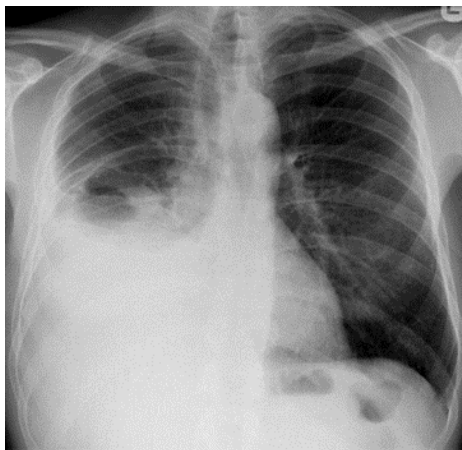
Il riscontro più frequente è l'annullamento dell'angolo costo-frenico posteriore alla radiografia laterale del torace, quando la quantità di liquido è pari a 50 ml. Se la quantità di versamento è superiore, circa 200 ml, si può altresì apprezzare l'annullamento dell'angolo costo-frenico laterale alla radiografia postero anteriore. Tuttavia, se la quantità di liquido è pari o superiore a 500 ml, l'immagine più tipica di versamento pleurico è la presenza di un'opacità omogenea dalla concavità superiore (menisco pleurico) (Fig. 2).

Altre possibilità, più tipiche, sono l'elevazione di un emidiaframma nel versamento subpolmonare o l'opacizzazione di un intero emitorace con dislocazione controlaterale del mediastino a fronte di un versamento massivo.

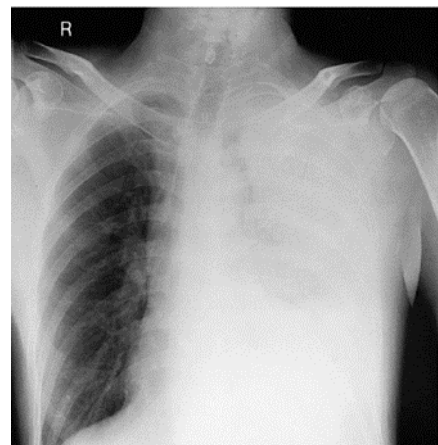
La radiografia standard, oltre a confermare la presenza del versamento, valutarne la distribuzione e l'entità (modesto: 1/3 emitorace; discreto: 2/3; massivo: opacamento completo con dislocazione controlaterale delle strutture mediastiniche) (Fig. 3),

consente anche di rilevare eventuali altre alterazioni, quali lesioni del parenchima polmonare, aumento dell'ombra cardiaca, che possono essere di aiuto nell'orientamento diagnostico.

Il versamento pleurico bilaterale è comunemente espressione di insufficienza cardiaca. Nel caso di un versamento massivo, la causa più frequente è la patologia neoplastica (55%), seguita dalla pleurite parapneumonica o dall'empiema (22%) e dalla tubercolosi (TB) (12%). I versamenti saccati sono conseguenti alle adesioni tra superfici pleuriche contigue, si verifica più frequentemente in condizioni che causano intense infiammazioni pleuriche, come empiemi, emotorace o pleurite tubercolare. Quando la radiografia evidenzia la presenza di un idropneumotorace, debbono essere ipotizzate le seguenti possibilità: fistola bronco pleurica, infezione sostenuta da microrganismi producesti gas, ernia diaframmatica, rottura esofagea.



**Figura 2:** *Versamento destro di discreta entità con menisco pleurico.*



**Figura 3:** *Versamento sinistro massivo con deviazione tracheale.*

## 2. Ecografia toracica

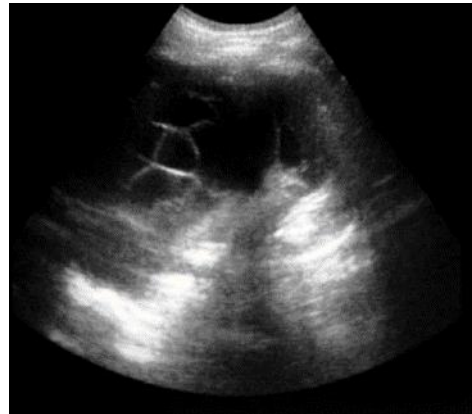
Negli ultimi decenni l'ecografia toracica ha acquisito un ruolo fondamentale nella diagnostica della patologia pleuropolmonare.

I vantaggi di tale metodica diagnostica sono rappresentati dalla maneggevolezza, dal basso costo, dall'assenza di radiazioni ionizzanti e soprattutto dalla possibilità di eseguire l'esame al letto del paziente con un'immediata acquisizione delle immagini.

Nell'identificazione di versamenti minimi, l'ecografia si è dimostrata superiore alla radiografia, con una sensibilità pari al 100% per versamenti di 100 ml.

L'ecografia è utilizzata non solo per la determinazione di liquido nel cavo pleurico, ma anche per l'identificazione delle sedi appropriate per eseguire una toracentesi, una biopsia pleurica, è utilizzata come guida nel posizionamento di un drenaggio, nella valutazione della presenza di una pleurodesi e nella valutazione della presenza di emotorace o pneumotorace nel paziente traumatizzato.

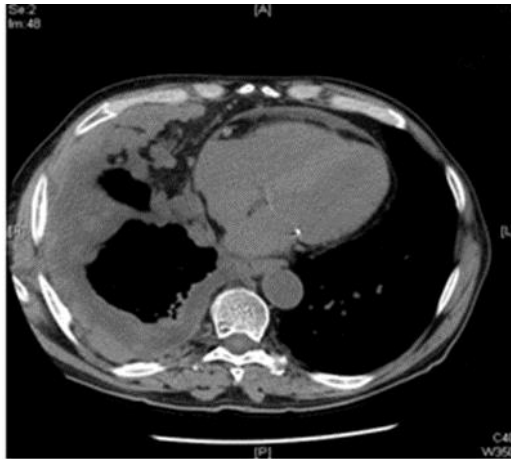
Inoltre, l'ultrasonografia può caratterizzare il liquido pleurico, che può apparire anecogeno, presentarsi come un versamento organizzato saccato quando si identificano fili e setti di fibrina (Fig.4), come un versamento organizzato non saccato quando presenta un'iperecogenicità eterogena oppure può avere un aspetto omogeneamente iperecogeno. Un versamento che si presenta con un'importante iperecogenicità richiede una toracentesi immediata per la differenziazione tra empiema ed emotorace. Gli aspetti che suggeriscono malignità includono ispessimento pleurico parietale maggiore di 1 cm, nodularità pleurica e spessore diaframmatico maggiore di 7 mm (sensibilità 42% e specificità 95% per ciascun criterio).



**Figura 4:** *Ecografia che evidenzia una raccolta liquida in parte sepolimentata da setti fibrosi*

### 3. Tomografia computerizzata

La TC del torace rappresenta un'indagine integrativa che permette di evidenziare, oltre alla quantità del liquido e a eventuali sacchature, anche dati sulle caratteristiche del liquido sulla base della densità, sullo spessore dei foglietti pleurici. Soprattutto può evidenziare la causa eziopatogenetica che determina il versamento stesso quando è presente un'anomalia polmonare (una polmonite, una neoplasia polmonare, pleurica, un ascesso, un'atelettasia) o mediastinica, non sempre facilmente individuabili alla radiografia standard del torace perché mascherate dal versamento. I reperti TC suggestivi di malignità sono: ispessimento pleurico circonferenziale maggiore di 1 cm o con aspetto mammellonato della pleura (Fig. 5); nodularità pleurica (Fig.6); coinvolgimento pleurico mediastinico. Inoltre, l'esame può essere esteso ad altri organi o apparati sia nell'ambito di una stadiazione di una patologia già diagnosticata o per la ricerca di altre condizioni patologiche extrapolmonari.



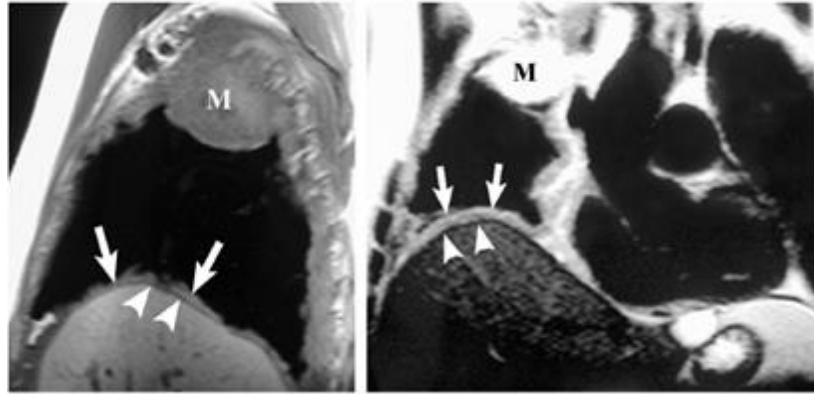
*Figura 5: Marcato ispessimento pleurico*



*Figura 6: Noduli della pleura parietale sinistra.*

#### 4. Risonanza magnetica

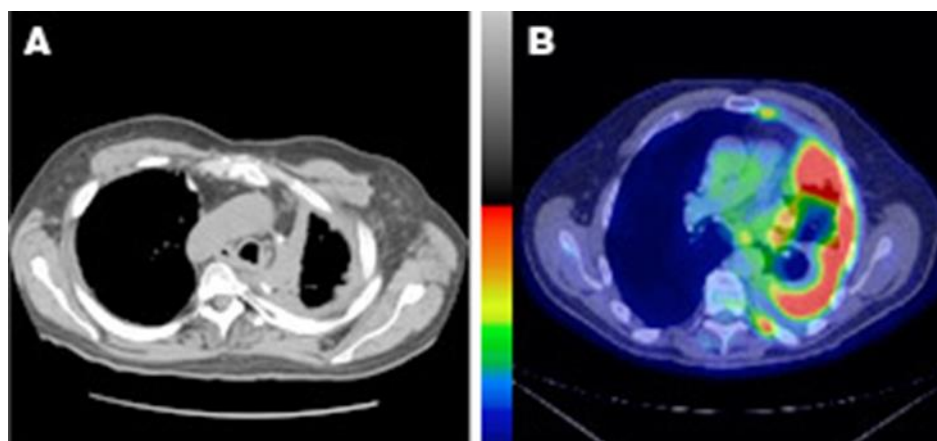
La risonanza magnetica del torace è attualmente poco soddisfacente sia per i costi più elevati rispetto alle altre metodiche di diagnosi per immagini sia per la bassa sensibilità dovuta agli artefatti da movimento (Fig. 7).



**Figura 7:** Immagini RMN di mesotelioma pleurico

#### 5. Tomografia a emissione di positroni (TC-PET)

Poiché il 18-fluorodesossiglucosio (18-FDG) si concentra maggiormente nelle cellule maligne, la tomografia a emissione di positroni è utile per differenziare la benignità dei versamenti pleurici maligni (Fig. 8). Tuttavia, non mancano i falsi positivi: pleuriti parapneumoniche, empiema, pleuriti tubercolari o pleurodesi chimica.



**Figura 8:** Esame TC e correlazione con PET

### c) TORACENTESI E ANALISI DEL LIQUIDO

Laddove venga confermata la presenza di versamento pleurico, per determinarne la natura sono necessari specifici esami su campione di liquido.

La toracentesi rappresenta una metodica di agoaspirazione mininvasiva che in mani esperte è a basso rischio di complicanze. Tale procedura ha scopo sia diagnostico che terapeutico. Essa infatti consente di prelevare, mediante un ago inserito direttamente nella cavità pleurica, campioni di liquido per l'esecuzione di esami chimico/fisici, culturali e/o citologici; permette inoltre di valutare l'aspetto, per esempio citrino, purulento, sangue, torbido-lattescente, e l'odore, putrido, in caso di sovrainfezione batterica, come nell'empima. La toracentesi consente inoltre di alleviare i sintomi dovuti al versamento stesso, in questo caso viene definita toracentesi evacuativa. Le complicanze più frequenti legate alla toracentesi sono rappresentate da puntura di vasi intercostali (con conseguente rischio di emotorace) e lo pneumotorace (per puntura del parenchima polmonare). In passato la toracentesi si effettuava con metodo percussivo, oggi, invece, è eco guidata e questo ha consentito di ridurre notevolmente le complicanze.

L'ecografia transtoracica (TUS) può essere impiegata in due modi diversi quando si esegue una toracentesi: come metodo di riferimento per identificare il sito migliore dove effettuare la puntura; come guida in tempo reale per monitorare da vicino l'intera procedura mediante la visualizzazione continua dell'ago.

L'utilizzo dell'ecografia transtoracica nell'esecuzione di una toracentesi riduce il tasso di complicanze rispetto al tradizionale metodo di percussione. Come riportato in letteratura, la percentuale di pneumotorace senza l'ausilio dell'ecografia è stimata dall'8,89% al 10,3%, che scende allo 0,97 - 4,9% se assistita dall'ecografia<sup>20,21,22</sup>. L'ecografia transtoracica consente l'identificazione del sito migliore per eseguire la procedura e la misurazione della profondità degli organi adiacenti al fine di evitare lesioni d'organo durante la puntura. Di conseguenza, le linee guida BTS raccomandano fortemente di utilizzare l'ecografia prima di procedure che comportino versamento pleurico<sup>23</sup>. Poiché la metodica ad ultrasuoni consente di effettuare una diagnosi sulla natura del versamento, è possibile decidere

a priori quale calibro di ago utilizzare (ad esempio un ago da 20 G se il versamento è anecogeno, mentre un versamento corpuscolato potrebbe richiedere l'uso di un ago più grande da 18 G)<sup>24</sup>.

La toracentesi ecoguidata risulta una procedura semplice, ripetibile, che si può eseguire al letto del paziente e consente l'identificazione del punto più sicuro per l'inserimento dell'ago; è particolarmente indicata per versamenti piccoli, plurisaccati o con disposizione atipica, e riduce le eventuali complicanze<sup>15,16</sup>. La comparsa durante l'aspirazione, di tosse insistente e di dispnea deve portare a considerare la formazione di un edema polmonare da riespansione. Tale complicanza è poco frequente ed è riportata nell'ordine dello 0,5% con la rimozione di un volume maggiore di 1 litro, è quindi opportuno evitare il drenaggio repentino di grandi quantità di liquido e optare con maggior prudenza per una sottrazione frazionata, specie se il versamento è presente da diverso tempo; incidenza pari allo 0,5% è riportata anche per la reazione vasovagale, tanto da rendere superflua la premedicazione con atropina<sup>18,19</sup>.

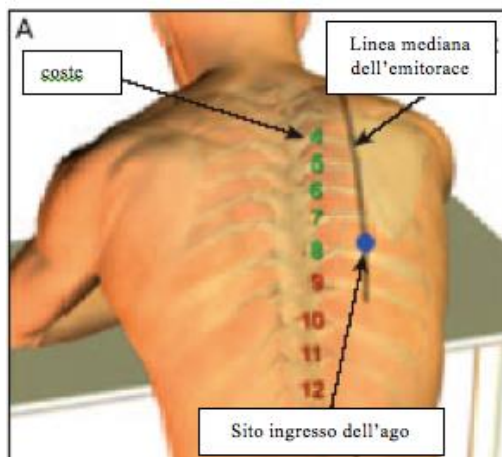
Non esistono controindicazioni assolute all'esecuzione di una toracentesi quando si adotta un corretto protocollo operativo e quando si procede al monitoraggio cardiorespiratorio. Particolare cautela va posta in pazienti con insufficienza renale con creatininemia maggiore di 6 mg/dl e nei pazienti con alterazione della coagulazione, in particolare quando i valori del tempo di protrombina e di tromboplastina parziale attivata sono maggiori di due volte il valore normale di riferimento, o quando la conta delle piastrine è inferiore a  $25.000/\text{mm}^3$ , per il rischio di provocare complicanze emorragiche<sup>25</sup>.

