

Un caso di ascite infiammatoria

Marco Biolato¹, Maria Letizia Gabrieli¹, Antonella Gallo¹, Luca Miele¹, Laura Riccardi¹, Massimo Montalto¹, Giovanni Gasbarrini¹, Antonio Grieco¹

Abstract

Even ascites appears mainly as sign of portal hypertension in patients with liver cirrhosis, in some case depends on a different lying condition such as right congestive heart failure, peritoneal carcinomatosis or tuberculosis. In these cases, paracentesis represents the key tool for diagnosis. We report a case of cardiac ascites in a 71-years-old woman who developed in four-month an abdominal distension. Preliminary exams showed exudative ascites related to portal hypertension, a pelvic mass with caseous appearance, and inflammatory status ad an elevation of CA-125. Successive evaluation excluded peritoneal carcinomatosis or tuberculosis, underlying a tricuspidal regurgitation. The literature on ascites has also been reviewed.

Keywords: ascites, serum-ascites albumin gradient, CA-125, peritoneal tuberculosis, cardiac ascites

A case of inflammatory ascites. CMI 2008; 2(1): 25-36

¹ Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

CASO CLINICO

AM, donna di anni 71 anni, casalinga, nel gennaio 2007 veniva alla nostra osservazione per una progressiva distensione addominale senza dolore accusata negli ultimi quattro mesi, associata al peggioramento dei suoi abituali edemi declivi (normalmente presenti ma di minore entità) e per dispnea per sforzi lievi nell'ultima settimana, non accompagnata da alterazioni dell'alvo o febbre.

La paziente era affetta da diabete mellito di tipo 2 e da cardiopatia valvolare mitralica trattata con sostituzione valvolare metallica (protesi di Biorck-Shiley) nel 1982, complicata da fibrillazione atriale cronica e ipertensione polmonare, con pregressa perforazione del lembo d'inserzione (1998). Nel 1986 era stata sottoposta a colecistectomia per litiasi.

La paziente riferiva allergia alla penicillina (orticaria-angioedema), intolleranza agli ACE-inibitori (tosse secca) ed allergia

ai legumi (orticaria). Non assumeva alcolici e non fumava.

La paziente era in terapia domiciliare con anticoagulanti orali (warfarin), diuretici dell'ansa (furosemide 500 mg ¼ cpr/die) e antialdosteronici (spironolattone 100 mg 1 cpr/die), glucosidi cardioattivi (digossina 0,125 mg 1 cpr/die), sartani (losartan 12,5 mg 1 cpr x 2/die), sulfaniluree (glimepride 2 mg ½ cpr/die), benzodiazepine (bromazepam 1,5 mg 1 cpr/die).

All'ingresso in reparto le condizioni generali erano discrete, la PA 130/85 mmHg, la FC 76/min, la TC 36,8°C. Erano presenti

Perché descriviamo questo caso?

Per riportare l'attenzione del Medico Internista e di Medicina Generale su tutte quelle cause di ascite differenti dalla cirrosi epatica

Corresponding author

Prof. Antonio Grieco, M.D.
Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo Gemelli 8 - 00168 Roma
Tel: +39 (0)6 3015 5451
Fax: +39 (0)6 35502775
agrieco@rm.unicatt.it

		Valori normali	All'ingresso	Dopo 12 mesi di follow-up
Emocromo	Hb	12-16 g/dl	10,8	12,7
	MCV	81-99 fl	86,0	93,0
	WBC	4,10-9,80 x 10 ³ /UI	5,78	9,6
	PTL	140-450 x 10 ³ /UI	348	273
Ematochimici	Proteine totali	6,5-8,5 g/dl	7,2	6,9
	Albumina	3,4-4,8 g/dl	4,4	4,02
	Glicemia	65-110 mg/dl	77	149
	Creatinina	0,7-1,2 mg/dl	1,3	1,15
	Azoto ureico	10-23 mg/dl	33	49
	Sodio	135-145 mEq/l	136	136
	Potassio	3,5-5,0 mEq/l	4,7	5,0
	Calcio	8,5-10,5 mEq/l	9,2	8,7
	Transaminasi GO (AST)	7-45 U/l	18	16
	Transaminasi GP (ALT)	7-45 U/l	11	14
	Fosfatasi alcalina	98-279 U/l	185	64
	Gamma-glutamyl-trasferasi	8-61 U/l	47	59
	Bilirubina totale	0,3-1,2 mg/dl	0,5	0,5
	Bilirubina diretta	0,1-0,3 mg/dl	0,1	0,2
	NT-proBNP	< 150 pg/ml	639	
	Ormonali	TSH	0,35-2,80 mU/ml	9,62
FT3		2,3-4,2 pg/ml	3,0	1,8
FT4		8,5-15,5 pg/ml	13,3	17
Farmacologia	Digossinemia	0,5-2,0 ng/ml	0,90	0,07
Emocoagulazione	INR	0,8 -1,2	2,70	
	aPTT	20-39"	29,4	
Indici di flogosi	VES	2-30 mm	48	66
	Proteina C reattiva	fino a 3 mg/l	9,5	7,0
Microbiologici	HBsAg		Negativo	
	IgG anti-HCV		Negativi	
Oncomarkers	CA-125 U/ml	< 35 U/l	1.071,5	747,1
	CA 19,9, CA 15,3, CEA, AFP		Nella norma	

Tabella I
Esami di laboratorio

marcati ed emi declivi colonnari. Le giugulari erano turgide e vi era la presenza di reflusso epatogiugulare.

All'obiettività toracica la base sx era ipomobile ed ipoespansibile, con contestuale ipofonesi e abolizione del FVT e del murmure. In tale sede vi erano anche dei crepitii inspiratori. Sul restante ambito l'obiettività era nei limiti. L'obiettività cardiaca mostrava un'azione aritmica, normofrequente. Il primo tono era di timbro metallico come per protesi valvolare, il secondo tono valido con sdoppiamento patologico sul focolo polmonare; vi era un soffio protosistolico 3/6 meglio ascoltabile sui focolai mitralico e tricuspidalico.

