

Úvod do laboratorní diagnostiky pleurálního výpotku

P. Jakubec, K. Palatka, T. Jakubcová, V. Kolek

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vítězslav Kolek, CSc.

Souhrn: Pleurální výpotek je častým důvodem pneumologického vyšetření. Existuje mnoho příčin pleurálního výpotku, plicních i mimoplicních. Nejčastější mimoplicní příčina je srdeční selhání. Pneumonie a malignity jsou nejčastější plicní příčiny pleurálního výpotku. Základem diagnostiky je laboratorní vyšetření pleurální tekutiny. Používáme různé biochemické, mikrobiologické, cytologické a další metody. Prvním krokem je odlišení transsudátu a exsudátu. Pokud je laboratorní vyšetření neúspěšné, můžeme použít invazivní metody – biopsii pleury a torakoskopii. Přes všechny moderní diagnostické metody zůstává příčina asi 15 % pleurálních výpotků nejasná.

Klíčová slova: pleurální výpotek – pleurální punkce – laboratorní diagnostika – transsudát – exsudát

Laboratory diagnostics of pleural effusion

Summary: Pleural effusion is a frequent reason for a pulmonologist's investigation. Many pulmonary and extrapulmonary causes of pleural effusion exist. Heart failure, pneumonia and malignancies are the most frequent among them. Laboratory examination of pleural liquid is a corner stone of diagnostics. We use various biochemical, microbiological, cytologic and other methods. The first step is a differentiation between transudate and exudate. If the laboratory examinations are unsuccessful, we can use invasive procedures – pleural biopsy and thoracoscopy. Despite all modern diagnostic methods the causes of about 15 % pleural effusions remain unclear.

Key words: pleural effusion – thoracocentesis – laboratory diagnostics – transudate – exudate

Úvod

Pleurální výpotek je jedním z velmi častých důvodů, proč nemocný přichází k pneumologovi. Incidence pleurálního výpotku se udává na 320 případů/100 000 obyvatel ve vyspělých zemích včetně České republiky, v USA dokonce na 400 případů/100 000 obyvatel [1–3]. Etiologické spektrum pohrudničního výpotku je velmi široké a zahrnuje mimo primární postižení respiračního systému i příčiny kardiovaskulární, onkologické, gastroenterologické, renální, endokrinní, gynekologické, metabolické, iatrogení a traumata. V běžné populaci je nejčastějším typem výpotku kardiální transsudát (46 %), dále maligní výpotek (22 %), výpotek u nespecifických zánětů (17 %) a výpotek při plicní embolizaci [4]. Na plicních pracovištích je nejčastěji zastoupen výpotek maligní v 63 % případů, v odstupu pak následují výpotky parapneumonické (včetně em-

pyému) v 19 % případů, tuberkulózní v 6 % případů, kardiální v 3,5 % případů, traumatické v 3 % případů [5]. Malignita je nejčastější příčinou exsudativního pleurálního výpotku u lidí starších 60 let [6]. V procentuálním zastoupení je na 1. místě karcinom plic ve 38 % případů, následovaný karcinomem prsu v 17 % případů, lymfomy ve 12 % případů, karcinomy urogenitálního traktu v 9 % případů a karcinomy gastrointestinálního traktu ve 4 % případů. U 7–15 % maligních pleurálních výpotků se vyšetřováním nepodaří zjistit primární nádor [7]. Bohužel i po podrobném vyšetřování zůstává 5–15 % všech výpotků klasifikováno jako výpotky nejasné etiologie [8].

V diagnostice pleurálního výpotku má mimo základní postupy (anamnéza, fyzikální vyšetření) a zobrazovací metody (skiagram hrudníku ve dvou projekcích, ultrazvuk – USG, počítačová

tomografie – CT, zobrazení magneticou rezonancí – MRI) klíčové místo komplexní laboratorní vyšetření hrudního punktátu. V dalším textu bychom chtěli popsat indikace, výtěžnost a význam jednotlivých laboratorních metod v diagnostice pleurálního výpotku.

Laboratorní vyšetření pleurální tekutiny Biochemická vyšetření

Kardinální otázkou v případě nálezu pleurálního výpotku je, zda se jedná o transsudát nebo exsudát. Transsudát vzniká v případě změny tlakových poměrů na úrovni kapilár, které vedou k vyššímu průniku tekutiny z cév. Na úrovni pleury se jedná o narušení rovnováhy mezi tvorbou a vstřebáváním pleurální tekutiny. Z patofyziologického hlediska jde o zvýšení hydrostatického tlaku nebo pokles koloidně-osmotického tlaku. V naprosté většině případů je transsudát způsoben

Tab. 1. Lightova kritéria exsudátu.

$CB_{\text{výpotek}}/CB_{\text{sérum}} > 0,5$
 $LDH_{\text{výpotek}}/LDH_{\text{sérum}} > 0,6$
 $LDH_{\text{výpotek}} > 2/3$ horní hranice normy LDH v séru

Tab. 2. Pomocná kritéria.