L'utilizzo in tempo reale dell'ecografia transtoracica prima, durante e subito dopo la toracentesi è una procedura efficace, sicura e di facile esecuzione, che limita le complicanze post-procedurali. La guida ecografica ha ridotto a "zero" il numero di tentativi falliti di toracentesi, che invece possono verificarsi durante la tecnica a percussione. Inoltre, lo studio ecografico, prima e dopo la toracentesi, può anche permettere di identificare immediatamente la presenza o l'assenza di uno pneumotorace iatrogeno e di rilevare, precocemente, un eventuale emotorace post-procedurale evidenziando un riaccumulo fluido complesso o iperecogeno dopo la

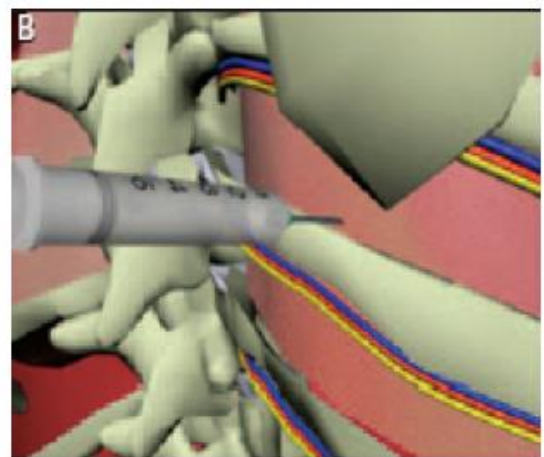
procedura. Il limite principale di questa tecnica potrebbe essere quello di allungare i tempi necessari per eseguire la procedura. Tuttavia, questo rischio è ampiamente accettabile considerando i possibili benefici in termini di risorse economiche derivanti dalla drastica riduzione di tutte le complicanze post-procedurali tra cui, in primo luogo, la percentuale di pneumotorace iatrogeno<sup>17</sup>.

L'esame si esegue con il paziente seduto, con il braccio omolaterale al lato da pungere sollevato per divaricare il più possibile gli spazi intercostali. Il materiale necessario all'esame è costituito da: garze e guanti sterili, aghi di 22 gauge, disinfettante, siringa, raccordo a tre vie, anestetico locale (lidocaina 1%) e sacca di raccolta. Fasi essenziali dell'esame sono la scelta del punto in cui inserire l'ago sulla base dell'immagine ecografica e la ricerca dell'ottusità plessica alla percussione. La puntura va eseguita uno o due spazi intercostali sopra il limite dell'ottusità plessica, ma mai sotto l'ottavo spazio per evitare di danneggiare gli organi addominali (Fig.9). Un accorgimento indispensabile è quello di mantenere l'ago al di sopra del margine superiore della costa inferiore in modo da non ledere il fascio vascolo-nervoso intercostale che decorre sulla superficie inferiore della costa (Fig. 10).

Una volta campionato, il liquido deve essere sottoposto a tutte le indagini mirate a definirne la natura.



**Fig. 9** Posizione del paziente e punti di repere anatomici per l'esecuzione della toracentesi



**Fig. 10** Particolare della posizione dell'ago per evitare il fascio vascolo nervoso che



### A. Analisi chimico-fisica del liquido pleurico

Di fronte ad un versamento pleurico, il primo passo è quello di distinguere il trasudato dall'essudato<sup>26</sup>. Per questo è necessario osservare l'aspetto e il colore del liquido ed eseguirne l'esame chimico fisico, con valutazione della quantità di proteine e della densità. Nel caso in cui le proteine siano comprese tra 25 e 35 g/l bisogna ricorrere ai criteri di Light, i quali definiscono un liquido pleurico come essudatizio se è rispettata una o più delle seguenti caratteristiche:

- rapporto tra quantità di proteine nel versamento e nel siero  $> 0,5$
- rapporto tra livelli di LDH nel versamento e nel siero  $> 0,6$ <sup>27, 28</sup>
- livelli di LDH nel versamento superiori ai 2/3 del limite superiore dei livelli normali del siero.

La presenza di uno solo dei criteri di light (Tab. 4) è diagnostico per la definizione di essudato mentre si può formulare la diagnosi di trasudato quando nessuno dei tre criteri è presente<sup>29</sup>. Ovviamente il problema della diagnosi differenziale tra trasudato ed essudato non si pone nel caso in cui il liquido evacuato sia sangue, pus o linfa, liquidi facilmente riconoscibili dall'aspetto e che non necessitano di ulteriori indagini per essere identificati. La combinazione dei tre criteri di Light per la diagnosi di essudato ha un'alta sensibilità (98%) ma una bassa specificità (77%), ma tale dato è funzionale al fine di identificare i versamenti essudatizi che vanno altamente studiati e monitorati poiché sottendono un ampio spettro di possibilità diagnostiche che sono gravate da maggiori e più rischiose implicazioni prognostiche<sup>30</sup>. Se il versamento è un trasudato, non sono necessari ulteriori indagini sul liquido, ma è necessario identificare la patologia sistemica responsabile. L'errata classificazione dei trasudati secondo i criteri di Light si verifica di solito nei pazienti con insufficienza cardiaca o cirrosi epatica che assumono diuretici (fino a un terzo dei pazienti)<sup>71</sup>. Studi clinici hanno dimostrato che la terapia diuretica può aumentare le proteine del liquido pleurico e la lattato deidrogenasi (LDH) in modo da soddisfare i criteri per un essudato, ma di solito solo con piccolo margine. Il gold standard negli studi sull'analisi del liquido pleurico, sono il giudizio clinico e la risposta alla terapia. Pertanto, se il paziente con un'insufficienza cardiaca ha un versamento pleurico classificato come essudato con un piccolo margine e non ci sono indizi di una causa essudativa sottostante,

è ragionevole trattare l'insufficienza cardiaca e determinare se sono necessarie ulteriori indagini se il versamento non migliora<sup>31</sup>.

### Criteri di Light

- Rapporto proteine totali liquido pleurico/proteine totali siero > 0.5
- Rapporto LDH liquido pleurico/siero > 0.6
- LDH nel liquido pleurico > 2/3 del valore normale nel siero

### Criteri aggiuntivi

- LDH liquido pleurico > 0.45 rispetto al limite maggiore del valore normale del LDH nel siero
- Colesterolo liquido pleurico > 0.45 mg/dl
- Proteine liquido pleurico > 2.9 g/dl
- Gradiente albumina sierica/albumina liquido pleurico:
  - >1.2 trasudato
  - < 1.2 essudato

+++

**Tabella 4:** Criteri di Light

Il pH e il glucosio del liquido pleurico sono inclusi nelle linee guida cliniche comunemente utilizzate per il work-up dei versamenti pleurici, risultando rilevanti nell'inquadramento diagnostico; nei versamenti neoplastici un basso valore di pH e di glucosio è espressione di un'estesa diffusione del processo maligno sulla sierosa pleurica e predice una prognosi infausta a breve termine<sup>32,33</sup>. Un aumento di tali parametri in corso di terapia citostatica indica invece una risposta favorevole al trattamento.

La correlazione tra pH e glucosio nel liquido pleurico è stata oggetto di numerosi studi, in particolare un grande studio multicentrico ha cercato di delineare la complessa relazione dei due parametri<sup>34</sup>.

La causa dell'acidosi pleurica e del basso glucosio è dovuta all'elevata attività metabolica locale delle cellule infiammatorie, dei batteri o delle cellule neoplastiche. Anche un

aumento dello spessore dei foglietti pleurici per stati infiammatori acuti (ad esempio, infezioni), per condizioni fibrotiche croniche (ad esempio, pleurite reumatoide) o per estensione di un processo neofornativo può determinare un ridotto trasporto di idrogenioni con riduzione del pH.

Il basso pH è più comunemente usato clinicamente per guidare la necessità di drenaggio con tubo toracico dei versamenti parapneumonici. Alcuni studi hanno anche dimostrato che un pH e un glucosio bassi predicono il fallimento della pleurodesi e una prognosi peggiore nei versamenti pleurici maligni.

In tutta la letteratura sono stati utilizzati livelli di cut-off variabili sia per il pH che per il glucosio. Più comunemente un pH di 7,20 viene utilizzato per guidare il drenaggio nell'infezione pleurica e un pH compreso tra 7,20 e 7,30 è considerato prognostico nella neoplasia pleurica. Sia la British Thoracic Society che le linee guida dell'American College of Chest Physicians per l'infezione pleurica raccomandano il drenaggio del liquido pleurico se il pH è inferiore a 7,20<sup>35</sup>. Il livello equivalente di glucosio considerato basso è inferiore a 60 mg/dL.

Le concentrazioni di glucosio e di LDH e il pH del liquido pleurico sono parametri utili nella differenziazione dei versamenti parapneumonici complicati da quelli non complicati. Se il pH è maggiore o uguale a 7,30, la concentrazione di glucosio superiore a 60 mg/dl e quella di LDH inferiore a 500 U/l, il versamento può essere classificato come non complicato; per contro, se il pH è minore di 7,10 e questo valore si associa a una concentrazione di glucosio inferiore a 40 mg/dl e ad una concentrazione di LDH superiore a 1000 U/l, si dovrà immediatamente ricorrere al drenaggio e alle medicazioni locali.

I modelli in vitro e in vivo hanno dimostrato diminuzioni significative sia del pH pleurico che del glucosio in presenza di batteri, cellule polimorfonucleate e cellule maligne. In vivo, si ritiene che i livelli misurati siano correlati al grado di attività metabolica dell'effusione e alla disfunzione della membrana pleurica. Si ipotizza che il pH diminuisca prima in presenza di un'inflammatione significativa, seguita da una riduzione del glucosio. La generazione di ioni idrogeno dal metabolismo del glucosio continua finché è disponibile il glucosio, il substrato necessario, che dipende dall'afflusso di glucosio attraverso la membrana pleurica. Questo, a sua volta, è probabilmente

influenzato dal grado di ispessimento della membrana pleurica, che varia a seconda dell'eziologia sottostante <sup>34</sup>.

Vi sono altre condizioni in cui si può riscontrare un basso pH e basse concentrazioni di glucosio: tubercolosi, artrite reumatoide, emotorace, rottura dell'esofago, acidosi sistemica, paragonimiasi.

Il chilotorace è una condizione patologica caratterizzata dall'accumulo di linfa all'interno del cavo pleurico secondario ad ostruzione o lesione a carico del dotto toracico o di una delle sue principali diramazioni, che conseguentemente comporta una serie di alterazioni della dinamica respiratoria <sup>36</sup>. Il liquido pleurico presenta un aspetto lattescente e la diagnosi si basa sull'analisi del fluido che mostra un'elevata concentrazione di trigliceridi con valori superiori a 110 mg/dl ed è confermata dal riscontro dei chilomicroni e una predominanza linfocitaria alla conta cellulare. Le cause più frequenti sono le neoplasie maligne, in particolar modo il linfoma; il trauma rappresenta la seconda causa di chilotorace. Entra in diagnosi differenziale con un versamento di tipo chiliforme o pseudochilotorace, tipico dei versamenti cronici su base infiammatoria secondaria a tubercolosi o ad artrite reumatoide e il liquido è caratterizzato da una concentrazione di colesterolo molto elevata superiore a 200 mg/dl <sup>37</sup>.

Un aumento dell'amilasi pleurica rispetto al valore sierico si riscontra frequentemente nei versamenti secondari a pancreatite acuta e a quelle forme ad andamento cronicizzante con formazione di pseudocisti pancreatiche e di fistole <sup>38</sup>.

## **B. Dosaggio di biomarkers nel liquido pleurico**

Negli ultimi decenni ha suscitato particolare interesse l'utilizzo di biomarcatori su campioni di liquido pleurico, i quali possono aiutare nel processo decisionale e migliorare i percorsi diagnostici clinici. La misurazione di un numero di biomarcatori potenzialmente accurati su campioni di liquido pleurico per l'identificazione di scompenso cardiaco, tubercolosi e cancro ha semplificato i percorsi diagnostici clinici. Il versamento pleurico è un problema clinico comune. L'insufficienza cardiaca, i tumori maligni, la polmonite e la tubercolosi rappresentano i tre quarti di tutti i casi.

Le ultime evidenze scientifiche promuovono l'utilizzo del NT-proBNP (frammento aminoterminale del peptide natriuretico di tipo B) nel sospetto di un'origine cardiaca del versamento. Dai dati presenti in letteratura è emerso che più dell'80% dei versamenti pleurici di origine cardiaca classificati impropriamente come essudati utilizzando i soli criteri di Light, presentava livelli di NT-proBNP superiori a 1500 pg/ml. Una metanalisi di Han ZJ e collaboratori ha mostrato per valori soglia di NT-proBNP maggiori di 1500 pg/ml una sensibilità del 94% e una specificità del 91% per la diagnosi di origine cardiaca del versamento pleurico. Il dosaggio del NT-proBNP nel liquido pleurico appare attualmente il test di scelta nel sospetto dello scompenso cardiaco <sup>39</sup>.

Nello studio dei versamenti di sospetta origine tubercolare, ha suscitato particolare interesse la determinazione della adenosina-deaminasi (ADA). ADA è un enzima coinvolto nella proliferazione e differenziazione dei linfociti T e macrofagi, che lo rilasciano quando stimolati in particolare dalla presenza di microrganismi intracellulari. Il riscontro al citogramma di linfocitosi, la scarsa presenza di cellule mesoteliali e il dosaggio di ADA per un valore maggiore di 40 U/l deve far porre il sospetto di una forma tubercolare. In una metanalisi condotta da un gruppo spagnolo la determinazione di ADA nel liquido pleurico ha evidenziato una sensibilità del 93% e una specificità del 92% per malattia tubercolare <sup>40</sup>. Il cutoff diagnostico ADA comunemente accettato è >35 U/l. L'ADA può essere falsamente basso nei pazienti anziani e falsamente elevato nelle infezioni pleuriche batteriche (in particolare versamenti parapneumonari complicati ed empiemi) e nei linfomi. Alti livelli di ADA sono stati riscontrati anche in altre malattie infettive quali la tularemia, la febbre Q e la psittacosi <sup>41</sup>. Altri due marcatori hanno presentato un buon livello di accuratezza nella diagnosi di versamento pleurico tubercolare: interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) e interleuchina-27 (IL-27). In particolare, INF- $\gamma$  ha mostrato una sensibilità e una specificità rispettivamente dell'89% e del 97% tuttavia, l'elevato costo, i lunghi tempi di reazione, la bassa specificità in varie condizioni infiammatorie, come l'empima e il versamento parapneumonico, ne precludono l'impiego routinario. L'IL-27 media la risposta dei linfociti T helper e la produzione di INF- $\gamma$ . La sua sensibilità per versamento pleurico tubercolare raggiunge il 93,8% mentre la specificità si attesta sul 91,7% <sup>40</sup>. Nelle aree geografiche a bassa prevalenza di malattia tubercolare, bassi livelli di ADA, INF- $\gamma$  e IL-27 nel liquido pleurico, autorizzano a considerare bassa la probabilità post test di malattia consentendo di escluderla con un

buon grado di confidenza. Al contrario, nelle aree a elevata prevalenza di tubercolosi, valori sopra la soglia di ognuno dei tre biomarcatori, consentono di fare diagnosi di malattia evitando ulteriori metodiche invasive di campionamento pleurico.

Il versamento pleurico essudativo comprende il versamento pleurico tubercolare (TPE), il versamento pleurico parapneumonico (PPE) e il versamento pleurico maligno (MPE). Un'adenosina deaminasi (ADA) del liquido pleurico elevata implica tipicamente una malattia tubercolare, ma la regola potrebbe non essere applicabile a ogni singolo caso. Studi recenti hanno proposto che il rapporto tra lattato deidrogenasi (LDH) e ADA del liquido pleurico mostri un potere diagnostico superiore rispetto al solo ADA del liquido pleurico nel differenziare l'eziologia del versamento pleurico<sup>42, 43</sup>. In un recente studio di Chun-Yee Ho e collaboratori, sono stati inclusi tutti i pazienti sottoposti a toracentesi per la prima volta con un ADA del liquido pleurico >40 U/L. Sono stati analizzati i dati clinici inclusi ADA del liquido pleurico e rapporto LDH/ADA. Il rapporto LDH/ADA del liquido pleurico inferiore a 14,2 (sensibilità: 74,2%; specificità: 90,4%) ha favorito la malattia tubercolare, mentre il rapporto LDH/ADA del liquido pleurico maggiore di 14,5 (sensibilità: 79,9%; specificità: 78,5%) ha favorito il versamento pleurico parapneumonico. Inoltre, il rapporto LDH/ADA del liquido pleurico maggiore di 46,7 (sensibilità: 56,3%; specificità: 78,3%) favorisce il versamento pleurico maligno a causa di tumori polmonari primari. In conclusione, il rapporto LDH/ADA del liquido pleurico è un indicatore efficace nel differenziare l'eziologia dei versamenti pleurici nei casi di alto livello di ADA nel liquido pleurico<sup>43</sup>.

