

# MEDICINA DI GENERE:UNA NUOVA SFIDA PER UNA MEDICINA PERSONALIZZATA

Armeno 22 ottobre 2022

Le malattie respiratorie nell'ottica di genere: versamento  
pleurico

Maria Adele Moschella ASL VCO

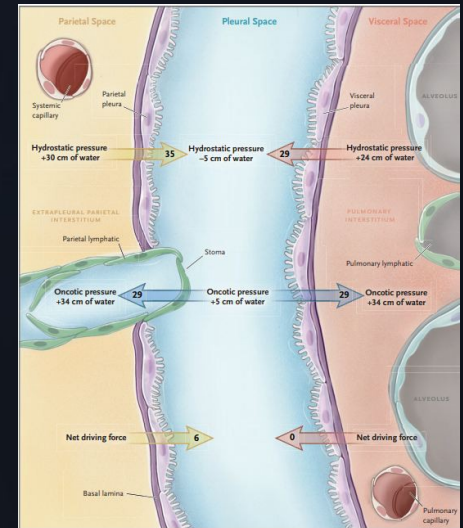
con la collaborazione di

Carlo Zaninetti Università di Greifswald (Germania)

# Definizione

Eccessivo accumulo di liquido nello spazio pleurico

Normalmente, il liquido entra nello spazio pleurico dai capillari della pleura parietale ed è rimosso attraverso i vasi linfatici



Il liquido può anche entrare nello spazio pleurico dall'interstizio polmonare attraverso la p. viscerale, o dalla cavità peritoneale attraverso il diaframma

# Fisiopatologia

## VERSAMENTO PLEURICO

### TRASUDATO



Alterazione della  
pressione idrostatica e  
fattori oncotici



Incremento formazione/ riduzione  
assorbimento di liquido pleurico  
(scompenso cardiaco) o ridotta P  
oncotica (cirrosi, s. nefrosica)

### ESSUDATO



Alterata permeabilità  
capillare per danno o  
interruzione membrana  
pleurico o vasi sanguigni  
(es. neoplasia, malattie  
infettive, infiammatorie,  
trauma)

# Eziologia

## TRASUDATO

- Scompenso cardiaco congestizio
- Cirrosi epatica
- Embolia polmonare
- Sindrome nefrosica
- Dialisi peritoneale
- Urinotorace
- Mixedema

# Eziologia

## ESSUDATO

- Malattie neoplastiche (Metastasi, mesotelioma)
- Malattie infettive (batteriche, TBC, fungine, parassitarie, virali)
- Embolia polmonare
- Malattie GI (perforazione esofagea, pancreatite acuta/cronica, ascessi intraddominali, ernia diaframmatica, chirurgia addominale, legatura varici esofagee, trapianto epatico)
- Malattie collageno-vascolari (pleurite reumatoide, LES, lupus da farmaci, sindrome di Sjogren, granulomatosi di Wegener, sindrome di Churg-Strauss)
- Altre: sarcoidosi, asbestosi, BPAC, uremia, sindrome di MEIGS, sindrome delle unghie gialle

# Versamenti pleurici e differenze di genere

- Versamenti neoplastici (57 %), eziologia variabile in base al sesso.
- Cause più frequenti:

Table 1. Age and sex analysis of the patients.

Causes	Males	Females	Mean Age (yrs)	Age (Min) Years	Age (Max) Years	Age Range
Breast Carcinoma	2	97	45.5 ± 1.2	23.0	85	62.0
Bronchogenic carcinoma	11	9	59.5 ± 2.2	34.0	75	41.0
Lymphoma	4	2	46.3 ± 9.0	25.0	87	62.0
Hepatoma	1	1	44.0 ± 11	33.0	55	22.0
Prostatic carcinoma	4	-	62.5 ± 6.6	47.0	79	32.0
Bronchopneumonia	12	10	1.9 ± 0.4	0.3	9	8.7
Pulmonary tuberculosis	42	16	36.9 ± .8	13.0	72	59.0
Trauma	74	20	33.9 ± 1.2	4.0	63	59.0

Ezekiel O. O et al. Aetiology and Demographic Attributes of Common Pleural Collections in an African Population Surgical Science. 2013.47066

# Prognostic factors in patients presenting with pleural effusion revealing malignancy

- Maggior prevalenza di versamenti para-neoplastici nel sesso femminile.
- Carcinoma polmonare (44,4%)
- Carcinoma mammario (24,4%)
- Mesotelioma (12,2%)

# Prognostic factors in patients presenting with pleural effusion revealing malignancy

- Sopravvivenza globale di 11 mesi (range 0,5-55).
- Fattori prognostici: istologia del tumore primario ( $p = 0,008$ ), PS ( $p < 0,001$ ), globuli bianchi ( $p = 0,018$ ) e rapporto neutrofili/linfociti ( $p = 0,002$ ).



