



Original

Resultados del seguimiento a largo plazo de pacientes con derrame pleural no diagnosticado



Gulsah Gunluoglu^{a,*}, Aysun Olcmen^b, Mehmet Zeki Gunluoglu^c, Ibrahim Dincer^b, Adnan Sayar^b, Gungor Camsari^a, Veysel Yilmaz^a y Sedat Altin^a

^a Yedikule Teaching Hospital for Chest Diseases and Thoracic Surgery, Chest Diseases, Bu çalışma Türk Toraks Derneği 17.

Yıllık Kongresinde 3.4.2014 tarihinde 'Sözel Sunum' olarak sunulmuştur, Estambul, Turquía

^b Yedikule Teaching Hospital for Chest Diseases and Thoracic Surgery, Thoracic Surgery, Bu çalışma Türk Toraks Derneği 17.

Yıllık Kongresinde 3.4.2014 tarihinde 'Sözel Sunum' olarak sunulmuştur, Estambul, Turquía

^c Medipol University Faculty of Medicine, Thoracic Surgery, Bu çalışma Türk Toraks Derneği 17.

Yıllık Kongresinde 3.4.2014 tarihinde 'Sözel Sunum' olarak sunulmuştur, Estambul, Turquía

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de septiembre de 2014

Aceptado el 29 de septiembre de 2014

On-line el 26 de julio de 2015

Palabras clave:

Derrame pleural exudativo

Pleuritis inespecífica

Cirugía toracoscópica videoasistida

Pleuritis idiopática

R E S U M E N

Introducción: En algunos pacientes no es posible establecer la causa del derrame pleural exudativo. Se han analizado los resultados del seguimiento a largo plazo de pacientes con derrame pleural no diagnosticado. **Métodos:** Se evaluó retrospectivamente a pacientes con derrame pleural exudativo a los que se les había realizado una biopsia pleural mediante cirugía toracoscópica videoasistida (VATS) entre 2008 y 2012 como parte de los procedimientos diagnósticos. En el estudio se incluyó a 53 pacientes con diagnóstico de pleuritis inespecífica y con datos de seguimiento disponibles.

Resultados: Se incluyó a 40 varones y 13 mujeres (promedio de edad, $53,9 \pm 13,9$ años). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 24 meses. Durante el seguimiento no se llegó a un diagnóstico en 27 pacientes (51%) y se alcanzó diagnóstico clínico en los 26 pacientes restantes (49%). A 2 pacientes (3,7%) se les diagnosticó neoplasia maligna (mesotelioma maligno). Otras enfermedades diagnosticadas fueron derrame paraneumónico en 12 casos, insuficiencia cardíaca congestiva en 8 casos y otras afecciones en 4 pacientes. El volumen del derrame en la exploración inicial y la reaccumulación de fluido tras VATS se asociaron a neoplasia maligna ($p=0,004$ y $0,0001$, respectivamente).

Conclusión: Aunque la probabilidad es baja, los pacientes con derrame pleural exudativo y sin diagnóstico tras una biopsia pleural mediante VATS pueden tener neoplasia maligna. Es necesario controlar cuidadosamente a los pacientes con un volumen de derrame inicial alto que reaparece tras la exploración.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Long-term Outcome of Patients With Undiagnosed Pleural Effusion

A B S T R A C T

Introduction: The cause of exudative pleural effusion cannot be determined in some patients. The long-term outcomes of patients with undiagnosed pleural effusion were analyzed.

Methods: Patients with exudative pleural effusion whose diagnostic procedures included pleural biopsy using video-assisted thoracoscopic surgery carried out between 2008 and 2012 were evaluated retrospectively. Patients diagnosed with non-specific pleuritis were included. Fifty-three patients with available follow-up data were included in the study.

Results: Forty men and 13 women (mean age 53.9 ± 13.9 years) were included. Median follow-up time was 24 months. No diagnosis was given in 27 patients (51%), and a clinical diagnosis was given in 26 patients (49%) during the follow-up period. Malignant disease (malignant mesothelioma) was diagnosed in 2 (3.7%) patients. Other diseases were parapneumonic effusion in 12, congestive heart failure in 8,

Keywords:

Exudative pleural effusion

Nonspecific

pleuritis

Video-assisted thoracoscopic surgery

Idiopathic pleuritis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gunluoglu@yahoo.com (G. Gunluoglu).

and miscellaneous in 4 patients. Volume of effusion at the time of initial examination and re-accumulation of fluid after video-assisted thoracoscopic surgery were associated with malignant disease ($P=.004$ and $.0001$, respectively).

