41 DERRAME PLEURAL SECUNDÁRIO A DOENÇAS DO COLÁGENO E VASCULITES

Lisete Ribeiro Teixeira
Professora Assistente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Elaine Zamora Domingues
Residente do 2º ano de Pneumologia da Disciplina de Pneumologia – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Richard W. Light
Professor de Medicina - Saint Thomas Hospital – Universidade de Vanderbilt – Nashville Tennessee USA

Discutiremos as principais doenças do tecido conectivo e vasculites, que podem cursar com derrame pleural em alguma fase da sua evolução.

ARTRITE REUMATÓIDE (AR)

A artrite reumatóide ocasionalmente é complicada por derrame pleural, que caracteristicamente é um exsudato com taxas de glicose inferior a 40 mg/dl.

Incidência

Pacientes com artrite reumatóide têm uma incidência aumentada de derrame pleural. Em uma revisão de 516 pacientes, Walker e Wright (1) encontraram 17 casos de derrame pleural (3,3%), sem outra causa óbvia para justificar o achado, tendo sido mais comum em homens (7,9%) do que em mulheres (1,6%).

Características patológicas

Macroscopicamente, a superfície visceral da pleura, em pacientes com pleurite reumatóide apresenta quadro inflamatório não específico em graus variáveis. Em contraste, na maioria dos casos, a pleura parietal tem um aspecto congelado ou arenoso. A superfície parietal parece discretamente inflamada e espessada, com pequenas vesículas ou grânulos de aproximadamente 0,5cm de diâmetro (2).

Histopatologicamente, o achado mais constante é a perda da cobertura mesotelial normal (2). Observa-se uma camada pseudo estratificada de células epitelióides, que focalmente formam células gigantes multinucleadas, diferentes das células de Langerhans e das células gigantes de corpo estranho (2). Os achados histológicos nas áreas nodulares são os mesmos encontrados nos nódulos reumatóides, ou seja, células em paliçada, necrose fibrinóide e células linfocíticas e plasmocitárias (3). Este achado é praticamente diagnóstico de artrite reumatóide, no entanto, nem sempre é visto nos tecidos obtidos através de biópsia (4).

Manifestações clínicas

O derrame pleural da AR, classicamente, ocorre em homens com mais de 35 anos, que apresentam nódulos reumatóides subcutâneos (1, 5). Tipicamente, o derrame aparece quando a artrite esta presente por vários anos. Em dois estudos, totalizando 29 pacientes (1, 5), o derrame pleural precedeu em 6 semanas o desenvolvimento da artrite em dois pacientes; ocorreu simultaneamente à artrite em 6 pacientes e derrame pleural foi constatado após o desenvolvimento da artrite nos restantes 21 pacientes. Neste último grupo, o tempo médio entre o desenvolvimento da artrite e o derrame pleural foi de 10 anos.

A freqüência de sintomas torácicos nos pacientes com derrame pleural reumatóide tem variado de um estudo para outro. Em uma série de 24 pacientes, 50% não apresentavam sintomas torácicos (6). Em

um outro estudo com 17 pacientes, 15 apresentavam dor torácica do tipo pleurítica (1), enquanto em uma terceira série, 4 de 12 pacientes apresentavam dor torácica do tipo pleurítica e destes, 3 apresentavam febre (5).

A maioria dos pacientes apresenta-se com radiografia de tórax com um derrame pleural de pequeno a moderado ocupando menos de 50% do hemitórax. O derrame é geralmente unilateral e sem predileção por qualquer um dos lados (4). Em aproximadamente 25% dos pacientes pode ser bilateral (1). O derrame pleural pode eventualmente alternar de um lado para outro podendo desaparecer e recidivar no mesmo lado. Aproximadamente em um terço destes pacientes pode-se observar também manifestações pulmonares da artrite reumatóide (1).

Diagnóstico

O diagnóstico do derrame pleural reumatóide não é difícil se o paciente é um homem de meia-idade com artrite reumatóide e nódulos subcutâneos.