# Age and sex distribution in malignant and tuberculous serous effusions: A study of 127 patients and review of the literature.

- Maggior prevalenza di versamento paraneoplastico nel sesso femminile (31 F su 47 pz con neoplasia -66 %-)
- Più frequente nei soggetti di età adulta ed avanzata ( $\geq 60$  anni, 38.3 %)
- Maggior prevalenza di versamento da TBC nei giovani ( $< 40$  anni, 76.6 %)

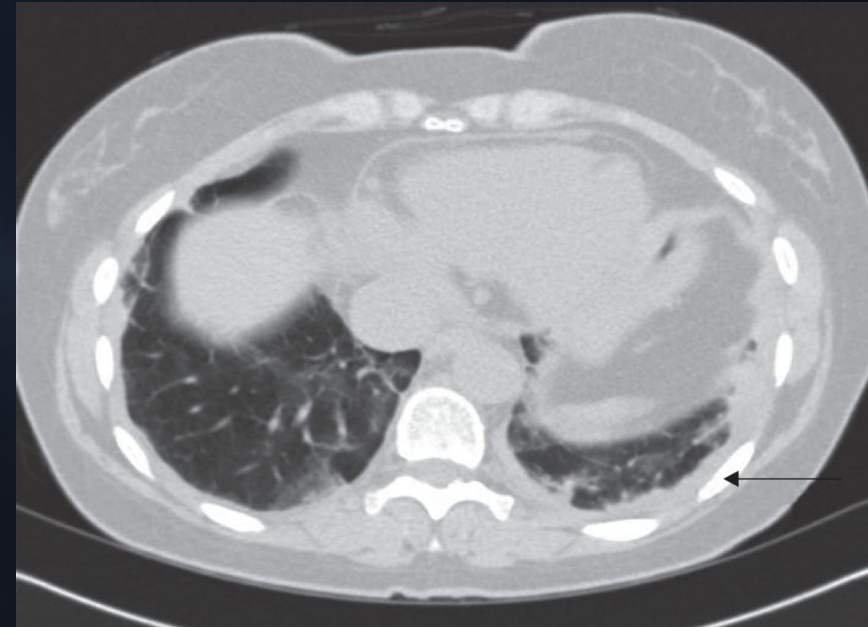
# Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus

- Maggior incidenza nel sesso femminile (rapporto F:M 10:1)
- Manifestazione più frequente: pleurite lupica nel 50 % dei casi con dolore pleuritico e versamento
- Versamento solitamente bilaterale, talvolta unilaterale



# Rheumatoid arthritis-associated lung disease

- Maggior prevalenza delle manifestazioni pleuropolmonari nel sesso maschile (reumatiche nel sesso femminile)
- M:F 2:1
- Età di insorgenza: 50-60 anni
- Maggior incidenza in M fumatori



# *Versamento pleurico e differenze di genere*

*Condizione clinica frequente che si manifesta in corso di:*

## **-patologie «comuni»**

*scompenso cardiaco congestizio*

*cirrosi epatica*

*sindrome nefrosica*

*ipertensione polmonare*

*neoplasie*

*polmonite e infarto polmonare (forme reattive)*

*collagenopatie (es. AR, LES, Sindrome di Sjögren, Febbre mediterranea familiare)*

*farmaci (es. nitrofurantoina, dasatinib, amiodarone, IL-2, MTX, beta bloccanti, clozapina, fenitoina)*

## **-patologie di genere**

*endometriosi*

*sindrome di Meigs*

*sindrome da iperstimolazione ovarica*

# Versamento pleurico e differenze di genere

Condizione clinica frequente che si manifesta in corso di:

## -patologie «comuni»

*scompenso cardiaco congestizio*

*cirrosi epatica*

*sindrome nefrosica*

*ipertensione polmonare*

*neoplasie*

*polmonite e infarto polmonare (forme reattive)*

*collagenopatie (es. AR, LES, Sindrome di Sjögren, Febbre mediterranea familiare)*

*farmaci (es. nitrofurantoina, dasatinib, amiodarone, IL-2, MTX, beta bloccanti, clozapina, fenitoina)*

## -patologie di genere

*endometriosi*

*sindrome di Meigs*

*sindrome da iperstimolazione ovarica*

# Versamento pleurico e differenze di genere

Condizione clinica frequente che si manifesta in corso di:

## -patologie «comuni»

*scompenso cardiaco congestizio*

*cirrosi epatica*

*sindrome nefrosica*

*ipertensione polmonare*

*neoplasie*

*polmonite e infarto polmonare (forme reattive)*

*collagenopatie (es. AR, LES, Sindrome di Sjögren, Febbre mediterranea familiare)*

*farmaci (es. nitrofurantoina, dasatinib, amiodarone, IL-2, MTX, beta bloccanti, clozapina, fenitoina)*

## -patologie di genere

*endometriosi*

*sindrome di Meigs*

*sindrome da iperstimolazione ovarica*

# *Versamento pleurico nello scompenso cardiaco acuto*

*Spanish society of Internal Medicine (Heart Failure Working Group)*

Scopo dello studio: determinare la prevalenza, le caratteristiche cliniche e le implicazioni prognostiche del versamento pleurico in pazienti ricoverati in Medicina Interna per scompenso cardiaco acuto

Pz con scompenso cardiaco acuto: n = 3245, F = 53%, età media = 80


→ presenza di versamento pleurico: n = 1504 (46%)



<b>bilaterale:</b>	n = 881 (58%)
monolaterale dx:	n = 414 (27%)
monolaterale sx:	n = 209 (14%)

## *Versamento pleurico nello scompenso cardiaco acuto*

*Predittori indipendenti di versamento (analisi multivariata):*



Variabile	OR (95% IC)	<i>p</i>
Sesso maschile	2.18 (1.23-3.87)	0.008
sPAP > 55 mmHg	2.05 (1.12-3.74)	0.02
NT-proBNP > 3500 pg/ml	2.2 (1.27-3.77)	0.005
Prealbumina < 15 mg/l	1.96 (1.08-3.52)	0.03



# Mortalità

*Mortalità per tutte le cause:*

- in tutti i pazienti: 29%
- **nei pazienti con versamento pleurico: 32% vs. 26% (p < 0.01)**

*Mortalità per scompenso cardiaco:*

- nei pazienti con versamento pleurico: 15.8% vs. 13.5% (p=0.09)

***Predittori indipendenti di mortalità a 1 anno per tutte le cause:***

	HR (95% IC)
<b>NT-proBNP &gt; 8000 ng/ml</b>	2.14 (1.75 - 2.62)
<b>Pas &lt; 110 mmHg</b>	1.52 (1.18 - 1.96)

# Mortalità

*Mortalità per tutte le cause:*

- in tutti i pazienti: 29%
- nei pazienti con versamento pleurico: 32% *vs.* 26% ( $p < 0.01$ )

*Mortalità per scompenso cardiaco:*

- nei pazienti con versamento pleurico: 15.8% *vs.* 13.5% ( $p=0.09$ )

***Fattori protettivi:***

	HR (95% IC)
<b>Beta-bloccanti</b>	0.59 (0.49 - 0.72)
<b>ACE inibitori/sartani</b>	0.63 (0.51 - 0.77)

# *Versamento nello scompenso cardiaco acuto e sesso maschile: suggerione o realtà ?*

- Casistiche minori hanno riportato una prevalenza maggiore del versamento nello scompenso cardiaco acuto in individui di sesso femminile ed età avanzata
- Possibile correlazione del versamento con una più ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro negli uomini (nello studio in questione)
- L'ipertensione polmonare è in grado di provocare il versamento pleurico se associata a scompenso destro (Brixey AG et al, 2011):