$albumin_{\text{sérum}} - albumin_{\text{výpotek}} < 12 \text{ g/l}$
 $CB_{\text{sérum}} - CB_{\text{výpotek}} < 31 \text{ g/l}$
 $cholesterol_{\text{výpotek}} > 1,55$
 $cholesterol_{\text{výpotek}}/cholesterol_{\text{sérum}} > 0,3$

ben systémovými příčinami. **Transsudát** může být přítomen u městnavého kardiálního selhání, jaterní cirhózy, nefrotického syndromu, myxedému, plicní embolizace (20 % všech případů), hypalbuminemie, Meigsova syndromu, peritoneální dialýzy (poznámka: u menšíny případů plicní embolizace vzniká výpotek mechanismem poklesu intrapleurálního tlaku, což vede k transsudátu). **Exsudát** bývá naproti tomu způsoben lokální poruchou rovnováhy mezi tvorbou a vstřebáváním pleurální tekutiny: patofyziologicky se jedná o zvýšení permeability kapilár nebo obstrukci lymfatických cév, nejčastěji při zánětlivých nebo nádorových procesech. Exsudát může doprovázet infekce včetně tuberkulózy, nádory pleury a plic primární i sekundární, plicní embolizaci (v 80 % všech případů), uremii, sarkoidózu, kolagenózu včetně vaskulitid, onemocnění zažívacího traktu (akutní a chronickou pankreatitidu, nitrobřišní absces, perforaci jícnu), postcardiac injury syndrom, traumata, radioterapii, expozici azbestu, lékové poškození (metotrexát, amiodaron, nitrofurantoin a další). K rozlišení transsudátů a exsudátů bylo zkoušeno mnoho metod. Historicky první metodou bylo ve 40. letech 20. století měření specifické váhy výpotku, při níž hodnota větší než 1015 byla brána jako důkaz exsudátu. V 50. letech 20. sto-

letí se začala jako hraniční mez používat pleurální hladina celkové bílkoviny (CB) 30 g/l (hodnoty nižší svědčily pro transsudát), v 60. letech 20. století byla k této hodnotě přidána ještě hladina laktátdehydrogenázy (LDH) ve výpotku. V roce 1972 pak Light et al zavedli do praxe 3 „Lightova kritéria“ hodnocení pleurálního výpotku (tab. 1). Pokud z nich byla aspoň jedna hodnota pozitivní, jednalo se o exsudát. Tato kritéria prokázala výbornou senzitivitu 98–99,5 % u exsudátů [9,10]. Bohužel nižší je jejich specifita a proto je část transsudátů hodnoceno jako exsudáty („pseudoexsudát“). Jedná se o výpotky při kardiálním selhání léčené diuretiky. Proto byla zavedena tzv. pomocná kritéria (tab. 2), která v těchto případech výrazně zpřesnila diagnostiku. K dalšímu zvýšení přesnosti rozdělení výpotků na transsudáty a exsudáty byly zkoušeny další markery jako bilirubin, alkalická fosfatáza, kreatinkináza či cholinesteráza. Žádný z těchto markerů ale v citlivosti nedosáhl úrovně zavedených kritérií.

Celková bílkovina (CB), albumin (ALB), laktátdehydrogenáza (LDH)

Tyto 3 markery hrají zásadní roli v rozlišování transsudátů a exsudátů. Jejich zvýšení je typické pro nádorové a zánětlivé procesy. Hladina LDH ve výpotku vyšší než hladina LDH v séru svědčí pro rozpad buněčných elementů, nejčastěji u malignit, tuberkulózy nebo krvácení.

pH, glukóza

Vysoká metabolická buněčná aktivita vede k poklesu pH výpotku pod 7,3 a snížení pleurální hladiny glukózy pod 3,3 mmol/l [6]. K možným příčinám náleží komplikovaný parapneumonický výpotek, empyém, tuberkulózní pleuritida, malignity, systémový lupus erythematoses. Výrazné snížení glukózy (< 1,6 mmol/l) je typické pro revmatoidní artritidu, pravděpodobně selektivním zablokováním transportu glukózy z krve do pleurálního prostoru

[11]. Další příčinou nízkého pH a hladiny glukózy ve výpotku je ruptura jícnu, kdy se do pleurální dutiny dostává kyselá žaludeční šťáva. Hodnota pH má i význam prognosticko-terapeutický. Pokud pH klesne pod 7,2, je jako léčebný postup indikována hrudní drenáž [12].

Bilirubin

Poměr $bilirubin_{\text{výpotek}}/bilirubin_{\text{sérum}} \geq 0,6$ byl v některých studiích zkoušen jako marker exsudátů. Vzhledem k jeho nízké přesnosti (75 %) však není používán. Hodnota bilirubinu ve výpotku vyšší než sérová hodnota bilirubinu je známkou choloraxu. Ten může vzniknout po traumatech nebo operacích, při kterých vznikne patologická komunikace mezi žlučovými cestami a pleurální dutinou.

Cholesterol

Hladina cholesterolu ve výpotku a její poměr k sérové hladině cholesterolu jsou pomocná kritéria pro identifikaci exsudátů (viz výše). Opalescentní výpotek s hladinou cholesterolu vyšší než 5,18 mmol/l se nazývá pseudochylotorax. Jde o následek chronických, až roky trvajících výpotků, nejčastěji nedostatečně léčeného empyému, tuberkulózního a revmatického výpotku [12]. Dříve vznikl jako následek terapeutického pneumotoraxu. Většinou bývá přítomno i ztlustění a fibróza pohrudnice.

Triacylglyceroly (TG)

Pokud je hladina triacylglycerolů ve výpotku vyšší než 1,24 mmol/l, jde o chylotorax. Je to charakteristicky mléčně zkalený výpotek, který obsahuje lymfu. Vzniká poškozením lymfatických cév, hlavně ductus thoracicus. V 54 % případů jsou příčinou nádory, hlavně lymfomy, 25 % chylotoraxů je traumatických, poslední přibližně 1/4 případů je vyvolána různými onemocněními (lymfangioleiomyomatóza, tuberkulóza, sarkoidóza, amyloidóza, obstrukce velkých žil) [13].

