

Emne: Pleuraeffusion ó udredning og behandling	Dato: 28.8.2008	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Torben Riis Rasmussen, Paul Clementsen, Christian Laursen, Karin Armbruster	Revision: 28.8.2010	Sider: 5

1.1 DEFINITION OG FOREKOMST

Den normale fysiologiske væskemængde i hver pleurahule er 15-20 ml med en protein-koncentrationen på < 15 g/L, og med ca. 1700 celler/ L, overvejende makrofager (75%), lymfocytter (23%) og mesothel-celler (1%) (1). *En pleuraeffusion* er en fri væskeansamling i pleurahulen udover den normale fysiologiske. Erkendelsen af at der foreligger en pleuraeffusion afhænger af den anvendte undersøgelsesmetode til påvisning heraf.

Der er ikke pålidelige opgørelser over forekomsten af pleuraeffusioner i Danmark. Der er publiceret estimerer for USA (2), og hvis tallene derfra nedskaleres til den danske population ville det indebære et estimeret totalt årligt antal på ca. 27.500.

1.2 ÆTIOLOGI

Patogenese: Væskeansamling i pleura kan forårsages af både for stor tilførsel og for lille fraførsel af væske. Ofte er der tale om en kombination forårsaget af den samme sygdom, men forskellige samtidige sygdomme kan også være årsagen, f.eks. infektion og hjertesvigt.

De hyppigste årsager til pleuraeffusion er hjertesvigt, pneumoni og malign sygdom (f.eks. lunge og bryst). Andre årsager er lungeemboli, levercirrhose med ascites, gastrointestinale sygdomme, bindevævssygdomme, tuberkulose, asbestudsættelse og mesotheliom.

1.3 SYMPTOMER

Åndenød og hoste er klassiske symptomer. Afhængig af årsagen til væsken kan der også opstå andre symptomer, f.eks. smerter og feber ved pleuraempyem og symptomer fra de organer, der er medvirkende til væskedannelsen, f.eks. hjerte, lever og nyrer.

1.4 UDREDNING

1.4.1 Stetoskopi

Den normale lette indtrækning svarende til intercostalrummene kan være afløst af en frembuling. Den syge side bevæges ofte mindre ved vejtrækningen. Perkussionstonen og stemmefremmitus er dæmpet og respirationslyden svækket eller ophævet. Der er som regel først stetoskopiske foran-

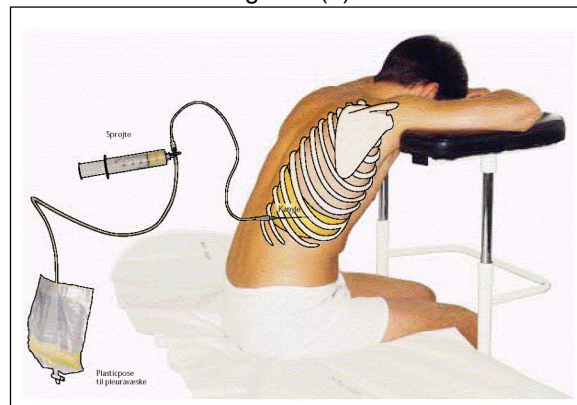
dringer ved væskemængder på mindst 500 ml.

1.4.2. Billeddiagnostik

Ved *røntgen af thorax* (frontal og profil) med patienten i stående stilling samler væsken sig mellem lungens basis og diafragma. Der kræves omkring 175 ml for at danne en afrunding af den laterale sinus (3). En supplerende *sidelejeoptagelse* kan afsløre om en basal sløring repræsenterer fritflydende væske. Sidelejeoptagelse kan afsløre frie væskeansamlinger på ned til 10 ml (4), hvilket også cirka svarer til sensitiviteten ved CT-skanning. Hos sengeliggende patienter i ryggleje kan billedet være vanskeligt at bedømme, fordi væsken glider bagud og giver en diffus sløring. Store væskeansamlinger kan vise sig som en \pm vid lunge+ med overskydning af mediastinum mod den raske side. *CT-skanning* af thorax giver sjældent yderligere oplysninger, hvis der udelukkende er tale om pleural væske, men CT kan evt. vise en ledsagende tumor, om væsken ligger i lommer eller om pleura er inflammeret (pleuraempyem). *Ultralydundersøgelse* af pleura giver ligeledes en sikker vurdering af, om der er væske og hvor meget, og kan afsløre lommedannelser og evt. tumorvæv i pleura. Det er en god hjælp ved prøvepunktur f.eks. af få milliliters ansamling. Ved drænanlæggelse er ultralyd dog ikke nødvendig som rutine.

