

Preziose informazioni dall'esame del liquido pericardico

Azita Sharif Rouhani¹, Francesco Spanu¹, Chiara Ferraris Fusarini¹, Massimiliano Ammirabile¹, Anna Chiara Migliorini¹, Matteo Vidali¹, Giorgio Croci², Ferruccio Ceriotti¹

¹UOC Laboratorio Analisi, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

²UOC Anatomia Patologica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Questo lavoro è stato in parte presentato al 53° Congresso SIBioC 11-13 Ottobre 2021, Virtual Edition, nella sessione Casi clinici

ABSTRACT

Valuable information from the examination of the pericardial fluid.

A 63-year-old man, without previously known cancer disease, arrived at the Emergency room because of severe dyspnea. Electrocardiogram revealed right branch block and low ventricular repolarization voltages. Chest X ray and echocardiogram, instead, showed right pleural effusion and cardiac massive effusion. The patient underwent pericardiocentesis. The morphological study of pericardial fluid revealed the presence of numerous nonhematopoietic cells and the patient was admitted to the hospital. Thoracentesis was performed during hospitalization. The analysis of pleural fluid showed similar results to those obtained in pericardial fluid. A subsequent paracentesis was performed. Accordingly, this fluid showed similar atypical cells. Adenopathy in the supraclavicular area was found at the TC scan. Lymphnode biopsy confirmed a poorly differentiated proliferation, consistent with squamous cell carcinoma. In conclusion, morphological analysis of the pericardial fluid is a simple examination that, in a short time, may alert about the presence of unexpected atypical cells.

Parole chiave: liquido pericardico, esame microscopico, citocentrifuga

CASO CLINICO

Un uomo di 63 anni, fumatore, arriva in pronto soccorso, con sintomi di dispnea ingravescente da due giorni. Il paziente soffre di diabete mellito di tipo 2, per cui è in terapia con ipoglicemizzante orale, e presenta una ipertensione arteriosa in terapia con sartani. L'anamnesi per neoplasie è muta. All'arrivo il paziente è marcatamente tachipnoico (22 atti respiratori/minuto), dispnoico e tachicardico. All'auscultazione si rilevano murmure vescicolare abolito alla base polmonare destra e toni cardiaci parafonici. L'elettrocardiogramma mostra fibrillazione atriale (130 battiti/minuto), blocco di branca destra e bassi voltaggi della ripolarizzazione ventricolare. La radiografia del torace evidenzia un'ombra cardiaca ingrandita e un versamento pleurico di destra.

L'ecocardiogramma mostra un tamponamento cardiaco, quindi, in regime di urgenza, il paziente viene sottoposto a pericardiocentesi e vengono inviati i campioni per gli esami chimico-fisico, morfologico e colturale in laboratorio. Il liquido pericardico (LP), al conteggio con microscopio ottico (camera di Burkner), presenta $6,8 \times 10^9$ leucociti/L. Questo valore viene confermato anche all'analisi strumentale (XN-1000, modulo "body fluid", Sysmex Corporation, Kobe, Japan). In più, il grafico strumentale evidenzia la presenza di cellule di natura sospetta, localizzate nella parte alta del grafico "WBC differential fluorescence (WDF)" e quindi dotate di grandi dimensioni e di elevata fluorescenza. Con l'analisi morfologica, dopo cito-centrifugazione (Cytospin 4, ThermoScientific + colorazione con May Graunwald-Giemsa), si visualizzano un tappeto di emazie, granulociti

Corrispondenza a: Azita Sharif Rouhani, IRCC Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, via Francesco Sforza 28, Milano, Email azitasharif2@gmail.com

Ricevuto: 08.03.2022

Revisionato: 01.04.2022

Accettato: 20.04.2022

Publicato on-line: 09.05.2022

DOI: 10.19186/BC_2022.027

neutrofili (11%), linfociti (70%), elementi monocito-macrofagici (19%) e numerose cellule di natura non emopoietica con aspetto dismorfico (Figura 1). Il risultato viene pertanto comunicato al pronto soccorso

Il paziente viene trasferito in reparto e, durante la degenza, per la presenza di versamento pleurico, viene eseguita una toracentesi. Un campione del liquido prelevato viene inviato in laboratorio. L'analisi del liquido pleurico, condotta con una procedura analoga al LP, mostra numerose emazie, granulociti neutrofili (3%), linfociti (45%), elementi monocito-macrofagici (52%) e nuovamente numerosi cluster di cellule sospette per neoplasia, simili a quelle trovate nel LP e illustrate in Figura 1. Alcune cellule, con caratteristiche morfologiche simili, si trovano anche nel liquido ascitico, prelevato per presenza di versamento addominale.