L'addome era teso per ascite, con presenza di lesioni da grattamento diffuse sulla cute della regione addominale. La cicatrice ombelicale era normoflessa. Alla palpazione si notava assenza di dolorabilità superficiale o profonda. Alla percussione vi era un'ipo-

fonosi declive, variabile con il decubito, associata alla presenza del segno del fiotto. All'auscultazione la peristalsi era valida. Gli organi ipocondriaci non erano valutabili con precisione per ascite.

I risultati degli esami di laboratorio all'ingresso sono riportati nella Tabella I.

Lecografia addominale (Figure 1, 2 e 3) aveva documentato fegato aumentato di volume a ecostruttura disomogenea e margini finemente irregolari. Si rilevavano inoltre:

- assenza di immagini di patologia a focolaio;
- vie biliari intraepatiche ed extraepatiche non dilatate;
- assenza chirurgica della colecisti;
- assenza di immagini riferibili a patologia litiasica;
- asse spleno-portale pervio con flusso normodiretto;

- vena porta di calibro normale (10 mm all'ilo) con flusso fasico, epatopeto, di normale velocità media (28 cm/sec);
 - vene sovraepatiche dilatate (fino a 13 mm) con inversione olosistolica del flusso (Figura 3);
 - vena cava di calibro aumentato (26 mm nel tratto retroepatico);
 - pancreas visualizzabile a livello di testa e parte del corpo, di normali dimensioni ed ecostruttura;
 - wirsung non dilatato nei segmenti esplorati;
 - milza ad ecostruttura omogenea di normali dimensioni (diametro di lunghezza massima di 110 mm).
- Si confermava versamento ascitico in sede periepatica e perisplenica e si segnalava falda di versamento pleurico sinistro.
- La paziente veniva anche sottoposta a Rx torace, che rilevava esiti di sternotomia per applicazione di protesi valvolare, falda di



Figura 1
 Ecografia epatica
 X = falda di versamento ascitico in sede periepatica

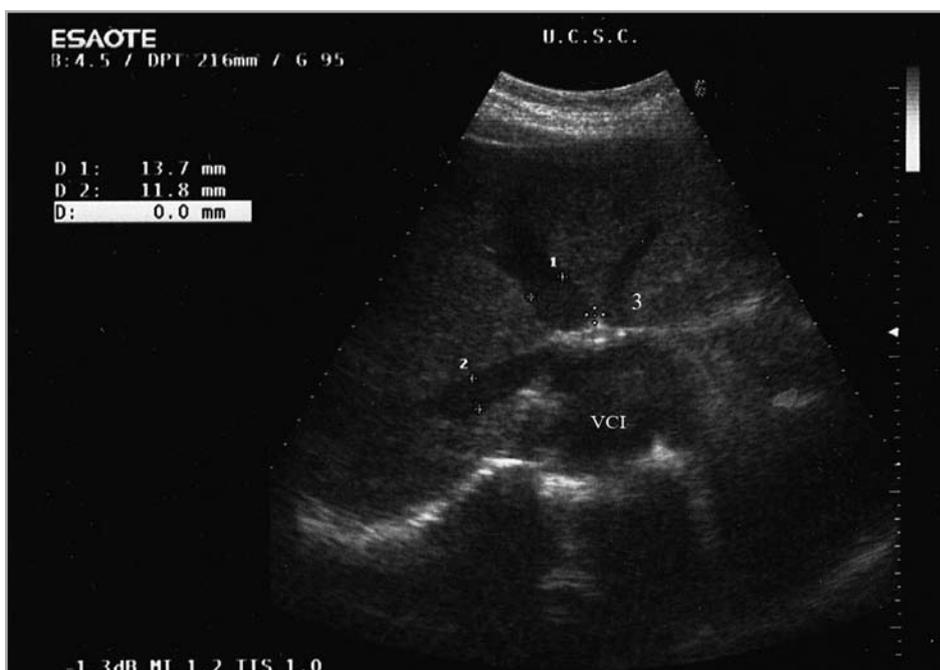


Figura 2
 Dilatazione delle vene sovraepatiche. Una dilatazione > 6 mm, misurata ad almeno 10 mm dalla confluenza, viene considerata un criterio di insufficienza cardiaca destra
 VCI = vena cava inferiore

Figura 3

Flusso doppler misurato a livello di una vena sovraepatica; si osserva la tipica inversione olosistolica del flusso ematico, patognomonica dell'insufficienza tricuspidalica