**❖ a parità di sPAP, il sesso maschile sviluppa più precocemente un'insufficienza cardiaca destra ?**

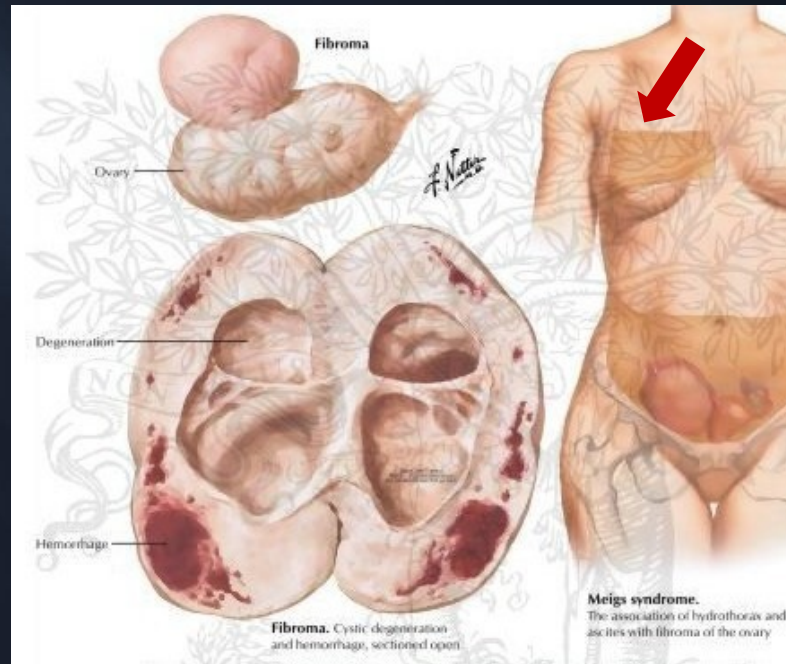
## **-Fattori meccanici ?**

- costituzione della gabbia toracica e dello scavo pleurico

## **-Fattori ormonali ?**

- microcircolo, circolo linfatico, entità della ritenzione di liquidi

# Versamento pleurico nella Sindrome di Meigs



«Idrotorace e versamento ascitico associati a neoplasia ovarica benigna» (Meigs, 1937)

*Forma classica*  
*granulosa*

*Forma non classica*

*Pseudo-Sindrome di Meigs*

*Forma incompleta o atipica*

*fibroma, tecoma, t. di Brenner o a cellule della*

*+ tumori delle tube e/o dei legamenti larghi*

*altri tumori pelvici o peritoneali, benigni o maligni*

*ascite o versamento pleurico*

# Essudato o trasudato ?

## *Criteri di Light:*

- $[\text{proteine}]_{\text{pl}} / [\text{proteine}]_{\text{s}} > 0.5$
- $[\text{proteine}]_{\text{pl}} > 3 \text{ g/dl}$
- $[\text{LDH}]_{\text{pl}} / [\text{LDH}]_{\text{s}} > 0.6$
- $[\text{LDH}]_{\text{pl}} \geq 2/3 [\text{LDH}]_{\text{s}}$

\* 1 o + criteri soddisfatti = essudato

## *Densità:*

- $\text{PS} < 1015$  (trasudato)
- $\text{PS} > 1018$  (essudato)

## *Concentrazione proteica nel liquido pleurico:*

- $< 2.5 \text{ g/dl}$  (trasudato)
- $> 3.5 \text{ g/dl}$  (essudato)



# Versamento pleurico nella Sindrome di Meigs

*Dati e definizioni contraddittorie sulla natura del versamento*

Scopo dello studio: valutare le caratteristiche del versamento pleurico in pazienti con Sindrome di Meigs (e varianti) - in particolare la prevalenza della componente essudatizia e/o trasudatizia

*Revisione sistematica di 454 papers*

- Versamento **monolaterale dx** > monolaterale sx e bilaterale ( $p < 0.001$ )
- Volume di ascite in pz con versamento monolaterale dx > sx e bilaterale ( $p = 0.015$ )
- **Essudato significativamente maggiore del trasudato:**
  - ➔ **88.8%** (80/90) e **81%** (73/90) in base alla [proteine]<sub>pl</sub> (cut-off 3 e 3.5 g/dl)
    - **70.4%** (38/54) in base alla densità (PS  $\geq 1016$ )
    - **76.7%** (33/42) in base alla positività della reazione di Rivalta

# Versamento pleurico nella Sindrome di Meigs

- Incoerente utilizzo della **terminologia** della Sindrome di Meigs, e delle sue varianti, nella letteratura
- Netta prevalenza dell'**essudato** rispetto al trasudato nella Sindrome di Meigs
- La sindrome di Meigs deve rientrare nella diagnostica del versamento pleurico essudatizio nella donna, ed è invece assai meno probabile in caso di versamento trasudatizio, che in ogni caso non la esclude
- La **distinzione tra essudato e trasudato** è ancora un punto chiave nella diagnostica differenziale del versamento pleurico
- Citochine infiammatorie e fattori di crescita tumore-relati indurrebbero un incremento della permeabilità vascolare capillare rispetto a una compromissione del drenaggio linfatico.

La patogenesi ha un'implicazione di genere?

- ❖ ruolo degli estrogeni (sindrome da iperstimolazione ovarica)



## Conclusioni

- Necessità di **sensibilizzazione** sul tema della medicina di genere
- Ruolo delle **revisioni sistematiche** e di un contesto clinico ideale (Medicina Interna ?) per la ricerca di differenze di genere anche in patologie comuni (es. versamento pleurico)
- Il riscontro di differenze di genere, ancorché statisticamente significative, costituisce spesso **più uno spunto che una conclusione**: studi di conferma e di approfondimento delle reali cause sono necessari
- La **patologia di genere** (es. sindrome di Meigs) può costituire un prezioso «laboratorio» per la ricerca di determinanti di genere di manifestazioni cliniche comuni



*Grazie per l'attenzione*