Da tempo è stata valutata la possibilità di un impiego diagnostico dei marcatori tumorali nello studio del versamento pleurico. Per quanto concerne le proteine solubili, il dosaggio del CEA per valori > 10 ng/ml presenta un'alta specificità di circa il 90% per malignità ma la sua sensibilità risulta bassa, circa del 37%<sup>44</sup>. In uno studio in cui sono stati confrontati cinque marker, CEA, CA15.3, CYFRA 21.1, CA 19.9, CA 125, il CEA è risultato quello con la più alta accuratezza diagnostica dell'85.3% e pertanto l'analisi del liquido pleurico deve, secondo gli Autori, includere il suo dosaggio nella diagnostica dei versamenti pleurici di sospetta natura maligna metastatica<sup>45</sup>. Comunque nessuno di questi marker preso singolarmente può essere utile nell'iter diagnostico dei versamenti pleurici maligni. Invece se si considera la combinazione di un pannello di marcatori, il potere diagnostico è simile a quello della citologia e pertanto tale dato può essere utile<sup>46</sup>.

Il mesotelioma è tradizionalmente difficile da diagnosticare a causa della bassa sensibilità di un esame citologico del liquido pleurico, sfortunatamente non esistono al momento biomarcatori solubili con un'accuratezza accettabile per identificare questo tumore primitivo. I biomarcatori solubili in corso di studio includono la mesotelina, i peptidi solubili correlati alla mesotelina (SMRP) e la fibulina-3. Sono relativamente semplici da rilevare e consentirebbero una diagnosi rapida, ma nessuno di essi si è dimostrato altamente sensibile per discriminare tra lesioni benigne e mesotelioma. La mesotelina solubile è l'unico biomarcatore approvato dalla Food and Drug Administration per l'uso clinico, i cui livelli elevati nei versamenti pleurici hanno un'alta specificità ma una bassa sensibilità, e non sono state raggiunte conclusioni univoche sul suo valore <sup>47</sup>.

I biomarcatori storici di malignità nelle proliferazioni mesoteliali come GLUT1 e IMP3 sono ancora utilizzati ma sono informativi solo se positivi <sup>48</sup>.

Per quanto riguarda le indagini di immunohistochimica sulle cellule circolanti nel liquido pleurico, esistono diversi marcatori utili per differenziare la patologia pleurica benigna da quella maligna. In particolare, la perdita di BAP1 (BRCA-associated protein 1), la perdita di metiltioadenina (MTAP) <sup>47</sup> e la delezione di p16/CDKN2A, sono stati identificati per distinguere il mesotelioma dalle cellule mesoteliali reattive, che infatti non si trovano nel mesotelio reattivo <sup>40</sup>.

La positività per alcuni marcatori specifici (es. CK 5/6, WT-1) può consentire, nel giusto contesto, di distinguere il mesotelioma pleurico da altre patologie maligne della pleura. Praticamente tutti i mesoteliomi epitelioidi e la maggior parte dei mesoteliomi sarcomatoidi mostrano immunoreattività per la pancitocheratina (cioè più cheratine, tra cui AE1/AE3, CAM 5.2 e CK5/6). Una combinazione di almeno due marcatori positivi di mesotelioma, ad esempio calretinina, CK5/6, WT-1 e podoplanina (D2-40) e due negativi per l'altro tumore in esame sulla base della citomorfologia, è accettata per stabilire una diagnosi definitiva di mesotelioma <sup>40</sup>.

I microRNA (miRNA) sono i nuovi potenziali marcatori diagnostici e prognostici. I miRNA sono brevi molecole di RNA coinvolte nella regolazione genica post-traduzionale e hanno un ruolo consolidato nella carcinogenesi, nella progressione del cancro e nelle metastasi. I miRNA possono essere estratti da campioni biologici, inclusi campioni liquidi come plasma, saliva e versamenti sierosi. Tuttavia, l'utilità del profilo del miRNA

nei versamenti come biomarcatore di mesotelioma polmonare pleurico rimane sconosciuta<sup>48</sup>.

Anche gli studi di biologia molecolare possono assumere un ruolo rilevante nel contesto del versamento maligno, soprattutto nell'ottica di una terapia a bersaglio molecolare, in particolare per il carcinoma non a piccole cellule (NSCLC). Tra le indagini fondamentali per gli istotipi non squamosi, la ricerca delle mutazioni dei geni EGFR e BRAF V600E e della traslocazione del gene ALK. Il livello di espressione di PDL-1, anche negli istotipi squamosi, consente di selezionare i pazienti candidabili alla immunoterapia. Purtroppo, nella pratica clinica il liquido pleurico risulta spesso insufficiente per le indagini di biologia molecolare<sup>40</sup>.

In conclusione, sembra che ci siano molti biomarcatori attualmente disponibili per aiutare nella diagnosi del mesotelioma, ma poiché nessuno di questi marcatori deve essere considerato da solo, è meglio usarli in combinazione per aumentare la loro resa diagnostica<sup>48</sup>.

### **C. Analisi microbiologica del liquido pleurico**

Deve essere eseguito un esame microbiologico del liquido pleurico, un esame microscopico del sedimento colorato con la colorazione di Gram e con la colorazione di Ziehl Neelsen e un esame colturale per batteri, aerobi e anaerobi, e micobatteri. In casi selezionati in base all'anamnesi, al quadro clinico e laboratoristico e soprattutto in riferimento a valutazioni epidemiologiche si può procedere alla ricerca di altri patogeni quali miceti e parassiti. Tuttavia, numerosi studi dimostrano che gli esami microbiologici presi di routine sul liquido pleurico hanno una bassa resa diagnostica (1.4% circa)<sup>49</sup>.

### **D. Analisi cito morfologica del liquido pleurico**

Anche l'esame citologico può fornire un orientamento:

- Ematocrito. Per emotorace si intende un ematocrito su liquido maggiore del 20%. Un versamento francamente emorragico orienta verso una patologia di tipo maligno o post-traumatico o infartuale.



- Eosinofili nel liquido pleurico. La presenza di eosinofili costituisce un dato aspecifico. Si parla di versamento eosinofilo quando la percentuale supera il 10%. La presenza di eosinofilia suggerisce una diagnosi di benignità e orienta verso la pleurite da infarto polmonare, da malattie parassitarie o infezioni fungine. Tuttavia, altre diagnosi devono essere valutate quali: il linfoma, una sindrome paraneoplastica, una reazione ai farmaci, vasculiti tipo Churg- Strauss.
- La presenza di basofilia maggiore del 10% della cellularità totale suggerisce un coinvolgimento della pleura da parte di una leucemia.
- Prevalenza di polimorfonucleati. Si correla a processi acuti ( $>10.000/\text{mm}^3$  indice di versamento parapneumonico od empiema) e TBC iniziale.
- La linfocitosi si riscontra nei versamenti pleurici tubercolari, nei versamenti neoplastici, in corso di linfoma, sarcoidosi e artrite reumatoide, nel chilotorace e nelle alterazioni patologiche dei vasi linfatici, tutte malattie la cui diagnosi si basa prevalentemente su ben definiti aspetti clinici, radiologici e istopatologici. Per cui tale riscontro nell'analisi del citogramma pone indicazioni al prelievo tissutale per una definizione istopatologica del processo. La presenza di linfocitosi superiore al 50% indica la natura cronica del versamento e restringe il campo diagnostico ad alcune condizioni patologiche: neoplasie, pleurite tubercolare, chilotorace, linfoma, leucemia a cellule T, sindrome delle unghie gialle, fase tardiva del versamento post pericardiotomico, sarcoidosi, pleurite reumatoide. La linfocitosi si riscontra prevalentemente nelle forme neoplastiche, con un range di linfociti compreso tra il 50 e il 70%, e in quelle tubercolari con una linfocitosi maggiore dell'80%.

La presenza di un numero di leucociti  $>$  di  $50.000/\text{mm}^3$  con presenza di neutrofilii associata a segni clinici e radiologici di polmonite, fa propendere per un versamento pleurico parapneumonico.

L'esame citopatologico per la ricerca di cellule neoplastiche rientra nella diagnostica di routine dei versamenti essudatizi. In caso di versamenti maligni l'esame citologico risulta positivo in una percentuale che varia in base al tipo istologico della neoplasia e alla sua estensione. Ha una sensibilità media per malignità del 60%, con valori più bassi ( $<$  20%) nel mesotelioma, linfoma e sarcoma, in relazione alla localizzazione settoriale dei tali

processi patologici. I fattori che influenzano la resa diagnostica sono: la capacità della neoplasia di esfoliare nel cavo pleurico, il numero di campioni esaminati e l'esperienza del citopatologo <sup>50</sup>.

#### d) ESAME ISTOLOGICO DELLA PLEURA

Nei casi di versamenti pleurici indeterminati e recidivanti o nei casi in cui gli esami effettuati sul liquido di toracentesi non hanno permesso di giungere ad una diagnosi certa, si può ricorrere a indagini più invasive che permettono la biopsia con analisi istologica della pleura. I principali esami da utilizzare per ottenere biopsie della pleura, come indicano le attuali linee guida, sono rappresentati dall'agobiopsia pleurica percutanea e dalla toracosopia medica <sup>51</sup>.

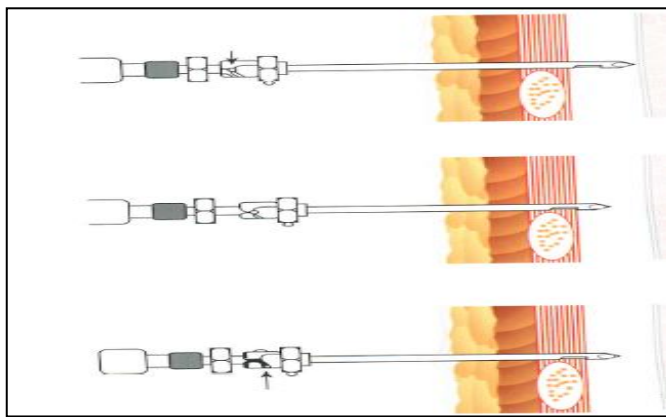
##### **I. Agobiopsia pleurica transcutanea**

Nonostante gli studi citologici, biochimici e microbiologici del liquido pleurico, il 18% dei casi rimane non diagnosticato. L'agobiopsia pleurica transcutanea è indicata nei versamenti pleurici ad eziologia incerta, soprattutto nel sospetto di neoplasia dove l'esame citologico del liquido pleurico è negativo e la toracosopia non è prontamente disponibile o nel sospetto di tubercolosi dove i livelli di ADA nel liquido pleurico o di INF- $\gamma$  non sono definitivi <sup>52</sup>. Nei versamenti pleurici maligni l'agobiopsia risulta diagnostica nel 50% dei casi con una specificità del 100%. Per una diagnosi istopatologica è necessario eseguire il prelievo di almeno 4-6 biopsie per massimizzare il campionamento di tessuto idoneo e sufficiente per la diagnosi <sup>53</sup>. Per quanto riguarda la diagnosi di malattia tubercolare, l'istopatologia con coltura del *Mycobacterium Tuberculosis* della biopsia pleurica è il gold standard per la diagnosi di pleurite tubercolare, con una sensibilità fino al 95% <sup>52</sup>.

Classicamente venivano utilizzati tre tipi di ago per biopsia pleurica, tra cui l'ago Abrams, l'ago Raja e l'ago Cope (Fig.11). Al fine di migliorare la resa diagnostica e ridurre il tasso di complicanze, attualmente le biopsie pleuriche percutanee vengono effettuate, nella

maggior parte dei centri di pneumologia, mediante l'impiego di una guida fluoroscopica, TC o ecografica <sup>51</sup>.

Seppure lo pneumotorace rappresenti la complicanza più frequente dopo una biopsia pleurica percutanea, la necessità di drenaggio toracico (toracostomia) è relativamente bassa. Altre complicanze sono l'emotorace, idropneumotorace, possibile fistola artero-venosa da un'arteria intercostale e una vena intercostale; complicanze minori possono includere febbre, sepsi in sede locale e attacco vaso-vagale ed enfisema sottocutaneo in sede locale <sup>52</sup>.



**Figura 11:** Ago di Abrams per agobiopsia pleurica



## II. Toracosopia medica

La toracosopia medica (MT) è una procedura invasiva che fornisce un accesso endoscopico alla cavità toracica per facilitare le procedure diagnostiche, mediante il prelievo tissutale mirato delle lesioni pleuriche sotto visione dirette, e per facilitare le procedure terapeutiche. Diversi lavori in letteratura dimostrano come l'utilizzo della toracosopia medica incrementi il rendimento diagnostico (93-100%) in particolare in presenza di versamenti di origine neoplastica risultati negativi all'esame citologico del liquido o nella biopsia pleurica mediante ago <sup>54, 55</sup>. Viene tipicamente eseguita da uno pneumologo interventista in una sala endoscopica o in una sala operatoria, in anestesia locale e sedazione moderata e non necessita di intubazione endotracheale. In tal modo la

toracosopia medica si differenzia dalla chirurgia toracoscopica video-assistita (VAST), che in termini di risorse (tempo, personale, attrezzature, sala operatoria e ricovero) è significativamente più costosa. Infatti, la VAST viene eseguita in sala operatoria da un chirurgo toracico in anestesia generale con ventilazione polmonare. Quest'ultima è tipicamente indicata per procedure più invasive come la resezione a cuneo del polmone, la lobectomia e la pneumonectomia, l'esofagectomia <sup>56,57</sup>.

L'esame costituisce la metodica di elezione per l'inquadramento delle seguenti patologie:

- versamenti pleurici di origine sconosciuta;
- versamenti pleurici indeterminati in pazienti a rischio di esposizione professionale all'asbesto o con anamnesi positiva per patologia neoplastica pregressa;
- versamenti pleurici che richiedono una precisa tipizzazione istologica (mesotelioma, tumori ormono-dipendenti) oppure con citologia positiva ma a sede primitiva sconosciuta;
- versamenti pleurici benigni (asbestosi, artrite reumatoide, sarcoidosi, pleurite cronica aspecifica, tubercolosi, amiloidosi);
- diagnosi eziologica e trattamento dell'empiema;
- versamenti in cui è indicato un trattamento pleurodesico;
- versamenti trasudatizi recidivanti.

La presenza di un adeguato spazio pleurico, con un diametro minimo previsto di almeno 10 cm, costituisce la condizione necessaria per eseguire una toracosopia medica; l'eventuale presenza di aderenze costituisce una controindicazione relativa all'esame per la difficoltà ad entrare in uno spazio piccolo non esplorabile e non accessibile per l'esecuzione di biopsie.

