



Revisión

Enfermedades sistémicas y pleura

Lucía Ferreiro, José Manuel Álvarez-Dobaño y Luis Valdés*

Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de enero de 2011
 Aceptado el 26 de febrero de 2011
 On-line el 17 de abril de 2011

Palabras clave:

Enfermedades sistémicas
 Enfermedades del tejido conectivo
 Vasculitis
 Enfermedad pleural

Keywords:

Systemic diseases
 Connective tissue diseases
 Vasculitis
 Pleural disease

RESUMEN

La afectación pleural en las enfermedades sistémicas suele ser un reflejo de las lesiones que se producen a otros niveles. A pesar de la baja incidencia de derrame pleural causado por enfermedades sistémicas (alrededor del 1%), las conectivopatías más frecuentes como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico pueden presentarlo. De la misma forma, vasculitis como la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss, enfermedades menos prevalentes como la enfermedad de Still de inicio en el adulto, o la enfermedad adyuvante humana, también pueden tener la pleura afectada. Aunque su incidencia es baja, es importante tenerlas en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico diferencial del derrame pleural. En este artículo se revisan las enfermedades sistémicas que cursan con afectación pleural, así como las características del derrame y la evolución del mismo.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Systemic Diseases and the Pleura

ABSTRACT

Pleural involvement in systemic diseases is usually a sign of lesions occurring at other levels. Despite the low incidence (around 1%) of pleural effusions caused by systemic diseases, more often connective tissue diseases, such as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus, may present with this. Similarly, vasculitis, such as Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or less prevalent diseases, such as adult onset Still's disease, or human adjuvant disease, can also have pleural involvement. Although their incidence is low, it is important to take them into account when making a differential diagnosis of a pleural effusion. In this article, the systemic diseases that include pleural involvement are reviewed, as well as the characteristics of the effusions and their outcome.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La patología pleural es, a menudo, un reflejo de la enfermedad pulmonar subyacente. En procesos inflamatorios subpleurales localizados, como la neumonía o el infarto pulmonar, o en enfermedades con un daño difuso, como el síndrome del distrés respiratorio agudo, el derrame pleural suele estar presente debido a que el líquido extravascular se mueve por un gradiente de presiones desde el intersticio pulmonar al espacio pleural a través del mesotelio¹. Por lo tanto, una lesión inflamatoria del tejido pleural o subpleural puede producir un derrame pleural, sea de la naturaleza que sea. Así, en las enfermedades sistémicas, el derrame pleural se produce, presumiblemente, por el aumento de la permeabilidad capilar resultante de la inflamación existente, ya sea del tejido subpleural

o por afectación directa de la pleura. La severidad y la persistencia de la lesión determinarán si la evolución es hacia la resolución o hacia la fibrosis pleural.

El rasgo más importante de la afectación pleural en las enfermedades sistémicas, sobre todo en las enfermedades del tejido conectivo (ETC), es el incremento de la permeabilidad capilar. Esta lesión puede producirse por una infiltración directa de la pleura o por un mecanismo inmune. Se ha demostrado que en enfermedades como la artritis reumatoide (AR) o el lupus eritematoso sistémico (LES) existen inmunocomplejos circulantes, tanto en sangre como en líquido pleural (LP), que pueden localizarse en el tejido subpleural o en los capilares pleurales y activar el sistema del complemento; esto iniciaría un daño endotelial que permitiría que un líquido rico en proteínas se acumulara en el intersticio pulmonar o en el espacio pleural². Adicionalmente, se producen reacciones complejas lideradas por la liberación de distintas enzimas proteolíticas, desde los neutrófilos y citocinas, desde los macrófagos, que no solamente afectarían a la permeabilidad capilar sino que tam-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.valdes.cuadrado@sergas.es (L. Valdés).

bién podrían modular la migración de los fibroblastos jugando un papel relevante en la extensión de la lesión pleural³.

La incidencia de derrames pleurales debidos a enfermedades sistémicas no es elevada cuando se revisan grandes series. En dos amplias revisiones que se han llevado a cabo en nuestro país, la incidencia fue aproximadamente del 1%^{4,5}.

El objetivo de esta revisión es describir la patogenia, los hallazgos clínicos y las características del LP de la enfermedad pleural que se asocia con las enfermedades sistémicas.

Artritis reumatoide

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta, generalmente, a las pequeñas articulaciones de pies y manos, pero que puede extenderse a cualquier articulación sinovial⁶. Sus criterios diagnósticos están definidos desde 1987, si bien pueden cambiar a medida que mejora el conocimiento de los factores de riesgo y se desarrollan nuevos marcadores moleculares⁷. La AR resulta probablemente de una compleja interacción entre susceptibilidad genética y exposición medioambiental que provoca una respuesta inmune anormal.

En una extensa revisión, Cohen y Sahn consideran que la afectación pleural (pleuritis, derrame, engrosamiento y neumotórax) es la manifestación intratorácica más frecuente de la AR, sucediendo en aproximadamente el 5% de los pacientes⁸. Sin embargo, en la radiografía de tórax, la afectación pleural es mucho más elevada. Juric et al demuestran que en el 24% de las radiografías de los varones y en el 16% de las mujeres con AR, existen secuelas de enfermedad pleural (engrosamiento y/o derrame pleural)⁹. Varias series han demostrado que la mayoría de los pacientes con AR y derrame pleural corresponden a un subtipo compuesto fundamentalmente por varones (80% de edad media, con altos títulos de factor reumatoide (FR), nódulos reumatoideos (80%) y alta prevalencia de HLA-B8 y Dw3⁹⁻¹³.

La mayoría de los pacientes con un derrame pleural reumatoideo (DPR) tienen una pequeña cantidad de líquido y suelen estar asintomáticos¹⁴. Los derrames suelen ser unilaterales (en más del 70%), más frecuentemente en el lado izquierdo, pero también se han descrito bilaterales e incluso migratorios (de un lado a otro)¹⁵. Sin embargo, en ocasiones, el derrame pleural aumenta y puede producir dolor torácico (30-50% de los casos), generalmente de características pleuríticas, fiebre (en un tercio de los pacientes lo que obligaría a descartar una infección sobreañadida)² y disnea proporcional a la cantidad de LP. Si ésta no se corresponde con la cantidad de líquido existente o aparece tos, lo más probable es que exista una enfermedad pulmonar subyacente¹⁶.

El DPR suele aparecer años después del diagnóstico de AR y en un 25% de los casos precede u ocurre simultáneamente con el inicio de la enfermedad articular¹². El DPR puede ser transitorio, recurrente o crónico¹⁷, pudiendo persistir, en este caso, durante años¹².

El LP puede ser de aspecto seroso, turbio, amarillo-verdoso, lechoso o en ocasiones, hemorrágico¹⁷ (tabla 1). Generalmente es un exudado con una elevada concentración de proteínas y el predominio de células nucleadas dependerá del tiempo transcurrido entre el inicio del proceso inflamatorio agudo y el momento en que se realice la toracocentesis: el predominio será de polimorfonucleares cuando este tiempo sea corto y de mononucleares en derrames de más tiempo de evolución. Las características bioquímicas típicas de un DPR crónico (80% de los casos) suelen ser de un pH < 7,20, bajo nivel de glucosa (en el 80% de los casos por debajo de 50 mg/dL), con un cociente LP/suero < 0,5, niveles elevados de lactato dehidrogenasa (LDH) (> 1.000 U/L), título de FR mayor de 1/320 (generalmente mayor en LP que en sangre), complemento hemolítico total y componentes del complemento bajos, con aumento de los inmunocomplejos en el LP¹⁸. Por el contrario, en los DPR agu-

dos (15-20% de los casos) los niveles de pH y glucosa suelen ser normales.

Las causas por las que los niveles de glucosa en los DPR son bajos son debidas al bloqueo de la entrada de glucosa al espacio pleural a través de una pleura engrosada¹⁹, o bien al mayor consumo de glucosa por una pleura inflamada ya que se ha observado que fluctuaciones en los niveles séricos de glucosa no influyen en el contenido de glucosa en los DPR. Los bajos niveles de pH reflejan inflamación activa en la cavidad pleural con un alto metabolismo de la glucosa y acumulación de lactato y dióxido de carbono.

Parece que el motivo por el que se produce un derrame pleural en la AR es la propia lesión inmunológica ya que se ha demostrado que tanto el tejido pleural como las células mononucleares del LP de los pacientes con un DPR sintetizan FR, pero no los monocitos sanguíneos²⁰.