S = sistole
D = diastole

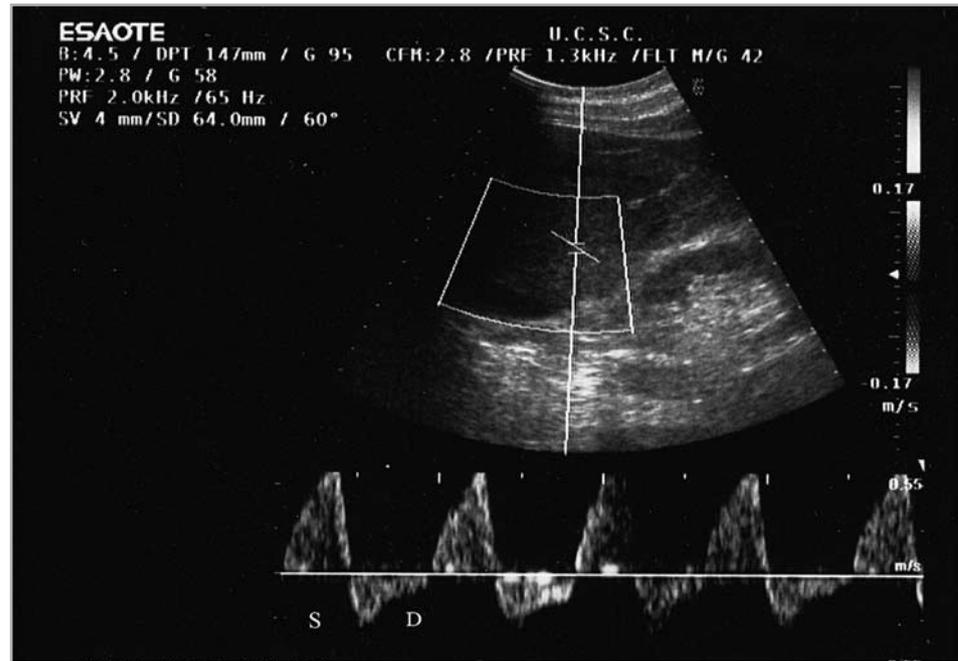
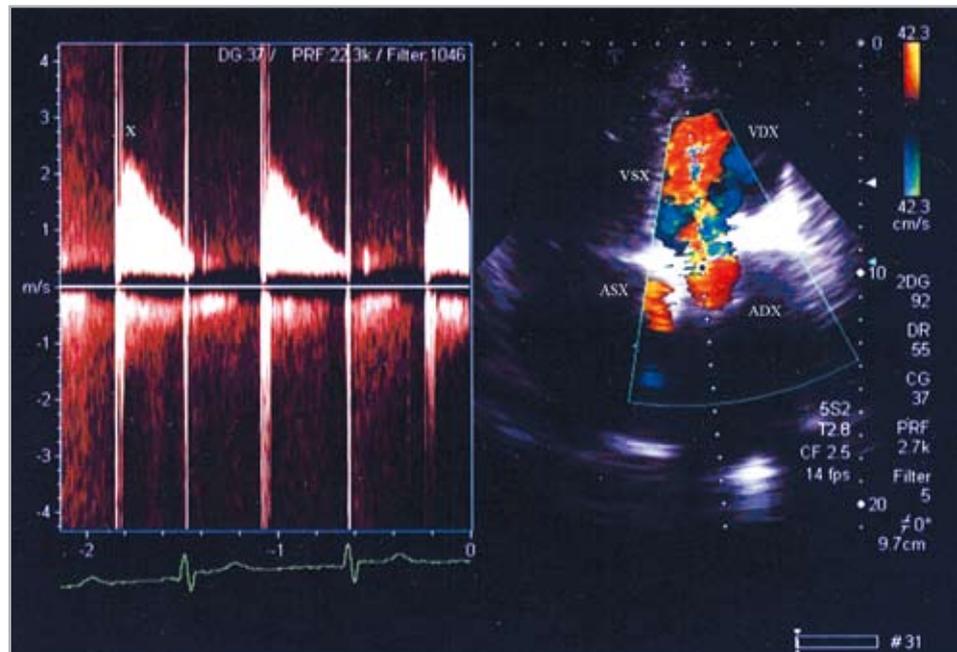


Figura 4

Ecocardiogramma. In proiezione apicale quattro camere si osserva al color-doppler un flusso turbolento in fase sistolica che dal ventricolo destro rigurgita in atrio destro

X = valutazione tramite power-doppler dell'insufficienza tricuspidalica; da notare come l'entità del flusso ematico che rigurgita in atrio destro diminuisca progressivamente nel corso della fase sistolica



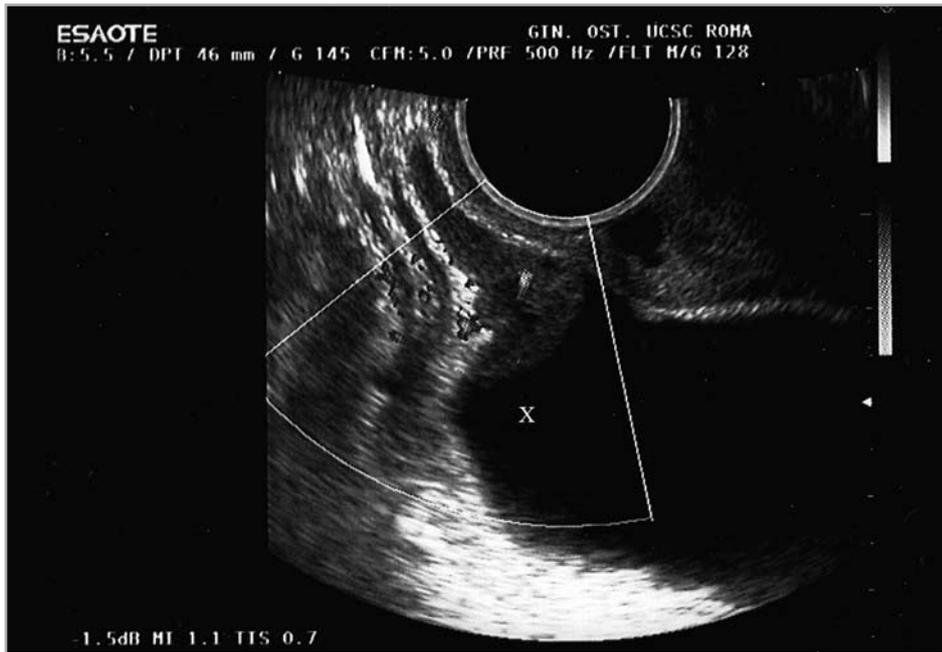
versamento pleurico sinistro, distribuzione della vascolarizzazione polmonare di tipo 2:1 e marcato ingrandimento dell'immagine cardiaca con prevalenza di entrambi gli atri e del ventricolo sinistro.

L'ecocardiogramma aveva messo in evidenza un ventricolo sinistro di normali dimensioni e funzione contrattile globale e regionale (FE = 72%), un significativo ingrandimento biatriale (sx > dx), un ventricolo destro lievemente ingrandito, normocontrattile, la presenza di protesi mitralica normofunzionante con rigurgi-

to fisiologico intraprotetico, di una grave insufficienza tricuspidalica (Figura 4) e di una moderata ipertensione polmonare (PAPS 45 mmHg). Non vi era versamento pericardico.

