

VALORACIÓN DE LA ADENOSINA DESAMINASA (ADA) EN LA PLEURITIS TUBERCULOSA

J.J. Martín Villasclaras, J.A. Lillo Muñoz*, A. Huertas Fuentes*, R. Gómez Huelgas** y J. Sanz Moreno**

Unidad de Neumología (MI), Servicio de Laboratorio* y Servicio de Medicina Interna**. Hospital General Básico de la Axarquía. Vélez-Málaga. Málaga.

Estudiamos de manera prospectiva la actividad de la adenosina desaminasa (ADA) mediante un método colorimétrico en 63 pacientes con derrame pleural de diferentes etiologías: 1) tuberculosos (13 casos), 2) neoplásicos (15 casos), 3) metapneumónicos y empiemas (9 casos), 4) miscelánea (2 casos), 5) idiopáticos (10 casos) y 6) trasudados (14 casos). Los valores de ADA obtenidos en el primer grupo fueron significativamente más elevados, con una actividad media de $108,26 \pm 25,23$ U/l, frente a $17,45 \pm 11,28$ U/l del conjunto de derrames no tuberculosos ($p < 0,0005$). Aplicando un valor discriminativo de 45 U/l, obtuvimos una sensibilidad para el test de 1 (100 %), y una especificidad de 0,98 (98 %), siendo el valor predictivo para un test positivo de 0,92 y para un test negativo de 1. Por tanto, nuestros resultados coinciden con la literatura en señalar que la actividad de ADA tiene una mejor sensibilidad que especificidad en el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa.

Arch Bronconeumol 1991; 27:13-16

Evaluation of adenosine deaminase (ADA) in patients with tuberculous pleuritis

Adenosine deaminase activity (ADA) measured by a colorimetric method was prospectively analyzed in 63 patients with pleural effusion of different pathogenesis: 1) tuberculosis (12 cases), 2) neoplasms (15 cases), 3) metapneumonia and empyema (9 cases), 4) miscellaneous (2 cases), 5) idiopathic (10 cases), and 6) transudate (14 cases). Mean values of ADA in the tuberculous group were significantly higher ($p < 0.0005$) than those observed in the remaining groups of patients (108.26 ± 25.23 U/l and 17.45 ± 11.28 U/l, respectively). Applying a discriminative ADA value of 45 U/l the test showed a 100 % sensitivity, a 98 % specificity, and a predictive value of 92 % for a positive test and 100 % for a negative test. Therefore, our results are in agreement with the literature and evidence that ADA activity has a good sensitivity and specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis.

Introducción

La pleuritis tuberculosa constituye la segunda forma de presentación de la tuberculosis en nuestro país, siguiendo a la forma pulmonar en frecuencia y alcanzando casi un 25 % del total¹; es una de las causas más frecuentes de derrame pleural²⁻⁴ y su diagnóstico se basa en criterios bacteriológicos (presencia de bacilos ácido alcohol resistentes o crecimiento de éstos en los medios de cultivo del líquido o biopsia pleural) y/o criterios histopatológicos (existencia de granulomas con o sin caseum en las muestras obtenidas por biopsia).

La introducción de la adenosina desaminasa (ADA) ha supuesto una aportación importante al diagnóstico de la pleuritis tuberculosa^{5,6}. Esta enzima que interviene en el catabolismo de la purinas permitiendo el paso de adenosina a inosina, empezó a tener interés

en 1972, cuando se asoció su déficit con algunas formas de inmunodeficiencia; desde entonces existe gran interés por su elevada actividad en procesos relacionados con una respuesta aumentada de la inmunidad celular, detectándose valores altos de la misma en líquidos orgánicos de diferentes patologías: en la sangre de procesos tan diversos como fiebre tifoidea, mononucleosis infecciosa, ictericia hepatocelular y obstructiva, leucosis aguda, brucelosis, fiebre botónica y sarcoidosis⁸⁻¹³; en el líquido cefalorraquídeo de las meningitis tuberculosas¹⁴⁻¹⁶; en el líquido sinovial de las artritis reumatoideas y tuberculosas^{17,18}, así como en el líquido ascítico y pericárdico del mismo origen^{19,20}.