L'analisi citopatologica dei liquidi conferma il sospetto di neoplasia. L'aspirato pericardico, osservato

al microscopio dopo colorazione con ematossilina-eosina (ingrandimento 400x), evidenzia la presenza di abbondante detrito ematico con alcuni granulociti e isolati elementi atipici di grande taglia, sospetti per neoplasia. I marcatori tumorali sierici valutati (CA 19-9, CEA, antigene prostatico e alfa-fetoproteina) non presentano valori significativamente alterati. La valutazione microbiologica del liquido è negativa. Alla tomografia (TC) del torace si osservano una trombosi a livello dell'arteria polmonare comune e adenomegalie multiple, in sede paratracheale e sovraclavare. Viene effettuata pertanto un'agobiopsia del linfonodo sovraclavare che conferma la presenza di una proliferazione scarsamente differenziata, la cui natura epiteliale e la differenziazione squamocellulare risultano confermate con le immunocolorazioni per citocheratine 5/6 e p40 (Figura 2).

Il paziente, dopo un mese di ospedalizzazione, decede a causa di insufficienza respiratoria e renale.

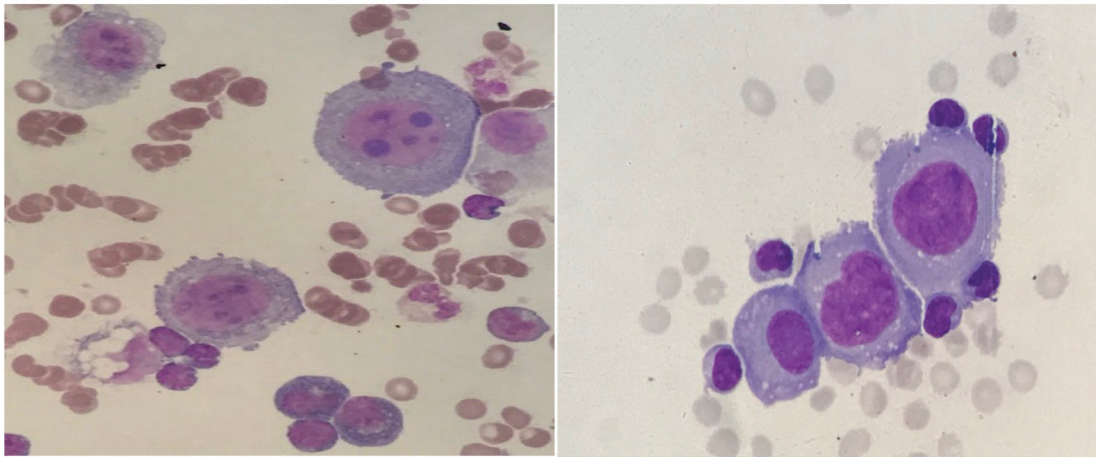


Figura 1

Liquido pericardico (a sinistra) e liquido pleurico (a destra) osservati al microscopio ottico (ingrandimento 600x), dopo aver sottoposto il campione a citocentrifugazione e colorazione con May-Grunwald Giemsa.