La paziente veniva quindi sottoposta a paracentesi diagnostica; i risultati degli esami eseguiti sul liquido ascitico sono elencati nella Tabella II.

La paziente era successivamente sottoposta a un'ecografia pelvica che documentava, nella porzione sinistra del Douglas, la presenza di tessuto ecogeno di 19 x 19 x 36 mm

**Figura 5**

Ecografia transvaginale. Nel cavo del Douglas presenza di tessuto ad ecogenicità disomogenea vascolarizzato al power-doppler

X = vescica repleta

adeso al peritoneo parietale, deformabile alla pressione mediante sonda e vascolarizzato al power-doppler (Figura 5). Per approfondire tale dato, veniva eseguita TC addome-pelvi che rilevava la presenza di formazione solida disomogenea del Douglas, di dimensioni 3,5 x 3 cm, indissociabile dall'utero e a contatto con la parete anteriore del retto. Nel sospetto di una lesione eteroformativa, la paziente veniva sottoposta ad intervento chirurgico di laparoscopia diagnostica, che non ha evidenziato nulla di particolare a carico di utero e annessi, e in particolare non vi erano localizzazioni macroscopiche di malattia in cavità addominale. Si segnalava fegato sovertito come per cirrosi e la presenza di aderenze omento-parietali che impedivano la visualizzazione del diaframma. Le anse intestinali e i mesi erano liberi. Nel cavo del Douglas si evidenziava una formazione di circa 3 cm di diametro in parte caseosa, in parte facilmente sanguinante. Il peritoneo era edematoso come per flogosi intensa. L'esame istologico eseguito sulla formazione del cavo del Douglas evidenziava tessuto fibroso sede di flogosi cronica con aspetti di emorragia e aree di depositi di fibrina come da emorragia non recente, mentre la biopsia peritoneale mostrava flogosi cronica con aspetti di granulazione. La biopsia dell'ovaio destro e sinistro mostrava frammenti di corticale ovarica con note di iperplasia fibrotecomatosa. In nessuno dei preparati venivano osservate cellule di natura maligna, né la presenza di granulomi, cellule giganti o eosinofili.

Esami chimici	Glucosio = 105 mg/dl Proteine totali = 5,6 g/dl Albumina = 3,0 g/dl (albumina sierica = 4,4 g/dl) SAAG = 1,4 g/dl Trigliceridi = 18 mg/dl Lattico-deidrogenasi = 286 UI/l (vn < 200) pH = 8,0
Esami citologici	Eritrociti, granulociti, istociti, linfociti e cellule mesoteliali; non evidenza di cellule atipiche Conta totale dei leucociti: PMN = 57%, MN = 42%
Esami microbiologici	Negativi per germi comuni, anaerobi e miceti

Inoltre venivano effettuati e ripetuti due volte esami colturali per BK a 30 e 45 giorni su liquido ascitico, feci, urine ed escreato: tutti questi esami risultavano negativi. L'intradermoreazione secondo Mantoux a 72 ore risultava negativa, mentre il test del Quanti-feron su linfociti prelevati da sangue periferico risultava positivo (tale test è indice di infezione tubercolare latente, ma a giudizio dell'infettivologo non giustificava un'infezione tubercolare attiva a livello peritoneale, né l'inizio di una terapia antimicobatterica).

Dopo aver incrementato la terapia diuretica con furosemide 250-500 mg/die e spironolattone 25 mg/die, in alcuni mesi si assisteva a una progressiva riduzione del versamento ascitico e del peso corporeo. Al controllo successivo, dopo tre mesi, la paziente effettuava una nuova ecografia pelvica (Figura 6) e una TC addome-pelvi, e si assisteva sorprendentemente ad una risoluzione

Tabella II

Esami eseguiti sul liquido ascitico

SAAG = gradiente albumina siero-ascite
PMN = polimorfonucleati
MN = mononucleati



Figura 6
 Ecografia transvaginale a distanza di tre mesi. Assenza del tessuto ecogeno osservato in precedenza; il cavo del Douglas (D) è disteso per la presenza di versamento ascitico che appare omogeneamente ipoecogeno

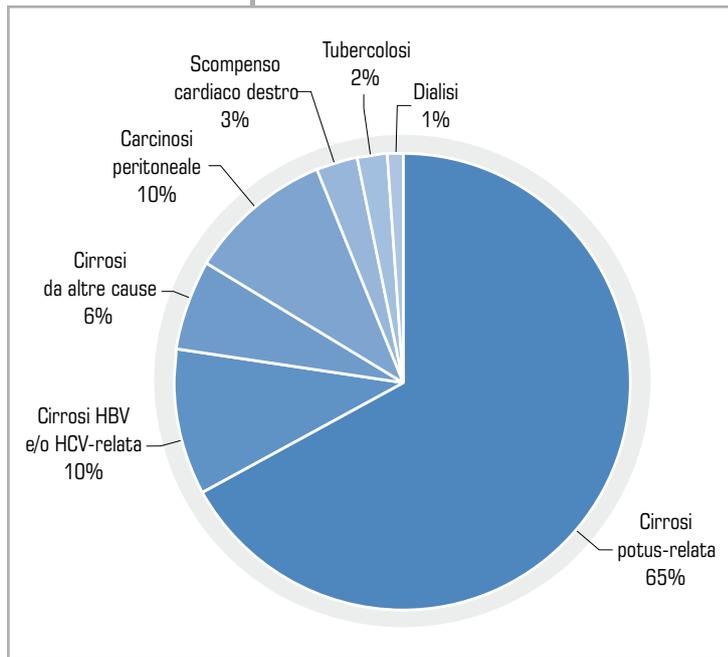


Figura 7
 Cause di ascite (casistica USA 1991) [1]

completa della formazione a livello del cavo del Douglas, confermando al tempo stesso la riduzione di entità del versamento ascitico. Una nuova paracentesi mostrava che il liquido ascitico aveva conservato le stesse caratteristiche di essudato, mentre i valori di CA-125 apparivano in riduzione (747,1 U/ml). A distanza di un anno il quadro appariva in remissione; la paziente attualmente prosegue la terapia diuretica con furosemide 750 mg/die e spironolattone 200 mg/die ed è in buone condizioni cliniche.