Amyláza

Vyšetření amylázy v pleurálním punktátu se používá k diagnostice pankreatického pleurálního výpotku. Pleurální hladina amylázy je zvýšena v případech, že je její hodnota vyšší než horní hranice normy v séru nebo pokud je poměr pleurální amylázy ku sérové amyláze > 1 . U akutní pankreatitidy je, na rozdíl od vysokých sérových hodnot amylázy a lipázy, hladina pankreatických enzymů ve výpotku jen mírně zvýšena a výpotek má tendenci regredovat současně s odezníváním pankreatitidy. Naopak u chronické pankreatitidy jsou přítomny vysoké hladiny amylázy ve výpotku, zatímco sérová hladina amylázy může být normální nebo je jen lehce zvýšená [14]. Tato mírná elevace není projevem aktivity pankreatické choroby, nýbrž je důsledkem pasivní resorpce amylázy z pleurálního povrchu. Mimo výrazně zvýšenou hladinu amylázy jsou u chronické pankreatitidy v pleurální tekutině zvýšeny také hladiny lipázy, celkové bílkoviny a albuminu. Z hlediska diferenciální diagnostiky jsou ale nejčastější příčinou zvýšené hladiny pleurální amylázy plicní i mimoplicní malignity a čím vyšší je její hodnota, tím horší je prognóza a kratší přežití [15]. Vyšetření izoenzymů amylázy slouží k identifikaci ruptury jícnu, u které bývá zvýšena hladina slinného izoenzymu amylázy.

Kreatinin

Urinotorax je definován jako pleurální výpotek, vznikající následkem obstrukční uropatie různé příčiny. Unikající moč migruje přes retroperitoneum do pleurální dutiny a vzniká výpotek. Typické je zvýšení poměru kreatininu ve výpotku k sérovému kreatininu nad hodnotu 1,0 [16].

Cystatin C

Cystatin C je uznávaný sérový marker funkce ledvin. Jeho normální hodnoty se pohybují mezi 0,5–0,96 mg/l. Domej et al ve své práci demonstrovali, že simultánní zvýšení hladiny cysta-

tinu C v séru a v pleurálním výpotku na hodnoty kolem 6,0 mg/l svědčí pro renální původ výpotku [17].

N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP)

N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B společně s mozkovým natriuretickým peptidem (BNP) jsou produkty štěpení mateřského prohormonu proBNP. Tyto 2 peptidy, respektive elevace jejich sérových hladin, jsou již několik let používány jako citlivý marker kardiálního selhávání. V poslední době je však zjišťováno, že vysoká hladina NT-proBNP v pleurálním výpotku může napomoci v diferenciální diagnostice. Kolditz et al ve své recentní studii demonstrovali 92% přesnost tohoto vyšetření pro výpotky při kardiálním selhávání při použití cut-off hodnoty 4 000 ng/l. [18].

Kyselina hyaluronová

Kyselina hyaluronová je glykosaminoglykan, který je složkou extracelulární matrix v různých tkáních. V posledních letech bylo objeveno, že se účastní řady dalších dějů v oblasti buněčného růstu, buněčné lokomoce a metastatických procesů. Dále byla zjištěna vysoká hladina kyseliny hyaluronové v maligních pleurálních výpotcích, zvláště u mezoteliomu. Problémem je nastavení adekvátní cut-off hodnoty z důvodů velkého kolísání senzitivity a specifity tohoto markeru. Při nastavení cut-off hodnoty na 30 mg/l je senzitivita 87 % a specifita 86 %, při cut-off hodnotě 75 mg/l senzitivita klesá na 73 % při specifitě 90 % a pokud se použilo jako cut-off hodnoty 100 mg/l, dosáhlo se excelentní specifity 98,7 %, ale současně chabě specifity 36,8 % [19–21].

Hematokrit

Hematokrit výpotku má velký diagnostický význam při podezření na hemotorax. Pokud je hematokrit výpotku větší než 50 % hematokritu periferní krve, je diagnóza hemotoraxu potvrzena [22].

Biochemická diagnostika tuberkulózní pleuritidy

Adenozindeamináza (ADA)

ADA je enzym, účastník purinového metabolismu, který katalyzuje deaminaci adenozinu na inozin a deoxyadenozinu na deoxyinozin. V diagnostice tuberkulózní pleuritidy se používá od roku 1978, kdy Piras poprvé popsal její zvýšení v tuberkulózním výpotku. ADA se skládá z několika izoenzymů, přičemž klinický význam mají izoenzymy ADA₁ a ADA₂. ADA₁ se nachází ve všech lidských buňkách, nejvíce v lymfocytech a monocytech. Naproti tomu ADA₂ obsahují jen monocyty a makrofágy. ADA₂ se také nazývá sérový typ ADA, protože tvoří 75 % celkové ADA v séru. U intracelulárních infekcí dochází ke zvýšení hladiny ADA₂ v séru a tělních tekutinách a typickým příkladem je právě tuberkulózní pleurální výpotek [23]. ADA₂ tvoří u intracelulárních infekcí až 90 % absolutního množství ADA, a proto dochází také automaticky ke zvýšení hladiny celkové ADA. K elevaci ADA dochází také u parapneumonického výpotku a empyému, tam je ale za zvýšení hladiny celkové ADA odpovědný izoenzym ADA₁. Falešně pozitivní výsledek ADA ve výpotku je také přítomen u malignit, hlavně lymfomů. Podle různých autorů je v diagnostice tuberkulózní pleuritidy při cut-off hodnotě celkové ADA mezi 40 a 60 UI/l senzitivita vyšetření 90–100 %, specifita pak 81–100 % [24–26]. Specifita ještě stoupá, pokud je poměr lymfocytů a neutrofilů ve výpotku větší než 0,75 [27]. Vyšetření izoenzymů ADA₂ je ještě přesnější. Při použití hodnoty 40 UI/l jako diagnostického prahu dosahuje senzitivita 100 % a specifita 91–96 % [28,29]. Dobrým indikátorem tuberkulózy v pleurálním výpotku je i poměr ADA₁/ADA_{celková} menší než 0,42 se senzitivitou 100 %, specifitou 98,6 % a přesností 99 % [30]. Výťažnost tohoto vyšetření závisí na lokální prevalenci tuberkulózy a pravděpodobnosti alternativní diagnózy. Falešně pozitivní výsledky jsou

mnohem častější ve vyspělých zemích s nízkým výskytem tuberkulózy, kde příčinou zvýšení ADA bývají jiné chorobné stavy než tuberkulóza, jako empyém, parapneumonický výpotek, malignity (zvláště lymfomy).