El hallazgo de un empiema no es raro en un DPR. En la serie de Dieppe, el 16% de los empiemas se asociaban a AR²¹. Pueden observarse dos tipos de empiemas: uno de ellos es un líquido estéril, de aspecto similar a los empiemas, que es el resultado de la exudación masiva de leucocitos y "detritus" fibrinoides al espacio pleural, y otro, infectado, consecuencia de la necrosis de los nódulos reumatoideos que, a través de una fístula broncopleural, provoca un pionesumotórax²². En estos casos, el pH del LP puede ser aún más bajo de lo habitual y estar alrededor de 7,00²³.

En ocasiones los DPR tienen una coloración lechosa (quilosos). Los DPR quilosos (pseudokuilótórax) son debidos a su alto contenido lipídico. Se cree que la lisis de hematíes y neutrófilos en el espacio pleural libera colesterol y complejos lecitina-globulina que quedan atrapados en la cavidad pleural como consecuencia del engrosamiento fibrótico pleural que bloquea el drenaje del líquido que debería salir a través de los linfáticos parietales¹⁹. Sin embargo, esta teoría se ha puesto recientemente en entredicho al publicarse una serie de 6 casos con pseudokuilótórax secundarios a AR con un mínimo engrosamiento pleural²⁴. Las causas más frecuentes de pseudokuilótórax son los derrames pleurales tuberculosos de larga evolución y los DPR²⁵ (si bien solamente hay descritos 21 derrames de estos últimos²⁴) y, en ambos casos los valores de colesterol pueden ser superiores a 1.000 mg/dL.

Se han descrito quilótórax asociados a AR. En estos casos el exudado pleural lechoso presenta altos niveles de triglicéridos (> 110 mg/dL) y son debidos a obstrucción linfática por amiloidosis secundaria que en ocasiones aparece en la AR^{26,27}.

Los derrames pleurales sanguinolentos son poco frecuentes en la AR¹⁶ y son secundarios a infartos del pulmón subyacente por la vasculitis existente²⁸.

Si el título de FR en un exudado pleural es igual o más elevado que en sangre, es altamente sugestivo de DPR². En estos derrames también se han observado células AR o "ragocitos" (leucocitos con inclusiones intracelulares fagocíticas con capacidad para liberar FR)¹² pero no se aconseja hacer su determinación, de rutina, debido a su baja especificidad. Igualmente, en los DPR se pueden encontrar altos niveles de SC5b-9 (producto de una vía patológica de activación del sistema del complemento), bajos niveles de C3 y C4 (lo que supone una activación autoinmune de los procesos inflamatorios en los DPR)²⁹, altas concentraciones de ferritina³⁰, beta-2-microglobulina y enzima convertidora de la angiotensina³¹, enolasa neuroespecífica³², hialuronan³³, hidroxiprolina³⁴ y adenosina desaminasa³⁵. Sin embargo, ninguna de estas determinaciones es diagnóstica de DPR³⁶.

Aunque el recuento de células sanguíneas en los DPR no tiene valor específico, la citología del líquido pleural puede ser de gran utilidad para sustentar su diagnóstico. La citología característica responde a la triada de macrófagos multinucleados gigantes, macrófagos alargados y un material necrótico de fondo, en ausencia de células mesoteliales. Sin embargo, su especificidad no ha sido evaluada en grandes series de LP no seleccionados³⁷.

Tabla 1
Características del derrame pleural en la artritis reumatoide

Tipo de derrame	Características LP	Patogenia
Seroso	Exudado Predomino: PMN/mononucleares 80% casos: DPR crónico ↓ pH (< 7,20) ↓ glucosa (< 50 mg/dL) (LP/S < 0,5) ↑ LDH (> 1.000 U/L) ↑ FR (> 1:320) ↓ Complemento Inmunocomplejos 20% casos: DPR agudo pH y glucosa normales	Lesión inmunológica local
Empiema	Líquido estéril Coloración amarillo-verdosa ↓ pH ↓ glucosa ↑ LDH Infectado Cultivo/tinción de Gram + ↓↓ pH (< 7,00) ↓↓ glucosa ↑↑ LDH	Necrosis de los nódulos con exudación masiva de leucocitos Fístula broncopleuraleal
Pseudoquilotórax	Líquido lechoso ↑ colesterol Ocasionalmente cristales de colesterol	A partir de granulomas y células envejecidas
Quilotórax	Líquido lechoso ↑ triglicéridos	Obstrucción linfática por amiloidosis
Sanguinolento	Líquido serosanguinolento	Vasculitis de la pleura o infarto pulmonar

DPR: derrame pleural reumatoide; FR: factor reumatoide; LDH: lactato deshidrogenasa; LP: líquido pleural; PMN: polimorfonucleares; S: suero.

Generalmente la biopsia de la pleura parietal no suele ser diagnóstica. El hallazgo característico suele ser el recambio de las células mesoteliales normales por células epitelioideas con células gigantes multinucleadas¹² sin que, habitualmente, se observen granulomas reumatoideos³⁸. La biopsia pleural no suele hacerse de forma rutinaria y se indica en casos atípicos de DPR: ausencia de artritis, derrame pleural quiloso o sospecha de tuberculosis o malignidad³⁹.

La toracoscopia puede ser útil para la evaluación de pacientes con sospecha de un DPR. En la superficie de la pleura visceral se observa una inflamación inespecífica y la de la pleura parietal tiene un aspecto granular, ligeramente inflamada y engrosada con numerosos gránulos pequeños que miden alrededor de 0,5 mm de diámetro¹².

La evolución de los DPR es variable. En la mayoría de los casos son derrames pequeños y asintomáticos y no requieren ningún tipo de intervención a no ser que se sospeche algún diagnóstico alternativo. Sin embargo, no es frecuente que se resuelvan antes de 3-4 semanas y lo habitual es que lo hagan después de varios meses. El 50% de los casos pueden tener un curso prolongado lo que puede llevar a un engrosamiento de la pleura, pulmón atrapado e infección⁴⁰. En casos de grandes derrames sintomáticos el tratamiento puede consistir en toracocentesis terapéuticas, instilación de corticoesteroides intrapleurales o fibrinolíticos y aumento de la inmunosupresión sistémica, incluyendo los corticoesteroides orales^{10,12,36,41}, sin que ninguno de estos métodos haya demostrado por sí solo, ser superior a los demás³⁶.

En los derrames refractarios puede ser necesario recurrir a la pleurodesis e incluso a la decorticación, en los casos de fibrosis pulmonar con pulmón atrapado⁴² para el alivio de la disnea, si bien, esta intervención causa una importante morbilidad y mortalidad⁴³. En los casos en los que exista una fístula broncopleuraleal es posible que el manejo típico con pleurodesis por videotoracoscopia quirúrgica (VATS) no sea el adecuado ya que la presencia de nódulos reumatoideos subyacentes puede dificultar la curación local haciendo que el cierre temprano de la fístula, vía toracotomía, sea una opción a tener en cuenta⁴⁴.

Los empiemas se asocian a la presencia de nódulos subpleurales necróticos, suelen ser polimicrobianos y deberían tratarse con antibióticos y drenaje torácico³⁶. En estos casos estaría indicado descartar la presencia de una fístula broncopleuraleal. El método preferido de drenaje en los empiemas sin fibrosis ni localizaciones es el tubo de toracotomía, dejando como últimas opciones la VATS o una toracotomía abierta⁴⁵.

Una complicación poco frecuente de la AR es el neumotórax. Su incidencia es del 6%¹⁷ y puede ser unilateral, bilateral o recurrente. Estos neumotórax tardan de promedio unas dos semanas en resolverse, a pesar del drenaje torácico⁴⁶. Se ha descrito un grupo de pacientes con la triada de enfermedad pulmonar reumatoidea, neumotórax y eosinofilia periférica, con una asociación entre ésta y la severidad de la enfermedad, de tal forma que una eosinofilia marcada podría anteceder a una complicación como el neumotórax⁴⁷.

Lupus eritematoso sistémico

El LES es una enfermedad autoinmune, potencialmente grave y frecuentemente discapacitante con afectación multiorgánica y un curso fluctuante con fases de mejoría y empeoramiento. Se considera el prototipo de enfermedad autoinmune y se caracteriza por la producción de una amplia serie de autoanticuerpos, así como por una presentación clínica variable. Sus manifestaciones iniciales más frecuentes son la artritis, el rash fotosensible, las citopenias autoinmunes y la glomerulonefritis⁴⁸. Se considera una enfermedad de mujeres (proporción 9:1) en edad fértil, aunque la afectación pulmonar es proporcionalmente más frecuente en varones. En el estudio LUMINA, comparado con los caucásicos, los afroamericanos y los hispanos tenían una incidencia de LES tres veces mayor, lo desarrollaban antes y presentaban mayor morbimortalidad⁴⁹.