Domande da porsi

- Di fronte ad un caso di ascite, ho valutato tutte le cause possibili? Potrebbe trattarsi di un'ascite "mista"?
- Per chiarire l'eziologia di un'ascite devo sempre eseguire la paracentesi?
- La negatività dell'esame citologico sul liquido ascitico esclude la presenza di neoplasie?
- La presenza di essudato esclude la diagnosi di ascite cardiogena?
- In caso di positività degli indici di infezione tubercolare latente (reazione di Mantoux, test del Quanti-feron), posso porre diagnosi di ascite tubercolare?

DISCUSSIONE

L'ascite rappresenta un segno clinico frequente nella pratica clinica e una delle maggiori cause di ricovero ospedaliero in ambito internistico. Nella Figura 7 è riportata una casistica americana secondo la quale oltre l'80% delle cause di ascite erano riconducibili alla cirrosi epatica [1]; nonostante ciò, in alcuni casi la diagnosi differenziale dell'ascite può rappresentare una sfida non semplice per l'internista.

L'ecografia addominale è utile per evidenziare la presenza di ascite in quei casi in cui l'esame obiettivo non è dirimente; la più

Malattia	Colore	PT (g/dl)	SAAG (g/dl)	Conta cellulare	Altri test
Cirrosi epatica	Paglierino o biliare	< 2,5 (95%)	> 1,1	Leucociti < 250/ μ l in prevalenza macrofagi, cellule mesoteliali	
Carcinosi peritoneale	Paglierino, emorragico, mucinoso o chiloso	> 2,5 (75%)	< 1,1	Leucociti spesso > 1.000/ μ l, eritrociti, solo in alcuni casi cellule atipiche	Citologia, esame istologico della biopsia peritoneale
Metastatzizzazione epatica massiva	Paglierino, emorragico, mucinoso o chiloso	Variabile	> 1,1	Leucociti < 500/ μ l, eritrociti, solo in alcuni casi cellule atipiche	Marcata elevazione della fosfatasi alcalina e delle gamma-glutamyl-trasferasi sieriche
Peritonite tubercolare	Chiaro, torbido, emorragico, chiloso	> 2,5 (50%)	< 1,1	Leucociti > 1.000/ μ l, in prevalenza linfociti, eritrociti	Esame colturale per BK, biopsia peritoneale (granulomi caseosi, bacilli alcol-resistenti)
Peritonite batterica spontanea (monomicrobica)	Torbido o purulento	< 1,0	> 1,1	Leucocitici totali > 500/ μ l e polimorfonucleati > 250/ μ l	Esame colturale, spesso la colorazione di Gram risulta negativa. LDH normale, glucosio > 50 mg/dl
Peritonite secondaria a perforazione intestinale (polimicrobica)	Torbido o purulento	> 1,0	< 1,1	Leucocitici totali > 500/ μ l, in prevalenza polimorfonucleati	Esame colturale, spesso la colorazione di Gram risulta negativa. LDH elevato e glucosio < 50 mg/dl
Scompenso cardiaco destro (insuff. tricuspidaica, pericardite costrittiva, cuore polmonare cronico)	Paglierino	Variabile	> 1,1	Leucociti < 500/ μ l in prevalenza macrofagi, cellule mesoteliali	
Ascite chiosa	Chiloso	> 2,5	< 1,1	Leucociti < 500/ μ l prevalentemente macrofagi, cellule mesoteliali	Trigliceridi spesso > 1000 mg/dl, colorazione di Sudan
Sindrome nefrosica	Paglierino o chiloso	< 2,5	< 1,1	Leucociti < 500/ μ l prevalentemente macrofagi, cellule mesoteliali	
Ascite pancreatica (pancreatite, pseudocisti)	Torbido, emorragico o chiloso	> 2,5	< 1,1	Leucociti > 500/ μ l, eritrociti	Aumento dell'amilasi sia plasmatica che nel liquido ascitico
Mixedema	Paglierino	> 2,5	> 1,1	Leucociti < 500/ μ l prevalentemente macrofagi, cellule mesoteliali	
Polisierosite	Paglierino o torbido	> 2,5	< 1,1	Leucociti > 500/ μ l, eritrociti, cellule mesoteliali	

piccola quantità di liquido ascitico evidenziabile con l'ecografia è di 100 ml [2]. L'esame cruciale per l'inquadramento diagnostico dell'ascite è costituito dalla paracentesi cosiddetta "esplorativa", con aspirazione di almeno 50-100 ml di fluido [3-6]. Si tratta di un esame facile, rapido e relativamente sicuro (il rischio sviluppare un ematoma della parete addominale è stimato intorno all'1%). Grazie alla paracentesi è possibile prelevare campioni di liquido ascitico per esame chimico (albumina, proteine totali,

glucosio, LDH, amilasi, trigliceridi), citologico (tipo di cellule, conta e formula leucocitaria) e microbiologico (germi comuni, anaerobi, miceti, micobatteri). I risultati di questi test sono ottenibili in poche ore, mentre gli esami culturali richiedono almeno 72 ore. Il parametro più importante e di maggiore utilità immediata è costituito dal gradiente sierio-ascite di albumina (albuminemia plasmatica meno la concentrazione di albumina nel liquido ascitico). Questo gradiente correla direttamente con la pressione

Tabella III
Classificazione dell'ascite in base alle caratteristiche del liquido peritoneale

SAAG = gradiente albumina sierio-ascite
PT = proteine totali del liquido ascitico

portale e permette di classificare l'ascite in base alla presenza ($\geq 1,1$ g/dl) o assenza ($< 1,1$ g/dl) di ipertensione portale, con una specificità del 96,7% [7-9]. Tale gradiente oggi è impiegato a fianco della tradizionale classificazione dell'ascite in essudatizia, da aumentata permeabilità del mesotelio peritoneale, o trasudatizia, da squilibrio delle forze di Frank-Starling. In base a questa classificazione, viene definita essudatizia un'ascite con una concentrazione di proteine totali $>$ di 2,5 g/dl; tale *cut-off* ha tuttavia dimostrato una bassa specificità (55,6%) nella pratica clinica, in quanto molte asciti cardiogene hanno un'elevata concentrazione proteica, mentre questa risulta bassa in molte peritoniti batteriche spontanee [10-12]. Nella Tabella III è riportata una classificazione delle asciti sulla base delle caratteristiche del fluido peritoneale.