Análise do líquido pleural

A análise do líquido pleural revela um líquido exsudativo, com um nível de glicose caracteristicamente baixo (<40mg/dl), um pH baixo (<7,20), um alto nível de desidrogenase lática (DHL) (>700 UI/ L ou > 2 vezes o limite superior sérico), baixos níveis de complemento e altos títulos de Fator Reumatóide (>1:320), que é pelo menos igual ao do valor sérico (5). Ocasionalmente, o valor de glicose não está reduzido na primeira vez que o paciente é visto, mas a análise seriada da glicose no líquido pleural revela redução progressiva de seus valores.

Nos pacientes com artrite, o principal diagnóstico diferencial é com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Pacientes com derrame pleural secundário a LES possuem valores de glicose e pH no líquido pleural mais altos (>60 mg/ dl e >7,35 respectivamente) e níveis mais baixos de DHL (<500 UI/ l ou < 2 vezes o limite superior do valor sérico) do que nos pacientes com pleurite reumatóide (5).

Podemos encontrar um predomínio de leucócitos polimorfonucleares ou mononucleares, dependendo da cronicidade do processo. O quadro citológico na maioria dos pacientes é muito sugestivo do diagnóstico (6). Pode ser caracterizado por 3 achados distintos: 1) macrófagos estreitos e alongados, multinucleados; 2) macrófagos gigantes arredondados e multinucleados; 3) material necrótico ao fundo (6). Naylor revisando o padrão citológico de 24 pacientes com derrame pleural reumatóide, observou que o líquido pleural dos pacientes apresentava pelo menos uma das características acima mencionadas (6). Vinte e três pacientes apresentavam material necrótico granular, 17 macrófagos gigantes multinucleados e 15 apresentavam macrófagos alongados (6). Estes mesmos achados não foram vistos em nenhum dos 10.000 casos de derrame pleural de causas diversas (6).

A dosagem de adenosina deaminase (ADA) pode apresentar níveis ligeiramente elevados, devendo-se fazer o diagnóstico diferencial com tuberculose, principalmente em casos cuja sintomatologia articular é pobre.

Infecção concomitante

Quando um paciente com artrite reumatóide apresenta derrame pleural, caracterizado por baixo nível de glicose (< 20 mg/ dl), baixo pH (< 7,20) e um alto nível de DHL, devemos afastar um processo infeccioso, que pode produzir um líquido com as mesmas características. Em casos aonde há suspeita de derrame pleural reumatóide, é importante obter-se culturas aeróbica e anaeróbica do líquido, que deve ser centrifugado e o sedimento submetido à realização de Gram, pois desta maneira torna-se mais sensível do que quando realizado com o líquido não centrifugado.

Valores de Glicose

A característica mais marcante do derrame pleural relacionado à artrite reumatóide é o baixo nível de glicose. Em um estudo com 76 pacientes, 48 (63%) tinham valores abaixo de 20 mg/ dl, sendo que 63 pacientes (83%) possuíam glicose no líquido pleural abaixo de 50 mg/ dl (4). A explicação para o baixo nível de glicose neste tipo de derrame pleural ainda não é totalmente conhecida

O espessamento da pleura na pleurite reumatóide provavelmente limita o movimento da glicose no espaço pleural, e porque o consumo da glicose pela super-

fície pleural é alto, um equilíbrio é formado, no qual o nível de glicose no líquido pleural é muito menor do que o sérico.

Níveis de colesterol

Uma outra característica interessante no derrame pleural reumatóide é a tendência de conter cristais de colesterol ou altos níveis de colesterol. O significado de altos valores de colesterol ou de cristais de colesterol no líquido pleural é desconhecido.

Naylor (6) descreveu que 5 de 24 pacientes (21%) com derrame pleural, apresentavam cristais de colesterol. Porém, alguns derrames pleurais reumatóides apresentam altos níveis de colesterol sem cristais de colesterol (4).

Biópsia

A biópsia por agulha tem pouca importância no diagnóstico do derrame pleural na AR. Apesar de, ocasionalmente, poder revelar um nódulo reumatóide, a biópsia por agulha geralmente revela inflamação crônica ou fibrose. Entretanto, em casos atípicos, como aqueles que não possuem artrite ou que tenham líquido pleural com nível de glicose normal, toracoscopia ou biópsia pleural por agulha deve ser realizada para se afastar neoplasia ou tuberculose.