Interferon γ

Z dalších laboratorních markerů tuberkulózní pleuritidy je nejcitlivější hladina interferonu γ (INF γ) v pleurálním výpotku. Interferon tvoří ve zvýšeném množství aktivované T-lymfocyty, které tak reagují na předkládané mikrobiální antigeny. Hodnoty INF γ vyšší než 138 ng/l mají v diagnostice tuberkulózního onemocnění senzitivitu 90,2 % a specifitu 97,3 % [31].

Lysozym

Svůj význam má i vyšetření lysozymu v pleurální výpotku, obvykle ale v kombinaci s ostatními laboratorními markery tuberkulózy (hlavně ADA). Miller uvádí, že hladina lysozymu > 17 mg/l společně s hodnotou ADA > 40 UI/l zvyšuje senzitivitu na 99 % [32].

Zkoumá se význam dalších laboratorních markerů v diagnostice tuberkulózní pleuritidy, jako je interleukin 12, solubilní receptor interleukinu 2, interleukin 18 a další. V praxi se však žádný z těchto markerů běžně nepoužívá.

Mikrobiologická vyšetření

Každý nejasný výpotek by měl být kultivován na aerobní a anaerobní nespécifickou bakteriální flóru, mykobakteria a mykotické patogeny [33]. Obvykle se u pleurálního výpotku provádí mikroskopické vyšetření s Gramovým barvením, Ziehlovým-Neelsenovým barvením, kulturační vyšetření aerobní a anaerobní nespécifické bakteriální flóry, mykobakterií a mykotických patogenů. Výťažnost mikroskopického vyšetření punktátu s Gramovým barvením je velmi nízká a udává se 2,5–5,0 % [34,35]. Kulturační vyšetření je přínosnější, ale mezi jednotlivými

údaji v literatuře jsou obrovské rozdíly a zastoupení pozitivního výsledku kulturačního vyšetření se pohybuje mezi 3–58 % [34,36]. V pleurálním výpotku je možné vyšetřovat i mikrobiální antigeny, nejčastěji se provádí vyšetření antigenu *Streptococcus pneumoniae*. V posledních letech se rozvíjí i vyšetřování pomocí molekulárně genetických metod (hlavně pomocí polymerázové řetězové reakce). Tyto metody dle různých autorů zlepšují výsledky mikrobiologické diagnostiky o 16–60 % [36,37]. Většina pozitivní kultivací obsahuje aerobní patogeny, zastoupení anaerobních bakterií je více než 15%, nemalé množství výpotků je smíšeného původu. U gram pozitivních kultivací dominují streptokoky (často *Streptococcus pneumoniae*) a stafylokoky (hlavně *Staphylococcus aureus*), zatímco *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas sp.* a *Haemophilus influenzae* jsou nejobvyklejší gram negativní bakterie vykultivované z pleurálního výpotku. Nejčastější anaerobní patogeny jsou *Bacteroides sp.* a *Peptostreptococcus*. Méně často nacházíme mykotické patogeny (hlavně aspergily), aktinomycety a nocardie [38].

Mikroskopické vyšetření punktátu s barvením dle Ziehla-Neelsena v diagnostice tuberkulózní pleuritidy je jen málo přínosné a jeho senzitivita dosahuje jen 1 % [39]. Lepší senzitivity (přes 15 %) dosahují metody urychlené kultivace *Mycobacterium tuberculosis* (BACTEC). Nejlepší výsledky poskytuje klasická kultivace *Mycobacterium tuberculosis* po dobu 6–9 týdnů. V literatuře se senzitivita tohoto vyšetření pohybuje v širokém rozmezí mezi 10–87 % [7,40]. Vyšetření *Mycobacterium tuberculosis* metodou polymerázové řetězové reakce dosahuje senzitivity 20–81 % a specifity 78–100 % [26,40].

Cytologická vyšetření

Diferenciální rozpočet leukocytů v pleurálním punktátu může pomoci při pátrání po příčině výpotku a naznačit další směry vyšetřování. Převaha neu-

trofilů v pleurální tekutině je typická pro výpotky parapneumonické a paraembolické, ale bývá přítomna i u traumatických výpotků, benigní azbestózy a v akutní fázi tuberkulózy. Lymfocytární výpotek je nejčastěji důsledkem tuberkulózy nebo maligního procesu. Dalšími příčinami tohoto typu výpotku jsou lymfomy, sarkoidóza a revmatoidní artritida. Lymfocyty také dominují v chylotoraxu. Eozinofilní výpotek obsahuje více než 10 % eozinofilů v pleurálním punktátu. Má jen malý přínos v diferenciální diagnostice pleurálního výpotku. Je přítomen, pokud pleurální dutina obsahuje vzduch nebo krev (pneumotorax, hemotorax). Benigní příčiny eozinofilního výpotku jsou plicní embolizace, benigní azbestóza, polékové poškození, mykotické a parazitární infekce, Churgov-Straussův syndrom. Přítomnost eozinofilního výpotku nevylučuje malignitu. Martinez-Garcia et al demonstrovali ve své práci, že téměř 25 % eozinofilních výpotků v jejich souboru bylo maligní etiologie [41]. Monocyty bývají zvýšeny u virových infekcí a vyšší počet bazofilů byl popsán ve výpotcích u myeloidní leukemie. V naší literatuře má velkou tradici Šimečkov rozdělení jednotlivých cytologických typů pleurálního výpotku (tab. 3).