Nel nostro caso, il gradiente siero-ascite di albumina (1,4 g/dl) deponeva per una forma correlata a ipertensione portale, e allo stesso tempo con caratteristiche essudatizie (proteine totali 5,6 g/dl). La paziente presentava un'ascite ad andamento ingravescente, associata a dispnea da sforzo, versamento pleurico sinistro, edemi declivi, soffio protosistolico sul focolaio tricuspide, epatomegalia e reflusso epato-giugulare; pertanto la nostra prima ipotesi è stata quella di un'ascite cardiogena secondaria a un'insufficienza tricuspide in una paziente con valvulopatia mitralica di vecchia data.

Gli esami strumentali ci confermavano la presenza di una importante cardiopatia destra caratterizzata da grave insufficienza tricuspide, un dato nuovo nella storia cardiologica della paziente, secondario a progressione della valvulopatia mitralica in cui il sovraccarico di volume estendeva al cuore destro attraverso il circolo polmonare, come documentato dall'elevazione della pressione arteriosa polmonare sistolica. Lo studio ecodoppler delle vene epatiche ha mostrato un dato chiave: una dilatazione con inversione olosistolica del flusso (invece della fisiologica inversione limitata alla sistole atriale). Tale segno è ritenuto indice di conferma della presenza di fegato da stasi secondario a scompenso cardiaco destro da insufficienza tricuspide. Inoltre, la normalità degli indici di funzionalità epatica e l'assenza di agenti epatotropi diretti quali virus epatotropi, alcol o farmaci orientavano ad escludere la diagnosi di una eziologia primitiva epatica.

Tuttavia, alcune caratteristiche del liquido ascitico deponevano contro un'eziologia

cardiaca: la caratterizzazione di ascite essudatizia sulla base dell'elevato contenuto di proteine, l'elevata quota cellulare come testimoniato dai valori di LDH, rappresentata da eritrociti, granulociti, macrofagi, linfociti e cellule mesoteliali, e gli indici di flogosi elevati (PCR e VES). Infine, il marker neoplastico CA-125 è risultato estremamente elevato (1071,5 U/ml). Elevati livelli di CA-125 sono notoriamente associati alla presenza di neoplasie della sfera pelvica, ma recentemente valori elevati di CA-125 sono stati riportati su ampie casistiche come marker aspecifico di infiammazione. L'antigene onco-fetale CA-125 è una glicoproteina ad alto peso molecolare rilasciata dal mesotelio peritoneale in tutte le condizioni infiammatorie, irritative e degenerative. Il CA-125 è un marker tipico del carcinoma epiteliale ovarico, ed è stato documentato un valore > 65 U/ml in più dell'80% dei pazienti con malattia in stadio avanzato [13]. Il CA-125 può essere espresso anche in altri tumori ginecologici (endometrio, tube) e non ginecologici (pancreas, mammella, stomaco, colon e polmone) [14]. Anche la sindrome di Meigs frequentemente si associa alla elevazione del marker CA-125 [15-17]. È documentato in letteratura un rialzo del CA-125 anche in caso di ascite tubercolare, ed è stato osservato che il titolo diminuisce dopo il trattamento specifico protratto: pertanto è stato proposto come un marker di risposta alla terapia anti-tubercolare [18-20]. Un rialzo del CA-125 è stato descritto anche in altre condizioni infiammatorie quali l'endometriosi, le sierositi, la malattia infiammatoria pelvica, le cisti benigne, la fibromatosi uterina e perfino durante il ciclo mestruale [21-23]. Il CA-125 risulta elevato anche in tutte le condizioni di colestasi, in quanto si tratta di una molecola a eliminazione biliare [24]. Trattandosi di un antigene onco-fetale, è iperespresso in gravidanza [25].

L'elevazione dei valori di CA-125 nella nostra paziente ha orientato la ricerca di cause neoplastiche e infiammatorie quali l'ascite carcinomatosa e l'ascite tubercolare.

La carcinosi peritoneale è la disseminazione metastatica sulla superficie peritoneale di cellule carcinomatose e si realizza in molti tumori gastrointestinali e ginecologici (Tabella IV) [26]. Inizialmente essa è indolente e dà origine allo sviluppo di un versamento ascitico con caratteristiche di essudato e ricco in eritrociti, la cui patogenesi è da ricondurre principalmente a un'aumentata permeabilità mesoteliale [27]. Ai fini diagnostici tuttavia non sempre si riescono

a identificare le cellule maligne all'esame citologico, ed è spesso necessario ricorrere a una biopsia in corso di laparoscopia. Successivamente la carcinosi peritoneale evolve in un quadro di sub-occlusione intestinale e di dolore viscerale difficilmente controllabile. Una frequente causa di ascite carcinomatosa è il carcinoma ovarico, che si presenta in fase avanzata nel 70% dei casi, esordendo con un'ascite indolente in donne tra i 50 e i 70 anni, spesso associata a sintomi aspecifici come senso di ripienezza post-prandiale, sazietà precoce, dispepsia o meteorismo [28]. Inoltre, una minoranza di pazienti si presenta con una condizione benigna nota come sindrome di Meigs; tale condizione, descritta per la prima volta nel 1937 [29], è costituita dalla presenza di ascite e versamento pleurico (più frequentemente a destra) in una paziente con fibroma ovarico. In tale condizione, la formazione del fluido ascitico e pleurico è probabilmente da ricondurre all'irritazione della superficie peritoneale da parte di un tumore ovarico solido, con accumulo di un trasudato che eccede le capacità riassorbitive del peritoneo [30]; in genere dopo la rimozione della massa tumorale si assiste alla completa regressione del versamento pleurico e peritoneale [31]. Nel nostro caso, né ripetute paracentesi con esami citologici del liquido ascitico, né l'esame istologico della lesione del cavo del Douglas e delle ovaie biopsiate in corso di laparoscopia avevano messo in evidenza cellule atipiche.