Prognóstico e Tratamento

A história natural da pleurite reumatóide é variável. Walker e Wright (1) avaliaram 17 pacientes com derrame pleural por AR e encontraram resolução espontânea do derrame em 13 pacientes (76%) num período de 3 meses, com recorrência do derrame em um destes pacientes após este período. A eficácia do tratamento no derrame pleural não é totalmente conhecida. Alguns pacientes parecem ter uma resposta à administração sistêmica de corticoesteróides (1), enquanto em outros nenhum benefício foi observado (7, 8). Em um estudo, o uso de metrotexate mostrou estar associado à melhora do quadro articular, mas também ao desenvolvimento de derrame pleural (9). O principal objetivo do tratamento é evitar, ou pelo menos, reduzir a fibrose pleural progressiva, que pode levar à necessidade de decorticação em uma pequena percentagem de pacientes (1, 3). Não existe nenhum estudo controlado avaliando o uso de corticoesteróides e anti- inflamatórios não-hormonais (AINH) no tratamento de derrame pleural reumatóide. É recomendado que os pacientes sejam tratados com AINH, por 8 a 12 semanas inicialmente. Havendo persistência do quadro pleural e articular, terapia apropriada deve ser estabelecida diretamente para a artrite reumatóide. Se o problema é apenas o derrame pleural, o paciente pode ser submetido à toracocentese e possivelmente à injeção intrapleural de corticoesteróide. Existem dois trabalhos a respeito do uso de corticoesteróide intrapleural; no primeiro (8), 2 pacientes receberam injeção de corticoesteróide na cavidade pleural, sem resposta efetiva; o segundo (10) mostrou o caso de um paciente que parece ter respondido à uma injeção de 120 mg de metilprednisolona. Decorticação deve ser considerada nos pacientes com espessamento pleural que apresentam sintomas consideráveis de dispnéia . A tomografia computadorizada de tórax é útil para se delimitar a extensão do espessamento pleural. A decorticação é um procedimento difícil de ser realizado nos pacientes com derrame pleural reumatóide, pois não é fácil encontrar um plano de clivagem entre o pulmão e a pleura visceral espessada. Apesar disto, a decorticação pode melhorar substancialmente a qualidade de vida de alguns pacientes com densa fibrose pleural secundária à pleurite reumatóide.

Como mencionado anteriormente, pacientes com derrame pleural secundário a AR têm uma alta incidência de derrame parapneumônico complicado. A forma de abordagem e tratamento nestes pacientes são os mesmos que em qualquer paciente com derrame pleural parapneumônico complicado.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

Tanto a forma sistêmica, como aquela induzida por drogas pode levar a acometimento pleural.

Incidência

A pleura é envolvida mais freqüentemente no LES do que em qualquer outra colagenose. Winslow et al. (11) revisaram as radiografias de tórax de 57 pacientes com LES grave e encontraram derrame pleural sem

outra causa aparente em 21 (37%). Uma incidência comparável também foi descrita para lúpus- induzido por drogas (12).

Achados patológicos

Surpreendentemente, pouco tem sido descrito a respeito das alterações da pleura no LES. A biópsia pleural geralmente revela inflamação crônica, embora em raras situações, corpúsculos de hematoxilina possam ser observados na pleura (13).

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com derrame pleural secundário a LES é do sexo feminino (5, 11) e qualquer faixa etária pode ser acometida. Dor torácica pleurítica é o sintoma mais freqüente no acometimento pleural. Todos os 9 pacientes estudados por Halla et al. (5) tinham dor pleurítica, assim como 12 de 14 pacientes num estudo mais recente (14). Nestes estudos, 57% dos pacientes apresentavam febre (5, 14). A maioria dos pacientes também apresenta história de artrite ou artralgia precedendo o quadro pleural. A pleurite freqüentemente domina o quadro clínico (14) e pode preceder qualquer outro sintoma (11).

Os derrames pleurais secundários a LES são geralmente pequenos, mas ocasionalmente podem acometer um hemitórax inteiro. O derrame é bilateral em aproximadamente 50% dos casos. O derrame pleural pode ser o único achado à radiografia de tórax, podendo ser encontrado um infiltrado alveolar não específico, geralmente nas bases ou mesmo atelectasia (14).