1.4.3. Pleura-centese

Pleura-centese er en central undersøgelse både diagnostisk og terapeutisk. Den klassiske procedure er illustreret ved figur 1. (5)



Figur 1: Klassisk pleura-centese.

Man vil sædvanligvis kunne gennemføre pleura-centese på klassisk vis, hvis der er > 1 cm væske på en sidelejeoptagelse af thorax. Hvis der er < 1 cm taler det for at observere eller foretage

pleuracentesen UL-vejledt.

Når udtømt kan pleuravæsken undersøges på følgende måder:

Væskens udseende: Tyndt- eller tyktflydende, klar, strågul, mælkevid, hæmoragisk, purulent, lugtløs eller ildelugtende. Som udgangspunkt er væsken tyndtflydende og strågul ved både ekssudat og transsudat. Tyktflydende og ildelugtende væske tyder på pleuraempyem, mælkevid væske på chylothorax ved f.eks. læsion af ductus thoracicus, og hæmoragisk væske tyder på malignitet, tuberkuløs pleurit, traume eller lungeinfarkt/emboli.

Primære parakliniske undersøgelser: Pleuravæsken bør ved primær udredning sendes til undersøgelse for proteinindhold, LDH, mikroskopi, dyrkning og resistensbestemmelse og cytologisk undersøgelse. Ved mistanke om parapneumonisk infektion suppleres med pH måling. Hvis indiceret kan der suppleres med andre undersøgelser.

Proteinindholdet. I daglig klinik er det normalt tilstrækkeligt at anvende proteinindholdet til at skelne mellem transsudat og ekssudat (proteinindhold henholdsvis under og over 30 g/liter).

Light's kriterium. En mere akademisk indfaldsvinkel er at anvende Light's kriterium. Hvis et eller flere af følgende kriterier er opfyldt, er der tale om et ekssudat:

- 1) pleuravæske protein / serum protein > 0,50;
- 2) pleuravæske LDH / serum LDH > 0,60;
- 3) pleura væske LDH > 2/3 af øvre normal grænse.

Sensitiviteten for påvisning af et ekssudat er med Light's kriterium 98%, men specificiteten er kun 77-83%, da transsudater kan blive misklassificeret som et ekssudat - f.eks. efter kraftig diuretisk behandling af hjerteinsufficiens (2).

Mikrobiologisk undersøgelse. Direkte mikroskopi, almindelig dyrkning og resistensbestemmelse samt undersøgelse for mykobakterier og svampe, hvis indiceret. Eventuelt polymerase chain reaction (PCR) specielt mhp. øget sensitivitet og hurtigere svar for påvisning af mykobakterium tuberculosis (TB). For påvisning af TB kan det være nødvendigt at tage pleurabiopsier til mikroskopi og dyrkning. Ved pleural TB kan diagnosen hyppigt stilles direkte ved histologisk undersøgelse af biopsier (94%), og for 78% opnås positiv dyrkning for TB (6).

Cytologisk undersøgelse. Mere end halvdelen af patienterne med malign sygdom i pleura har tumorceller i pleuravæsken. Sandsynligheden for positiv cytologi ved malign pleuraeffusion afhænger af tumortypen, og er størst for adenocarcinom og lavest for malignt mesoteliom. Sensitivitet ved 1. prøve er op mod 60%, og øges ved gentaget punktur og cytologi (7). Mere præcis bestem-

melse af tumorens udgangspunkt kan kræve f.eks. immunhistokemisk undersøgelse.