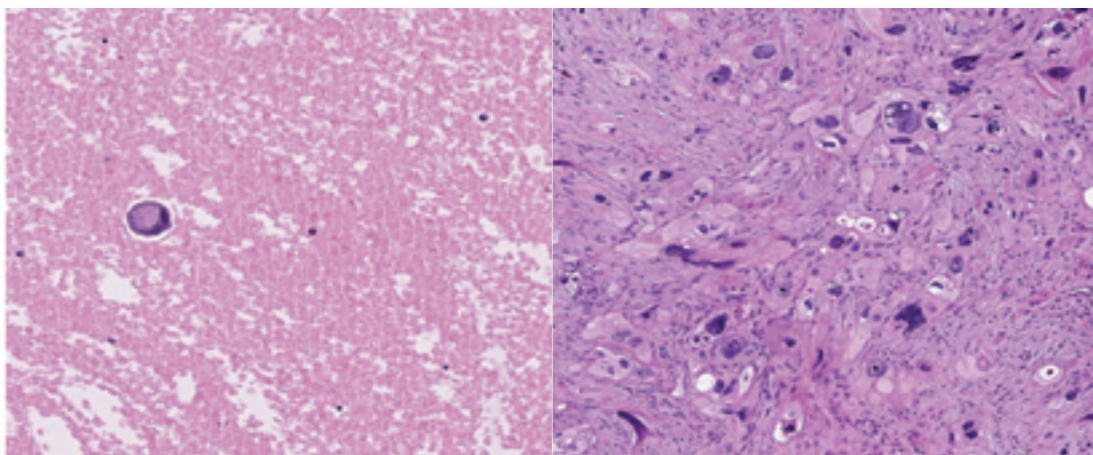


Figura 2

Aspirato pericardico (a sinistra) e biopsia linfonodale (a destra) osservati al microscopio ottico (ingrandimento 400x), dopo colorazione con ematossilina-eosina.

DISCUSSIONE

Il pericardio, una sottile membrana di origine mesodermica, è un sacco fibro-sieroso che contiene il cuore e il tratto iniziale dei grossi vasi. Questa struttura è costituita da due strati distinti: pericardio fibroso e sieroso. Il LP, che si trova in piccole quantità (20-60 mL) tra i due strati del pericardio, è prodotto dalle cellule mesoteliali delle membrane e funge da lubrificante per i movimenti del cuore (1). Varie condizioni e patologie possono causare infiammazione del pericardio (pericardite) e/o eccessivo accumulo del LP (versamento pericardico): infezioni, neoplasie, malattie del tessuto connettivo (2,3). In circa un terzo dei casi, il versamento pericardico è associato a farmaci chemioterapici, radioterapia, alterato drenaggio linfatico dovuto a linfadenopatia mediastinica o pericardite infettiva. Il versamento pericardico maligno è una manifestazione comune e grave nelle neoplasie maligne (4). La lesione primaria più comune per un versamento pericardico maligno è il tumore polmonare. In alcuni casi il coinvolgimento pericardico è la prima presentazione clinica della malattia neoplastica (5). Lo sviluppo del versamento è insidioso (6) e quasi i due terzi di questi pazienti non presentano sintomi e segni cardiovascolari (7). Il versamento aumenta la pressione intra-pericardica in modo graduale, con conseguente diminuzione diastolica e del riempimento cardiaco. Dispnea, tachicardia, ipotensione e pressione venosa giugulare elevata indicano una compromissione emodinamica. Il tamponamento cardiaco è una forma grave di versamento pericardico che rappresenta un'emergenza medica. Un esame obiettivo accurato e un'ecocardiografia tempestiva confermano la presenza di versamento pericardico o tamponamento cardiaco. La pericardiocentesi è la rimozione del LP in eccesso mediante aspirazione, un'operazione necessaria per la decompressione del miocardio (8). La prognosi del paziente dipende dalla causa del tamponamento cardiaco e dalla velocità di adozione di un trattamento appropriato. Le valutazioni citologiche del LP vengono utilizzate per determinare l'eziologia di un versamento pericardico e in particolare per valutare la presenza di una possibile forma tumorale, mentre gli esami microbiologici in laboratorio possono aiutare a identificare un'eventuale infezione (2).