Conclusion: Although the probability is low, some patients with exudative pleural effusion undiagnosed after pleural biopsy via video-assisted thoracoscopic surgery may have malignant disease. Patients with an initially large volume of effusion that re-accumulates after examination should be closely monitored.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El derrame pleural es un hallazgo frecuente en pacientes con enfermedades pulmonares o pleurales; también se puede asociar a algunas enfermedades sistémicas, al uso de algunos medicamentos y a la disfunción de determinados órganos¹.

La causa del derrame pleural exudativo (DPE) se suele establecer mediante análisis microbiológicos, bioquímicos y citológicos de una muestra del líquido pleural y, en ocasiones, mediante una biopsia pleural cerrada. Sin embargo, en aproximadamente el 20% de los pacientes con DPE no se llega a detectar ninguna enfermedad causal^{2,3}. La exploración toracoscópica y la evaluación de las biopsias pleurales pueden tener relevancia diagnóstica en más del 90% de estos pacientes⁴⁻⁷. En este estudio, investigamos las enfermedades detectadas durante el seguimiento a largo plazo de pacientes en los que no se había llegado a un diagnóstico de una enfermedad pleural específica con los análisis de muestras de líquido pleural y biopsias pleurales obtenidas mediante cirugía toracoscópica videoasistida (VATS, por sus siglas en inglés). Establecimos la probabilidad de enfermedad pleural en este grupo de pacientes y también identificamos variables que indicaban la existencia de enfermedad pleural.

Pacientes y metodología

Evaluamos retrospectivamente a pacientes con diagnóstico de DPE y datos de seguimiento en nuestra clínica entre enero de 2008 y diciembre de 2012. Se excluyó a los pacientes con tumores en pulmón, pleura o mediastino. Se seleccionó a pacientes cuyas muestras de biopsia pleural se hubieran obtenido mediante VATS para garantizar que el derrame se había estudiado adecuadamente. Los pacientes con diagnóstico histopatológico específico se habían tratado de la forma apropiada, pero identificamos a 61 pacientes sin un diagnóstico específico en los que los hallazgos histopatológicos en sus muestras pleurales se habían interpretado como inflamación aguda y crónica o fibrosis de diverso grado. En el estudio se incluyó a 53 pacientes de este grupo, de los cuales era posible obtener los resultados del seguimiento. Estos 53 pacientes habían acudido periódicamente a nuestra clínica para ser examinados y se habían tomado y reanalizado muestras de fluido y de la pleura cuando había sido necesario. Los datos relativos al pronóstico de estos pacientes durante el seguimiento y los últimos diagnósticos se habían registrado en su historia clínica y en la base de datos electrónica del hospital. El estudio se realizó conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital. Tras la aprobación del Comité de Ética, se recopilaron los datos recabados durante la exploración inicial y el seguimiento de los pacientes, así como los datos de imagen. Las variables se analizaron retrospectivamente.

El volumen de derrame pleural se clasificó en función de si el volumen de fluido ocupaba más o menos del 50% del hemitórax, según las radiografías torácicas realizadas en la exploración inicial.

Se habían analizado muestras de líquido tomadas mediante toracocentesis diagnóstica de todos los pacientes. Los parámetros bioquímicos analizados fueron lactato deshidrogenasa (LDH), proteínas, albúmina, pH y adenosina desaminasa (ADA), y también se había hecho el recuento y la clasificación de las células de las muestras de líquido. Se habían realizado análisis citológicos del líquido de todos los pacientes y, en algunos pacientes, también un análisis microbiológico en busca de *Mycobacterium tuberculosis* (microscopía directa y cultivo específico). A 27 pacientes se les había realizado una biopsia pleural cerrada con una aguja de Abram y el resultado patológico había sido «pleuritis inespecífica».

La VATS había sido realizada en quirófano y con anestesia general por cirujanos torácicos con experiencia en los procedimientos. Los puntos de incisión se habían establecido según la ubicación del líquido y el estado de la pleura y los pulmones. Se obtuvieron muestras de pleura parietal de la zona que se consideraba patológica. Si dicha región no era evidente, se tomaron al menos 2 muestras de pleura parietal de distintas zonas de la pleura, cada una con un diámetro aproximado de 3 cm.