L'esame è condotto in anestesia locale (lidocaina 2%), solitamente con una porta d'ingresso, polmone insufflato e strumentario semplice pluriuso. L'esame può essere eseguito in sedazione con farmaci oppioidi (Fentanyl) ed ipnoinducanti (Midazolam, Propofol), per cui è obbligatoria la presenza in sala di un medico anestesista. Per eseguire la toracosopia si utilizza una strumentazione composta da:

- *trocar per il passaggio dell'ottica (5 o 7, 10 mm di diametro)*
- *toracoscopico*

- *ottiche (una a visione diretta 0° e una a visione laterale 50°)*
- *pinze per biopsie*
- *generatore di luce fredda con cavo di collegamento alle ottiche*
- *strumenti per piccola chirurgia (bisturi, forbici, porta-ago, pinza Klemmer, aghi di sutura, soluzione iodata, teli sterili etc.)*
- *apparecchio da pneumotorace (di Forlanini): è uno strumento con cui si induce lo pneumotorace quando non vi è liquido nella cavità pleurica. È dotato di una colonna centrale che consente le misurazioni delle pressioni intrapleuriche e quindi quando viene collegato all'ago permette di sapere se si è entrati nel cavo pleurico (oscillazioni fisiologiche della pressione tra – 5 e – 10 mmHg).*
- *polverizzatore per il talco per insufflare eventualmente talco nel cavo pleurico.*

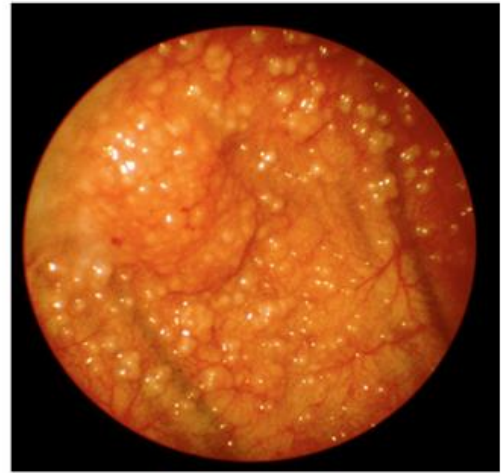
Ci sono due modi per fare la toracosopia medica: utilizzando un endoscopio rigido, che può essere dotato di strumenti per la biopsia, l'aspirazione, l'elettrocoagulazione e l'iniezione di talco durante la pleurodesi. Un altro metodo è con un endoscopio semirigido, che ricorda un broncoscopio con una punta flessibile, dove c'è un canale di lavoro interno per il forcipe da biopsia. Il vantaggio diagnostico è maggiore con apparecchiature rigide. Molto spesso, tuttavia, sono le condizioni locali a determinare la scelta dell'attrezzatura <sup>56</sup>.

Il paziente viene posto in decubito laterale con il lato interessato rivolto verso l'alto e il braccio esteso in avanti in modo che la linea ascellare media sia accessibile. Con l'ecografia transtoracica si pianifica l'ubicazione della porta d'ingresso, solitamente V°-VI° spazio intercostale a livello della linea ascellare media. La mancanza di liquido pleurico rende difficile, ma non impedisce la toracosopia medica, se l'ecografia mostra scorrimento del polmone, cioè un movimento di scorrimento sincrono respiratorio tra la pleura parietale e la pleura viscerale, dove si trova la porta d'ingresso, significa che non c'è adesione e che il trocar può essere posizionato con scarso rischio di perforazione del polmone <sup>56</sup>. Si pratica l'anestesia locale (lidocaina 2%, 15 ml circa), si incide la cute in senso longitudinale lungo lo spazio intercostale per poi sezionare e divaricare progressivamente i piani fasciali e muscolari mediante forbice e pinze di Klemmer. Si introduce quindi il trocar e il passaggio nel cavo è avvertito da una sensazione di minore

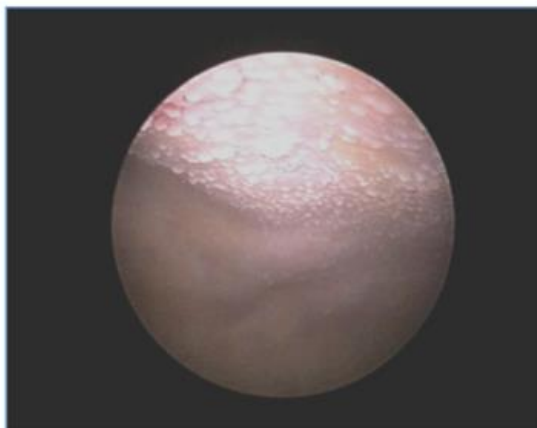
resistenza data dalla punta del trocar. Il toracoscopio è inserito attraverso il trocar e viene quindi condotta l'esplorazione dell'intero cavo previa aspirazione del liquido pleurico presente. Le lesioni pleuriche individuate vengono biopsiate con pinza rigida. Nel caso di coinvolgimento diffuso di tutte le superfici pleuriche, le biopsie sono effettuate in corrispondenza della pleura parietale e diaframmatica evitando la viscerale per il rischio di perdita aerea <sup>58</sup>.



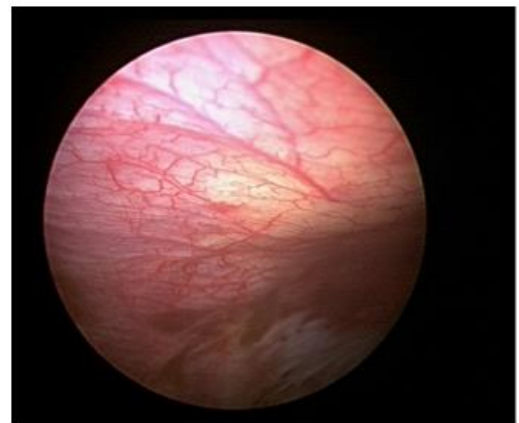
**Fig. 11 a** *Aderenze pleuriche in corso di pleurite tubercolare*



**Fig. 11 b** *Particolare di mesotelioma*



**Fig. 11 c**  
*Pleurite reumatoide. Aspetto "sabbioso" della pleura parietale*



**Figura 11 d**  
*Particolare di pleurite cronica aspecifica (notare il reticolo venoso prominente)*

La toracosopia medica è una procedura efficace e sicura con una mortalità dello 0,09% <sup>59</sup>. I tassi di complicanze sono bassi e si verifica nel 2-6% dei casi, tra le complicanze

maggiori consistono in perdite d'aria prolungate, emorragia, empiema, polmonite e crescita del tumore nel sito della porta d'ingresso; tra le complicanze minori si annoverano enfisema sottocutaneo, emorragia minore, infezione del sito d'ingresso, ipotensione transitoria, febbre e fibrillazione atriale <sup>57</sup>.

Le controindicazioni alla procedura sono:

a) CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE

- grave ipossiemia (< 50 mmHg) non correggibile con ossigenoterapia e associata o meno a ipercapnia;
- scompenso cardiaco in atto;
- terapia anticoagulante in atto o alterazioni della conta piastrinica (< 50.000/mm<sup>3</sup>) o dell'attività protrombinica (< 50%);
- aritmie cardiache minacciose;
- recente infarto del miocardio (< 3 mesi);

b) CONTROINDICAZIONI RELATIVE

- iperpiressia;
- tosse incoercibile;
- stato settico;
- modesta ipossiemia;
- estese aderenze pleuriche



*Figura 12: Strumentazione per eseguire la toracoscopia medica*



*Figura 13: Posizione del paziente durante la toracoscopia*

## **PLEURITE ASPECIFICA**

Con il termine pleurite aspecifica si definiscono quei versamenti pleurici di tipo essudativo con caratteristiche toracoscopiche e istologiche prive di specificità, per i quali non sia stata individuata un'etiologia certa, caratterizzati da un comportamento benigno. La pleurite aspecifica può esordire in forma acuta, con febbre e dolore toracico o può decorrere in forma paucisintomatica e spesso essere osservata occasionalmente. L'entità del versamento è in genere modesto con distribuzione omolaterale. Non sono tuttavia rari versamenti abbondanti o bilaterali. Il liquido pleurico ha delle caratteristiche chimico fisiche dell'essudato con una cellularità rappresentata essenzialmente da linfocitosi e cellule mesoteliali attivate. L'aspetto toracoscopico è caratterizzato da una pleura arrossata, ispessita e opaca, con superficie talvolta irregolare per la presenza di zigrinature e stratificazione di fibrina. Il quadro istopatologico è anch'esso aspecifico, con presenza d'infiltrati linfoplasmacellulari e depositi di fibrina <sup>60</sup>.



A questo proposito è importante sottolineare che pattern istologici aspecifici potrebbero in realtà essere l'espressione di una causa specifica difficile da identificare. Un lavoro di Froudarakis e collaboratori sulla morfologia microscopica della pleurite aspecifica ha dimostrato che caratteristiche istologiche diverse danno vita a differenti pattern istopatologici che correlano con eziologie specifiche (dettagliate). Le caratteristiche morfologiche riflettono il rimodellamento tissutale conseguente al danno pleurico. In particolare, l'aumento della permeabilità vascolare e il conseguente stravasamento di liquidi conducono alla liberazione di fattori tissutali responsabili dell'attivazione della cascata della coagulazione e della produzione di fibrina. La conseguente attivazione dei mediatori infiammatori e della risposta fibrinolitica conduce a un progressivo rimodellamento dei tessuti. Ad esempio, nelle pleuriti a origine batterica e autoimmune il bilancio appare a favore della componente fibrotica con maggiore rimodellamento tissutale. Al contrario nelle eziologie virali e cardiogene ci si aspetta un minore rimodellamento tissutale con una componente fibrotica minima a causa di una risposta più bilanciata<sup>61</sup>.

Una diagnosi di pleurite idiopatica si basa, oltre che sugli aspetti anatomo-patologici e sulla esclusione di tutte le possibili cause di versamento, sull'andamento del quadro clinico che è in genere paucisintomatico, con una tendenza alla risoluzione dei sintomi più veloce rispetto alla guarigione radiologica.

Nelle varie casistiche di toracoscopie la diagnosi di "pleurite aspecifica" ricorre in un numero di pazienti compresi tra 8-38%<sup>61</sup>. Tuttavia, in letteratura sono pochi i lavori che esaminano dettagliatamente gli aspetti e l'evoluzione della cosiddetta pleurite cronica aspecifica, e non è ancora chiaro se quest'ultima rappresenti un'entità nosografica idiopatica vera e propria o sia soltanto espressione dell'impossibilità ad acquisire una diagnosi di certezza.

Nella casistica di Loddenkemper<sup>62</sup>, viene riportata una sensibilità della toracoscopia del 97% per la patologia neoplastica e del 100% per le forme tubercolari, con il 9% di casi identificati come pleuriti croniche aspecifiche, nessuno dei quali ha sviluppato successivamente una patologia tubercolare o neoplastica. Sette anni dopo Leslie et al.<sup>63</sup> hanno posto l'attenzione su una possibile correlazione tra natura di una pleurite aspecifica e quadro clinico. Gli Autori hanno esaminato 119 pazienti con versamento pleurico di natura non determinata, 53 dei quali hanno avuto una diagnosi di pleurite cronica

aspecifica. Gli Autori hanno identificato cinque criteri clinici (perdita di peso; febbre > 38; test di Mantoux positivo; linfocitosi nel liquido pleurico > 95%; entità del versamento > metà emitorace) che meglio correlavano con la probabilità che la pleurite fosse di natura neoplastica o tubercolare. La presenza di due criteri si associava a una probabilità del 90% che la pleuropatia avesse una natura granulomata o neoplastica. Al contrario Kim et al.<sup>64</sup> hanno segnalato in uno studio di 23 pazienti, durante il follow up con tempo di osservazione medio di 6 mesi, l'insorgenza di una patologia tubercolare nel 48% dei casi e di patologia neoplastica nell'8,7% dei casi, concludendo che in Corea la causa principale che sottende una diagnosi di pleurite aspecifica è la tubercolosi. Nello studio di Ferrer<sup>65</sup>, il follow up di 40 casi di pleurite idiopatica ha mostrato che 37 pazienti hanno avuto una risoluzione completa del versamento (anche con recidive e tempi lunghi), confermando così la natura benigna della pleuropatia, 2 pazienti hanno avuto una diagnosi successiva di neoplasia (5% di falsi negativi), 1 paziente è stato riscontrato affetto da scompenso cardiaco. Non sono emersi casi di pleurite tubercolare (neppure in pazienti con reazione di Mantoux positiva) e sulla base dei dati acquisiti l'Autore ha concluso che la pleurite idiopatica è un'entità con tendenza alla remissione spontanea in un'elevata percentuale di casi anche se con tempi lunghi.

Diversi sono gli studi in cui si è focalizzato l'interesse sull'adeguata durata del follow-up nei pazienti con diagnosi istologica di pleurite aspecifica. In uno studio con 709 casi di versamento pleurico non determinato sottoposti a toracosopia, 391 casi sono risultati benigni (55%). Di questi ultimi, 183 (26%) hanno avuto una diagnosi eziologica, mentre 208 (29%) hanno avuto una diagnosi di pleurite idiopatica. Il follow up dei casi di pleurite idiopatica (2 anni di osservazione) ha confermato la diagnosi di benignità in 177 casi (24,7%), con 139 casi con guarigione radiologica completa o oblitterazione del seno costofrenico, mentre 31 pazienti (4,3% di falsi negativi) hanno avuto una diagnosi successiva di neoplasia, di cui 10 casi di mesotelioma. L'Autore ha osservato una stretta relazione tra risultato falso negativo da un lato e presenza di aderenze nel cavo pleurico e stratificazione di materiale fibrinoso sulle superfici pleuriche dall'altro che rendono più difficoltosa la toracosopia. Risultati simili sono stati riportati anche da Noppen et al.<sup>3</sup>; il follow up di 75 pazienti con diagnosi toroscopica di pleurite aspecifica ha mostrato un decorso benigno nel 91,7% dei casi (tempo medio di risoluzione 26,2 mesi; 16,7% di recidive), con l'identificazione di una probabile causa della pleuropatia in 40 pazienti,

mentre nel 25% dei casi non è stato possibile determinare in alcun modo l'eziologia e i casi sono stati definiti "pleuriti idiopatiche". L'incidenza dei falsi negativi, ovvero pazienti che nel follow up hanno sviluppato una neoplasia, è stata dell'8,3%.

Ferrer <sup>66</sup> ha suggerito l'utilizzo di quattro criteri clinico radiologici [durata dei sintomi (astenia, anoressia, dimagrimento) > 1 mese; assenza di febbre; liquido pleurico ematico; reperti alla TC del torace suggestivi per neoplasia] che meglio correlano con la probabilità (100% se tutti e quattro i criteri sono soddisfatti e 74% in caso di soli tre criteri; 0% se assenti tutti i criteri) che il versamento sia di natura maligna, consentendo di migliorare le indicazioni all'uso della toracosopia, che quindi verrà riservata a tutti i pazienti con tre o più criteri. I suddetti fattori presentano soprattutto un elevato valore predittivo negativo, avendo trovato una probabilità di neoplasia pari a zero se presente nessuno dei fattori. Analogamente Alemà <sup>67</sup> ha individuato alcuni elementi clinici e radiologici (storia di pregressa neoplasia, sintomatologia sistemica, entità del versamento superiore a 1/3 dell'emitorace, reperti suggestivi di neoplasia alla TC del torace, eco o TC addome, ecografia ginecologica, mammografia, broncoscopia o scintigrafia ossea) che correlano in modo statisticamente significativo con la probabilità che il versamento sia di natura neoplastica. Inoltre, ha identificato alcuni fattori predittivi dell'evoluzione favorevole (risoluzione spontanea del versamento) della pleurite cronica: sesso femminile, età inferiore a 65 anni, assenza di febbre o dolore toracico all'esordio e assenza di BPCO. Sono necessari, comunque, ulteriori studi per confermare la validità clinica di questi dati e consentirne il loro impiego nella pratica clinica.

Davies <sup>68</sup> ha voluto osservare l'outcome dei pazienti con diagnosi istologica di pleurite aspecifica in una regione ad alta incidenza di mesotelioma, ponendo l'attenzione su eventuali fattori predittivi di falso negativo. Su una popolazione di 142 pazienti sottoposti a toracosopia medica, 44 hanno avuto la diagnosi di pleurite idiopatica e sono stati seguiti per un periodo medio di 21 mesi; in 26 pazienti non sono state identificate altre cause di pleurite, mentre a 5 pazienti (12%) è stata successivamente diagnosticata una pleurite di origine neoplastica. La diagnosi definitiva, dopo un follow-up medio di 9,8 mesi, in tutti i casi è stata di mesotelioma pleurico. Davies ha osservato la maggior associazione tra falso negativo da un lato e sospetto clinico di patologia neoplastica e versamenti ricorrenti dall'altro, sottolineando la presenza di possibili fattori predittivi di falso negativo.