Cytologické vyšetření pleurální tekutiny má významné místo v diagnostice maligních pleurálních výpotků. V literatuře je jeho senzitivita udávána průměrně kolem 60 % se širokým rozptylem mezi 33 až 87 % [5,42–44]. Senzitivita vyšetření závisí na morfologickém typu nádoru. Light popisuje senzitivitu cytologie výpotku pro mezoteliom 10 %, pro spinocelulární karcinom 20 % a pro adenokarcinom 70 % [45]. Boutin et al a Ruffie et al uvádějí senzitivitu cytologie pleurálního punktátu u mezoteliomu na 26 %. Význam má opakování vyšetření při prvním negativním výsledku cytologie. Garcia et al demonstrovali zvýšení senzitivity při druhém cytologickém vyšetření punktátu o 27 % [46].

Nádorové markery

Nádorové markery se v pleurálním výpotku vyšetřují již řadu let a bylo již zveřejněno mnoho prací na toto téma. Výsledky však nejsou přesvědčivé. Pozitivní výsledek vyšetření nádorových markerů v pleurálním punktátu nemůže v žádném případě nahradit morfoloickou (cytologickou nebo histologickou) verifikaci maligního postižení pleury. Elevace nádorových markerů ve výpotku při negativním výsledku cytologického vyšetření ale zvyšuje podezření na maligní původ výpotku a indikuje další (invazivní) vyšetřovací metody. Shitrit et al demonstrují ve své práci nejvyšší přesnost u karcinomembryonálního antigenu (CEA), kde dosahovala 85,3 %. Poněkud nižší přesnost měli karcinomantigen 15–3 (CA 15–3), cytokeratin 19 fragmenty (CYFRA 21–1) a karcinomantigen 19–9 (CA 19–9), kterým odpovídaly hodnoty 75,2 %, 72,4 % a 71,5 %. Nejnižší přesnost, jen 40,5 %, mělo vyšetření karcinomantigenu 125 (CA 125) [47]. Porcel et al studovali nádorové markery odlišným způsobem. Nejdříve stanovili cut-off hodnoty jednotlivých nádorových onemocnění (CEA, CA 15–3, CYFRA 21–1, CA 125), při kterých byla zjištěna 100% specificita, a potom měřili jejich senzitivitu. Cut-off hodnoty a senzitivita byly pro CEA 50 mg/l a 29 %, pro CA 15–3 75 U/ml a 30 %, pro CYFRA 21–1 175 mg/l a 22 % a pro CA 125 2 800 U/ml a 17 %. Kombinací všech 4 nádorových markerů se senzitivita zvýšila na 54 % a pokud se přidal i výsledek cytologického vyšetření výpotku, pak byla senzitivita celkového vyšetření vyšší o 18 %. Autoři tvrdí, že kombinace těchto 4 nádorových markerů je schopna identifikovat více než 66 % všech metastatických výpotků u adenokarcinomu plic a prsu a téměř všechny s primárními karcinomy ovaria a zažívacího traktu [48]. Jiné studie jsou podobně optimistické, když uvádějí, že vyšetření pomocí panelu nádorových markerů je schopno rozpoznat 56–58 % maligních výpotků, u kterých bylo cyto-

Tab. 3. Cytologické typy pleurálního výpotku [80].

typ výpotku	patologické nálezy
lymfocytární	TBC pleuritida (mezotelie < 0,5 %), nádory
lymfocyto-mezoteliální	transsudáty, nádory
mezoteliální	nádory, transsudáty, plicní embolie
neutrofilní	parapneumonický, revmatický, plicní infarkt, transsudáty, PNO
eozinofilní	nádory, záněť, plicní embolie, trauma, alergie, PNO
monocytární	nespecifické záněty (virové)
erytrocytární	nádory, plicní infarkt, trauma
maligní	nádory

Tab. 4. Imunohistochemie mezoteliomu a metastatického adenokarcinomu.

	adenokarcinom	mezoteliom
Protilátky	diastase periodic acid Schiff	calretinin
	antigen B72.3	N-cadherin
	E-cadherin	trombomodulin
	tyroideální transkripční faktor 1	cytokeratin 5/6
	CEA/LeuM1 (CD 15)	
	epiteliální glykoprotein BerEP4	

logické vyšetření negativní [49,50]. Jednotlivé nádorové markery mohou svědčit pro určité typy nádoru. CEA bývá zvýšeno u adenokarcinomu plic nebo zažívacího traktu, zatímco CA 125 bývá vyšší u ovariálního karcinomu. Vysoké hodnoty CYFRA 21–1 a CA 15–3 společně s nízkou hladinou CEA svědčí pro mezoteliom [51]. Hladina proteinu receptoru epiteliálního růstového faktoru (tzv.HER-2/neu protein) vyšší než 5,5 ng/ml má poměrně vysokou 72% senzitivitu, zvláště u metastatického postižení adenokarcinomem plic [52].