L'altra ipotesi diagnostica esplorata è stata quella di un'infezione specifica. A un'anamnesi familiare di approfondimento era emerso che il marito della paziente era deceduto per morbo di Pott (vale a dire la localizzazione vertebrale del bacillo tubercolare). Il bacillo di Koch, in condizioni di defedamento o di immunosoppressione, può disseminare dai siti di latenza fino al peritoneo, dando origine a un'ascite essudativa. Ciò può avvenire anche in assenza di sintomi classici di infezione sistemica, come tosse, febbre o versamento pleurico [32]. L'ascite tubercolare rappresenta poco più dell'1% delle cause di ascite e viene diagnosticata con l'isolamento del *Mycobacterium* nel liquido ascitico (che richiede alcune settimane) e/o con la dimostrazione di granulomi caseosi o di bacilli alcol/acido resistenti nelle biopsie peritoneali, effettuate in corso di laparoscopia (l'accertamento considerato più conclusivo) o con la risposta dell'ascite al trattamento specifico [33-36]. I test più

Disordini primitivi del peritoneo		Mesotelioma peritoneale Carcinoma sieroso papillare peritoneale primitivo
Metastasi	Tumori gastrointestinali	Stomaco Colon Pancreas
	Altri organi intra-addominali	Ovaio <i>Pseudomyxoma peritonei</i>
	Tumori extra-addominali	Mammella Polmone
	Tumori ematologici	Linfoma

recenti, come l'amplificazione con PCR del DNA, consentono una diagnosi veloce, ma soffrono di scarsa sensibilità [37,38]. Una peritonite tubercolare va sempre sospettata, in quanto la diagnosi tardiva può essere fatale, soprattutto in caso di ascite senza chiara causa epatica, in diagnostica differenziale con le neoplasie [39], e anche nei casi di cirrosi scompensata, quando sono "atipiche" le caratteristiche cliniche o quelle del liquido ascitico o la risposta alla terapia standard. Nel nostro caso, pur in presenza di una probabile infezione latente sulla base della positività del test del Quanti-feron, l'assenza di granulomi, necrosi caseosa o cellule giganti, nonché la negatività degli esami colturali, permettevano di escludere la presenza di infezione attiva a livello peritoneale.

Riconsiderando la possibile natura della lesione pelvica documentata e quindi risoltasi spontaneamente nel giro di tre mesi, non è da escludere che si potesse trattare di un versamento ematico in fase di organizzazione, favorito dal fatto che la paziente era in terapia anticoagulante orale, e che si è raccolto nel cavo del Douglas perché è la regione più declive della cavità peritoneale.

Oggi siamo abituati a ritenere un'ascite ad eziologia cardiogena come classicamente un'ascite "trasudativa" per una condizione di ipertensione portale che si viene a instaurare per uno squilibrio delle forze di Frank-Starling. Ma ciò non è sempre vero. Due casistiche di 26 e 20 campioni di liquido ascitico di pazienti con ascite cardiogena hanno rivelato la presenza di un essudato con proteine totali > 2,5 g/dl nel 100% dei casi, associato a un SAAG \geq 1,1 g/dl [11,40]. Inoltre, nei campioni di ascite cardiogena, si sono riscontrati elevati valori di LDH e all'esame citologico tali campioni sono risultati ricchi di eritrociti [11]. La contemporanea presenza di una caratteristica essudativa dell'ascite e di un elevato gradiente siero-ascite di albumina,

Tabella IV
Cause di carcinosi peritoneale

indice di ipertensione portale, costituisce un pattern unico tra i vari tipi di ascite, ed è da considerarsi come patognomonico di una ascite cardiogena. Il decorso clinico della nostra paziente è stato caratterizzato da una soddisfacente risposta alla terapia diuretica e, a distanza di un anno, la donna è in buone condizioni cliniche, confermando ulteriormente la diagnosi. Ricordiamo pertanto che la contemporanea presenza di elevate proteine nel liquido ascitico e di un elevato gradiente siero-ascite di albumina deve oggi indirizzare la diagnosi verso un'etiologia cardiaca. Sottolineiamo infine che il marker neoplastico CA-125 non è efficace nella diagnosi di neoplasie per l'elevata frequenza di falsi positivi, mentre, in accordo con la letteratura, la sua applicazione clinica dovrebbe essere limitata al monitoraggio della terapia nel carcinoma ovarico [41-44].

Diagnosi finale

Ascite secondaria in paziente con scompenso cardiaco destro e grave insufficienza tricuspidale in pregressa insufficienza mitralica.

I miti da infrangere

- Non necessariamente l'ascite cardiogena deve essere trasudatizia
- Il ruolo del CA-125 nella diagnosi di neoplasie ginecologiche, gravato da un eccesso di falsi positivi
- Il ruolo della intradermoreazione secondo Mantoux e del test del Quanti-feron su linfociti da sangue periferico, che ha un ruolo nella diagnosi di TBC latente e non di TBC attiva