En la pleuritis tuberculosa es donde alcanza su máxima utilidad, siendo numerosos los trabajos que lo apoyan²¹⁻²⁷ y aunque parece que tiene menor rentabilidad en países con baja incidencia de tuberculosis²⁸, en nuestro medio se ha postulado su determinación rutinaria. Los niveles séricos de actividad de ADA o

Recibido el 4-4-1990 y aceptado el 3-7-1990.



el estudio de sus subfracciones no parecen de utilidad para este diagnóstico²⁹, si bien se ha encontrado correlación de su actividad con los de lisozima en líquido pleural y con la relación lisozima líquido pleural/sangre^{23, 30}.

Nosotros investigamos la actividad de ADA en los derramos pleurales de diferentes etiologías con el objeto de valorar su utilidad en el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa en nuestro medio.

Material y métodos

A lo largo de dos años, estudiamos de forma prospectiva a 63 pacientes consecutivos con derrame pleural ingresados en nuestro hospital, que cubre un área censada de 104.000 habitantes.

La sistemática de estudio incluía: historia clínica, exploración física completa, hemograma completo, bioquímica general, Mantoux con 2 uT (PPD-RT-23), radiografía de tórax posteroanterior y lateral, tinción de Ziehl-Neelsen en esputo, ecografía torácica en los derrames pequeños o encapsulados, toracocentesis, biopsia pleural y en algunos casos toracoscopia; en el líquido pleural se determinaron: glucosa, proteínas, LDH y amilasa (con determinación sérica simultánea), adenosina desaminasa (ADA), leucocitos (recuento y fórmula), gasometría, tinción de Gram y Ziehl-Neelsen, cultivo en medios aerobio, anaerobio y de Löwenstein, así como citología sistemática, y en casos seleccionados factor reumatoideo, complemento, ANA, colesterol y triglicéridos; las biopsias pleurales obtenidas mediante aguja de Abrams se enviaban para estudio histológico y bacteriológico; en caso necesario procedíamos a una segunda biopsia pleural o a toracoscopia en nuestro hospital de referencia.

La actividad de ADA fue determinada por el método colorimétrico de Giusti y Galanti³¹ en todos los pacientes y distribuimos a éstos en seis grupos siguiendo unos criterios bien establecidos:

1. *Tuberculoso* (13 casos): diagnóstico bacteriológico (Ziehl o Löwenstein positivo) o histológico (granuloma con o sin caseum).

2. *Neoplásico* (15 casos): diagnóstico citológico o histológico: 11 adenocarcinomas, tres carcinomas indiferenciados de células pequeñas y un carcinoma de células grandes.

3. *Metaneumónico* (7 casos): criterios clínicos y/o respuesta al tratamiento y *empiema* (2 casos): existencia de pus, pH < 7,00 en el seno de un DP infeccioso, y/o tinción de gram o cultivo positivo.

4. *Miscelanea* (2 casos): que correspondieron a un tromboembolismo pulmonar -diagnosticado por gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión-, y una insuficiencia cardíaca crónica -exudado pleural con respuesta al tratamiento de la misma-.

5. *Idiopático* (10 casos): considerados si tras su estudio no se llegaba a un diagnóstico. En seis casos se sospechó un origen metastásico (4 portadores de carcinoma broncogénico, 1 de colon y 1 de ovario), dos desaparecieron en controles posteriores y otros 2 no acudieron a revisiones tras finalizar su estudio.

6. *Trasudados* (14 casos): no cumplieron ninguno de los siguientes criterios: 1) relación proteínas totales LP/séricas > 0,5; 2) relación LDH LP/sérica > 0,6; y 3) LDH en el LP > 2/3 del límite superior en sangre.

El estudio estadístico se realizó mediante la t de Student tras comprobar su normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Resultados

De los 63 pacientes estudiados, 13 tenían pleuritis tuberculosa. En los trece el diagnóstico fue histológico y en sólo uno de ellos existió confirmación microbiológica (cultivo positivo en medio de Löwenstein); en todos los casos la baciloscopia del esputo, líquido y biopsia pleural fue negativa.