Imunohistochemické vyšetření pleurálního výpotku

Hlavní význam imunohistochemického vyšetření spočívá v odlišení mezoteliomu od metastatického adenokarcinomu. Přestože bylo objeveno mnoho vhodných protilátek, žádná z nich není absolutně senzitivní ani specifická. Pozitivita kyselého Schiffova barvení po natrávení diastázou (diastase periodic acid Schiff), která svědčí pro přítomnost mucinu a průkaz B72.3 (an-

tigenu detekovatelného monoklonální protilátkou 72.3) s velkou pravděpodobností svědčí pro adenokarcinom [53,54]. Abutailly et al ve své recentní práci demonstrují jako nejvýběžnější markery E-kadherin a tyroideální transkripční faktor 1 (TTF-1). Pro plicní adenokarcinom má E-kadherin 100% senzitivitu, a TTF-1 naopak 100% specificitu. Pozitivita obou markerů vylučuje diagnózu mezoteliomu a v 69 % případů byl zjištěn adenokarcinom. Negativita obou markerů vylučovala adenokarcinom a v 78 % případů šlo o mezoteliom [55]. Z dalších markerů svědčí pozitivita CEA, LeuM1 (CD 15) a epiteliálního glykoproteinu BerEP4 spíše pro adenokarcinom. Naopak pro mezoteliom je typičtější přítomnost kalretininu, N-kadherinu, trombomodulinu a cytokeratinu 5/6 (tab. 2).

Další vyšetřovací metody pleurálního výpotku

V diagnostice pleurálních výpotků maligního původu byla velká očekávání vkládána do pozitronové emisní tomografie (PET). Nejvíce údajů se týká

metastatického postižení pleury u nemalobuněčného karcinomu plic, kde byla zjištěna dobrá senzitivita mezi 92–100 %, ale nízká specifita 67–71 % a nízká pozitivní prediktivní hodnota 63–79 % [56]. PET tak v současnosti není součástí standardního diagnostického algoritmu u suspektních maligních pleurálních výpotků.

Pokud není komplexní laboratorní vyšetření pleurálního výpotku přínosné, jsou indikovány invazivní vyšetřovací metody. Na prvním místě je to biopsie pleury. Dle různých autorů zvyšuje výtěžnost oproti samotné cytologii punktátu o 7–27 % [57–59]. Celková senzitivita biopsie pleury pro maligní postižení pleury se v literatuře dle různých zdrojů pohybuje mezi 48–56 %, ale Poe et al uvádějí senzitivitu až 65 % [60]. Pro mezoteliom je uváděna senzitivita nižší, jen mezi 21–43 % [61–63]. Ale v našem souboru mezoteliomů byly senzitivita biopsie pleury 59,2 % při specifitě 100 %, pozitivní prediktivní hodnotě 100 % a negativní prediktivní hodnotě 66,6 % [64]. Lepší výsledky může přinést cílená biopsie pleury (pod ultrazvukovou nebo CT kontrolou). Chang et al prokázali na svém souboru cílených biopsií pleury Tru-cut jehlou pod ultrazvukem senzitivitu 70 % [65]. Ještě vyšší výtěžnost má cílená biopsie pleury pod CT. Scott et al uvádějí senzitivitu 83 %, Maskell et al 87 % a Adams et al 88 % [66–68]. Pro samotný mezoteliom pak Adams et al udávají senzitivitu 86 % [69]. Nemnoho prací se zabývá výtěžností pleurálního brushingu v diagnostice maligního postižení pleury. Nedávná práce Aksoye et al udává 57% senzitivitu tohoto vyšetření v diagnostice maligního postižení pleury [70].

V diagnostice specifického pleurálního výpotku má necílená biopsie pleury dle dostupných údajů ještě lepší výsledky než u maligních procesů. Úspěšnost histopatologické verifikace *Mycobacterium tuberculosis* při biopsickém vyšetření pleury se pohybuje mezi 39–84 % [7,40,71]. Pozitivní kultivace

Mycobacterium tuberculosis ze vzorku biopsované pleury se nachází dle různých autorů ve 40–82 % případů [7,40,72,73]. Vyšetření tkáňového vzorku získaného biopsií pleury na přítomnost *Mycobacterium tuberculosis* metodou polymerázové řetězové reakce dosahuje senzitivity 90 % a specifity 100 % [74].

Nejpřesnější vyšetřovací metodou v diagnostice nejasných pleurálních výpotků je torakoskopie. Její senzitivita pro maligní postižení pleury včetně mezoteliomu se pohybuje mezi 91 až 98 % [75,76]. Senzitivita torakoskopie v diagnostice tuberkulózní pleuritidy při histologickém vyšetření dosahuje 100 %, při klasické kultivaci na *Mycobacterium tuberculosis* z takto získaného vzorku je senzitivita nižší a klesá na 76 % [77]. Bohužel je tato metoda zatížena větším množstvím závažných komplikací. Harris et al uvádějí počet komplikací až na 15 % všech torakoskopií [78]. Jsou to hlavně těžké krvácení, rozsáhlý subkutánní emfyzém, srdeční arytmie, pleurální infekce, vzácná je vzduchová embolie. Proto by torakoskopie měla být určena jen těm nemocným, u kterých bylo laboratorní vyšetření pleurálního punktátu a pleurální biopsie nediagnostické [79].

Závěr

Komplexní laboratorní vyšetření pleurální tekutiny je základním kamenem diagnostiky a ve velké části případů vede k úspěšnému zjištění příčiny pohrudničního výpotku. V případě neúspěchu laboratorních vyšetřovacích metod lze použít invazivní vyšetřovací metody. Bohužel i přes všechny moderní diagnostické postupy zůstává příčina 5–15% všech pleurálních výpotků nejasná [6].

Literatura

1. Light RW. Approach to the patient. In: RW Light (Ed). Pleural disease. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1990: 75–84.
2. Marel M. Pleurální syndrom – doporučené postupy pro praktické lékaře. Reg. č.

o/036/058. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně: Praha 2001.