BIBLIOGRAFIA

1. Runyon BA, Reynolds TB. Approach to the patient with ascites. In: Yamada T, Alpers D, Owyang C, Powell D, Silverstein F (a cura di). Textbook of gastroenterology. New York: J.B. Lippincott, 1991; pp. 846-64
2. Goldberg BB, Goodman GA, Clearfield HR. Evaluation of ascites by ultrasound. *Radiology* 1970; 96: 15-22
3. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994; 330: 337-42
4. Lipsky MS, Sternbach MR. Evaluation and initial management of patients with ascites. *Am Fam Physician* 1996;54: 1327-33
5. McHutchison JG. Differential diagnosis of ascites. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 191-202
6. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990; 98: 127-33
7. Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med* 1983; 102: 260-73
8. Runyon BA. Paracentesis and ascitic fluid analysis. In: Yamada T, Alpers D, Owyang C, Powell D, Silverstein F (a cura di). Textbook of gastroenterology. New York: J.B. Lippincott, 1991; pp. 2455-65
9. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117: 215-20
10. Maathuis JB, Van Look PFA, Michie EA. Changes in volume, total protein and ovarian steroid concentrations of peritoneal fluid throughout the human menstrual cycle. *J Endocrinol* 1978; 76: 123-33
11. Runyon BA. Cardiac ascites: a characterization. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 410-2
12. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986; 91: 1343-6
13. Eltabbakh GH, Belinson JL, Kennedy AW, Gupta M, Webster K, Blumenson LE. Serum CA-125 measurements > 65 U/mL: clinical value. *J Reprod Med* 1997; 42: 617-24
14. Bast RC Jr, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA-125: the past and the future. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 179-87
15. Abad A, Cazorla E, Ruiz F, Aznar I, Asins E, Llixiona J. Meigs' syndrome with elevated CA125: case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82: 97-9

16. Niloff JM, Knapp RC, Schaetzl E, Reynolds C, Bast RC. CA-125 antigen levels in obstetric and gynecological patients. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 703-7
17. Moran-Mendoza A, Alvarado-Luna G, Calderillo-Ruiz G, Serrano-Olvera A, Lopez-Graniel CM, Gallardo-Rincon D. Elevated CA125 level associated with Meigs' syndrome: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 315-8
18. Kiu MC, Hsueh S, Ng SH, Chen JS. Elevated serum CA-125 in tuberculous peritonitis: report of a case. *J Formos Med Assoc* 1994; 93: 816-8
19. O'Riordan DK, Deery A, Dorman A, Epstein OE. Increased CA-125 in a patient with tuberculous peritonitis: case report and review of published works. *Gut* 1995; 36: 303-5
20. Mas MR, Comert B, Saglamkaya U, Yamanel L, Kuzhan O, Ateskan U, Kocabalkan F. CA-125; a new marker for diagnosis and follow-up of patients with tuberculous peritonitis. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 595-7
21. Kafali H, Artuc H, Demir N. Use of CA-125 fluctuation during the menstrual cycle as a tool in the clinical diagnosis of endometriosis; a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116: 85-8
22. Colacurci N, Fortunato N, De Franciscis P, Cardone A. Relevance of CA-125 in the evaluation of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1996; 23: 150-4
23. Meden H, Fattahi-Meibodi A. CA-125 in benign gynecological conditions. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 231-7
24. Ng WW, Tong KJ, Tam TN, Lee SD. Clinical values of CA 19-9, CA-125 and CEA in malignant obstructive jaundice. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1995; 55: 438-46
25. Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007; 44: 151-78
26. Lucey MR. Diseases of the peritoneum, mesentery, and omentum. In: Goldmann L, Claude Bennett J. Cecil textbook of medicine. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002
27. Fastaia J, Dumont AE. Pathogenesis of ascites in mice with peritoneal carcinomatosis. *J Natl Cancer Inst* 1976; 56: 547-50
28. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351: 2519-29
29. Meigs J, Cass J, Fibroma of the ovary with ascites and hydrothorax: a report of 7 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1937; 33: 249-67
30. Samanth K, Black III W. Benign ovarian stromal tumors associated with free peritoneal fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107: 538-45
31. Santangelo M, Battaglia M, Vescio G, Sammarco G, Gallelli G, Vetere A, Sommella L, Triggiani E. Meigs' syndrome: its clinical picture and treatment. *Ann Ital Chir* 2000; 71: 115-9
32. Vardareli E, Kebapci M, Saricam T, Pasaoglu O, Acikalin M. Tuberculous peritonitis of the wet ascitic type: clinical features and diagnostic value of image-guided peritoneal biopsy. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 199-204
33. Koc S, Beydilli G, Tulunay G, Ocalan R, Boran N, Ozgul N, Kose MF, Erdogan Z. Peritoneal tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer: a retrospective review of 22 cases. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 565-9
34. Piura B, Rabinovich A, Leron E, Yanai-Inbar I, Mazor M. Peritoneal tuberculosis mimicking ovarian carcinoma with ascites and elevated serum CA-125: case report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 120-2
35. Adsuar N, Blanchette H, Kilchevsky E. Tuberculosis peritonitis mimicking ovarian cancer in a 20-year-old woman. A case report. *J Reprod Med* 2004; 49: 52-4
36. Barutcu O, Erel HE, Saygili E, Yildirim T, Torun D. Abdominopelvic tuberculosis simulating disseminated ovarian carcinoma with elevated CA-125 level: report of two cases. *Abdom Imaging* 2002; 27: 465-70
37. Wang YC, Lu JJ, Chen CH, Peng YJ, Yu MH. Peritoneal tuberculosis mimicking ovarian cancer can be diagnosed by polymerase chain reaction: a case report. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 961-3
38. Schwake L, von Herbay A, Junghans T, Stremmel W, Mueller M. Peritoneal tuberculosis with negative polymerase chain reaction results: report of two cases. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 221-4
39. Bilgin T, Karabay A, Dolar E, Develioglu OH. Peritoneal tuberculosis with pelvic abdominal mass, ascites and elevated CA-125 mimicking advanced ovarian carcinoma: a series of 10 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 290-4
40. Christou L, Economou M, Economou G, Kolettis TM, Tsianos EV. Characteristics of ascitic fluid in cardiac ascites. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1102-5

41. Gadducci A, Cosio S, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E. Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 21-31
42. Bast RC Jr. Status of tumor markers in ovarian cancer screening. *J Clin Oncol* 2003; 21: 200s-205s
43. Rosenthal AN, Jacobs IJ. The role of CA-125 in screening for ovarian cancer. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 216-20
44. Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 1535-8