Conseguentemente all'incertezza di fronte ad una diagnosi di pleurite idiopatica, non c'è accordo rispetto la durata del follow-up. DePew<sup>69</sup> ha osservato una popolazione di 86 pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica. Il follow up dei casi di pleurite cronica aspecifica (5 anni di osservazione) ha confermato la diagnosi in 61 pazienti, 22 sono state le successive diagnosi di patologia benigna, mentre 3 pazienti (3,5% di falsi negativi) hanno avuto una diagnosi successiva di mesotelioma. La diagnosi di malignità è stata raggiunta in tutti i casi entro 1 anno dalla biopsia pleurica. Gli Autori, tuttavia, propongono un follow-up minimo di 2 anni. In accordo con i dati degli studi precedentemente descritti, Yang<sup>70</sup> e i suoi collaboratori osservarono, in una popolazione di 52 pazienti con pleurite aspecifica, la successiva diagnosi di neoplasia nel 15,4% dei casi (5 diagnosi di mesotelioma, 1 diagnosi di timoma, 2 diagnosi di adenocarcinoma polmonare). Il tempo massimo trascorso tra la biopsia pleurica e la successiva diagnosi di neoplasia è risultato di 10 mesi.

Recentemente Yang e collaboratori<sup>71</sup> hanno pubblicato uno studio aggiornato sull'esito a lungo termine nei pazienti con pleurite aspecifica alla toracosopia medica. In questo studio sono stati inclusi un totale di 154 pazienti. Di questi, a diciannove pazienti con NSP (12,3%) sono stati successivamente diagnosticate neoplasie pleuriche, di cui sette con carcinoma polmonare, sei con mesotelioma, due con tumori ginecologici, uno con tumore al seno, uno con carcinoma prostatico, uno con plasmocitoma e uno con timoma. Inoltre, a 68 dei 154 pazienti con NSP (44,2%) sono state diagnosticate malattie benigne, di cui 24 con tubercolosi, 16 con insufficienza cardiaca, 13 con versamento parapneumonico, cinque con malattie del tessuto connettivo, quattro con embolia polmonare, quattro con pneumosilicosi, uno dopo un intervento chirurgico di embolizzazione splenica e uno dopo l'innesto di bypass coronarico. In 67 dei 154 pazienti con NSP (43,5%), non è stato possibile determinare la causa esatta della loro condizione, per cui alla fine gli fu diagnosticato un versamento pleurico idiopatico. In termini di tempo di follow-up, lo studio ha avuto un tempo medio di 61,5 mesi e il tempo massimo alla diagnosi di malignità è stato di 10 mesi. Questi risultati confermano ulteriormente la precedente conclusione secondo cui, per i pazienti con NSP, un anno di follow-up clinico è probabilmente sufficiente per rilevare la maggior parte dei casi di malattia maligna.

Sulla base di questi dati gli Autori considerano sufficiente il follow-up di 1 anno, in particolare in quei soggetti che presentano fattori osservati come potenzialmente predittivi di mesotelioma (placche pleuriche, noduli pleurici e versamenti ricorrenti).

## ***II. SCOPO DELLO STUDIO***

Alla luce di quanto sopra descritto emerge la complessità del corretto inquadramento e della gestione dei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica, in considerazione della prevalenza di questa (circa il 20% di tutti i pazienti affetti da versamento pleurico essudativo) e della non trascurabile percentuale (circa il 12%) di falsi negativi, rappresentata da pazienti con iniziale diagnosi di pleurite cronica aspecifica che sviluppano nel corso del follow-up una neoplasia maligna. Tale esigenza ha portato alla progettazione di uno studio di coorte, prospettico, osservazionale i cui obiettivi sono:

- Verificare se la pleurite idiopatica possa essere considerata un'entità nosografica specifica
- Valutarne, in maniera prospettica, prevalenza, caratteristiche cliniche ed evoluzione
- Valutare i predittori clinici e radiologici di pleurite idiopatica

### ***III. MATERIALE E METODI***

#### **DISEGNO DELLO STUDIO**

Studio osservazionale di coorte

#### **POPOLAZIONE IN STUDIO**

Tutti i pazienti con un versamento pleurico essudativo, presente da almeno due settimane, senza diagnosi eziologica dopo esame del liquido pleurico e sottoposti a toracosopia medica sono stati inclusi nello studio.

I pazienti che presentavano una o più delle seguenti condizioni sono stati esclusi dallo studio:

- evidenza alla TC di lesioni polmonari e/o mediastiniche
- polmonite nei due mesi precedenti
- chirurgia cardiaca nell'anno precedente o infarto del miocardio nei 6 mesi precedenti
- chirurgia addominale nei 3 mesi precedenti
- radioterapia nell'anno precedente
- trauma toracico nei 3 mesi precedenti
- embolia polmonare nei 6 mesi precedenti
- malattia del connettivo
- sindrome nefrosica, trattamento dialitico
- epatopatia cirrogena
- immunodeficienza

## PROCEDURE E VALUTAZIONE DEGLI ENDPOINTS

Tutti i soggetti inclusi, previo consenso informato, sono stati sottoposti a:

- 1) Valutazione iniziale mediante completo studio clinico-laboratoristico e di imaging:
  - Anamnesi
  - Valutazione dei sintomi (tosse, dolore toracico, dispnea, astenia, febbre, perdita di peso etc.)
  - Esami di laboratorio di routine (emocromo con formula, bilirubina tot, gammaGT, AST, ALT, creatinina, sodiemia, potassiemia, LDH, VES, PCR, D-dimero, elettrofosi sieroproteica, BNP sierico, NT-proBNP)
  - Radiografia del torace e TC del torace;
  - ECG, ecocardiogramma e valutazione cardiologica (in caso di anamnesi e/o di sospetto clinico di cardiopatia)
  - Spirometria
  - Sierologia microbiologica e virologica (Mycoplasma Pneumoniae, Clamydia Pneumoniae, VRS, Coxsackie, Echo virus, CMV, EBV, Enterovirus, Adenovirus, Sars-Cov-2, Parvovirus B19, HIV) al momento della prima osservazione e dopo 15 giorni (tranne HIV)
  - ANA, ENA, anti-DNAn, ANCA, anti-Cardiolipina, C3, C4, Fattore Reumatoide, immunodiffusione, IgG4 sieriche (solo se IgG sono aumentate)
  - Mesotelina sierica
  - Toracentesi con esame del liquido pleurico (chimico-fisico, citologico, microbiologico compresa la ricerca di micobatteri)
  
- 2) Toracosopia, eseguita secondo la normale pratica clinica e in accordo con le linee guida internazionali<sup>11</sup>, che include la valutazione delle superfici pleuriche ed almeno dieci biopsie secondo le seguenti modalità:
  - in corrispondenza di lesioni patologiche macroscopiche, se presenti;
  - “random” sulla pleura parietale in caso di iperemia pleurica diffusa.

Nel caso di diagnosi preliminare di pleurite aspecifica dall’anatomopatologo, poiché il quadro istopatologico di pleurite aspecifica si può ritrovare in svariate condizioni benigne

determinanti la formazione di un versamento pleurico, i pazienti con tale diagnosi istologica sono stati sottoposti ad ulteriori valutazioni cliniche, di imaging e laboratoristiche, come di seguito riportato:

- Esami immunologici (ANA, ENA, anti-DNAn, ANCA, ASCA, anti-CARDIOLIPINA, C3, C4, Crioglobuline sieriche, fattore reumatoide, immunodiffusione, Waaler-rose)
- ECG ed ecocardiogramma (nel caso in cui non sia stato eseguito alla prima valutazione)
- Ecografia o TC di addome e pelvi (nel caso in cui non sia stato eseguito alla prima valutazione)

Nei pazienti in cui non sono state individuate le cause del versamento, nonostante gli ulteriori esami clinico-strumentali e di laboratorio, è stata considerata la diagnosi di “pleurite idiopatica”. I pazienti con suddetta diagnosi sono entrati in uno studio prospettico per la valutazione delle caratteristiche cliniche e dell’evoluzione della pleurite idiopatica, alla diagnosi e dopo 1, 3, 6, 12, 24 mesi. Nei casi in cui, durante tale periodo di osservazione, è stata riscontrata qualsiasi patologia potenzialmente responsabile del versamento pleurico, il paziente non è stato più considerato affetto da pleurite idiopatica ed è uscito dallo studio.

1) Al tempo 0 (al momento della diagnosi) sono state valutate:

- sintomi associati e loro durata;
- entità (<1/3, metà, >metà) e distribuzione (monolaterale o bilaterale) del versamento;
- caratteristiche radiologiche;
- caratteristiche chimico fisiche del liquido pleurico.

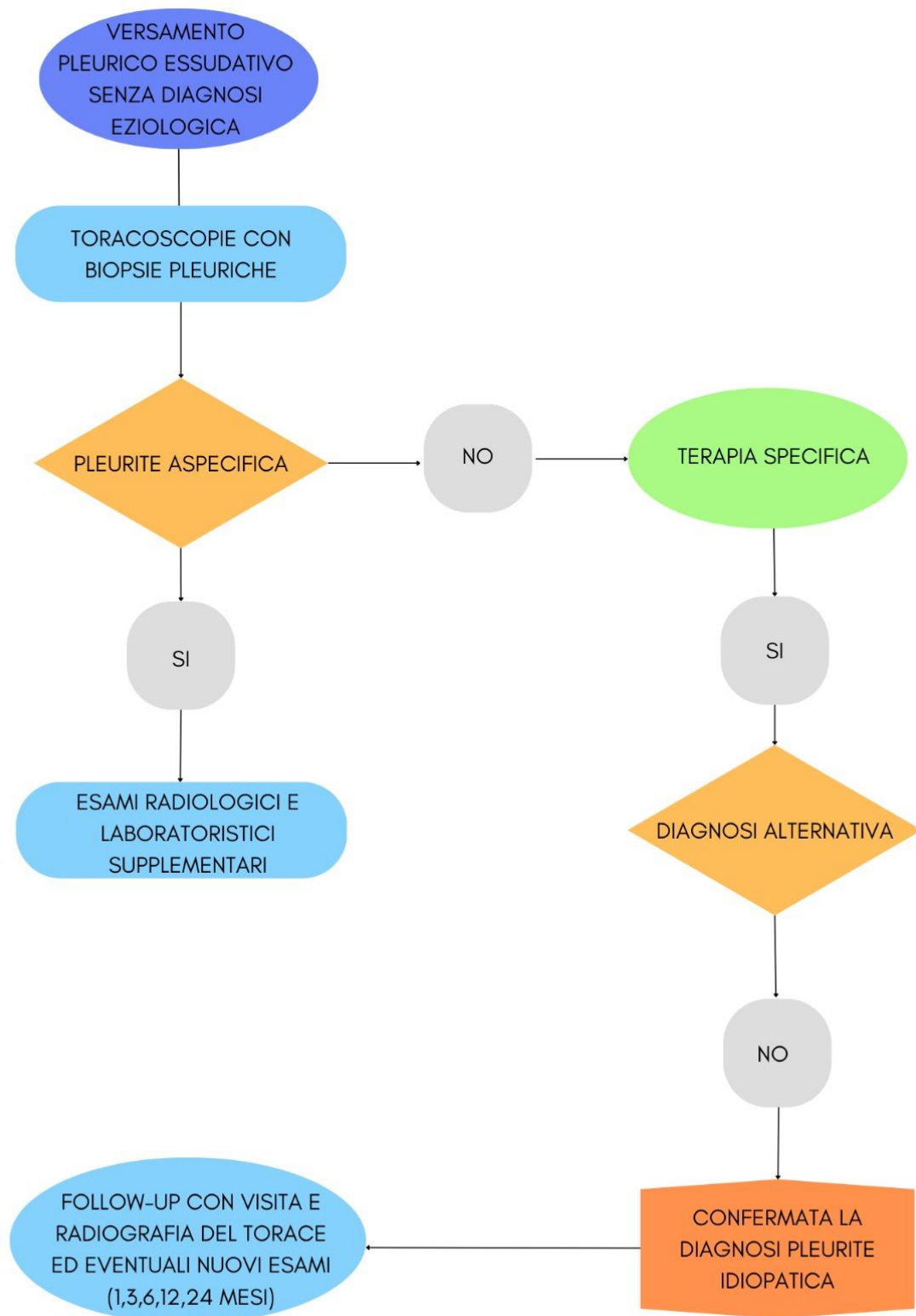
2) Al tempo 1, 3, 6, 12, 24 mesi i pazienti sono stati sottoposti a visite di controllo e radiografie del torace al fine di valutare:

- tendenza della pleurite a risolversi spontaneamente o dopo terapia farmacologica;



- eventuali recidive, se risoltosi, valutando tempo libero da malattia, entità e distribuzione versamento alla recidiva, sintomi associati alla recidiva;
- concomitante coinvolgimento di altre membrane sierose (pericardio, peritoneo).

Ulteriori esami diagnostici sono stati eseguiti durante il periodo di follow-up sulla base della valutazione clinica (nuova TC torace, toracentesi con esame del liquido pleurico, toracosopia, ecocardiogramma, ecografia, TC addome-pelvi).



**Figura 14:** Albero decisionale dei pazienti con versamento pleurico essudativo

## ANALISI STATISTICA

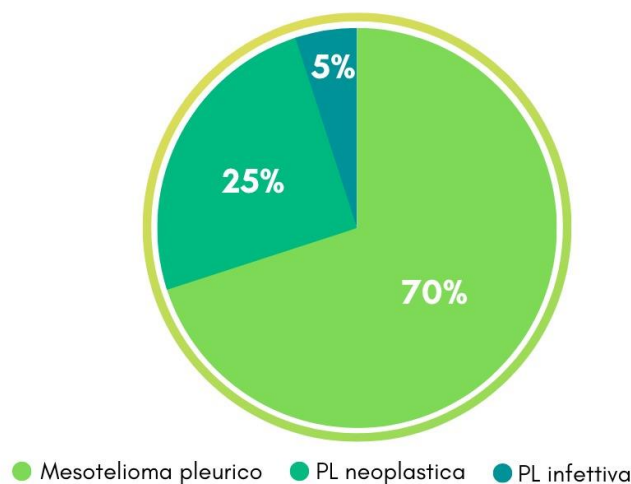
I dati sono stati statisticamente valutati con analisi della media e test chi-quadrato. Per ogni confronto effettuato durante lo studio si è scelto un intervallo di confidenza (IC) del 95%.

## IV. RISULTATI

Dal gennaio 2017 al novembre 2022, 238 pazienti affetti da versamento pleurico di origine sconosciuta, sono stati sottoposti a toracosopia con biopsie pleuriche ed esame chimico-fisico, citologico e colturale del liquido. In accordo con i criteri di Light tutti i versamenti sono risultati essere di tipo essudativo e privi di cellularità maligna all'esame citologico (100%).

Dei 238 pazienti, 140 (59%) hanno ricevuto una diagnosi specifica: mesotelioma pleurico in 98 pazienti (70%), coinvolgimento metastatico da neoplasia maligna 35 (25%) (infiltrazione adenocarcinoma polmonare, mammario, gastrico, renale, carcinoma indifferenziato, linfoma), pleurite infettiva in 7 (5%).