La afectación pleural puede ser la clínica de presentación en un 5% de los casos¹⁷, si bien entre el 30-50% de los pacientes con LES, desarrollarán una inflamación pleural sintomática a lo largo de su enfermedad⁵⁰. La presentación típica de afectación pleural en el LES es un dolor torácico agudo de características pleuríticas que se puede acompañar de disnea, tos y fiebre; a diferencia de

los DPR, las pleuritis lúpicas son generalmente sintomáticas en el momento en el que se diagnostican. Los pacientes con LES desarrollan a menudo, serositis (pleuritis), como parte de su enfermedad⁵¹, pero el derrame también puede ser debido a afectación renal, embolismo pulmonar o insuficiencia cardíaca³⁶. Los derrames tienden a ser bilaterales, pero pequeños, y pueden no ser evidentes en la radiografía de tórax⁵². En contraste a los DPR, las pleuritis lúpicas no se acompañan de enfermedad pulmonar subyacente⁵³.

En el LES, la pleuritis es el resultado de un proceso de inflamación inmune localizado, con activación del sistema del complemento y producción de inmunocomplejos⁵⁴. Los derrames pleurales se comportan como exudados típicos con altos niveles de proteínas (> 3,5 g/dL) y LDH (< 500 U/L)⁵⁵. El recuento de leucocitos oscila entre 500-15.000 μ L⁵⁶ y el predominio de células nucleadas puede ser tanto de linfocitos como de polimorfonucleares. La concentración de glucosa es baja aunque no tanto como en los DPR, y el pH es normalmente mayor de 7,30. Los hallazgos de bajos niveles de complemento y altos títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) (> 1/160) son sugestivos, pero no diagnósticos, de exudado lúpico^{57,58} ya que algunos derrames neoplásicos, sobre todo linfomas, pueden cursar con títulos elevados⁵⁹. Por el contrario, la presencia de células de lupus eritematoso (LE) es altamente específica⁶⁰, si bien este test raramente se lleva a cabo debido al largo tiempo de preparación que precisa⁵². En la biopsia pleural de los pacientes con un derrame lúpico se ha observado un patrón de inmunofluorescencia específico que se caracteriza por la tinción nuclear de las células pleurales, ya sea con anti-IgM, anti-IgG o anti-C3⁵⁴.

Son muchos los medicamentos que pueden estar implicados como causa de un lupus inducido por fármacos⁶⁰ en el cual, el derrame pleural también puede estar presente. La sintomatología clínica en estos casos puede variar entre la mera presencia de ANA y síntomas floridos de LES. Una vez retirado el fármaco, los síntomas tienden a desaparecer lentamente. En estos derrames, incluso aunque exista una pequeña afectación renal, los niveles de complemento son normales⁶¹, si bien el resto de los hallazgos celulares y bioquímicos son similares a los del LES.

Aunque los pequeños derrames pleurales asintomáticos se resuelven espontáneamente, en la mayoría de los casos los derrames por LES o lupus inducido por fármacos responden bien a los antiinflamatorios no esteroideos o a bajas dosis de corticosteroides orales⁴⁰. En ocasiones, es necesario manejar dosis más altas de corticosteroides para conseguir la resolución de los derrames y muy raramente se precisa recurrir a otros inmunosupresores para controlar las pleuritis refractarias o recurrentes⁶². Otras modalidades de tratamiento para estas pleuritis serían la pleurodesis con talco⁶³ o tetraciclina⁶⁴, inmunoglobulinas intravenosas⁶⁵ o pleurectomía⁶⁶.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que se caracteriza por una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y de múltiples lugares extraglandulares como pulmones, tiroides, riñón o tracto hepatobiliar⁶⁷. La enfermedad se puede presentar de forma aislada (SS primario) o asociada a otras ETC, más frecuentemente con la AR (SS secundario). En menos del 5% de los casos esta linfoproliferación puede experimentar una transformación maligna, fundamentalmente en un linfoma no-Hodgkin. Su patogenia incluye diversos factores genéticos, medioambientales y hormonales. El diagnóstico se establece en base a 6 criterios establecidos por un grupo de consenso⁶⁸.

La afectación pleural incluye la presencia de derrames (uni o bilaterales), nódulos, engrosamientos (asociados a neumonías recurrentes y atelectasias) y adherencias pleurales⁶⁹. La aparición de derrame pleural se asocia más a menudo con el SS secunda-

rio a AR o LES. Los derrames pleurales en el SS primario son raros. El LP es un exudado con un alto contenido de linfocitos-B (fundamentalmente CD3+ y CD20+), niveles normales de pH y glucosa, y niveles bajos de adenosina desaminasa (ADA). Los títulos de FR y ANA suelen ser positivos, así como los de los anticuerpos anti-SS-A/anti-SS-B³⁶. Como el linfoma no es infrecuente en el SS, debería considerarse la realización de una biopsia pleural en estos pacientes⁷⁰. Los derrames suelen resolverse de forma espontánea o bien con corticosteroides⁵².

Esclerosis sistémica

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo de origen desconocido⁷¹ poco frecuente, que se caracteriza por presentar fibrosis orgánica, vasculopatía de pequeños vasos y anticuerpos específicos de la enfermedad. La fibrosis orgánica puede afectar a los tegumentos, tracto gastrointestinal, pulmón, corazón y riñón⁷². Existen unos claros criterios diagnósticos⁷³ con varios subtipos de ES (ES cutánea limitada -anteriormente síndrome CREST-; ES cutánea difusa -anteriormente esclerodermia sistémica progresiva-, y ES sin esclerodermia)⁷⁴.

La ES puede afectar a la pleura mediante fibrosis o derrame. El derrame es poco frecuente (7%) pero puede llegar al 15% en el síndrome esclerodermia-overlap (ES/miositis/AR)⁷⁵. La pleuritis es más frecuente en el subgrupo de ES cutánea difusa y, a menudo, puede asociarse a derrame pericárdico. Normalmente el LP es un exudado pero, en ocasiones, el derrame no es debido a una ES en sí, sino a una insuficiencia renal crónica o insuficiencia cardíaca acompañante, por lo que podría comportarse como un trasudado^{75,76}.

En un estudio postmortem se observaron engrosamiento pleural y cambios quísticos subpleurales en el 86% de los casos⁷⁷. Debido a la rotura de estos quistes subpleurales, no es infrecuente la aparición de neumotórax espontáneos recurrentes⁷⁸ que, en ocasiones, precisan drenajes torácicos durante largos periodos de tiempo⁷⁹. Sin embargo, es sorprendente que la incidencia de neumotórax sea tan baja, dados los cambios quísticos subpleurales que existen. Se especula que estos pacientes puedan tener sínfisis pleurales, parciales o completas, como consecuencia de complicaciones infecciosas previas¹⁷.

Enfermedad mixta del tejido conectivo

En 1972, Sharp et al describen, por primera vez, una nueva entidad clínica llamada enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) en la que los pacientes presentaban una combinación de rasgos clínicos de ES, LES y miopatía inflamatoria cuyo diagnóstico, actualmente, requiere tres de los siguientes criterios: sinovitis o miositis (uno de ellos), edemas en manos, fenómeno de Raynaud, acroesclerosis y evidencia serológica de anti-snRNP positivos en al menos un título moderado⁸⁰.

Se cree que el derrame pleural se produce como consecuencia de lesiones inmunológicas en la pleura y tiende a ser bilateral⁸¹. La incidencia global de derrame pleural en la EMTC es del 50%. Existe controversia acerca de la frecuencia de derrame pleural en la EMTC⁸², si bien en un estudio retrospectivo de 81 pacientes con EMTC, el 6% presentaban derrame pleural y un 3% adicional un engrosamiento de la pleura⁸³. Los derrames suelen ser exudados de color pajizo con predominio de polimorfonucleares, altos niveles de proteínas (3,5 g/dL) y LDH (400 U/L) y con valores de glucosa y complemento normales⁸⁴. No se han descrito complicaciones en la evolución de estos derrames.

Espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta predominantemente al esqueleto axial y en un 20% de los casos a las articulaciones periféricas. La afectación de las articulaciones sacroilíacas es constante y característica. La inflamación de las articulaciones produce dolor y rigidez progresiva de la columna, tórax y pelvis⁸⁵. La EA puede afectar al árbol traqueobronquial y al parénquima pulmonar y se asocia con manifestaciones pulmonares únicas como la restricción de la pared torácica y la enfermedad fibroquística de los lóbulos superiores⁸⁶.