É importante lembrar que a síndrome lúpus-like pode se desenvolver após o uso algumas drogas. As mais comumente associadas a síndrome lúpus like são hidralazina, procainamida, isoniazida, fentoína (12). Elas podem causar LES e levar a produção de anticorpos anti-nucleares (ANA) em uma alta percentagem de pacientes. Carbamazepina, griseofulvina, metildopa, penicilina, propiltioracil, contraceptivos orais, entre outros, ocasionalmente levam à síndrome lúpus-like e não estão associadas a aumento de ANA (12). A incidência de dor torácica pleurítica é comparável em pacientes com lúpus induzido por drogas e no LES espontâneo. A principal diferença clínica entre o lúpus induzido por droga e no LES idiopático é a menor incidência de envolvimento renal no lúpus induzido por drogas. Os sintomas associados com o lúpus induzido por droga diminuem rapidamente após a suspensão da droga.

Na evolução, pacientes com LES podem apresentar derrame pleural que não seja causado pela doença do colágeno. Pacientes com LES e síndrome nefrótica podem apresentar derrame pleural pela hipoproteinemia. Além disto, estes pacientes podem evoluir com uremia, derrame pericárdico, pneumonia, embolia pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva e outras patologias que podem cursar com derrame pleural.

Diagnóstico

A possibilidade de LES deve ser considerada em qualquer paciente que tenha um derrame pleural exsudativo de etiologia desconhecida.

Análise do líquido pleural

O líquido pleural geralmente é amarelo ou serosanguinolento, com análise bioquímica caracterizando um exsudato. O diferencial de leucócitos pode revelar um predomínio de células polimorfonucleares ou mononucleares (14). Halla et al. (5) descreveram que o nível de glicose, de pH e de DHL são úteis para diferenciar o derrame pleural ocasionado pelo LES do causado pela artrite reumatóide. Os autores verificaram que a glicose no líquido pleural no lúpico é maior que 80 mg/ dl, o DHL encontra-se abaixo de 500 UI/ l e o pH acima de 7,20. Já nos pacientes com pleurite reumatóide, a glicose pleural é menor que 25 mg/ dl, o DHL é maior que 700UI/l e o pH é menor que 7,20. Estas análises bioquímicas nem sempre distinguem LES de AR, porque existem casos de pleurite lúpica com glicose baixa, altos níveis de DHL e baixo pH (14).

Embora no passado acreditava-se que a dosagem de ANA no líquido pleural era o teste mais útil para estabelecer o diagnóstico de pleurite lúpica, hoje sua importância para o diagnóstico diminuiu. Em um recente estudo avaliou-se os títulos de ANA no líquido pleural de 126 pacientes, sendo 7 deles portadores de LES (15). Apesar de todos os líquidos pleurais dos pacientes com LES apresentarem títulos maiores que 1:320, os títulos de ANA e o seu padrão no

líquido mimetizaram os títulos e padrão séricos (15). Além disto, os títulos de ANA foram maiores que 1:160 em outros 13 pacientes, sendo 11 deles portadores de derrame pleural neoplásico, um com tuberculose e um com empiema amebiano (15).

A demonstração de células LE no líquido pleural é muito sugestiva de pleurite lúpica (16). Wang et al. observaram que as células LE estavam presentes em 8 de 11 pacientes com pleurite lúpica. No entanto, como as células LE no líquido pleural geralmente se correlacionam com os valores séricos, a dosagem de células LE no líquido pleural parece não trazer nenhuma informação adicional e ainda deve-se ter em mente os casos de células LE falso-positivas (16). Portanto, a dosagem de ANA e células LE no líquido pleural auxilia muito pouco em relação às informações obtidas pelos testes séricos.

Biópsia

A biópsia de pleura é útil para o estabelecimento do diagnóstico se a imunofluorescência for combinada à microscopia óptica do material. Chandrasekhar et al. (17) realizaram análise por imunofluorescência na pleura de 36 pacientes com derrame pleural exsudativo. Estes autores encontraram achados característicos à imunofluorescência nos 3 pacientes com lúpus induzido por drogas; os achados caracterizavam–se por coloração difusa e salpicada do núcleo das células, assim como anticorpos anti - IgG, anti - IgM e anti- C3.