### Eziologia dei versamenti pleurici (n=140)

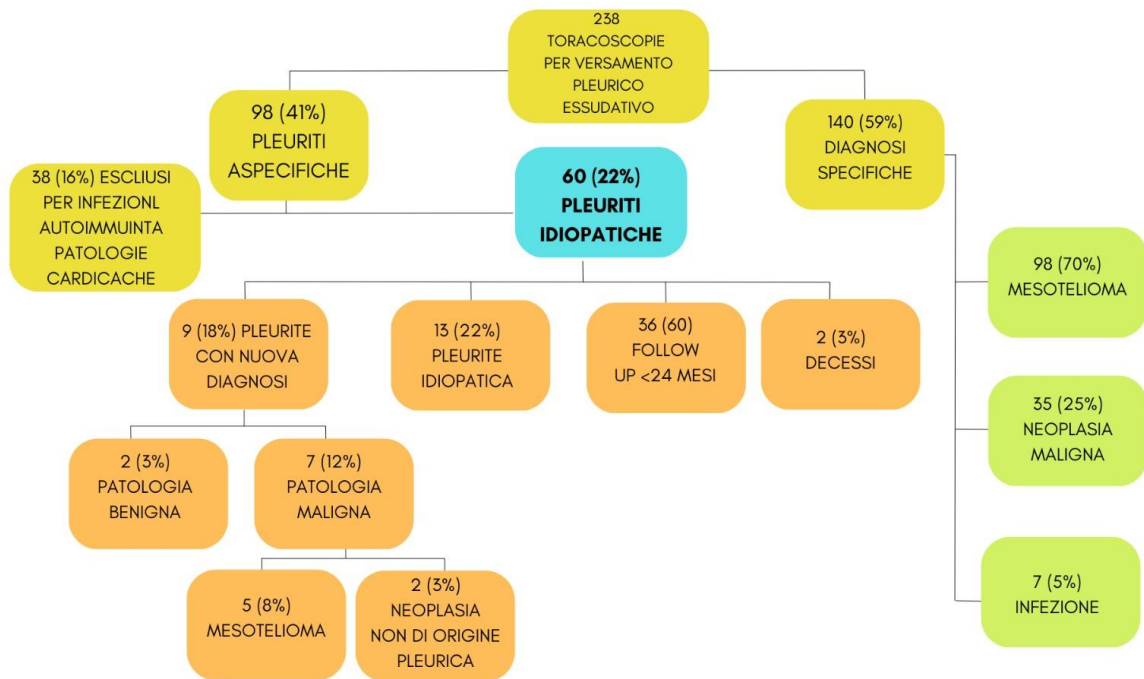


**Figura 15:** *Eziologia dei versamenti pleurici essudativi sottoposti a toracosopia (n=140)*

Novantotto dei 238 pazienti (41%) sottoposti a biopsie pleuriche in corso di toracosopia hanno inizialmente ricevuto una diagnosi di pleurite aspecifica e sono stati pertanto, in accordo con il protocollo di studio, sottoposti ad un approfondimento diagnostico mediante l'esecuzione di test sierologici di tipo immunologico (ANA, ENA, anti-DNAn, ANCA, Anticorpi anti-Saccaromices Cerevisae, anti-CARDIOLIPINA, C3, C4, Crioglobuline sieriche, fattore reumatoide, immunodiffusione, Waaler-rose) virologico (Virus Respiratorio Sinciziale, HIV, Sars-Cov-2) e microbiologico (Mycoplasma Pneumoniae, Clamydia Pneumoniae) oltre che di un'ecocardiografia transtoracica e un'ecografia o TC addominale e pelvica. Dopo tale valutazione, non essendo emersi elementi sufficienti per raggiungere una definizione diagnostica di certezza in senso infettivo, connettivico e neoplastico, è stata confermata la diagnosi di pleurite idiopatica in 60 pazienti (25%). Tali soggetti sono stati inclusi nella valutazione prospettica longitudinale mediante visita medica e radiografia del torace, in accordo con il protocollo, a 1, 3, 6, 12 e 24 mesi. Di questi, 22 pazienti hanno completato lo studio avendo raggiunto i 24 mesi di osservazione. Dei rimanenti 38 pazienti: 5 sono deceduti per altra causa, 6 sono risultati persi al follow up e 27 pazienti non hanno completato il follow up a 24 mesi sia a causa dell'insorgenza della pandemia da Sars-Cov-2 sia perché lo studio è ancora in corso.

Complessivamente, in 7 soggetti, è stata successivamente diagnosticata una neoplasia pleurica maligna (5 mesoteliomi, 2 localizzazione secondarie da neoplasie non primitive pleuriche), in 2 è stata identificata una condizione benigna (LES, sindrome ipereosinofila), mentre per 13 soggetti (22%) nessun reperto compatibile con diagnosi alternative è emerso durante il follow-up clinico-radiologico in due anni.

Pertanto, al termine del follow up di due anni, la reale prevalenza delle pleuriti idiopatiche è risultata pari al 22% (13 pazienti) dei soggetti. Di questi, 11 si sono risolte spontaneamente, in assenza di recidiva, in 2 casi si è assistito a recidiva del versamento pleurico con successiva ripetizione della toracosopia e conferma della diagnosi.



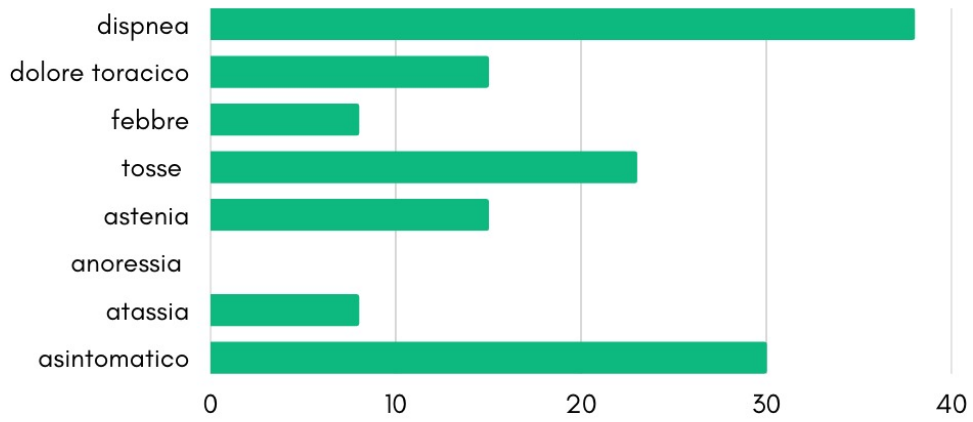
**Figura 16:** Risultati delle toracoscopie eseguite in pazienti con versamento pleurico essudativo

Le figure 17 e 18 (a→l) riassumono le caratteristiche cliniche, laboratoristiche, radiologiche e toracoscopiche dei 13 pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica.

**Figura 17: Caratteristiche cliniche dei pazienti con pleurite idiopatica (n=13/619)**

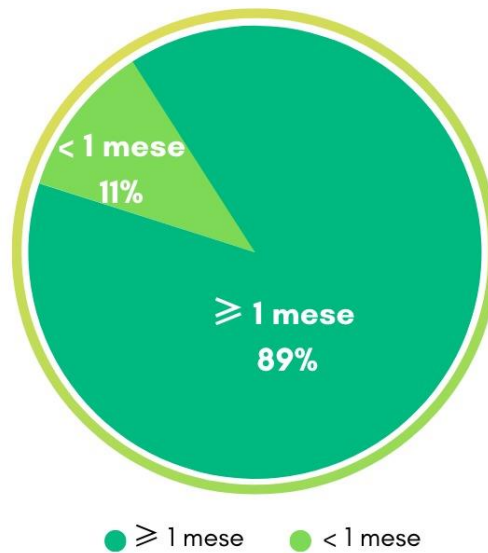
- 1) *Sintomatologia*
  - Dispnea 38%
  - Dolore toracico 15%
  - Febbre 8%
  - Tosse 23%
  - Astenia 15%
  - Anoressia 0%
  - Atassia 8%
  - Asintomatico 30%
- 2) *Durata dei sintomi*
  - < 1 mese 11%
  - ≥ 1 mese 89%
- 3) *Esposizione all'asbesto*
  - Sì 15%
  - No 85%
- 4) *Lato del versamento pleurico*
  - Monolaterale dx 46%
  - Monolaterale sx 46%
  - Bilaterale 8%
- 5) *Entità del versamento*
  - < 1/3 emitorace 15%
  - tra 1/3 e 2/3 emitorace 46%
  - > 2/3 emitorace 39%
- 6) *Aspetto del liquido*
  - Giallo citrino 37%
  - Giallo torbido 37%
  - Siero ematico 13%
  - Ematico 13%
- 7) *VES*
  - Normale 58%
  - Alterata 42%
- 8) *Aspetto toracoscopico*
  - Flogosi diffusa 50%
  - Micronodularità 14%
  - Mammellonature 9%
  - Aderenze fibrotiche 27%
- 9) *Recidive*
  - Recidive nei 24 mesi 23%
  - Non recidive in 24 mesi 77%
- 10) *TAC torace*
  - No ispessimento pleurico 54%
  - Ispessimento pleurico diffuso 15%
  - Ispessimento pleurico localizzato 31%

## Sintomi di insorgenza



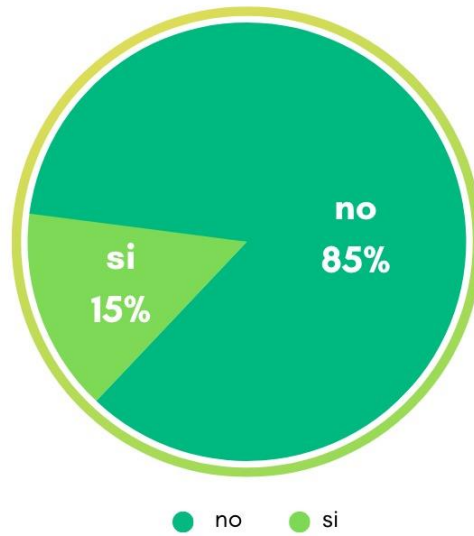
**Figura 18 a:** Sintomi di insorgenza nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=13)

## Tempo insorgenza sintomi



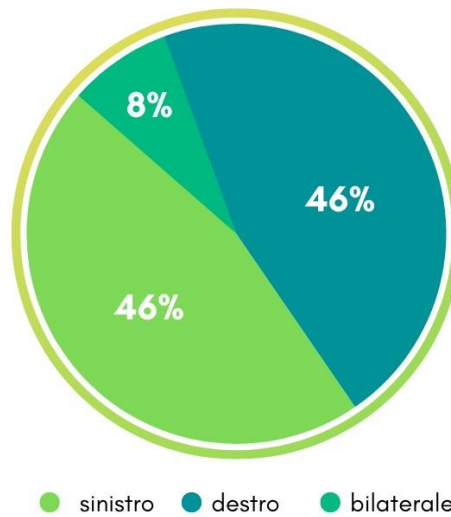
**Figura 18 b:** Tempo di insorgenza dei sintomi nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (13)

### Esposizione all'asbesto



**Figura 18 c:** Anamnesi di esposizione all'asbesto nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=13)

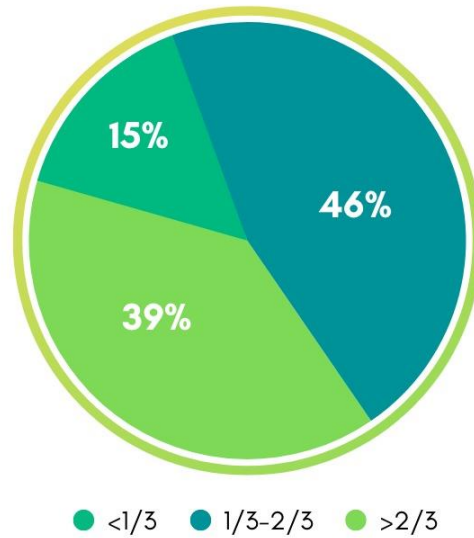
### Lato del versamento



**Figura 18 d:** lato interessato dal versamento pleurico nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=13)

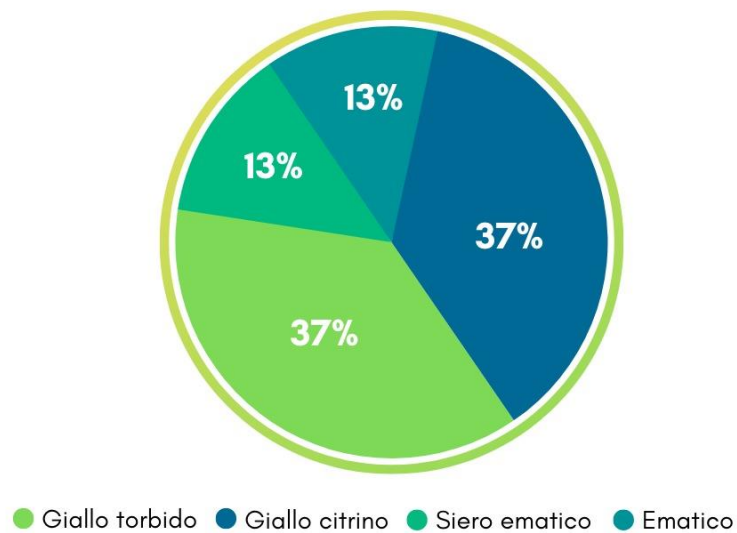


### Entità del versamento

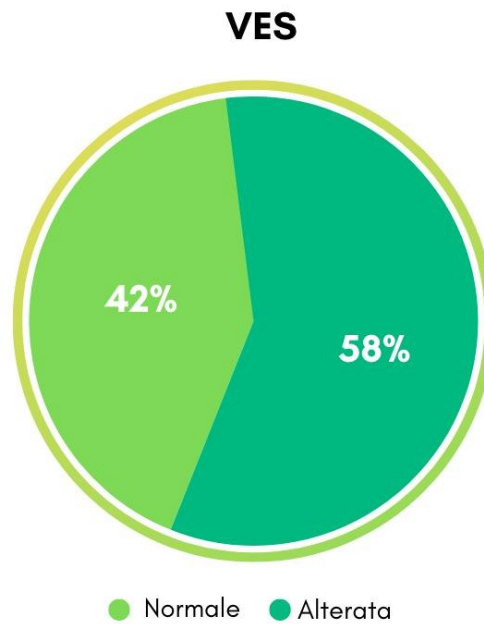


**Figura 18 e:** Entità del versamento valutata con radiografia del torace nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=13)

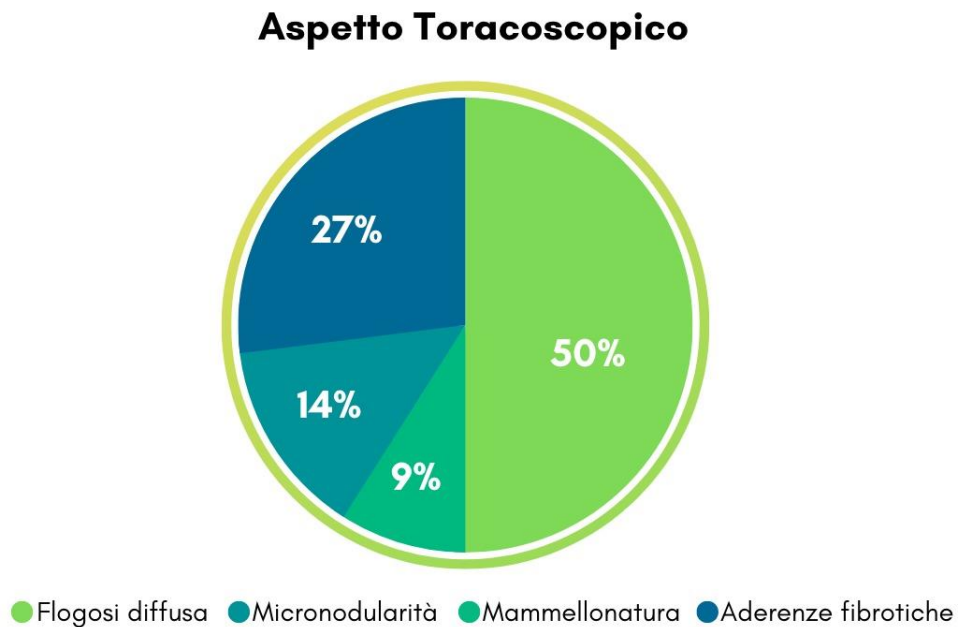
### Aspetto liquido pleurico



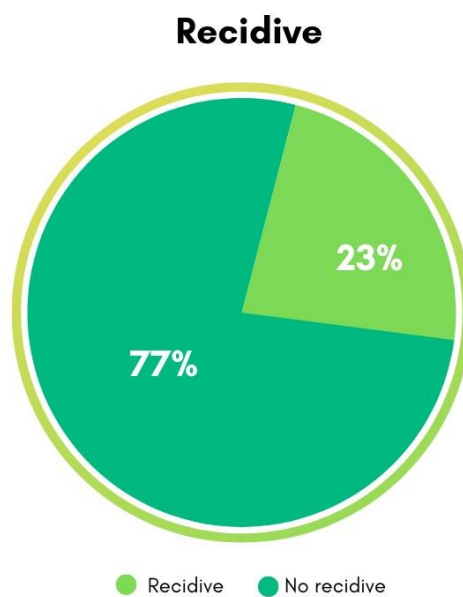
**Figura 18 f:** Aspetto del liquido pleurico alla toracentesi nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=13)