La afectación pleural es poco frecuente. En un estudio retrospectivo de 2.080 pacientes, solamente se observó derrame pleural en tres casos (0,15%), engrosamiento pleural difuso en uno y neumotórax espontáneo en otro⁸⁷ si bien, en otras series, la prevalencia llega casi al 5%⁸⁸. La patogenia del derrame pleural es desconocida aunque se ha relacionado con la enfermedad pulmonar subyacente⁸⁹. El derrame suele ser un exudado pleural transitorio de color pajizo con niveles normales de pH y glucosa. Se han descrito distintos predominios de células nucleadas^{90,91}, incluidos los eosinófilos⁹². El engrosamiento pleural se encuentra en casi todos los pacientes con enfermedad fibroquística y puede deberse al proceso inflamatorio crónico o bien a la colonización y microinvasión de *Aspergillus*; el hallazgo radiológico de engrosamiento pleural progresivo nos debe hacer pensar en la presencia de un aspergiloma⁹³.

Como consecuencia de la enfermedad fibroquística apical, la probabilidad de neumotórax espontáneo es mayor que en la población general⁹⁴. Se han descrito casos de neumotórax bilateral en pacientes con EA de larga evolución⁹⁵.

Polimiositis/dermatomiositis

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son enfermedades autoinmunes adquiridas crónicas que causan debilidad muscular por inflamación del músculo esquelético. Se han clasificado en tres subtipos: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis de cuerpos de inclusión⁹⁶. Se caracterizan por debilidad muscular proximal, elevación de las enzimas musculares en suero (sobre todo la creatin quinasa), datos electromiográficos de miopatía e infiltrados de células inflamatorias en el tejido muscular. Si los pacientes manifiestan rash de diversas características, se clasifican como dermatomiositis⁹⁷.

El pulmón es el órgano extramuscular más frecuentemente afectado en las PM y DM⁹⁸. La enfermedad pleural en estas entidades es poco frecuente⁹⁹ y no se presenta de forma aislada, sino asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa¹⁰⁰. Debido a que las DM se asocian a menudo con malignidad, se recomienda realizar siempre una toracocentesis en este tipo de derrames¹⁰¹.

El neumotórax y el neumomediastino pueden ocurrir en la PM y DM, como consecuencia de la rotura de los alveolos en el marco de una enfermedad pulmonar intersticial difusa¹⁰².

Granulomatosis de Wegener

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis granulomatosa necrotizante de pequeños vasos que afecta a los tractos respiratorios superior e inferior y a los riñones (glomerulonefritis)¹⁰³. Las lesiones en el tracto respiratorio están presentes al inicio de la enfermedad en el 75-95% de los casos¹⁰⁴.

La incidencia de derrame pleural varía entre el 5-55% y su patogenia no es bien conocida. Como posibles mecanismos implicados se mencionan una vasculitis subpleural que causaría un infarto del parénquima pulmonar subyacente, fallo cardíaco por hipertensión, uremia progresiva e infección bacteriana del pulmón infartado con el resultado de un derrame paraneumónico. Habitualmente los

derrames son pequeños y unilaterales aunque también pueden ser bilaterales. El líquido es un exudado con predominio de polimorfonucleares sin otras características diferenciales^{105,106}. La biopsia pleural puede revelar una típica inflamación granulomatosa con necrosis¹⁰⁷. El derrame pleural no suele ser un problema clínico y se resuelve de forma espontánea o con inmunosupresores¹⁰⁸. La presencia de neumotórax espontáneos y pnoneumotórax, como resultado de la rotura de un nódulo cavitado, es una complicación poco frecuente¹⁰⁹.

Síndrome de Churg-Strauss

El síndrome de Churg-Strauss (SCS) se caracteriza por la triada clínica de asma, eosinofilia y vasculitis. Lanham et al describen tres fases en el SCS: una fase prodrómica con asma, rinitis y sinusitis; una segunda fase en la que se observa eosinofilia, y una tercera en la que aparece la vasculitis¹¹⁰. Se han descrito dos subtipos de SCS que se pueden solapar: uno con ANCA positivo y mayor afectación renal, y otro con ANCA negativo que cursa con una eosinofilia más marcada y afectación cardíaca y pulmonar (infiltrados pulmonares) más frecuente y grave¹¹¹.

La afectación pleural es frecuente. Se estima que aproximadamente el 29% de los pacientes tienen derrame pleural^{17,110}. El aumento de la permeabilidad de la microcirculación causada por la vasculitis y el infarto del parénquima pulmonar subyacente, puede jugar un papel relevante en la patogenia del derrame pleural en este síndrome. Otra teoría es que el derrame pleural podría estar causado por el bloqueo y dilatación de los linfáticos debida a la infiltración del tejido conectivo interlobar por los eosinófilos¹¹². El LP suele ser sanguinolento con un alto porcentaje de eosinófilos y responde bien al tratamiento con corticoesteroides orales¹¹³.

Enfermedad de Behçet

La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria de origen desconocido que suele afectar a adultos jóvenes y que se caracteriza por úlceras aftosas orales y genitales recurrentes, uveítis y lesiones cutáneas¹¹⁴. La afectación pulmonar es poco frecuente y oscila entre el 1-7,7%^{115,116}. Entre estos pacientes, el derrame pleural se observa en el 70% de los casos.

El mecanismo patogénico por el que se produce el derrame pleural es por obstrucción secundaria a trombosis de las grandes venas centrales (vena cava superior, innominada, subclavia y yugular interna). El derrame pleural puede ser un trasudado (por obstrucción de la vena cava superior que provoca un incremento en la presión venosa)¹¹⁷, o bien un quilotórax^{118,119}. Se argumenta que el quilotórax se produce porque la trombosis de la subclavia puede llegar a obstruir el orificio del conducto torácico, lo que lleva a un aumento de la presiones intraluminal y retrógrada de los vasos comunicantes, con salida del quilo, a través de los linfáticos pleurales, hacia el espacio pleural¹²⁰. El tratamiento de los pacientes con un quilotórax es difícil. Mientras en algunos casos se ha obtenido una buena respuesta con corticoesteroides orales¹¹⁹, en otros no se consigue respuesta¹¹⁸, por lo que, en ocasiones es necesario recurrir a un drenaje a través de un tubo de tórax seguido de una pleurodesis química¹²¹, además de anticoagulación y tratamiento inmunosupresor.

Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica que se caracteriza por una presentación y un curso clínico variables. Aunque el 90% de los pacientes tienen afectación torácica, cualquier órgano puede estar afectado¹²². Su diagnóstico se basa en: 1) Hallazgos clínicos y radiológicos compatibles; 2) Biopsia de tejido

que revele granulomas epitelioides no necrotizantes, y 3) Ausencia de agentes capaces de producir granulomas¹²³. A pesar de los esfuerzos llevados a cabo durante las últimas décadas, el agente etiológico continúa siendo desconocido¹²⁴.

La afectación de la pleura no es frecuente en la sarcoidosis. Su incidencia oscila entre el 0,7 y el 10%¹²⁵ y se puede manifestar como nódulos o engrosamientos pleurales, neumotórax o derrame pleural¹²⁶. En un estudio reciente, 5/181 pacientes (2,8%) diagnosticados de sarcoidosis, presentaban un derrame pleural demostrado por ecografía torácica¹²⁵. Sin embargo, el derrame solamente fue atribuido a la sarcoidosis en dos casos (1,1%). En otra serie, 25/61 pacientes con sarcoidosis (41%) tenían afectación pleural detectada por tomografía computarizada (TC) de tórax. De ellos, 20 presentaban un engrosamiento pleural y 5 un derrame¹²⁷, si bien no se determinó la causa de la enfermedad pleural y, además, es probable que se tratara de pacientes preseleccionados.

El mecanismo por el que se produce el derrame pleural es presumiblemente similar al de otras enfermedades infiltrativas: un aumento de la permeabilidad capilar debido a la afectación pleural. Sin embargo, también pueden estar implicados otros mecanismos como obstrucción de la vena cava, sarcoidosis endobronquial (responsable de estenosis bronquial y atelectasia lobar), pulmón atrapado y compresión linfática como causa de quilotórax¹²⁶. Los derrames pleurales suelen ser de pequeña o mediana cuantía (aunque también se han descrito derrames masivos) y son más frecuentes del lado derecho (45%), que del izquierdo (33%) o bilaterales (22%)¹²⁶. Pueden ocurrir en cualquier estadio radiológico, pero la mayoría de los pacientes están en un estadio 2¹²⁵.

El LP suele ser seroso pero también se han descrito derrames serohemáticos¹²⁸, hemáticos¹²⁹, turbios¹³⁰ o quilosos¹²⁶. El análisis característico del derrame demuestra un líquido paucicelular, de predominio linfocítico, que bioquímicamente corresponde a un exudado y que cursa con niveles de glucosa similares a los del suero¹²⁵. Sin embargo, también se han descrito casos de trasudados¹³¹, con predominio de eosinófilos¹³² y con niveles bajos de glucosa¹³⁰. Groman et al analizaron las subpoblaciones linfocitarias en el LP y hallaron un cociente CD4/CD8 elevado, similar al que se encuentra en el lavado broncoalveolar de los pacientes con sarcoidosis activa¹³³. El diagnóstico definitivo requiere la observación de granulomas no caseificantes en la biopsia pleural y la exclusión de otras enfermedades granulomatosas de etiología conocida.