El período de seguimiento medio de los pacientes sin diagnóstico específico fue de 22,91 meses (mediana: 24 meses, rango: 6-60 meses).

Durante el seguimiento se diagnosticó insuficiencia cardíaca si se halló alteración de la actividad cardíaca, y el volumen de líquido se redujo con tratamiento diurético. Por su parte, el diagnóstico de derrame paraneumónico se estableció con la detección de inflamación pleural durante la VATS y mejora de los síntomas clínicos y los parámetros bioquímicos tras el correspondiente tratamiento antibiótico.

Estadística

Se empleó la prueba de Chi cuadrado o la prueba de Fisher para comparar frecuencias y la prueba de Spearman para evaluar correlaciones. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$.

Resultados

Nuestros pacientes eran 40 varones y 13 mujeres (promedio de edad: $53,9 \pm 13,9$ años, rango: 27-77 años); 29 eran fumadores y 24, no fumadores. Solo 16 pacientes refirieron dolor torácico. El líquido pleural de 34 pacientes tenía aspecto seroso, el de 12, serofibrinoso, y el de 7 pacientes tenía aspecto serohemorrágico.

No se llegó a diagnóstico específico durante el seguimiento en 27 pacientes (51%) y no hubo recidiva del derrame en 24 de estos. El derrame reapareció en solo 3 pacientes, pero no se propuso intervención invasiva porque su cuadro clínico era estable y el volumen de líquido reacumulado era pequeño. En los pacientes en los que no se estableció diagnóstico específico, se aceptó el diagnóstico de «pleuritis idiopática».

Se determinó diagnóstico específico en 26 pacientes (49%) al identificar una posible causa del derrame a partir de los síntomas

Tabla 1
Diagnósticos finales tras seguimiento

Diagnóstico	Número (%)
Derrame paraneumónico	12 (22,6)
Insuficiencia cardíaca	8 (15,1)
Derrame por tuberculosis	1 (1,8)
Embolia pulmonar	1 (1,8)
Síndrome de Churg-Strauss	1 (1,8)
Derrame medicamentoso	1 (1,8)
Mesotelioma maligno	2 (3,7)
Total	26 (49)

y los resultados del seguimiento. Los diagnósticos se muestran en la [tabla 1](#).

Los diagnósticos de derrame paraneumónico e insuficiencia cardíaca se realizaron conforme a los criterios del apartado «Pacientes y metodología». Se diagnosticó derrame por tuberculosis en una paciente con tuberculosis uterina y peritoneal, en la que el derrame pleural remitió tras el tratamiento antituberculoso. En los pacientes a los que se les diagnosticó embolia pulmonar no se observó patología en la angio-TAC (necesaria antes de la VATS), pero apareció embolia en exploraciones posteriores. Un paciente presentó infiltración eosinofílica intensa en su muestra pleural, sugestiva de síndrome de Churg-Strauss, y su diagnóstico se confirmó por la presencia de anomalías en los senos paranasales, eosinofilia en sangre periférica y antecedentes de asma. El derrame no reapareció en este paciente tras un tratamiento sistémico con corticosteroides. Se observó reaccumulación del derrame tras VATS en otro paciente, pero se resolvió tras suspender el tratamiento con ácido valproico, por lo que se diagnosticó derrame pleural de causa medicamentosa.

El diagnóstico en 2 casos fue mesotelioma maligno. El derrame reapareció tras los procedimientos de VATS iniciales. El diagnóstico de uno de estos pacientes se determinó a partir de la citología de la muestra de líquido pleural tomada 11 meses tras la VATS. El diagnóstico del otro paciente se decidió a partir de la biopsia obtenida mediante VATS 24 meses tras la primera intervención.