Tratamento

Em contraste à pleurite reumatóide, a pleurite com LES definitivamente responde à administração de corticoesteróides. O tratamento deve ser iniciado com 80 mg de prednisona ao dia, com redução gradual após o controle dos sintomas. Se o derrame pleural estiver associado a lúpus induzido por droga, o tratamento inicial deve ser a retirada da droga. Em alguns casos o derrame pleural é grande e não responde ao tratamento com corticoesteróides. Nestas situações, a alternativa terapêutica pode ser similar à utilizada nos derrames neoplásicos, como a pleurodese química (18) ou a implantação de um shunt pleuro-peritoneal.

DOENÇA MISTA DO TECIDO CONECTIVO

O termo doença mista do tecido conectivo (DMTC) foi criado para se distinguir os pacientes que apresentavam achados clínicos de LES, esclerodermia e polimiosite-dermatomiosite. Um pré-requisito para se estabelecer o diagnóstico de DMTC é a presença de altos títulos de auto-anticorpos contra ribonucleoproteina (Anti-RNP) (19).

A maioria dos pacientes são mulheres e a média de idade ao diagnóstico é 37 anos. Achados clínicos comuns a DMTC inclui fenômeno de Raynaud, poliartrite, esclerodactilia e miosite inflamatória (19). O derrame pleural geralmente é pequeno e resolve-se espontaneamente. Em casos raros, o derrame pleural pode ser a manifestação inicial da DMTC. O líquido pleural é um exsudato com níveis normais de glicose e complemento.

LINFOADENOPATIA ANGIOIMUNOBLÁSTICA

Esta doença é caracterizada pelo início agudo de sintomas constitucionais, linfadenomegalia generalizada, anemia, hepato - esplenomegalia e hipergamaglobulinemia policlonal (7). Afeta primariamente pessoas mais velhas, com a média de idade maior que 60 anos, sem predileção pelo sexo. Patologicamente, caracteriza-se por extensa infiltração dos linfonodos com linfócitos atípicos, proliferação de pequenos vasos e deposição de material amorfo acidofílico (7). É conhecida por ser uma hiperproliferação não neoplásica de linfócitos B, possivelmente relacionada a perda de linfócitos T supressores (20). Pacientes com esta doença tem 5 a 20% mais risco de desenvolver um linfoma agressivo.

Aproximadamente 12% dos pacientes com linfoadenomegalia imunoblástica apresentam derrame pleural (20). O líquido costuma ser um exsudato com predomínio de células mononucleares, mas sem nenhum achado característico. O diagnóstico, geralmente, é feito através da biópsia do linfonodo. Em geral, o prognóstico é ruim, com mortalidade maior que 65% em 2 anos. Tanto a terapêutica com corticoesteróides, como com drogas citotóxicas mostraram resultados pouco significativos (7, 20).

SÍNDROME DE SJÖGREN

Doença crônica caracterizada por ressecamento da boca, olhos e outras membranas mucosas (7). Está freqüentemente associada a outras doenças vasculares do colágeno, mais notadamente artrite reumatóide, e ocasionalmente ao LES, dermatomiosite e esclerodermia. Patologicamente ocorre infiltração linfocítica das glândulas lacrimal e salivar. Em alguns casos pode estar associada à derrame pleural.

Revendo as manifestações pulmonares relacionadas à síndrome de Sjögren, Strilan et al, (21) encontraram que 31 de 349 pacientes (9%) com envolvimento pulmonar. Destes, cinco (1%) apresentavam derrame pleural. O líquido pleural é exsudativo, linfocitário, com valores normais de glicose e pH e baixos níveis de adenosina deaminase (ADA) (22, 23).