Los valores de la actividad de ADA de los 63 pacientes distribuidos en los seis grupos diagnósticos se

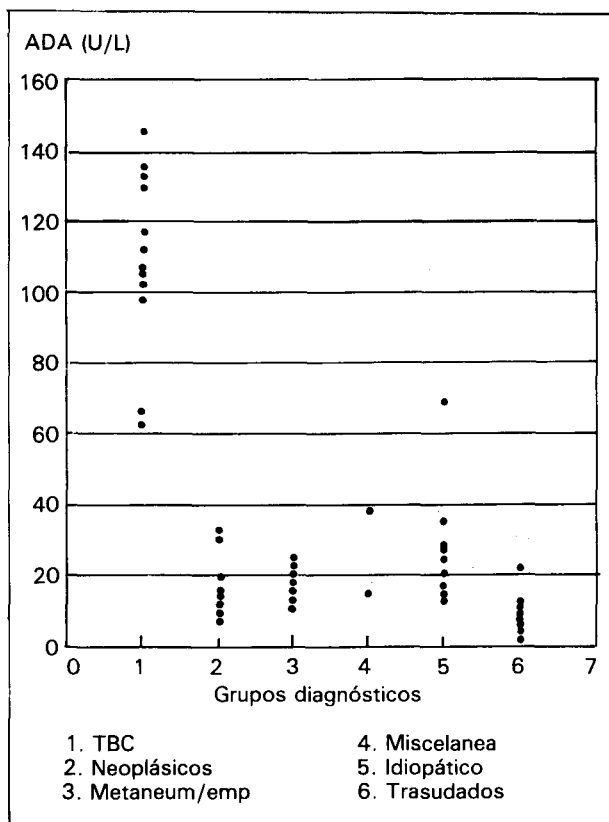


Figura 1

muestran en la figura 1. Tomamos como valor discriminativo 45 U/l, obteniendo en los derrames tuberculosos los valores más altos, todos superiores a dicha cifra; los valores más bajos correspondieron a los trasudados; un solo caso, idiopático, superó dicho valor (68,3) y era un exudado linfocitario serohemático, Mantoux negativo con dos biopsias pleurales negativas, al que no fue posible un seguimiento posterior.

Los valores medios de las diferentes agrupaciones etiológicas (± DE), así como sus límites quedan reflejados en la tabla I. El valor medio (± DE) del grupo tuberculoso fue de 108,26 ± 25,23 U/l, que con respecto al grupo no tuberculoso fue de 17,45 ± 11,28 U/l, (p < 0,0005).

De acuerdo a estos datos obtenemos una sensibilidad para el test del 100 %, con una especificidad del 98 %, siendo el valor predictivo para un test positivo de 0,92 y para un test negativo de 1.

TABLA I
Valores promedio de actividad de ADA en los diferentes grupos diagnósticos

Grupo	N.º casos	Actividad de ADA (U/l)	
		Media ± DE	Límites
1	13	108,26 ± 25,23	62,00-145,80
2	15	18,42 ± 8,36	8,30-32,40
3	9	17,17 ± 5,78	9,70-24,70
4	2	26,40 ± 16,40	14,80-38,00
5	10	26,36 ± 16,32	12,76-68,30
6	14	8,93 ± 5,13	0,30-21,30



TABLA II
Algunas características relacionadas con la actividad de ADA en algunas series publicadas

Autor	Año	N.º casos	PT	VD	PT<35	PNOT>VD
Piras MA ²¹	1978	96*	21	35	0	0
Ocaña I ²²	1983	221*	46	45	0	5
Pettersson T ²³	1984	90	19	50	0	10
Martin-Vázquez JM ²⁴	1984	350*	98	43	0	12
Vidal R ¹	1985	-	33	45	-	-
Cardona Iguacen M ⁴¹	1985	118	35	45	0	3
Borderías L ³⁸	1986	100	29	43	0	12
Granados A ⁴	1986	-	56	45	0	-
Corteguera M ²⁵	1986	159*	28	72	1	2
Cortejoso R ³⁹	1987	104*	16	45	0	3
Strankinga WF ⁴⁰	1987	86	10	53	0	-
Carretero JL ²⁶	1988	185	34	35	1	12
Fontan Bueso J ³⁰	1988	138	61	33	0	0
Blanco Vaca F ²⁹	1989	71	7	35	0	10
Pérez de Oteyza ²⁷	1989	79	26	40	2	3
Totales:		1.797	519		4	72

* Incluye derrames peritoneales. PT = pleuritis tuberculosa (n.º de casos). PNOT = pleuritis no tuberculosa (n.º de casos). VD = valor discriminativo de ADA (U/l).