Es sabido que la VATS puede ser no diagnóstica en pacientes con mesotelioma maligno. La tasa de falsos negativos de la VATS en los pacientes con DPE en este estudio fue del 3,7%. Revisamos los factores que podrían haber afectado al diagnóstico de neoplasia maligna en este grupo de pacientes y se halló una correlación débil ($r=0,29$) pero significativa entre la edad y la posibilidad de neoplasia maligna ($p=0,04$). Los dos pacientes con mesotelioma maligno eran varones, aunque no se halló asociación con el sexo ($r=0,1$, $p=0,47$). Estos pacientes no presentaron dolor torácico inicialmente, de modo que este síntoma no se asoció al diagnóstico de mesotelioma maligno ($r=-0,23$, $p=0,21$). Se halló una correlación moderada ($r=0,43$) y significativa ($p=0,004$) entre el volumen de líquido pleural en la exploración inicial y este diagnóstico. El tabaquismo no fue un factor de riesgo ($r=0,19$, $p=0,19$). En la [tabla 2](#) se muestra la relación entre el aspecto inicial del líquido y todos los diagnósticos, incluyendo el mesotelioma maligno. El líquido inicial tenía aspecto seroso en ambos pacientes con diagnóstico de mesotelioma maligno, pero la distribución del aspecto de las muestras del líquido inicial de los pacientes con mesotelioma maligno

Tabla 2
Aspecto de las muestras iniciales de exudado de pacientes con mesotelioma maligno y otras afecciones

	Seroso	Serofibrinoso	Serohemorrágico	Total
Mesotelioma maligno	2	0	0	2
Otros	32	12	7	51
Total	34	12	7	53

Tabla 3
Diagnósticos de pacientes con derrame reaccumulado durante el seguimiento

Diagnóstico	Número total	Recidiva del derrame, n (%)
Pleuritis idiopática	27	2 (7,4)
Derrame medicamentoso	1	1 (100)
Insuficiencia cardíaca	8	2 (25)
Derrame paraneumónico	12	1 (8,3)
Mesotelioma maligno	2	2 (100)

y de los pacientes con otros diagnósticos no fue significativamente heterogénea ($p=0,56$).

La concentración de LDH en las muestras de líquido pleural inicial no fue indicador de riesgo de neoplasia maligna ($r=-0,24$, $p=0,14$).

Durante el seguimiento, 45 pacientes no presentaron recidiva del derrame tras la VATS y se observó reaccumulación del derrame en 8 pacientes. Los diagnósticos de estos pacientes se muestran en la [tabla 3](#).

El análisis de correlación entre la reaccumulación de líquido y el diagnóstico de mesotelioma maligno mostró una correlación moderada ($r=0,47$) muy significativa ($p=0,0001$).

Discusión

Las pruebas diagnósticas, incluyendo la biopsia mediante VATS, permiten identificar la causa del derrame en más del 90% de los pacientes con derrame pleural⁴⁻⁷. Sin embargo, en algunos pacientes no se identifican cambios específicos en la pleura, y decidir en estos casos que el derrame no tiene un origen idiopático podría no ser siempre correcto. Se estima en algunos estudios que en el 25-91% de estos pacientes no se llega a determinar una enfermedad causal⁷. Sin embargo, en nuestro estudio se estableció una causa específica durante el seguimiento en aproximadamente la mitad de los pacientes con derrame pleural sin diagnóstico (26/53 pacientes, 49%). La mayoría de esas enfermedades detectadas en el seguimiento fueron benignas, resultados que concuerdan con estudios previos⁷⁻⁹ en los que la insuficiencia cardíaca y el derrame paraneumónico fueron las causas de derrame pleural más frecuentemente identificadas⁹. Aunque cabría esperar que el derrame pleural en el caso de insuficiencia cardíaca fuera trasudativo, el líquido pleural puede convertirse en exudativo en pacientes que toman diuréticos, ya que estos provocan la concentración de las proteínas y otros compuestos en el mismo¹⁰. Dado que no se producen cambios histológicos en la pleura de estos pacientes, no era probable que aparecieran hallazgos patológicos específicos en las muestras de pleura tomadas mediante VATS. Un procedimiento diagnóstico invasivo como el de nuestro estudio está indicado en casos en los que no es posible excluir la neoplasia maligna por métodos clínicos o radiológicos¹¹. Al igual que en otros casos de derrame sin diagnóstico, la enfermedad causante no siempre produce cambios histopatológicos específicos en la propia pleura. Por ejemplo, en las muestras de pacientes con derrame paraneumónico solo es posible detectar pleuritis inespecífica. Tampoco cabe esperar cambios pleurales específicos en los casos de embolia pulmonar, síndrome de Churg-Strauss (aunque se han registrado casos de inflamación eosinofílica del tejido conectivo subpleural e interlobular y dilatación de los canales linfáticos en biopsias de pacientes con síndrome de Churg-Strauss^{12,13}) o derrame de causa medicamentosa. En la peritonitis tuberculosa, que fue una causa de derrame en este estudio, la reacción en la pleura puede provocar derrame en ausencia de inflamación granulomatosa¹⁴, y no se espera que las muestras obtenidas mediante VATS sean diagnósticas en estos casos. Por lo tanto, no sería adecuado considerar como falso negativo del VATS el diagnóstico de «pleuritis inespecífica» para estos pacientes.