3. Rubins J. Pleural effusion. eMedicine, 2007. Dostupné na »<http://www.emedicine.com/med/topic1843.htm>«

4. Marel M. et al. Incidence of pleural effusions in well-defined region: epidemiologic study in Central Bohemia. Chest 1993; 104: 1486–1489.

5. Marel M, Stastny B, Melisova L et al. Diagnosis of pleural effusions – experience with clinical studies 1986–1990. Chest 1995; 108: 1598–1603.

6. Rahman NM, Chapman SJ, Davies RJO. Pleural effusion: a structured approach to care. Br Med Bull 2005; 2: 31–47.

7. Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: a review of 5 255 samples from 3811 patients. Diagn Cytopathol 1987; 3: 8–12.

8. Marel M, Fila L. Diferenciální diagnostika a léčba maligních pleurálních výpotků. Klin onkol 2001; 1: 16–19.

9. Heffner JE, Brown LK, Barbier CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary Study Investigators. Chest 1997; 111: 970–980.

10. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77: 507–513.

11. Allan JS, Donahue DM, Garrity JM. Rheumatoid Pleural Effusion in the Absence of rthritic Disease. Ann Thorac Surg 2005; 80: 1519–1521.

12. Fila L. Pleurální výpotky. Intern Med 2007; 9: 490–494.

13. Fila L, Musil J, Schützer J. Nemoci pleury. Praha: Triton 2006.

14. Jakubec P, Kolek V, Procházka V et al. Pankreatikopleurální píštěle. Vnitř Lék 2007; 53: 135–142.

15. Villena V, Pérez V, Pozo F et al. Amylase Levels in Pleural Effusions. Chest 2002; 121: 470–474.

16. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Urinothorax: Case Report and Review of the Literature with Emphasis on Biochemical Diagnosis. Respiration 2004; 71: 533–536.

17. Domej W, Tilz GP, Foldes-Papp Z et al. Cystatin C of pleural effusion as a novel diagnostic aid in pleural diseases of different aetiologies. Clin Science 2002; 102: 373–380.

18. Kolditz M, Halank M, Schiemanck CS et al. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleura effusions. Eur Respir J 2006; 28: 144–150.

19. Welker L, Müller M, Holz O et al. Cytological diagnosis of malignant mesothelioma-improvement by additional analysis of hyaluronic acid in pleural effusions. *Virchows Arch* 2007; 450: 455–461.
20. Nurminen M, Dejmek A, Mårtensson G et al. Clinical utility of liquid-chromatographic analysis of effusions for hyaluronate content. *Clin Chem* 1994; 40: 777–780.
21. Atagi S, Ogawara M, Kawahara M et al. Utility of Hyaluronic Acid in Pleural Fluid for Differential Diagnosis of Pleural Effusions: Likelihood Ratios for Malignant Mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 293–297.
22. Zatloukal P, Fiala P, Votruba J et al. *Pneumologie*. Praha: Galén 2001.
23. Hrazdírová A, Skříčková J, Nebeský T. Tuberkulózní pleuritida. *Stud Pneumol Phthiseol* 2005; 65: 79–87.
24. Roth BJ. Searching for tuberculosis in the pleural space. *Chest* 1999; 116: 3–5.
25. Castro DJ, Nuevo GD, Pérez-Rodríguez E et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphatic pleural effusions. *Eur Respir J* 2003; 21: 220–224.
26. Kataria YP, Khurshid I. Adenosine Deaminase in the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. *Chest* 2001; 120: 334–336.
27. Laborín-Laniado R. Adenosine Deaminase in the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. Is It Really an Ideal Test? A Word of Caution. *Chest* 2005; 127: 417–418.
28. Alrokayan S. Adenosine Deaminase: An Aid to Diagnose Tuberculosis. *J Med Sci* 2003; 3: 30–45.
29. Inase N, Tominaga S, Zasuj M. Adenosine deaminase 2 in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Kekkaku* 2005; 80: 731–734.
30. Valdes L, San Jose E, Alvarez D et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme and interferon γ . *Chest* 1993; 103: 458–465.
31. Sharma SK, Banga A. Diagnostic utility of pleural fluid IFN- γ in tuberculosis pleural effusion. *J Interferon Cytokine Res* 2004; 24: 213–217.
32. Miller KD. Measuring ADA in Pleural Fluids. *International Pleural Newsletter* 2004; 2: 6–7.
33. Light RW. Useful tests on the pleural fluid in the management of patients with pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 245–249.
34. Barnes TW, Olson EJ, Morgenthaler TI et al. Low Yield of Microbiologic Studies on Pleural Fluid Specimen. *Chest* 2005; 127: 916–921.
35. Ferrer A, Osset J, Alegre J et al. Prospective Clinical and Microbiological Study of Pleural Effusions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 237–241.
36. Maskell NA, Batt S, Hedley EL et al. The Bacteriology of Pleural Infection by Genetic and Standard Methods and Its Mortality Significance. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 817–823.
37. Menezes-Martins LF, Menezes-Martins JJ, Michaelsen VS et al. Diagnosis of parapneumonic pleural effusion by polymerase chain reaction in children. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1106–1110.
38. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 1997; 10: 1150–1156.
39. Yew WW, Chan CY, Kwan SY et al. Diagnosis of tuberculous pleural effusion by the detection of tubercular acid in pleural aspirates. *Chest* 1991; 100: 1261–1263.
40. Chen ML, Yu WC, Lam CW et al. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase activity in tuberculous pleurisy. *Clin Chim Acta* 2004; 341: 101–107.
41. Martinez-Garcia MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodriguez PJ et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 2000; 15: 166–169.
42. Maskell NA, Butland RJ. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003; 58: ii8.
43. Fenton KN, Richardson D. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Am J Surg* 1995; 170: 69–74.
44. Bueno CE, Clemente MG, Astro BC et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle: study of 414 patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1190–1194.
45. Light RW. Pleural effusion. *N Engl J Med* 2002; 346: 1971–1977.
46. Garcia L. The value of multiple fluid specimen in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol* 1994; 7: 665–668.
47. Shitrit D, Zingerman B, Shitrit AB 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. *Oncologist* 2005; 10: 501–507.
48. Porcel JM, Vives M, Esquerda A et al. Use of a Panel of Tumor Markers (Carcinoembryonic Antigen, Cancer Antigen 125, Carbohydrate Antigen 15–3 and Cytokeratin 19 Fragments) in Pleural Fluid for the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Effusions. *Chest* 2004; 126: 1757–1763.
49. Ferrer F, Villarino MA, Encabo G et al. Diagnostic utility of CYFRA 21–1, carcinoembryonic antigen, CA 125, neurospecific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Cancer* 1999; 86: 1488–1495.
50. Villena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J et al. Diagnostic value of CA 549 in pleural fluid: comparison with CEA, CA 15.3 and CA 72.4. *Lung Cancer* 2003; 40: 289–294.
51. Paganuzzi M, Onetto M, Martini P et al. Diagnostic value of CYFRA 21–1 tumor marker and CEA in pleural effusion due to mesothelioma. *Chest* 2001; 119: 1138–1142.
52. Hung TL, Chen FF, Liu JM et al. Clinical Evaluation of HER-2/neu Protein in Malignant Pleural Effusion-Associated Lung Adenocarcinoma and as a Tumor Marker in Pleural Effusion Diagnosis. *Clin Cancer Research* 2003; 9: 2605–2612.
53. Whitaker D. The cytology of malignant mesothelioma. *Cytopathology* 2000; 11: 139–151.
54. Palatka K. Maligní mezoteliom. *Postgraduální medicína* 2006; 8: 694–699.
55. Abutailly AS, Adrie BJ, Roche WR. Immunohistochemistry in the distinction between malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma: a critical evaluation of new antibodies. *J Clin Pathol* 2002; 55: 662–668.
56. Jakubec P, Grygárková I, Kolek V et al. Pozitronová emisní tomografie v diagnostice a stágingu karcinomu plic. *Stud Pneumol Phthiseol* 2007; 67: 177–187.
57. Nance KV, Shermer RW, Askin FB. Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination. *Mod Pathol* 1991; 4: 320–324.
58. Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 1975; 67: 536–539.
59. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 158–164.
60. Poe RH, Israel RH, Utell MJ et al. Sensitivity, specificity and predictive va-