La mayoría de los derrames se resuelven espontáneamente entre uno y tres meses⁸. Sin embargo, se han publicado casos de resolución en dos semanas tras tratamiento con corticosteroides¹³⁴ y, otros, en 6 meses, con o sin la administración de corticosteroides¹³⁵. La resolución espontánea de los derrames se correlaciona bien con la ausencia de síntomas. El tratamiento con corticosteroides debería tenerse en cuenta si el paciente está sintomático o si el derrame es recurrente. También se han descrito casos de derrames con progresión a engrosamiento pleural crónico o a pulmón atrapado que necesitaron decorticación¹²⁸.

Síndrome mialgia-eosinofilia

El síndrome mialgia-eosinofilia fue descrito en 1989 cuando el Departamento de Salud Pública y Medio Ambiente del estado de Nuevo México (Estados Unidos) y el Centers for Disease Control (Atlanta, Georgia, Estados Unidos) publicaron una serie de tres casos que presentaban mialgias severas y eosinofilia periférica, tras la toma de fármacos que contenían triptófano^{136,137}. Las biopsias del músculo y de diversos órganos abdominales revelaron una infiltración eosinofílica de todos ellos.

Un año después, Swygert et al describieron un total de 1.531 nuevos casos¹³⁸ entre los que hubo 27 fallecimientos. Los síntomas más frecuentes fueron artralgias (73%), rash (60%), edemas perifé-

ricos (59%) y tos o disnea (59%). El 12% de los 718 pacientes a los que se les realizó una radiografía de tórax, tenían un derrame pleural, si bien en un estudio posterior este porcentaje era del 33%¹³⁹. Generalmente los derrames eran bilaterales y el líquido se comportaba como un exudado eosinofílico estéril¹³⁹. La afectación pleural no suele ser clínicamente significativa y el derrame desaparece tras el tratamiento habitual con corticosteroides a altas dosis.

Fascitis eosinofílica

La fascitis eosinofílica es una enfermedad poco frecuente, de etiología desconocida (aunque relacionada con el ejercicio intenso, inicio de hemodiálisis e infección por *Borrelia burgdorferi*), descrita por Shulman en 1974¹⁴⁰. Tiene una afectación simétrica y en su fase inicial se caracteriza por eritema y edema de miembros y tronco. Posteriormente presenta aumento del colágeno de la dermis y de la fascia subcutánea. Usualmente se acompaña de artralgias, hiper-gammaglobulinemia policlonal y eosinofilia. En el 10-20% de los casos la enfermedad remite espontáneamente, si bien puede progresar a esclerosis sistémica cutánea difusa. La respuesta a altas dosis de prednisolona es buena¹⁴¹.

Killen et al describieron un caso que cursó con un derrame pleural bilateral que presentaba un gran número de células inflamatorias, la mayoría eosinófilas y que desapareció tras recibir tratamiento con prednisolona¹⁴².

Linfoma angioinmunoblástico de células T

El linfoma angioinmunoblástico de células T (LAICT) es un linfoma de células T periféricas que se caracteriza por enfermedad sistémica, infiltrado polimorfo que afecta a los ganglios linfáticos, con proliferación prominente de las vénulas de endotelio alto y de las células dendríticas foliculares. Previamente estaba considerado como una linfadenopatía angioinmunoblástica con un mayor riesgo de progresión a linfoma, pero la evidencia actual sugiere que el LAICT se produce de novo como un linfoma de células T periféricas que representa, aproximadamente, el 15-20% de todos los linfomas no-Hodgkin. Aunque se ha sugerido un posible papel del virus de Epstein-Barr (VEB) en su etiología, las células T neoplásicas son VEB-negativas¹⁴³.

Cullen et al publicaron una serie de 10 casos con linfadenopatía angioinmunoblástica en la que 5 presentaban ascitis y derrame pleural¹⁴⁴. Sugiyama et al describieron 5 casos propios y otros 21 recogidos de la literatura japonesa. En sus 5 casos, todos tenían derrame pleural, al igual que 8 de los 21 pacientes revisados (50%)¹⁴⁵. Ninguna de las dos series aporta datos acerca de las características del LP.

Arteritis de células gigantes

La arteritis de células gigantes (ACG) es el tipo más frecuente de vasculitis sistémica tanto en Estados Unidos como en Europa¹⁴⁶ y se caracteriza por la afectación granulomatosa de las arterias de gran y mediano tamaño, con predilección por las ramas de la arteria carótida externa especialmente de la arteria temporal superficial¹⁴⁷.

La ACG no siempre debuta con las manifestaciones clásicas de cefalea, claudicación mandibular y ceguera. En un 9% de los pacientes, los síntomas respiratorios están presentes en el inicio de la enfermedad y en un 4% constituyen la primera manifestación¹⁴⁸. El derrame pleural es una forma de presentación muy poco frecuente y solamente se han publicado casos aislados¹⁴⁹⁻¹⁵¹. El LP suele ser un exudado con predominio de polimorfonucleares y con niveles de glucosa similares a los del suero. Sin embargo, el caso descrito por Ramos et al¹⁵⁰ tiene un predominio de linfocitos (70%) y el de Gur et al es un trasudado¹⁵². El estudio histológico de la

pleura en pacientes con derrames asociados a arteritis de la temporal, se limita a las muestras obtenidas por biopsia pleural cerrada. Los cambios observados en estas muestras son inespecíficos, aunque se han visto intensas reacciones mesoteliales. Debido al tamaño de las muestras obtenidas, no se puede excluir la presencia de cambios vasculares. La respuesta al tratamiento con corticoesteroides es buena y el derrame suele desaparecer.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica aguda y autolimitada de origen desconocido que afecta a niños. La incidencia en Japón es de 175 casos/100.000 niños menores de 5 años, mientras que en Estados Unidos oscila entre 20-25/100.000. Su complicación más importante es el desarrollo de lesiones en las arterias coronarias que varían entre la dilatación transitoria y la destrucción de la arquitectura de la pared del vaso con la producción de aneurismas¹⁵³.

Umezawa et al encontraron, en una serie de 129 pacientes, que la radiografía de tórax era anormal en 19 (14,7%). De ellos, 3 (15,8%) tenían derrame pleural¹⁵⁴. Aunque los autores no analizaron el LP, descartaron que el derrame se debiera a insuficiencia cardiaca ya que las ecocardiografías demostraron una buena función del ventrículo izquierdo en todos los enfermos. En su opinión, las alteraciones de la radiografía de tórax, incluido el derrame pleural, podrían deberse a la inflamación del tracto respiratorio inferior, o bien a la arteritis pulmonar que se observa en el 45-71% de los casos a los que se les hace la autopsia¹⁵⁵.

Enfermedad adyuvante humana

Desde 1964 se han descrito casos de enfermedades del tejido conectivo que se desarrollan en pacientes que previamente se han sometido a una intervención de cirugía plástica con implantes de parafina o silicona. A esto se le ha llamado enfermedad adyuvante humana debido a que la sustancia inyectada actúa como un adyuvante en la patogénesis de la enfermedad¹⁵⁶. Aunque se han observado casos de LES, AR, EMTC y tiroiditis de Hashimoto, la mayoría cursan con esclerodermia.

Walsh et al describieron un caso en el que, tras una mamoplastia de aumento con prótesis de silicona, se indujo un LES que cursó con un derrame quiloso bilateral¹⁵⁷. Se sabe que un 15% de los derrames quilosos son idiopáticos²⁶ y este podría ser un caso, pero los autores se inclinan por pensar que este derrame fue debido al LES porque se acompañaba de pericarditis, de un título elevado de ANA y presentó mejoría clínica, con desaparición del derrame, y negativización del título de ANA tras la retirada de las prótesis.

Enfermedad de Still de inicio en el adulto

La enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA) es una enfermedad inflamatoria sistémica poco frecuente y de etiología desconocida, que afecta a jóvenes adultos de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 16 y 35 años. Su diagnóstico es difícil ya que no existe una prueba diagnóstica única (si bien la ferritina sérica suele estar muy elevada) o características histopatológicas determinadas¹⁵⁸, lo que ha provocado que se desarrollen distintas clasificaciones para el diagnóstico de la enfermedad. En este sentido, varios autores consideran la presencia de pleuritis o pericarditis como un criterio diagnóstico menor¹⁵⁹.