Cuando se revisaron los diagnósticos establecidos durante el seguimiento en este estudio, solo el mesotelioma maligno fue detectable al examinar las muestras de biopsia pleural y no otras patologías. Solamente identificamos el mesotelioma como causa específica de alteración histológica pleural. La tasa de falsos negativos del VATS para este diagnóstico fue del 3,7%.

Se ha llegado a registrar una tasa del 25,5% de diagnóstico de neoplasia maligna durante el seguimiento en pacientes con derrame previamente no diagnosticado¹⁵. En estudios contemporáneos, la frecuencia de neoplasia maligna hallada durante el seguimiento en pacientes que no tenían diagnóstico específico a pesar de haber sido sometidos a VATS está entre el 2,1%¹⁶ y el 5%⁹.

El mesotelioma maligno es la enfermedad oncológica que se diagnostica con mayor frecuencia durante el seguimiento de pacientes con derrame pleural sin diagnóstico inicial^{8,9,16,17}. La afectación de la pleura en el mesotelioma pleural maligno es uniforme, pero su aspecto varía. El aspecto típico incluye macronódulos extensos, pero podría parecer macroscópicamente normal en algunos pacientes, mientras que en otros puede predominar una extensa fibrosis. Estos factores pueden complicar el diagnóstico de mesotelioma maligno mediante VATS^{18,19} y podrían explicar el motivo por el que la VATS no fue diagnóstica en los pacientes con mesotelioma maligno de nuestra serie.

Al revisar los factores que aumentaban la probabilidad de que la causa del derrame pleural fuera una neoplasia maligna en los pacientes que no eran diagnosticados a pesar de ser sometidos a intervenciones invasivas como VATS, detectamos que el aspecto del líquido pleural no era significativo. Las neoplasias malignas de la pleura suelen causar derrame hemorrágico²⁰, pero las causas de derrame pleural hemorrágico en nuestra serie fueron insuficiencia cardíaca en 2 pacientes y derrame paraneumónico en 5. Por otra parte, que el líquido tenga aspecto seroso no descarta la neoplasia maligna, y el análisis bioquímico del exudado tampoco es indicador de ella, tal y como se demuestra en este artículo y en un estudio previo¹⁷. Sin embargo, hallamos que la recidiva de derrame pleural durante el seguimiento podría estar asociada a neoplasia maligna. Por lo tanto, aunque el derrame pleural puede reaccumularse por otros motivos, la recidiva durante el seguimiento justifica la necesidad de realizar exploraciones adicionales o, si fuera necesario, otra VATS. Otro factor de riesgo de neoplasia maligna es la presencia de un gran volumen inicial de exudado pleural. Estos pacientes precisan un cuidadoso seguimiento.

En este estudio no se halló causa del derrame en aproximadamente la mitad de los pacientes, y tampoco se obtuvo ningún hallazgo durante el seguimiento que indicase la presencia de una enfermedad específica. El diagnóstico de estos pacientes fue pleuritis idiopática, lo que es decir que se desconocía su enfermedad causal, lo que puede aceptarse como una posible limitación del estudio. La pleuritis idiopática describe una situación en la que la causa es desconocida, y son muchos los factores que pueden provocar esta situación. Algunos pacientes pueden presentar varias causas de derrame difíciles de identificar, como por ejemplo enfermedades del tejido conjuntivo o infecciones víricas o por micoplasma²¹, tal y como observamos en algunos de nuestros casos.

En conclusión, en algunos pacientes no se pudo diagnosticar una enfermedad específica a pesar de haberlos sometido a intervenciones invasivas, incluyendo VATS. El diagnóstico en la mayoría de pacientes con DPE es una enfermedad benigna, pero la neoplasia maligna es también una posibilidad, por lo que es necesario realizar un cuidadoso seguimiento de estos pacientes. Las características del exudado pleural no deben emplearse como criterio para interrumpir el seguimiento. La probabilidad de enfermedad maligna aumenta si el derrame ocupa más de la mitad del hemitórax en la exploración inicial y se reacciona durante el seguimiento.