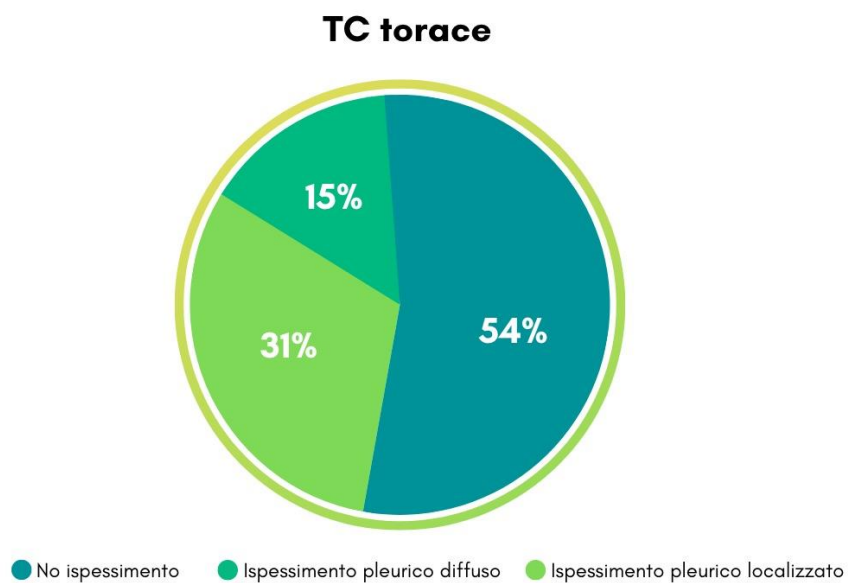
**Figura 18 g:** Valore VES nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=13)



**Figura 18 h:** Aspetto della pleura alla toracosopia nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=13)



**Figura 18 i:** Recidive nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=13)

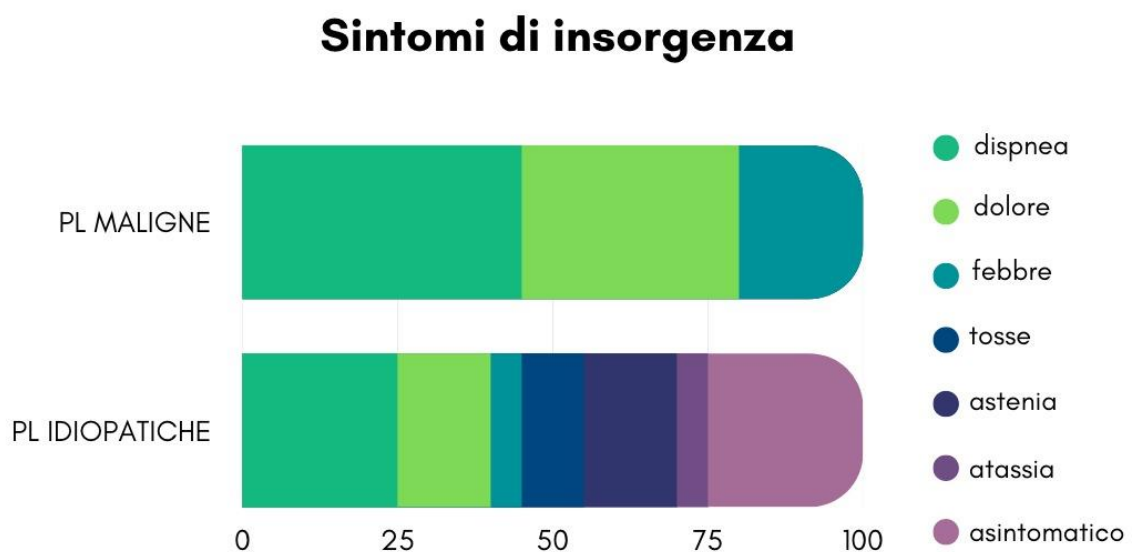


**Figura 18 l:** Aspetto della pleura alla TC torace nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=13)

Nel nostro studio l'unico indicatore clinico che correla in maniera significativa con la presenza di un versamento neoplastico è l'aspetto ematico o siero-ematico del liquido pleurico.

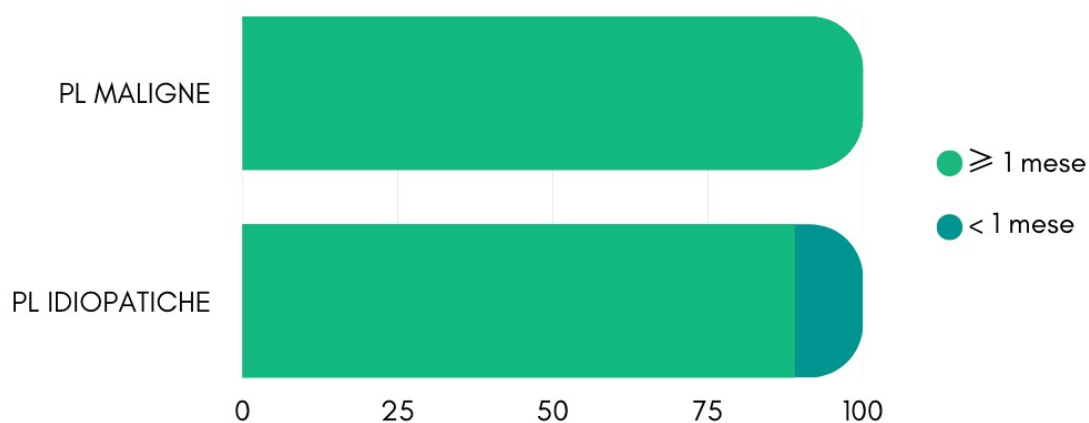
Nessuna delle altre variabili valutate in questi pazienti all'analisi bivariata (*entità del versamento > 1/3 dell'emitorace, durata dei sintomi da più di un mese, presenza di ispessimento pleurico alla TC e presenza di noduli pleurici alla toracosopia*) ha mostrato una differenza statisticamente significativa fra il gruppo delle pleuriti idiopatiche e quello delle pleuriti neoplastiche.

Le figure 19 (a→f) riassumono le caratteristiche cliniche, laboratoristiche, radiologiche e toracoscopiche dei 13 pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica confrontati con le caratteristiche dei 4 pazienti con successiva diagnosi di pleurite maligna.



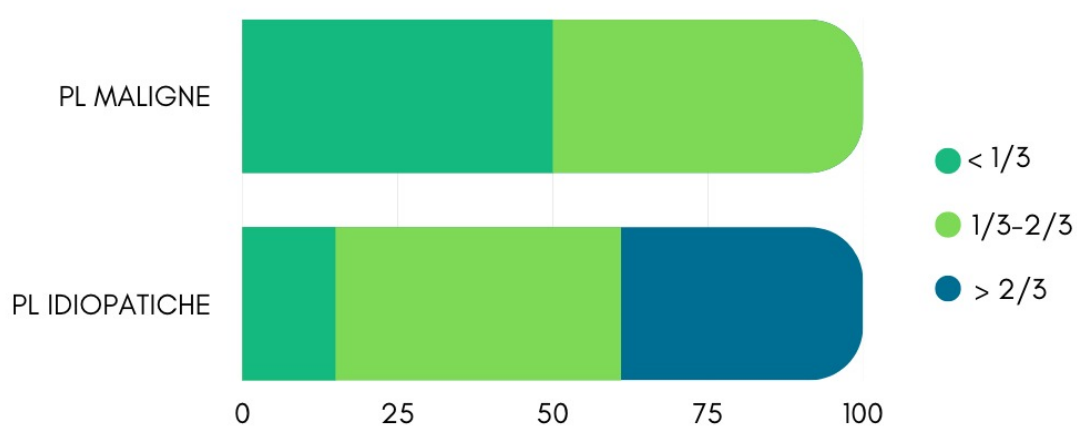
**Figura 19 a:** Sintomi di insorgenza nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=13) e nei falsi negativi con pleuropatia maligna (n=4)

## Tempo insorgenza sintomi



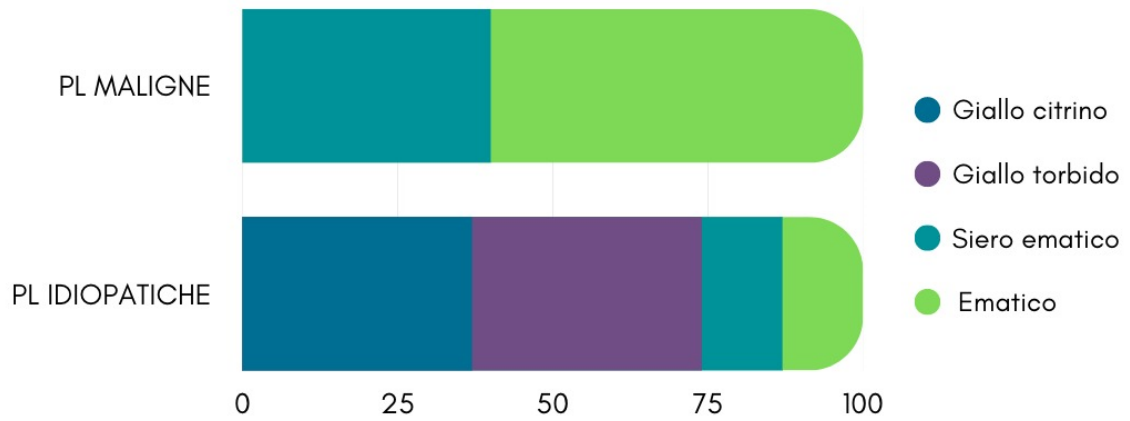
**Figura 19 b:** Tempo di insorgenza dei sintomi nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica ( $n=13$ ) e nei falsi negativi con pleuropatia maligna ( $n=4$ )

## Entità versamento



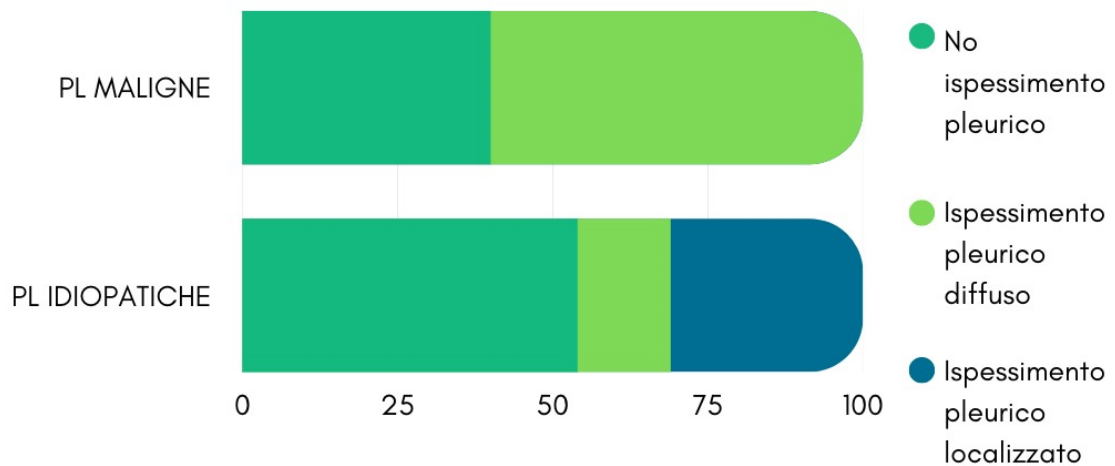
**Figura 19 c:** Entità del versamento valutata con radiografia nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica ( $n=13$ ) e nei falsi negativi con pleuropatia maligna ( $n=4$ )

## Aspetto liquido pleurico



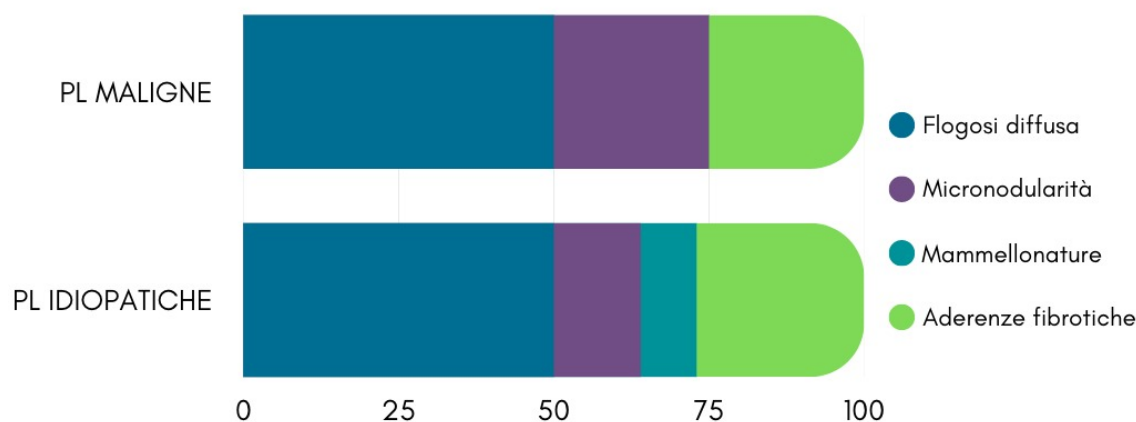
**Figura 19 d:** Aspetto del liquido pleurico alla toracentesi nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=13) e nei falsi negativi con pleuropatia maligna (n=4)

## Tc torace



**Figura 19 e:** Aspetto della pleura alla TC torace nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=13) e nei falsi negativi con pleuropatia maligna (n=4)

## Aspetto toracoscopico



**Figura 19 f:** Aspetto della pleura alla toracosopia nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=13) e nei falsi negativi con pleuropatia maligna (n=4)

## V. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Limitatamente alla scarsa numerosità del campione, il presente studio suggerisce come la pleurite idiopatica possa rappresentare un'entità nosologica a sé stante con prognosi favorevole, in quanto in una significativa percentuale di soggetti con reperto istologico di pleurite aspecifica non sono successivamente emersi elementi clinici compatibili con diagnosi alternative e si è osservata una risoluzione spontanea del versamento. Tuttavia, il successivo riscontro diagnostico di patologia maligna nel 12% dei casi sottolinea l'importanza di uno stretto follow-up in questi pazienti.

Tale percentuale di falsi negativi, nel caso della diagnosi differenziale con il mesotelioma pleurico, può essere spiegata con la difficoltà nel differenziare l'iperplasia reattiva del mesotelio da una trasformazione di tipo neoplastico, specie nelle forme di mesotelioma che macroscopicamente si manifestano con un'intensa iperemia della pleura come si osserva nei processi flogistici, senza lesioni associate. Esaminando le caratteristiche dei pazienti affetti da pleurite maligna, è, inoltre, interessante notare come la diagnosi definitiva sia stata raggiunta in un tempo non superiore ai quattro mesi dall'accertamento

istologico di pleurite idiopatica. Ciò invita ad adottare un atteggiamento di attenta sorveglianza mediante controlli clinici e radiografici ravvicinati nel tempo, allo scopo di individuare ogni eventuale novità clinica che possa far sospettare un'evoluzione della pleuropatia di base o l'emergere di una condizione patologica sottostante, soprattutto nel primo anno di osservazione. Il dato relativo al breve intervallo di tempo dalla prima toracosopia alla successiva diagnosi di malignità trova conferma anche in letteratura<sup>69,70</sup>, e pertanto, in accordo con Yang<sup>70,72</sup>, si potrebbe considerare sufficiente il follow-up di un anno.

Nei casi di forte sospetto clinico di patologia neoplastica (sintomi sistemici quali dimagrimento, anoressia, febbre, anamnesi positiva per neoplasia, segni radiologici suggestivi di malignità) il risultato di pleurite aspecifica deve essere interpretato con estrema cautela, considerando la possibilità di ripetere l'approfondimento biotico.

In conclusione, al fine di ridurre il numero di falsi negativi (neoplasie diagnosticate nel follow up e rimaste misconosciute all'inizio) e nell'ottica di un'ottimizzazione delle risorse, andrebbero implementati alcuni fattori clinici e da utilizzare come indicatori predittivi di pleuropatia maligna.

Nel nostro studio l'unico indicatore clinico correlato in maniera significativa con la presenza di un versamento neoplastico è risultato l'aspetto ematico o siero-ematico del liquido pleurico. A causa dell'esiguità del campione, nessuna delle variabili indagate (entità del versamento > 1/3 dell'emitorace, durata dei sintomi da più di un mese, sintomi di insorgenza, presenza di ispessimento pleurico alla TC e presenza di noduli pleurici alla toracosopia, recidive del versamento) ha raggiunto la significatività statistica.