La pleuritis es la manifestación pulmonar más frecuente. Puede observarse en la presentación inicial pero lo habitual es que se manifieste durante una exacerbación. Los derrames pleurales suelen ser bilaterales y el LP se comporta como un exudado con predominio de neutrófilos¹⁶⁰. A veces, forma parte de una sero-

sitis generalizada (derrame pericárdico y ascitis) por lo que, ante esta situación, el diagnóstico diferencial debe incluir siempre a esta entidad¹⁶¹.

Poliarteritis nodosa

La poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis necrotizante sistémica que afecta predominantemente a las arterias de mediano tamaño y, aunque en la mayoría de los pacientes es de origen primario, puede ser secundaria a infecciones víricas, fundamentalmente por el virus de la hepatitis B (VHB)¹⁶².

Pagnoux et al estudiaron una serie de 348 pacientes con PAN, de los cuales 12 (3,4%) presentaban un derrame pleural. Este se manifestaba tanto en las PAN relacionadas con el VHB (5 casos), como en las no relacionadas (7 casos)¹⁶³. Este estudio diseñado para describir las principales características de los resultados a largo plazo de los pacientes con un diagnóstico de PAN bien establecido no describe el tamaño ni la localización de los derrames, ni tampoco las características del LP ni la evolución del mismo una vez iniciado el tratamiento.

Síndrome overlap poliangeitis

El término síndrome overlap poliangeitis fue propuesto por Leavitt y Fauci para definir un tipo de vasculitis sistémica que no se podía incluir en una única categoría de la clasificación de vasculitis, o que se solapaba en varias de ellas¹⁶⁴. Se caracteriza por presentar manifestaciones típicas de vasculitis sistémica con afectación de múltiples órganos, eosinofilia y buena respuesta al tratamiento con corticoesteroides.

Koarada et al describieron un paciente con esta enfermedad que cursaba con un derrame pleural izquierdo de aspecto turbio y de coloración amarillenta. Bioquímicamente era un exudado, con ADA baja y predominio de eosinófilos (72%). El derrame desapareció tras tratamiento con corticoesteroides¹⁶⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimiento

Al Dr. Juan Díaz Garel por la revisión del manuscrito.

Referencias

1. Antony VB. Immunological mechanisms in pleural disease. *Eur Respir J*. 2003;21:539–44.
2. Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. *Ann Intern Med*. 1980;92:748–52.
3. Koster FT, McGregor DD, Mackness GB. The mediator of cellular immunity: II. Migration of immunologically committed lymphocytes into inflammatory exudates. *J Exp Med*. 1971;133:400–9.
4. Valdés L, Álvarez D, Valle JM, Pose A, San José E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest*. 1996;109:158–62.
5. Villena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Álvarez Martínez C, Martín Escribano P. Estudio prospectivo de 1.000 pacientes consecutivos con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:21–6.
6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Reum*. 1988;31:315–24.
7. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid Arthritis. *Lancet*. 2009;373:659–72.
8. Cohen M, Sahn SA. Resolution of pleural effusions. *Chest*. 2001;119:1547–62.
9. Juric AG, Davidson D, Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. A radiological and clinical study. *Scand J Rheumatol*. 1982;11:217–24.
10. Helmers R, Galvin J, Hunninghake GW. Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis. *Chest*. 1991;100:235–8.

11. Juric AG, Graudal H. Pleurisy in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1983;12:75–80.
12. Faurschou P, Fransis D, Faarup P. Thoracoscopic, histological, and clinical findings in nine case rheumatoid pleural effusion. *Thorax*. 1985;40:371–5.
13. Hakala M, Tiilikainen A, Hameenkorpi R, Ilonen J, Jalava S, Ruuska P, et al. Rheumatoid arthritis with pleural effusions includes a subgroup with autoimmune features and HLA-8, Dw3 association. *Scand J Rheumatol*. 1986;15:290–6.
14. Fernández-Muixi J, Vidal F, Razquin S, Torre L, Richart C. Pleural effusion as initial presentation of rheumatoid arthritis. *Cytological diagnosis. Arch Bronconeumol*. 1996;32:427–9.
15. Lillington GA, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med*. 1971;128:764–8.
16. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 1998;19:667–85.
17. Joseph J, Sahn SA. Connective tissue disease and the pleura. *Chest*. 1993;104:262–70.
18. Sahn SA, Kaplan RL, Maulitz RM, Good Jr JT. Rheumatoid pleurisy. Observations on the development of low pleural fluid and glucose level. *Arch Intern Med*. 1980;140:1237–8.
19. Dodson WH, Hollingsworth JW. Pleural effusion in rheumatoid arthritis impaired transport of glucose. *N Engl J Med*. 1966;275:1337–42.
20. Halla JT, Schrohenloher RE, Koopman WJ. Local immune responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:698–701.
21. Dieppe PA. Empyema in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1975;34:181–5.
22. Jones FL, Blodgett RC. Empyema in rheumatoid pleuropulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1971;74:665–71.
23. Houston MC. Pleural fluid pH: diagnostic, therapeutic, and prognostic value. *Am J Surg*. 1987;154:333–7.
24. Wrightson JM, Stanton AE, Maskell NA, Davies RJO, Gary Lee YC. Pseudochylothorax without pleural thickening. Time to reconsider pathogenesis. *Chest*. 2009;136:1144–7.
25. Hillerdal G. Chylothorax and pseudochylothorax. *Eur Respir J*. 1997;10:1157–62.
26. Huggins JT. Chylothorax and cholesterol pleural effusion. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31:743–50.
27. Calatayud J, Candelas G, Gómez A, Morado C, Trancho FH. Nodular pulmonary amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1797–8.
28. Lee SS, Trimble RB. Rheumatoid arthritis with bloody and cholesterol pleural effusion. *Arch Pathol Lab Med*. 1985;109:769–71.
29. Salomaa ER, Viander M, Saaresranta T, Terho EO. Complement components and their activation products in pleural fluid. *Chest*. 1998;114:723–30.
30. Klockars M, Weber T, Tanner P, Hellstrom PE, Pettersson T. Pleural fluid ferritin concentrations in human disease. *J Clin Pathol*. 1985;38:818–24.
31. Söderblom T, Nyberg P, Pettersson T, Klockars M, Riska H. Pleural fluid beta-2-microglobulin and angiotensin-converting enzyme concentrations in rheumatoid arthritis and tuberculosis. *Respiration*. 1996;63:272–6.
32. Nyberg P, Söderblom T, Pettersson T, Riska H, Klockars M, Linko L. Neurone-specific enolase levels in pleural effusions in patients with rheumatoid arthritis. *Thorax*. 1996;51:92–4.
33. Söderblom T, Pettersson T, Nyberg P, Teppo AM, Linko L, Riska H. High pleural fluid hyaluronan concentrations in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J*. 1999;13:519–22.
34. Pettersson T, Klockars M, Hellstrom PE. Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases. *Thorax*. 1982;37:354–61.
35. Pettersson T, Ojala K, Weber TH. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand*. 1984;215:299–304.
36. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahri AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35:368–78.
37. Naylor B. The pathognomonic cytologic picture of rheumatoid pleuritis. *Acta Cytol*. 1990;34:465–73.
38. Sahn SA. Immunologic disease of the pleura. *Clin Chest Med*. 1985;6:83–101.
39. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 2010;31:451–78.
40. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:184–234.
41. Chapman PT, O'Donnell JL, Moller PW. Rheumatoid pleural effusion: response to intrapleural corticosteroid. *J Rheumatol*. 1992;19:478–80.
42. Huggins JT, Sahn SA, Heidecker J, Ravenel JG, Doelken P. Characteristics of trapped lung. Pleural fluid analysis, manometry, and air-contrast chest CT. *Chest*. 2007;131:206–13.
43. Yarbrough JW, Sealy WC, Miller JA. Thoracic surgical problems associated with rheumatoid arthritis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;69:347–54.
44. Rueth R, Andrade R, Groth S, D'Cunha J, Maddaus M. Pleuropulmonary complications of rheumatoid arthritis: a thoracic surgeon's challenge. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:e20–1.
45. Koegelenberg CF, Diaconi AH, Bolliger CT. Parapneumonic pleural effusion and empyema. *Respiration*. 2008;75:241–50.
46. Russel ML, Gladman DD, Mintz S. Rheumatoid pleural effusion: lack of response to intrapleural corticosteroids. *J Rheumatol*. 1986;13:412–5.
47. Crisp AJ, Armstrong RD, Grahame R, Dussek JE. Rheumatoid lung disease, pneumothorax, and eosinophilia. *Ann Rheum Dis*. 1982;41:137–40.
48. Pisetsky DS, Gilkeson G, St Clair EW. Systemic lupus erythematosus. Diagnosis and treatment. *Med Clin North Am*. 1997;81:113–28.
49. Alarcon GS, Friedman AW, Straaton KV, Moulds JM, Lisse J, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. LUPUS in Minority populations: Nature vs. Nurture. *Lupus*. 1999;8:197–209.
50. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med*. 2010;31:479–88.
51. Mochizuki T, Aotsuka S, Satoh T. Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Respir Med*. 1999;93:95–101.
52. Bouros D, Pneumatikos I, Tzouveleki A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders. *Respiration*. 2008;75:361–71.
53. Sarwar A, Dellaripa PF, Beamis Jr JF. A 51-year-old man with fever, ulnar neuropathy, and bilateral pleural effusions. *Lupus pleuritis Chest*. 1999;116:1105–7.
54. Chandrasekar AJ, Robinson J, Barr L. Antibody deposition in the pleura: a finding in drug induced lupus. *J Allergy Clin Immunol*. 1978;61:399–402.
55. Good Jr JT, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest*. 1983;84:714–8.
56. Keane MP, Lynch III JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 2000;55:156–9.
57. Wang DY, Yang PC, Yu WL, Kuo SH, Hsu NY. Serial antinuclear antibodies titre in pleural and pericardial fluid. *Eur Respir J*. 2000;15:1106–10.
58. Khare V, Baethge B, Lang S, Wolf RE, Campbell Jr DC. Antinuclear antibodies in pleural fluid. *Chest*. 1994;106:866–71.
59. Leventhal LJ, DeMarco DM, Zurier RB. Antinuclear antibodies in pericardial fluid from a patient with primary cardiac lymphoma. *Arch Intern Med*. 1990;150:1113–5.
60. Maskell NA, Butland RJ, Pleural Diseases Group. Standards of Care Committee. British Thoracic Society. BTS Guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax*. 2003;58:ii8–17.
61. Blomgren SE, Condemi JJ, Vaughan JH. Procainamide induced lupus erythematosus: clinical and laboratory observations. *Am J Med*. 1972;52:338–48.
62. Swigris JJ, Fischer A, Gillis J, Meehan RT, Brown KK. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2008;133:271–80.
63. Kaine JL. Refractory massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1988;47:1031–2.
64. McKnight KM, Adair NE, Agudelo CA. Successful use of tetracycline pleurodesis to treat massive pleural effusion secondary to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1483–4.
65. Ben-Chetrit E, Putterman C, Naparstek Y. Lupus refractory pleural effusion: transient response to intravenous immunoglobulins. *J Rheumatol*. 1991;18:1635–7.
66. Elsborn JS, Conn P, Roberts SD. Refractory massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus treated by pleuroctomy. *Ann Rheum Dis*. 1987;46:77–80.
67. Kolosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Clin Chest Med*. 2010;31:489–500.
68. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:354–61.
69. Kawamata K, Haraoka H, Hirohata S, Hashimoto T, Jenkins RN, Lipsky PE. Pleurisy in primary Sjögren syndrome: T-cell receptor beta chain variable region gene bias and local autoimmunity production in the pleural effusion. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;35:72–5.
70. Horita Y, Miyazaki M, Kadota J, Watanabe T, Yamashita M, Nishiura K, et al. Type II diabetes mellitus and primary Sjögren syndrome complicated by pleural effusion. *Intern Med*. 2000;39:979–84.
71. Mayes MD, Lacey Jr JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2246–55.
72. Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary manifestations of scleroderma and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med*. 2010;31:433–49.
73. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23:581–90.
74. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger Jr TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15:202–5.
75. Taormina VJ, Miller WT, Gefter WB, Epstein DM. Progressive systemic sclerosis subgroups: variable pulmonary features. *AJR Am J Roentgenol*. 1981;137:277–85.
76. Thompson AE, Pope JE. A study of the frequency of pericardial and pleural effusion in scleroderma. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1320–3.
77. Singen DH, Tedford JC, Platzker ACG, Hanson V. Spontaneous pneumothorax: a complication of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*. 1978;92:771–4.
78. Brock RC. Recurrent and chronic spontaneous pneumothorax. *Thorax*. 1984;3:88–111.
79. Ng SC, Tan WC. Bilateral spontaneous pneumothorax in systemic sclerosis: report of two cases. *J Rheumatol*. 1990;17:689–91.
80. Sharp GC, Irwin EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a spe-