En dichos pacientes se debería valorar la toma de otra muestra pleural.

Contribuciones de los autores

El Dr. GG ha contribuido en gran medida a la concepción y el diseño, la recopilación de datos y la redacción del artículo original.

El Dr. AO ha participado en la recopilación y el análisis de los datos.

El Dr. MZG ha contribuido a la recopilación de datos, la concepción y el diseño de los datos, además del análisis estadístico.

El Dr. AS participó en el diseño de los datos y el análisis estadístico.

El Dr. ID ha participado en la recopilación y el análisis de los datos.

El Dr. GC ha participado en la recopilación y el análisis de los datos.

El Dr. VY ha participado en la recopilación y el análisis de los datos.

El Dr. SA ha participado en gran medida en la concepción y el diseño.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen relación económica con ninguna empresa de biotecnología, fabricación o farmacéutica, ni con otras entidades comerciales que tengan interés en el asunto o material planteados en este artículo.

Bibliografía

- Hooper C, Lee YC, Maskell N, BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:i4–17.
- Storey DD, Dines DE, Coles DT. Pleural effusion. A diagnostic dilemma. *JAMA*. 1976;236:2183–6.
- Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chrétien J. Pleural effusion: Laboratory tests in 300 cases. *Thorax*. 1979;34:106–12.
- Boutin C, Astrouf P, Seitz B. The role of thoracoscopy in the evaluation and management of pleural effusion. *Lung*. 1990;168:1113–21.
- Van Gelder T, Hoogsteden HC, Vandenbrucke JP. The influence of the diagnostic technique on the histopathological diagnosis in malignant mesothelioma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1991;418:315–7.
- LoCicero J III. Thorascopic management of malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:641–3.
- Wrightson JM, Davies HE. Outcome of patients with nonspecific pleuritis at thoracoscopy. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:242–6.
- Venekamp LN, Velkeniers B, Noppen M. Does 'idiopathic pleuritis' exist? Natural history of non-specific pleuritis diagnosed after thoracoscopy. *Respiration*. 2005;72:74–8.
- Ferrer JS, Muñoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion: A prospective, long-term follow-up study. *Chest*. 1996;109:1508–13.
- Romero-Candeira S, Fernández C, Martín C, Sánchez-Paya J, Hernández L. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med*. 2001;110:681–6.
- American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1987–2001.
- Erzurum SC, Underwood GA, Hamilos DL, Waldron JA. Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome. *Chest*. 1989;95:1357–9.
- Hirasaki S, Kamei T, Iwasaki Y, Miyatake H, Hiratsuka I, Horieki A, et al. Churg-Strauss syndrome with pleural involvement. *Intern Med*. 2000;39:976–8.
- Zhang J, Tingle L, Nair R, Mercer J, Johnston W. Discovering the elusive underlying cause of a bilateral effusion combined with ascites. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2009;22:239–41.
- Ryan CJ, Rodgers RF, Unni KK, Hepper NG. The outcome of patients with pleural effusion of indeterminate cause at thoracotomy. *Mayo Clin Proc*. 1981;56:145–9.
- Kurkuoglu C, Karaoglanoglu N, Eroglu A, Unlu M. Videothoracoscopy for pleural effusion: A review of 47 cases. *Turkish J Thorac and Cardiovasc Surg*. 2000;8:712–4.
- Davies HE, Nicholson JE, Rahman NM, Wilkinson EM, Davies RJ, Lee YC. Outcome of patients with nonspecific pleuritis/fibrosis on thorascopic pleural biopsies. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38:472–7.

18. Cagle PT, Churg A. Differential diagnosis of benign and malignant mesothelial proliferations on pleural biopsies. Arch Pathol Lab Med. 2005;129:1421–7.
19. Cagle PT, Allen TC. Pathology of the pleura: What the pulmonologists need to know. Respirology. 2011;16:430–8.
20. Villena V, López-Encuentra A, García-Luján R, Echave-Sustaeta J, Martínez CJ. Clinical implications of appearance of pleural fluid at thoracentesis. Chest. 2004;125:156–9.
21. Gaensler EA. 'Idiopathic' pleural effusion. N Engl J Med. 1970;283:816–7.