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

Esta síndrome é caracterizada por hipereosinofilia e vasculite sistêmica , que ocorre em pacientes com história de asma ou rinite alérgica. O Colégio Americano de Reumatologia tem proposto 6 critérios diagnósticos na Síndrome de Churg-Strauss, sendo necessários pelo menos 4 deles para se estabelecer o diagnóstico, com uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 99,7%. Os seis critérios propostos são: asma, eosinofilia > que 10%, sinusite paranasal, infiltrado pulmonar, prova histológica de vasculite e mononeurite multiplexica (24). Tipicamente, esta doença começa com rinite alérgica, com posterior desenvolvimento de asma e eosinofilia periférica. O quadro histológico clássico é constituído de vasculite necrotizante, infiltração tecidual por eosinófilos e granulomas extra-vasculares, mas estes três componentes são encontrados na minoria dos casos. Nos últimos anos, têm-se documentado uma associação entre o uso de antagonistas de leucotrienos e o desenvolvimento de síndrome de Churg-Strauss (25). O envolvimento pleural pode acontecer ocasionalmente na síndrome de Churg-Strauss. Em uma revisão recente com 96 pacientes, o derrame pleural mostrou-se raro (24). Os achados do líquido pleural parecem ser únicos. Erzurum et al. (26) descreveram o caso de um paciente com derrame pleural bilateral, cuja análise do líquido revelou DHL de 2.856 UI/l, pH de 7,08, glicose menor que 10 mg/ dl e 10.400 leucócitos, com 95% de eosinófilos. A única outra doença que poderia cursar com achados semelhantes seria a Paragonimíase.

Pacientes com Síndrome de Churg-Strauss respondem bem ao tratamento com esteróides, embora alguns pacientes se beneficiem da associação destes com agentes imunossupressores.

GRANULOMATOSE DE WEGENER

Esta doença, caracterizada por vasculite granulomatosa necrotizante de pequenos vasos, tipicamente envolve o trato respiratório superior e inferior e pode produzir também glomerulonefrite (7). Radiologicamente, o padrão mais comum no pulmão são nódulos solitários ou múltiplos, podendo ser mal definidos ou bem circunscritos, alguns com cavitações. Um pequeno derrame pleural associado é freqüentemente visto (27). Em um estudo com de 18 pacientes, somente 22% apresentaram derrame (27).

As características bioquímicas do líquido pleural na Granulomatose de Wegener ainda não foi estabelecida, mas acredita-se que seja um exsudato. Uma vez que esta doença atualmente tem tratamento (7), é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentam infiltrado pulmonar e derrame pleural. A medida sérica do anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) é útil para se estabelecer o diagnóstico desta vasculite.

SÍNDROME MIALGIA-EOSINOFILIA

No fim da década de 80, uma epidemia de síndrome mialgia-eosinofilia foi descrita associada à ingestão de l-triptofano contaminado. As manifestações clínicas desta síndrome incluíam mialgia, artralgia, rash cutâneo, edema, fadiga, neuropatia e uma eosinofilia periférica importante (28). Uma síndrome semelhante foi descrita sem associação com l-triptofano contaminado (29). Mais da metade dos pacientes com esta síndrome apresentavam queixas respiratórias, sendo dispnéia a mais freqüente.

Derrame pleural pode acontecer associado a esta síndrome. O derrame pleural geralmente é bilateral e um exsudato estéril eosinofílico (29). Embora alguns pacientes tenham melhorado com a retirada do l-tripto-

fano ou após tratamento com corticoesteróides, a resposta muitas vezes é incompleta, podendo a doença evoluir de forma crônica e progressiva.

MISCELÂNEA

Ocasionalmente, pacientes com doenças vasculares do colágeno, como esclerodermia (30), arterite temporal (31), espondilite anquilosante, poliarterite nodosa, síndrome de Behçet (32) ou dermatomiosite podem apresentar derrame pleural, mas parece que em alguns pacientes o acúmulo de líquido pleural resulta muito mais devido a complicações da doença, como por exemplo, insuficiência cardíaca, pneumonia, embolia pulmonar, do que da patologia primária.

Referência Bibliográfica

1.Walker WC, Wright V. Rheumatoid pleuritis. Ann Rheum Dis 1967; 26: 467-474.

2.Faurschou P, Francis D, Faarup T. Thoracoscopic, histological, and clinical findings in nine case of rheumatoid pleural effusion. Thorax 1985; 40: 371-375.

3.Feagler JR, Sorensen GD, Rosenfeld MG, et al. Rheumatoid pleural effusion. Arch Pathol 1971; 92:257-266.