- cific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972;52:148–59.
81. Silver TM, Faber SJ, Bole GB, Martel W. Radiological features of mixed connective tissue disease and scleroderma-systemic lupus erythematosus overlap. *Radiology.* 1976;120:269–75.
 82. Prakash UB. Respiratory complications in mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med.* 1998;19:733–46.
 83. Prakash UB, Luthra HS, Divertie MB. Intrathoracic manifestations in mixed connective tissue disease. *Mayo Clin Proc.* 1985;60:813–21.
 84. Hoogsteden HC, Van Dongen JJM, Van der Kwast TH, Hooijkaas H, Hilvering C. Bilateral exudative pleuritis: an unusual pulmonary onset of mixed connective tissue disease. *Respiration.* 1985;48:164–7.
 85. Kanathur N, Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med.* 2010;31:547–54.
 86. Tanoue LT. Pulmonary involvement in collagen vascular disease: a review of the pulmonary manifestations of the Marfan syndrome, ankylosing spondylitis, Sjögren's syndrome, and relapsing polychondritis. *J Thorac Imaging.* 1992;7:62–77.
 87. Rosenow EC, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc.* 1977;52:641–9.
 88. Nagyhegyi G, Nadas I, Banyai F, Luzsa G, Geher P, Molnar J, et al. Cardiac and cardiopulmonary disorders in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1988;6:17–26.
 89. Sahn SA. Pathogenesis of pleural effusions and pleural lesions. En: Cannon GW, Zimmermann GA, editors. *The lung in rheumatic disease.* New York: Marcel Dekker; 1990. p. 27–45.
 90. Kinnear WMJ, Shneerson JM. Acute pleural effusion in inactive ankylosing spondylitis. *Thorax.* 1985;40:150–1.
 91. Tanaka H, Itoh E, Shibusa T, Chiba H, Hirasawa M, Abe S. Pleural effusion in ankylosing spondylitis: successful treatment with intra-pleural steroid administration. *Respir Med.* 1985;89:509–11.
 92. Ignacio García JM, Hita Pérez J, García Mendoza A, Alonso Atienza P, Miramón López J. Eosinofilia periférica y derrame pleural eosinofílico en un paciente con espondilitis anquilosante. *Arch Bronconeumol.* 1987;23:156–7.
 93. Libshitz HI, Atkinso GW, Isreal H. Pleural thickening as a manifestation of *Aspergillus* superinfection. *AJR.* 1974;120:883–6.
 94. Lee CC, Lee SH, Chang IJ, Lu TC, Yuan A, Chang TA, et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2005;44:1538–41.
 95. Wang CT, Tsen JC, Lin HJ, Cheng HH. Bilateral spontaneous pneumothorax in a patient with ankylosing spondylitis. *Eur J Emerg Med.* 2007;14:123–4.
 96. Kalluri M, Oddis CV. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chest Med.* 2010;31:501–12.
 97. Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003;362:971–82.
 98. Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gómez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B, et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity.* 2006;39:205–15.
 99. Miyata M, Fukaya E, Takagi T, Watanabe K, Saito H, Ito M, et al. Two patients with polymyositis or dermatomyositis complicated with massive pleural effusion. *Intern Med.* 1998;37:1058–63.
 100. Dickey BF, Myers AR. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum.* 1984;14:60–76.
 101. Piura B, Meirovitz M, Cohen Y, Horowitz J. Dermatomyositis and peritoneal papillary serous carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;82:93–6.
 102. Le Goff B, Cherin P, Cantagrel A, Gayraud M, Hachulla E, Laborde F, et al. Pneumomediastinum in interstitial lung disease associated with dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:108–18.
 103. Frankel SK, Jayne D. The pulmonary vasculitides. *Clin Chest Med.* 2010;31:519–36.
 104. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1021.
 105. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis: a clinical and imaging study of 77 cases. *Chest.* 1990;97:906–12.
 106. Bamberg P, Sakhuja V, Behera D, Deodhar SD. Pleural effusion in Wegener's granulomatosis: report of five patients and brief review of the literature. *Scand J Rheumatol.* 1991;20:445–7.
 107. Diot E, Lavigne C, Renjard L, Asquier E, Valentin JF, Legras A, et al. Wegener's disease mimicking acute infectious pleurisy. *Rev Pneumol Clin.* 2000;56:265–8.
 108. Blundell AG, Roe S. Wegener's granulomatosis presenting as a pleural effusion. *BMJ.* 2003;327:95–6.
 109. Wolfenbittel BHR, Webber RFA, Kho GS. Pyopneumothorax: a rare complication of Wegener's granulomatosis. *Eur J Respir Dis.* 1995;67:223–7.
 110. Lanham J, Elkon K, Pusey C, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine.* 1984;63:65–81.
 111. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2926–35.
 112. Buschman DL, Waldron JA, King Jr TE. Churg-Strauss pulmonary vasculitis: high resolution computed tomography scanning and pathologic findings. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:458–61.
 113. Erzurum SC, Underwood GA, Hamilos DL, Waldron JA. Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome. *Chest.* 1989;95:1357–9.
 114. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet disease. *N Engl J Med.* 1999;341:1284–91.
 115. International Study Group for Behçet disease. Criteria for diagnosis of Behçet disease's. *Lancet.* 1990;335:1078–80.
 116. Raz I, Okon E, Chajek-Shaul T. Pulmonary manifestations in Behçet's syndrome. *Chest.* 1989;95:585–9.
 117. Kansu E, Ozer FL, Akalin E, Guler Y, Zileli T, Tanman E, et al. Behçet's syndrome with obstruction of the venae cavae. A report of seven cases. *Q J Med.* 1972;41:151–68.
 118. Coplu L, Emri S, Selcuk ZT, Kalyoncu F, Balkanci F, Sahin AA, et al. Life threatening chyloous pleural and pericardial effusion in patient with Behçet syndrome. *Thorax.* 1992;47:64–5.
 119. Husain SJ, Sadiq F, Zubairi AB, Khan JA. Massive unilateral chyloous pleural effusion: a rare initial presentation of Behçet's disease. *Singapore Med J.* 2006;47:978–80.
 120. Warren WH, Altman JS, Gregory SA. Chylothorax secondary to obstruction of the superior vena cava: a complication of the LeVein shunt. *Thorax.* 1990;45:978–9.
 121. Roguin A, Edelstein S, Edoute Y. Superior vena cava syndrome as a primary manifestation of Behçet's disease. A case report. *Angiology.* 1997;48:365–8.
 122. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16:149–73.
 123. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest.* 2011;139:174–82.
 124. Fernández Fabrellas E. Epidemiología de la sarcoidosis. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:92–100.
 125. Huggins JT, Doelken P, Sahn SA, King L, Judson MA. Pleural effusions. In a series of 181 outpatients with sarcoidosis. *Chest.* 2006;129:1599–604.
 126. Soskel NT, Sharma OP. Pleural involvement in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6:455–68.
 127. Szwarcberg JB, Glajchen N, Teirstein AS. Pleural involvement in chronic sarcoidosis detected by thoracic CT scanning. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005;22:58–62.
 128. Heidecker JT, Judson MA. Pleural effusion caused by a trapped lung. *South Med J.* 2003;96:510–1.
 129. Kumar S, Verma SK, Singh R, Prasad R. Hemorrhagic pleural effusion secondary to sarcoidosis: a brief review. *Ann Thorac Med.* 2009;4:27–31.
 130. Sharma OP, Gordonson J. Pleural effusion in sarcoidosis: a report of six cases. *Thorax.* 1975;30:95–101.
 131. Wilen SB, Rabinowitz JG, Ulreich S, Lyons HA. Pleural involvement in sarcoidosis. *Am J Med.* 1974;57:200–9.
 132. Durand DV, Dellinger A, Guerin C, Guerin JC, Levrat R. Pleural sarcoidosis: one case presenting with an eosinophilic effusion. *Thorax.* 1984;39:468–9.
 133. Groman GS, Castele RJ, Altose MD, Scillian J, Kleinhenz ME, Ehlers R. Lymphocyte subpopulations in sarcoid pleural effusion. *Ann Intern Med.* 1984;100:75–7.
 134. Johnson NM, Martin NDT, McNicol MW. Sarcoidosis presenting with pleurisy and bilateral pleural effusions. *Postgrad Med J.* 1980;56:266–7.
 135. Wu RG, Yang PC, Kuo SH, Luh KT. Fluid color[®] sign: a useful indicator for discriminating between pleural thickening and pleural effusion. *J Ultrasound Med.* 1995;14:767–8.
 136. Centers for Disease Control. Eosinophilia-myalgia syndrome – New Mexico. *MMWR.* 1989;38:765–7.
 137. Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, Greenfield B, Ting M, Gleich G. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med.* 1990;322:869–73.
 138. Swygert LA, Maes EF, Sewell LE, Miller L, Falk H, Kilbourne EM. Eosinophilia-myalgia syndrome. Results of national surveillance. *JAMA.* 1990;264:1698–703.
 139. Williamson MR, Eidson M, Rosenberg RD, Williamson SL. Eosinophilia-myalgia syndrome: findings on chest radiographs in 18 patients. *Radiology.* 1991;180:849–52.
 140. Shulman LE. Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome? *Trans Assoc Am Physicians.* 1975;88:70–86.
 141. Lakhnani S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;17:221–31.
 142. Killen JWW, Swift GL, White RJ. Eosinophilic fasciitis with pulmonary and pleural involvement. *Postgrad Med J.* 2000;76:36–7.
 143. Dogan A, Gaulard P, Jaffe ES, Ralfkiaer E, Müller-Hermelink HK. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editors. *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: World Health Organization classification of tumours.. 4th ed.* Lyon, France: IARC Press; 2008. p. 309–11.
 144. Cullen MH, Stansfeld AG, Oliver RTD, Lister TA, Malpas JS. Angioimmunoblastic lymphadenopathy: report of ten cases and review of the literature. *Q J Med.* 1979;189:151–77.
 145. Sugiyama H, Kotajima F, Kamimura M, Yoshizawa A, Hojo M, Horiuchi T, et al. Pulmonary involvement in immunoblastic lymphadenopathy: case reports and review of literature published in Japan. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1995;33:1276–82.

146. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:729–49.
147. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 2002;347:261–71.
148. Larson TS, Hall S, Hepper NGG, Hunder GG. Respiratory tract symptoms as a clue to giant cell arteritis. *Ann Intern Med.* 1984;101:594–7.
149. Romero S, Vela P, Padilla I, Rosas J, Martín C, Aranda I. Pleural effusion as manifestation of temporal arteritis. *Thorax.* 1992;47:398–9.
150. Ramos A, Laguna P, Cuervas V. Pleural effusion in giant cell arteritis. *Ann Intern Med.* 1992;116:957.
151. García-Alfranca F, Solans R, Simeón C, Gómez-Lozano A, Pérez-Bocanegra C, Bosch JA. Pleural effusion as a form of presentation of temporal arteritis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:203–802.
152. Gur H, Ehrenfeld M, Izsak E. Pleural effusion as a presenting manifestation of giant cell arteritis. *Clin Rheumatol.* 1996;15:200–3.
153. Burns JC. The riddle of Kawasaki disease. *N Engl J Med.* 2007;356:659–61.
154. Umezawa T, Saji T, Matsuo N, Odagiri K. Chest x-ray findings in the acute phase of Kawasaki disease. *Pediatr Radiol.* 1989;20:48–51.
155. Amano S, Hazama F, Kubagawa H, Tasaka K, Haebara H, Hamashima Y. General pathology of Kawasaki disease on the morphological alterations corresponding to the clinical manifestation. *Acta Pathol Jpn.* 1980;30:681–94.
156. Kumagai Y, Abe C, Shiokawa Y. Scleroderma after cosmetic surgery - four cases of human adjuvant disease. *Arthritis Rheum.* 1979;22:532–7.
157. Walsh FW, Solomon DA, Espinoza LR, Adams GD, Whitelocke HE. Human adjuvant disease. A new cause of chylous effusions. *Arch Intern Med.* 1989;149:1194–6.
158. Kontzias A, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs.* 2008;68:319–37.
159. Mueller RB, Sheriff A. Scoring adult-onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2010;37:2203–4.
160. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991;70:118–36.
161. Pasteur M, Laroche C, Keogan M. Pleuropericardial effusion in a 50 year old woman. *Postgrad Med J.* 2001;77:355–7.
162. Lightfoot Jr RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1088–93.
163. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa. A systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the french vasculitis study group database. *Arthritis Rheum.* 2010;62:616–26.
164. Leavitt RY, Fauci AS. Polyangiitis overlap syndrome. Classification and prospective clinical experience. *Am J Med.* 1986;81:79–85.
165. Koarada S, Tada Y, Aihara S, Ushiyama O, Suzuki N, Ohta A, et al. Polyangiitis overlap syndrome with eosinophilia associated with an elevated serum level of major basic protein. *Intern Med.* 1999;38:739–43.