TABLA III
Pleuritis no tuberculosas descritas en la literatura con actividad de ADA superior al valor discriminativo

	N.º casos
1. Empiemas	41
2. Artritis reumatoidea	5
3. Neoplasias	14
4. Linfomas	8
5. Lupus eritematoso sistémico	3
6. Tromboembolismo pulmonar	1
7. Idiopáticos	5
8. Pseudoquiste pancreático	1

Discusión

En nuestro medio, el diagnóstico bacteriológico de las pleuritis tuberculosas es difícil. Mientras que la escasa rentabilidad de la baciloscopia es unánime en la literatura^{3, 32, 33}, nuestra positividad en los medios de cultivo, aunque similar a la de algunas publicaciones³⁴, es baja respecto a la mayoría de los estudios^{1, 4, 23, 24, 35}.

Respecto a la actividad de ADA en el líquido pleural creemos que es un buen parámetro para el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa, con resultados similares a otros autores (tabla II); obtuvimos un solo caso por encima del valor discriminativo de 45 U/l que clasificamos después de su estudio como idiopático; en razón de ello obtenemos una sensibilidad de 1 y una especificidad de 0,98 y, aunque somos conscientes del reducido tamaño de la serie (63 casos), la comparación de los valores medios de las pleuritis tuberculosas y las no tuberculosas fue muy significativa ($p < 0,0005$).

A pesar de la buena especificidad que hemos obtenido, debemos ser cautelosos ya que existe un número nada despreciable de procesos no tuberculosos que

pueden tener una actividad de ADA elevada^{22-27, 29, 38-42} (tabla III); de éstos, el empiema es con creces el proceso más frecuente, aunque por fortuna también el más fácil de excluir; otros cuadros se pueden diferenciar en base a la clínica y características del líquido pleural^{3, 33, 36, 43, 44}, quedando el grupo de las neoplasias^{24, 29, 30, 38}, incluyendo linfomas^{26, 27, 39, 41, 42}, como el de más problemático diagnóstico en base a este test; respecto al grupo de derrames pleurales idiopáticos, sabemos que si bien la mayoría desaparecen sin recurrir, en otros casos se deben a neoplasias subyacentes⁴⁵.

Hoy día, doce años después de publicarse la primera serie²¹, sigue sin conocerse el mecanismo por el cual está elevada la actividad de esta enzima en los derrames pleurales tuberculosos y no en otros derrames linfocitarios, especulándose en hechos patogénicos diferentes. Se conoce que la actividad de ADA es superior en el líquido pleural de los pacientes con pleuritis tuberculosa que en la sangre de los mismos, sugiriéndose que ante un proceso inflamatorio de la cavidad pleural se activarían localmente los linfocitos T²³, responsables de la actividad elevada de ADA, aunque esta actividad parece relacionada más con el estadio madurativo de los linfocitos T que con su número²².

Cuando comparamos nuestros resultados con otros publicados, observamos que las cifras consideradas discriminativas para separar los derrames tuberculosos de los de otro origen dependen de cada grupo de trabajo, lo que hace difícil sacar conclusiones globales. Según se refleja en la tabla II, de un total de 519 pleuritis tuberculosas a las que se le habían determinado la actividad de ADA, y excluidas las series con diferentes métodos de determinación^{28, 46, 47}, vimos que sólo existían cuatro casos con valores inferiores a 35 U/l (0,77 %), de lo que se deduce que una actividad de ADA inferior a dicha cifra es muy improbable que corresponda a una pleuritis tuberculosa. Por otro lado encontramos 72 pleuritis no tuberculosas con valores superiores al discriminativo empleado en cada serie (14 %), cifras que no expresan la realidad de los falsos positivos en razón a las diferencias entre los valores discriminativos tomados en las distintas series y comprendidos entre 33 y 72 U/l; a pesar de ello, si al test le sumamos los datos clínicos y los datos complementarios que de ello se derivan, estos casos quedarían reducidos sensiblemente, y en los recogidos supondrían 20. Como consecuencia de estos datos hay que destacar que en relación con el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa tiene más valor una actividad de ADA por debajo del valor discriminativo (sobre todo < 35 U/l) para excluir el diagnóstico, que un valor por encima del considerado por cada autor para confirmarlo, por lo que sugerimos el empleo de un mismo valor discriminativo en todos los estudios, por ejemplo 45 U/l.

Creemos que la determinación de la actividad de ADA no sustituye a los métodos diagnósticos tradicionales como han sugerido determinados autores³⁻⁵; no obstante constituye un método diagnóstico muy valioso que posibilita un diagnóstico rápido, obviando la



necesaria demora de 3-8 semanas que precisa el cultivo de Löwenstein, único método de diagnóstico en casi un 20 % de los casos^{24,26}.