In definitiva, limitatamente alla scarsa numerosità del campione e alla breve durata del periodo di osservazione, i dati del nostro studio mostrano che la pleurite idiopatica potrebbe essere considerata un'entità nosografica benigna a sé stante con un'evoluzione favorevole caratterizzata nella maggior parte dei casi da una risoluzione spontanea con normalizzazione del quadro radiologico.



Le esperienze riportate evidenziano tuttavia come sia indispensabile uno stretto follow up clinico e radiologico, che consenta di confermare la natura benigna della pleuropatia e talvolta determinare la causa inizialmente misconosciuta (esposizione all'asbesto, cardiopatia, infezioni, connettiviti), escludendone la possibilità di un falso negativo.

## VI. BIBLIOGRAFIA

1. Sahn SA. *Pleural effusions of extravascular origin. Clin Chest Med.* 2006 Jun. 27(2):285-308.
2. Sahn SA. *The value of pleural fluid analysis. Am J Med Sci.* 2008 Jan. 335(1):715.
3. Venekamp LN, Velkeniers B, Noppen M. Does “idiopathic pleuritis” exist? *Natural history of non specific pleuritis diagnosed after thoracoscopy. Respiration* 2005;72:74-8.
4. Terzano C. *Malattie dell'apparato respiratorio.* 2008, Ed. Springer Science, pp 523-536.
5. Beers SL, Abramo TJ. *Pleural effusions. Pediatr Emerg Care.* 2007 May. 23(5):3304;
6. Yinon Y, Kelly E, Ryan G. *Fetal pleural effusions. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Feb. 22(1):7796.
7. Light RW. *The undiagnosed pleural effusion. Clin Chest Med.* 2006 Jun. 27(2):309-19.
8. Culotta R, Taylor D. *Diseases of the pleura.* Ali J, Summer WR, Levitzky MG, eds. *Pulmonary Pathophysiology.* 2nd ed. New York: Lange Medical Books/McGrawHill; 2005. 194-212
9. Porcel JM, Gasol A, Bielsa S, Civit C, Light RW, Salud A. *Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions. Respirology (Carlton, Vic.)* 2015;20(4):654–659. doi: 10.1111/resp.12496.

10. Musani AI. Treatment options for malignant pleural effusion. *Curr Opin Pulm Med.* 2009 Jul. 15(4):3807.
11. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010 Aug. 65 Suppl 2:ii3240.
12. Jany B, Welte T. Pleural Effusion in Adults-Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 May 24;116(21):377-386. doi: 10.3238/arztebl.2019.0377. PMID: 31315808; PMCID: PMC6647819.
13. Jany B, Welte T. Pleural Effusion in Adults-Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 May 24;116(21):377-386. doi: 10.3238/arztebl.2019.0377. PMID: 31315808; PMCID: PMC6647819.
14. Bintcliffe OJ, Hooper CE, Rider IJ, Finn RS, Morley AJ, Zahan-Evans N, Harvey JE, Skyrme-Jones AP, Maskell NA. Unilateral Pleural Effusions with More Than One Apparent Etiology. A Prospective Observational Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Jul;13(7):1050-6. doi: 10.1513/AnnalsATS.201601-082OC. PMID: 27064965.
15. Feller-Kopman D. Ultrasound-guided thoracentesis. *Chest* 2006;129:1709-14.
16. Mynarek G, Brabrand K, Jakobsen A, et al. Complications following ultrasound-guided thoracentesis. *Acta Radiologica* 2004;5:519-22.
17. Sperandeo M, Quarato CMI, Squatrito R, Fuso P, Dimitri L, Simeone A, Notarangelo S, Lacedonia D. Effectiveness and Safety of Real-Time Transthoracic Ultrasound-Guided Thoracentesis. *Diagnostics (Basel).* 2022 Mar 16;12(3):725. doi: 10.3390/diagnostics12030725. PMID: 35328278; PMCID: PMC8946970.

18. Jones PW, Moyers JP, Rogers JT, et al. *Ultrasound-guided thoracentesis. Is it a safer method?* *Chest* 2003;123:418-23.
19. Mayo P, Doelken P. *Pleural ultrasonography.* *Clin Chest Med* 2006;27:215-27.
20. Perazzo A, Gatto P, Barlascini C, Ferrari-Bravo M, Nicolini A. *Can ultrasound guidance reduce the risk of pneumothorax following thoracentesis?* . *J Bras Pneumol.* 2014 Jan-Feb;40(1):6-12. doi: 10.1590/S1806-37132014000100002. PMID: 24626264; PMCID: PMC4075913.
21. Barnes TW, Morgenthaler TI, Olson EJ, Hesley GK, Decker PA, Ryu JH. *Sonographically guided thoracentesis and rate of pneumothorax.* *J Clin Ultrasound.* 2005 Dec;33(9):442-6. doi: 10.1002/jcu.20163. PMID: 16281263.
22. Cavanna L, Mordenti P, Bertè R, Palladino MA, Biasini C, Anselmi E, Seghini P, Vecchia S, Civardi G, Di Nunzio C. *Ultrasound guidance reduces pneumothorax rate and improves safety of thoracentesis in malignant pleural effusion: report on 445 consecutive patients with advanced cancer.* *World J Surg Oncol.* 2014 May 2;12:139. doi: 10.1186/1477-7819-12-139. PMID: 24886486; PMCID: PMC4016786.
23. Havelock T, Teoh R, Laws D, Gleeson F; *BTS Pleural Disease Guideline Group.* *Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010.* *Thorax.* 2010 Aug;65 Suppl 2:ii61-76. doi: 10.1136/thx.2010.137026. PMID: 20696688.
24. Sperandeo M. *Ecografia transtoracica per versamento pleurico: trappole e trucchi.* *Mancanza di respiro.* 2014; 3 :28–35. doi: 10.11138/sob/2014.3.1.028.
25. McVay PA , Toy PT. *Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities.* *Transfusion* 1991;31:164.

26. Sokolowski J, Burgher L, Jones FL, et al. American Thoracic Society: guidelines for thoracentesis and needle biopsy of the pleura. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:257.
27. Light RW, McGregor MI, Luchsinger PC, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507.
28. Romero S, Candela A, Martin C, et al. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest* 1993;104:399-404.
29. Light R. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997;10:476-81.
30. Heffner J, Sahn S. Diagnostic evaluation of a pleural effusion in adults. Up to date 2007, version 15.2.
31. Beaudoin S, Gonzalez AV. Evaluation of the patient with pleural effusion. *CMAJ*. 2018 Mar 12;190(10):E291-E295. doi: 10.1503/cmaj.170420. PMID: 29530870; PMCID: PMC5849448.
32. Gotteherer A, Sahn S. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. Prognostic implication. *Chest* 1991;100:1003.
33. Heffner J, Nietert P, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusion. *Chest* 2000;117:79-86.
34. Fitzgerald DB, Leong SL, Budgeon CA, Murray K, Rosenstengal A, Smith NA, Bielsa S, Clive AO, Maskell NA, Porcel JM, Lee YCG. Relationship of pleural fluid pH and glucose: a multi-centre study of 2,971 cases. *J Thorac Dis*. 2019 Jan;11(1):123-130. doi: 10.21037/jtd.2018.12.101. PMID: 30863580; PMCID: PMC6384369.

35. Davies HE, Davies RJ, Davies CW, et al. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65 Suppl 2:ii41-53. [10.1136/thx.2010.137000](https://doi.org/10.1136/thx.2010.137000)
36. Valentie V, Raffin T. The management of chylothorax. *Chest* 1992;102:586-91.
37. Garcia-Zamalloa A, Ruiz-Irastorza G, Gurrutxaga N, et al. Pseudochylothorax. *Medicine* 1999;78:200-7.
38. Villana V, Navarro JA, Lopez-Encuentra A, et al. High amylase levels in pleural effusion. *Chest* 1995;108:888
39. Porcel JM. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update. *Ther Adv Respir Dis.* 2018 Jan-Dec;12:1753466618808660. doi: [10.1177/1753466618808660](https://doi.org/10.1177/1753466618808660). PMID: 30354850; PMCID: PMC6204620.
40. Porcel JM. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update. *Ther Adv Respir Dis.* 2018 Jan-Dec;12:1753466618808660. doi: [10.1177/1753466618808660](https://doi.org/10.1177/1753466618808660). PMID: 30354850; PMCID: PMC6204620.
41. Pettersson T, Nyberg P, Nordstrom D, et al. Similar pleural fluid findings in pleuropulmonary tularemia pleurisy. *Chest* 1996;109:572-5.
42. Wang J, Liu J, Xie X, Shen P, He J, Zeng Y. The pleural fluid lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio differentiates between tuberculous and parapneumonic pleural effusions. *BMC Pulm Med.* 2017 Dec 4;17(1):168. doi: [10.1186/s12890-017-0526-z](https://doi.org/10.1186/s12890-017-0526-z). PMID: 29202740; PMCID: PMC5715489.
43. Ho CY, Tsai YH, Chang CC, Huang HL, Tan NC, Chen WC, Leong KI. The role of pleural fluid lactate dehydrogenase-to-adenosine deaminase ratio in differentiating the etiology of pleural effusions. *Chin J Physiol.* 2022 May-Jun;65(3):105-108. doi: [10.4103/cjp.cjp\\_104\\_21](https://doi.org/10.4103/cjp.cjp_104_21). PMID: 35775528.

44. Marel M, Light R, Melinova L, et al. *Diagnosis of pleural effusion. Chest* 1995;107:1598.
45. Shitrit D, Zigeiman B, Shlomi D, et al. *Diagnostic value of CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CA 15 3, and CA 125 assays in pleural effusions: analysis of 116 cases and review of the literature. The Oncologist* 2005;10:501-7.
46. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, et al. *Use of panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for differential diagnosis of benign and malignant effusions. Chest* 2004;126:1757-63.
47. Girolami I, Lucenteforte E, Eccher A, Marletta S, Brunelli M, Graziano P, Pisapia P, Malapelle U, Troncone G, Scarpa A, Huang T, Pantanowitz L. *Evidence-based diagnostic performance of novel biomarkers for the diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology. Cancer Cytopathol.* 2022 Feb;130(2):96-109. doi: 10.1002/cncy.22509. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34478240.
48. Eccher A, Girolami I, Lucenteforte E, Troncone G, Scarpa A, Pantanowitz L. *Diagnostic mesothelioma biomarkers in effusion cytology. Cancer Cytopathol.* 2021 Jul;129(7):506-516. doi: 10.1002/cncy.22398. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33465294.
49. Barnes TW et al. *Low yield of microbiologic studies on pleural fluid specimen. 2005 CHEST* 127916-921
50. Casalini G. *Le malattie della pleura. 2008, Ed. AIPO, pp 5-7*
51. Rahman, Najib Ma; Gleeson, Fergus Vb. *Image-guided pleural biopsy. Current Opinion in Pulmonary Medicine* 14(4):p 331-336, July 2008. | DOI: 10.1097/MCP.0b013e3282fe9a04

52. Saha K, Maji A, Bandyopadhyay A, Jash D. Diagnostic Yield of Closed Pleural Biopsy in Undiagnosed Exudative Pleural Effusions. *Maedica (Bucur)*. 2021 Mar;16(1):34-40. doi: 10.26574/maedica.2020.16.1.34. PMID: 34221154; PMCID: PMC8224720.
53. Chakrabarti B, Ryland I, Earis J, et al. The role of abrams percutaneous pleural biopsy in the investigation of exudative pleural effusions. *Chest* 2006;129:1549-55.
54. Blanc FX. Et al. Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease. 2002 *CHEST* 121:1677-1683
55. Menzies R, Charbonneau M Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. 1991 *ANN INTERN MED*;114:271–276
56. Skaarup SH, Clementsen PF, Laursen CB, Folkersen B, Katballe N, Bødtger U. [Medical thoracoscopy in the elucidation of recurrent pleural effusion]. *Ugeskr Laeger*. 2020 Mar 23;182(13):V08190443. Danish. PMID: 32285783.
57. Shaikh F, Lentz RJ, Feller-Kopman D, Maldonado F. Medical thoracoscopy in the diagnosis of pleural disease: a guide for the clinician. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Oct;14(10):987-1000. doi: 10.1080/17476348.2020.1788940. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32588676.
58. Casalini G. *Pneumologia interventistica*. 2007 Ed. Springer. pp 462-471
59. Wan YY, Zhai CC, Lin XS, Yao ZH, Liu QH, Zhu L, Li DZ, Li XL, Wang N, Lin DJ. Safety and complications of medical thoracoscopy in the management of pleural diseases. *BMC Pulm Med*. 2019 Jul 10;19(1):125. doi: 10.1186/s12890-019-0888-5. PMID: 31291926; PMCID: PMC6617601.
60. Blanc FX. Et al. Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease. 2002 *CHEST* 121:1677-1683



61. Georgia Karpathiou, Sirine Hathroubi, Arnaud Patoir, Olivier Tiffet, Francois Casteillo, Clement Brun, Fabien Forest, Najib M. Rahman, Michel Peoc'h, Marios E. Froudarakis *Non specific pleuritis: pathological patterns in benign pleuritis. Anatomical Patology* 2019.
62. Loddenkemper R. *Thoracoscopy: results in non cancerous and idiopathic pleural effusions. Poulmon Coeur* 1981;37:261-4.
63. Leslie WK, Kinasewitz GT. *Clinical characteristic of the patient with non-specific pleuritis. Chest* 1988;94:603-8.
64. Kim NJ, Hong SC, Kim JO, et al. *Etiologic considerations of nonspecific pleuritis. Korean J Intern Med* 1991;6:58-63.
65. Ferrer JS, Munoz XG, Orriols R, et al. *Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective long term follow-up study. Chest* 1996;109:1508-13.
66. Ferrer J et al. *Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy 2005 CHEST* 127:1017-1022
67. Alemàn C. Fernandez de Sevilla T. *Differentiating between malignant and idiopathic pleural effusion: the value of diagnostic procedures. 2007 Q J MED* 100:351-59
68. Davies HE, Nicholson JE, Rahman NM, et al. *Outcome of patients with nonspecific pleuritis/fibrosis on thoracoscopic pleural biopsies. Eur J Cardiothorac Surg* 2010;

69. DePew ZS, Verma A, Wigle D, et al. Nonspecific pleuritis: optimal duration of follow-up. *Ann Thorac Surg* 2014; 97:1867-1871
70. Yuan Yang, Yan-Bing Wu, Zhen Wang, Xiao-Juan Wang, Li-Li Xu, Zhao-Hui Tong, Huan-Zhong Shi Long-term outcome of patients with nonspecific pleurisy at medical thoracoscopy. *Respir Med.* 2017
71. Yu YX, Yang Y, Wu YB, Wang XJ, Xu LL, Wang Z, Wang F, Tong ZH, Shi HZ. An update of the long-term outcome of patients with nonspecific pleurisy at medical thoracoscopy. *BMC Pulm Med.* 2021 Jul 12;21(1):226. doi: 10.1186/s12890-021-01596-2. PMID: 34253218; PMCID: PMC8276511.
72. A Sundaralingam, A Aujayeb, K A Jackson, E I Pellas, I I Khan, M T Chohan, R Joosten, A Boersma, J Kerkhoff, S Bielsa, J M Porcel, A Rozman, M Marc-Malovrh, H Welch, J Symonds, S Anevlavis, M Froudakis, F Mei, F Porcarelli, F Gonnelli, I Dhaliwal, M A Mitchell, K Fjaellegaard, J K Petersen, M Ellayeh, E O Bedawi, D Addala, N M Rahman, T Burden, U Bodtger, C Koegelenberg, N A Maskell, J Janssen, R Bhatnagar. Analysis of patients with non-specific pleuritis from the International Collaborative Effusion (ICE) database: an ERS Clinical Research Collaboration. *European Respiratory Journal* 2022 60: 659; DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.659

## **VI. RINGRAZIAMENTI**

Ringrazio il Professore Federico Mei e la Professoressa Martina Bonifazi per la loro disponibilità, per avermi seguito e per avermi fatto appassionare sempre di più all'ambito della Pneumologia interventistica.