Il caso in questione si riferisce ad un paziente maschio con anamnesi muta per neoplasia, che si è presentato al pronto soccorso per dispnea. In seguito alla rilevazione ecocardiografica di tamponamento cardiaco, il liquido prelevato con pericardiocentesi è stato inviato in laboratorio. L'analisi delle cellule presenti (strumentale e al microscopio ottico) ha rilevato la presenza di cellule di natura sospetta per neoplasia. Durante il ricovero, il paziente ha sviluppato ulteriori versamenti in sedi pleurica e peritoneale; l'analisi citologica di entrambi i liquidi raccolti ha mostrato che le cellule avevano le stesse caratteristiche morfologiche. La TC ha rilevato molteplici adenomegalie; la successiva biopsia linfonodale ha evidenziato una presenza indicativa, per la natura epiteliale e per la differenziazione squamocellulare, di una proliferazione scarsamente differenziata. I tumori a partenza sconosciuta, o tumori epiteliali primitivi occulti,

si manifestano nella maggior parte dei casi con metastasi a distanza, per le quali non è definita la sede di origine anatomica primaria. Tali neoplasie hanno manifestazioni cliniche varie e una prognosi infausta nella maggior parte dei casi. Il carcinoma squamoso primitivo occulto rappresenta il 5% di tutti questi tumori e può avere sedi metastatiche a livello dei linfonodi sovraclavari, come nel caso clinico presentato (9). La scelta della terapia si basa sulle condizioni generali del paziente e sulla probabilità di una risposta a lungo termine al trattamento della malattia neoplastica sistemica. Il versamento pericardico, dovuto all'invasione del tumore o al trattamento del tumore stesso, è uno dei risultati incidentali più comuni nei pazienti oncologici, che peggiora significativamente la morbilità e la mortalità. Gli studi sugli esiti clinici del versamento pericardico maligno hanno riportato un tasso di sopravvivenza a un anno del 10-27% e una sopravvivenza media da 5,4 a 8 mesi. L'attento esame citomorfologico degli aspirati del liquido pericardico è un metodo prezioso, affidabile e utile alla diagnosi (10). L'osservazione di un liquido al microscopio ottico, conoscendo la morfologia delle cellule emopoietiche e riconoscendo gli elementi atipici, può permettere, tramite segnalazione immediata al reparto, di condurre approfondimenti diagnostici indirizzati verso una diagnosi corretta e con una tempistica ottimale per quelle patologie che hanno uno sviluppo rapido. In questo caso clinico è stata sottolineata l'importanza di un'analisi morfologica accurata che, nella sua semplicità e rapidità di esecuzione può dare un'indicazione diagnostica molto significativa ed utile, con un costo molto ridotto.

La malattia pericardica maligna ha un'eziologia complessa con un ampio spettro di presentazione clinica, dal paziente asintomatico a quello con esito potenzialmente letale. È molto importante stabilire l'eziologia del versamento pericardico, per una diagnosi rapida e una terapia mirata. La gestione dei pazienti è pertanto multidisciplinare, all'interno della quale il laboratorio, collaborando attivamente con i clinici di riferimento, gioca un ruolo fondamentale.

CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno

BIBLIOGRAFIA

1. Song MJ, Jo U, Jeong JS, et al. Clinico-cytopathologic analysis of 574 Pericardial Effusion Specimens: Application of the international system for reporting serous fluid cytology (ISRSFC) and long-term clinical follow-up. *Cancer Med* 2021;10:8899-908.
2. Dragoescu EA, Liu L. Pericardial fluid cytology: an analysis of 128 specimens over a 6-year. *Cancer Cytopathol* 2013;121:242-51.
3. Buoro S, Tombetti E, Ceriotti F et al. What is the normal composition of pericardial fluid? *Heart* 2021;107:1584-90.
4. J, Telesińska D, Curyło A, et al. CardiOrskiac tamponade as the first clinical manifestation of squamous cell carcinoma. *Przegl Lek* 2002;59:121-4.
5. EW. NeoplHancockastic pericardial disease. *Cardiol Clin* 1990;8:673-82.
6. Fiocco M, Krasna MJ. The management of malignant pleu-

- ral and pericardial effusions. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:253-65.
7. Hosomi Y, Ohkuma Y, Shibuya M. Treatment of malignant pericardial effusion. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008;35:906-9.
 8. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/12/2020_AIOM_LG_TEPO.pdf (ultimo accesso: febbraio 2022)
 9. Malamou-Mitsi VD, Zioga AP, Agnantis NJ. Diagnostic accuracy of pericardial fluid cytology: an analysis of 53 specimens from 44 consecutive. *Diagn Cytopathol* 1996;15:197-204.
 10. Avondo S, Andreis A, Casula M. Update on diagnosis and management of neoplastic pericardial disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020;18:615-23.