En nuestro medio está claramente justificada su utilización rutinaria en razón a la alta prevalencia de la tuberculosis, la baja rentabilidad de la bacteriología y al 19 % de los falsos negativos histológicos. En base a ello apoyamos su determinación rutinaria en el estudio de los exudados pleurales, reforzado por su sencillez técnica, bajo coste y altas sensibilidad y especificidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Vidal R, de Gracia J, Ruiz J, Fité E, Monsó E, Martín N. Estudio controlado de 637 pacientes con tuberculosis. Diagnóstico y resultados terapéuticos con esquemas de 9 y 6 meses. *Med Clin (Barc)* 1986; 87:368-370.
- Plans Bolívar C, Aranda Torres A, Roca Montanari A et al. Pleuritis tuberculosa. Diagnóstico histológico y bacteriológico en 310 pacientes. *Arch Bronconeumol* 1980; 16:106-110.
- Martínez Vázquez JM, Ocaña Rivera I. Pleuritis tuberculosa. *An Med Intern* 1988; 3:515-516.
- Granados Navarrete A, Blavia Aloy R, Boada Port J, Moreno Pinillos R, Rodríguez Sanchón B, Manresa Presas F. Pleuritis tuberculosa, 232 casos. Evolución de los procedimientos diagnósticos. Histología, bacteriología y adenosina desaminasa (ADA). *An Med Intern* 1986; 3:517-520.
- Sorribas Vives A, Blasco Vaca F, Gómez Gerique JA, González Sastre F. Adenosina desaminasa: características bioquímicas y significación clínica de una enzima clave para la inmunidad celular. *Med Clin (Barc)* 1988; 90:548-552.
- Rodríguez E, Bugés J, Morera J. Hallazgos recientes en patología pleural. *Med Clin (Barc)* 1989; 93:503-507.
- Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B, Meuwissen HJ. Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 1972; 2:1.067.
- Galanti B, Nardiello S, Russo M, Fiorentino F. Increase lymphocyte adenosine deaminase in typhoid fever. *Scand J Infect Dis* 1981; 13:47-50.
- Goldberg DM. Serum adenosine deaminase in the differential diagnosis of jaundice. *Br Med J* 1965; 1:353-5.
- Sánchez Rodríguez A, Hueso Pérez J, Rico Sánchez JA et al. La actividad enzimática de la adenosina desaminasa (ADA) sérica en distintos procesos hepáticos. *An Med Intern* 1989; 6:300-304.
- Tung R, Silber R, Quagliata F, Conklyn M, Gottesman J, Hirschhorn R. Adenosine deaminase activity in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest* 1976; 57:756-761.
- Piras MA, Gakis C, Brudoni M, Andreoni G. Immunological studies in Mediterranean spotted fever. *Lancet* 1982; 1:1.249.
- Taylor A. Serum adenosine deaminase activity is increased in sarcoidosis. *Clin Chem* 1984; 45:499-500.
- Piras MA, Gakis C. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. *Enzyme* 1973; 14:311-317.
- Ribera E, Martínez-Vázquez JM, Ocaña I et al. Valor de la adenosina desaminasa en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa: diferencias entre niños y adultos. *Ann Intern Med* 1987; 4:57-59.
- Ribera E, Ocaña I, Martínez-Vázquez JM. Estudio evolutivo de la meningitis tuberculosa. Valor de la adenosina desaminasa. *An Intern Med* 1987; 4:8-13.
- Petersson T, Klockars M, Weber TH, von Essen R. Adenosine deaminase activity in joint effusions. *Scand J Rheumatol* 1988; 17:365-369.
- Yuksel H, Akoglu TF. Serum and synovial fluid adenosine deaminase activity in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:492-495.
- Martínez-Vázquez JM, Ocaña I, Ribera F, Segura RM, Pascual C. Adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis. *Gut* 1986; 27:1.049-1.053.
- Martínez-Vázquez JM, Ribera E, Ocaña I, Segura RM, Serrat R, Sagrista J. Adenosine deaminase activity in tuberculous pericarditis. *Thorax* 1988; 41:888-889.
- Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: An aid to differential diagnosis. *Br Med J* 1978; 2:1.751-1.752.
- Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Segura RM, Fernández-De-Sevilla T, Capdevila JA. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusions. *Chest* 1983; 84:51-53.