lues of closed pleural biopsy. Arch Intern Med 1984; 144: 325–328.

61. Ruffie P, Feld R, Minkin S et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. J Clin Oncol 1989; 7: 1157–1168.

62. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. I Diagnosis Cancer 1993; 72: 389–404.

63. Achatzy R, Beba W, Ritschler R et al. The diagnosis, therapy and prognosis of diffuse malignant mesothelioma. Eur J Cardiothorac Surg 1989; 3: 445–447.

64. Jakubec P, Kolek V, Václavík A et al. Nádorová biopsie pleury v diagnostice maligního postižení pleury. Stud Pneumol Phtiseol 2006; 66: 119–123.

65. Chang DB, Yang PC, Luh KT et al. Ultrasound-guided pleural biopsy with Tru-cut needle. Chest 1991; 100: 1328–1333.

66. Scott EM, Marshall TJ, Flower CD et al. Diffuse pleural thickening: percutaneous CT-guided cutting needle biopsy. Radiology 1995; 194: 867–870.

67. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJO. Standard pleural biopsy vs CT-guided cutting needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions:

a randomized controlled trial. Lancet 2003; 361: 1326–1331.

68. Adams RF, Gleeson FV. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the presence of a suspected malignant effusion. Radiology 2001; 219: 510–514.

69. Adams RF, Gray W, Davies RJO et al. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. Chest 2001; 120: 1798–1802.

70. Aksoy E, Atac G, Sevim T et al. Diagnostic yield of closed pleural brushing. Tuberk Toraks 2005; 53: 238–244.

71. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 723–725.

72. Kalomenidis J. New advances in the investigation of pleural diseases. Pneumon 2003; 3: 247–251.

73. Escudero BC, Garcia CM, Cuesta CB et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimen with Cope's needle. Study of 414 patients. Arch Intern Med 1990; 150: 1190–1194.

74. Hasneen NA, Zaki ME, Shalaby HM et al. Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method

for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Chest 2003; 124: 2105–2111.

75. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. Ann Intern Med 1991; 114: 271–276.

76. Boutin C, Astoul P, Seitz B. The role of thoracoscopy in the evaluation and management of pleural effusions. Lung 1990; 168(Suppl): 1113–1121.

77. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. Eur Respir J 2003; 22: 589–591.

78. Harris RJ, Kavuru MS, Mehta AC et al. The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. Chest 1995; 107: 845–852.

79. Screaton NJ, Flower CD. Percutaneous needle biopsy of the pleura. Radiol Clin North Am 2000; 38: 293–301.

80. Šimeček S. Cytologická vyšetření v pneumologii. Praha: SPN 1963: 157–163.

MUDr. Petr Jakubec

www.fnol.cz

e-mail: jakubecp@fnol.cz

Doručeno do redakce: 4. 12. 2007

Přijato po recenzi: 14. 1. 2008

www.kardiologickarevue.cz