4.Lillington GA, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleurisy with effusion. Arch Intern Med 1971; 128:764-768.

5.Halla JT, Schronhenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. Ann Intern Med 1980; 92:748-752.

6.Naylor B. The pathognomonic cytologic picture of rheumatoid pleuritis. Acta Cytol 1990; 34:465-473.

7.Hunninghake GW, Fauci AS. pulmonary involviment in the collagen vascular diseases. Am Rev Respir Dis1979; 119:471-503.

8.Russell ML, Gladman DD, Mintz S. Rheumatoid pleural effusion: lack of response to intrapleural corticosteroid. J Rheumatol 1986; 13:412-415.

9.Abu-Shakra M, Nicol P, Urowitz MB. Accelerated nodulosis, pleural effusion, and pericardial tamponade during metrotrexate therapy. J Rheumatol 1994;21:934-937.

10.Champman PT, O'Donnell JL, Moller PW. Rheumatoid pleural effusion: response to intrapleural corticosteroid. Rheumatology 1992; 19:478-480.

11.Winslow WA, Ploss LN, Loitman B. Pleuritis in systemic lupus erythematosus: its importance as an early manifestation in diagnosis. Ann Intern Med 1958;49:70-88.

12.HarpeyJ-P. Lupus-like syndroms induced by drugs. Ann Allergy 1974:33:256-261.

13.Gueft B, Laufer A. Further cytochemical studies in systemic lupus erythematosus. Arch Pathol 1954; 57:201-226.

14.Good JT Jr, King TE, Antony VB, et al. Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. Chest 1983; 84:714-718.

15.Wang DY, Yang PC, Yu WL, et al. Serial antinuclear antibodies titre in pleural and pericardial fluid. Eur Respir J 2000;15:1106-1110.

16.Wang DY, Yang PC, Yu WL, et al. Comparison of different diagnostic methods for lupus pleuritis and pericarditis: a prospective three-year study. J Formos Med Assoc 2000; 99:475-380.

17.Chandrasekhar AJ, Robinson J, Barr L. Antibody deposition in the pleura: a finding in drug-induced lupus. J Allergy Clin Immunol 1978;61:399-402.

18.McKnight KM, Adair NE, Agudelo CA. Successful use of tetracycline pleurodesis to treat massive pleural effusion secondary to systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1991; 34:1483-1484.

19.Prakash UB. Respiratory complications in mixed connective tissue disease. Clin Chest Med 1998;19:733-746.

20.Shaw RA, Schonfeld SA, Whitcomb ME. A perplexing case of hilar adenopathy. Chest 1981; 80:736-740.

21.Strimlan CV, Rosenow EC, Divertie MG, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. Chest 1976; 70:354-361.

22.Block KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, et al. Sjögren's syndrome. Medicine 1965; 44:187-231.

23.Ogihara T, Nakatani A, Ito H, et al. Sjögren's syndrome with pleural effusion. Intern Med 1995; 34:811-814.

24.Guillevin L, Cohen P, gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore) 1999; 78:26-37.

25.Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawl in patients with asthma receiving zafirlukast. JAMA 1998; 279:455-457.

26.Erzurum SE, Underwood GA, Hamilos DL, et al. Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome. Chest 1989; 95:1357-1359.

27.Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. Medicine 1973; 52:535-561.

28.Martin RW, Duffy J, Engel AG, et al. The clinical spectrum of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with l-tryptophan ingestion. Ann Intern Med 1990; 113:124-134.

29.Killen JW, Swift GL, White RJ. Eosinophilic fasciitis with pulmonary and pleural involvement. Postgrad Med J 2000; 76:36-37.

30.Thompson AE, Pope JE. A study of the the frequency of pericardial and pleural effusion in escleroderma. Br J Rheumatol 1998; 37:1320-1323.

31.Garcia-Alfranca F, Solans R, Simeon C, et al. Pleural effusion as a form of presentation of temporal arteritis. Br J Rheumatol 1998; 37:802-803.

32.Tumaci A, Berkmen YM, Gokmen E. Thoracic involvement in Behçet's disease: pathologic, clinical and imaging features. AJR Am J Roentgenol 1995; 164:51-56.