- Petersson T, Ojala K, Weber T. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* 1984; 215:299-304.
- Martínez-Vázquez JM, Ocaña I, Ribera E et al. Diagnóstico temprano de la tuberculosis pleuroperitoneal mediante la determinación de adenosina desaminasa. *Med Clin (Barc)* 1984; 83:578-580.
- Corteguera M, Melero M, Rey C, Villar J, Lapetra J, Carneado J. Utilidad de la adenosina desaminasa (ADA) en el diagnóstico de los derrames pleurales. *An Med Intern* 1986; 3:521-524.
- Carretero Sastre JL, Martínez Barredo F, Alonso Mallo E et al. Adenosina desaminasa en el diagnóstico etiológico de los derrames pleurales. *An Med Intern* 1988; 5:399-403.
- Pérez de Oteyza C, Chantres MT, Rebollar JL et al. Adenosina desaminasa en los derrames pleurales. Su utilidad en el diagnóstico de la pleuresia tuberculosa. *An Med Intern* 1989; 6:244-248.
- Van Keimpema AR, Slaats EH, Wagenaar JP. Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleurisy. *Eur J Respir Dis* 1987; 71:15-18.
- Blanco Vaca F, Mayos Pérez M, Pérez Domínguez C et al. Análisis de la adenosina desaminasa y sus subfracciones como parámetro diagnóstico del derrame pleural tuberculoso. *Rev Clin Esp* 1989; 184:7-11.
- Fontan Bueso J, Vereá Hernando H, García-Buella JP et al. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusions. *Chest* 1988; 93:303-307.
- Giusti G. Adenosine deaminase. En: Bergmeyer HU, ed. *Methods of enzymatic analysis*. New York Academic Press Inc 1974.
- Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. Tuberculous pleural effusions. *Chest* 1987; 91:106-109.
- Marín Pérez A. Derrames pleurales: un problema diagnóstico. *Med Clin* 1988; 90:329-331.
- Custardoy J, Chiner E, Herrejon A, Alcacer F, Marín Pardo J. Tuberculosis pleural: rentabilidad de la toracoscopia. *An Med Intern* 1989; 6:67-70.
- León Jiménez A, Rodríguez Panadero F, Cantos de la Casa A, et al. Pleuritis tuberculosa: crítica de las técnicas de estudio de la biopsia pleural. *Arch Bronconeumol* 1986; 22:160-165.
- Vereá HH, Yebra PM, Martín EM et al. Biopsia pleural con aguja de Abrams. Análisis y rentabilidad en 207 casos. *Arch Bronconeumol* 1985; 21:99-104.
- Peo RH, Israel EH, Utell MJ, Hall WJ, Greenblatt DW, Kallay MC. Sensitivity, specificity and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Intern Med* 1984; 144:325-328.
- Borderías L, Mir J, Teran J et al. La adenosina desaminasa en el diagnóstico de los derrames pleurales. Nuestra experiencia en 100 pacientes. *Arch Bronconeumol* 1986; 22 (supl 1): 31a-32a.
- Cortejoso García R, Rodrigo Calabia MP, Rodríguez Rodríguez MA, Peñas Maldonado L. Importancia de la determinación de la adenosina desaminasa en los derrames pleuroperitoneales. *Med Clin (Barc)* 1987; 88:826.
- Strankinga WF, Nauta JJ, Straub JP, Stam J. Adenosine deaminase activity in tuberculous pleural effusions: a diagnostic test. *Tubercle* 1987; 68:137-140.
- Cardona Iguacén MJ, Orts Costa J, Rodríguez Sanchón B, Fuentes Arderiu J, Manresa Presas F. Tuberculosis pleural y determinación de adenosina desaminasa. *Med Clin (Barc)* 1985; 85:559.
- Pérez Vidal R, Arán X, Broquetas J. High adenosine deaminase activity level in pleural effusions. *Chest* 1986; 90:625.
- Petersson T, Klockars M, Weber T. Pleural fluid adenosine deaminase in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Chest* 1984; 86:273-274.
- Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:184-234.
- Ryan CJ, Rodgers RF, Unni KK, Hepper NG. The outcome of patients with pleural effusion of indeterminate cause at thoracotomy. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:145-148.
- Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K. Carcinomatous and tuberculous pleural effusions. Comparison of tumor markers. *Chest* 1985; 87:351-355.
- Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61:298-302.