Surhedsgrad (pH). Faldende pH er en indikator for tiltagende inflammation, men en lav værdi er ikke i sig selv af større differentialdiagnostisk værdi. pH bestemmes ved mistanke om para-pneumonisk effusion mhp. klassifikation og behandling (se empyem instruks). En prøve mhp. pH-bestemmelse skal udtages luftfrit og skal måles på arterieblodgas-analyseapparat.

Lactatdehydrogenase (LDH). Graden af inflammation afspejles af mængden af LDH i pleuravæsken. En stigende værdi øger indikationen for yderligere diagnostik, hvorimod en faldende værdi vil tale for at se situationen an.

Andre parakliniske prøver:

Lipider. Højt indhold af triglycerid tyder på chylothorax (se senere).

Glukose. Lave værdier ses ved tuberkulose, malign sygdom, reumatoid pleurasygdom og parapneumonisk effusion. Hvis pleuravæsken er tyk og purulent er værdien ofte tæt på 0.

Amylase. Forhøjet værdi kan ses ved sygdomme i pancreas, maligne sygdomme og perforation af oesophagus; ved sidstnævnte tilstand er spytkirtlerne årsagen til forhøjelsen. Op mod 50% af patienter med akut pancreatitis har ledsagende pleural effusion, men det ses også ved kronisk pancreatitis. Amylase niveauet i pleuravæsken er let forhøjet hos cirka 10% af de maligne pleurale effusioner og pancreas er sjældent udgangspunktet for primær tumor.

Antinukleære antistoffer (ANA). Pleuritis og pleuraeffusion kan være debutsymptom for systemisk lupus erythematosus (SLE). Patienter med SLE pleuritis har ofte positiv ANA i pleuravæsken, men testen er ikke patognomonisk og forhøjede værdier kan også ses hos op mod 30% med pleuraeffusion af anden årsag. Patienter med SLE pleurit kan lige såvel diagnostiseres på bestemmelse af ANA i serum.

Rheumafaktor (RF). Måling af RF i pleuravæsken er kun sjældent relevant, da sygdommen allerede er kendt hos patienten. Cirka 5% med RA får pleuraeffusion. Pleuravæsken har typisk lav glucose, høj LDH og lav pH (som udtryk for inflammation) og må skelnes fra et parapneumonisk ekssudat.

1.4.4. Diagnoser og differentialdiagnoser

Diagnose og differentialdiagnose hviler i første omgang på anamnese, objektiv undersøgelse, pleuravæskens udseende/lugt og de primære parakliniske undersøgelser af pleuravæsken. Ud fra proteinindhold og LDH klassificeres effusionen

som et *transsudat* eller et *ekssudat*.

1.4.4.1 *Transsudativ pleural effusion*

Hyppigste årsager er hjertesvigt og levercirrose. *Hjertesvigt*. Over halvdelen af patienterne har større eller mindre pleural effusion. Hyppigheden stiger med tiltagende grad af radiologisk lungestase. Typiske symptomer er sv.t. den kardielle inkompensation funktionsdyspnø, paroxystisk natlig dyspnø, perifere ødemer og halsvenestase. Røntgen af thorax viser som regel cardiomegali og oftest bilateral væskeansamling. Hvis væsken er ensidig, er den ofte højresidig. Væsken er oftest et transsudat, men hos op mod 20% er det et ekssudat. Hvis det kliniske billede er entydigt, er der ikke grund til diagnostisk pleuracentese. Pleuravæsken regredierer på passende behandling af grundsygdommen.

1.4.4.2. *Sygdomme i pericardiet*

Pleuravæsken, der oftest er bilateral, forekommer hos mellem 30 og 60% med pericardiesygdomme f.eks. konstriktiv pericarditis og inflammatoriske sygdomme i pericardiet.

1.4.4.3. *Hepatisk hydrothorax*

Levercirrhose kan give pleural effusion, særligt hvis der er ascites. Mekanismen er sandsynligvis, at væsken passerer defekter i diafragma, men ikke alle med levercirrhose og pleuraeffusion har ascites. Pleuravæsken er højresidig hos to tredjedele. Proteinindholdet i pleuravæsken er højere end i ascitesvæsken, men er lavere end 30 g/l. Diagnosen stilles som regel på det kliniske billede. Behandlingen retter sig primært mod ascites og leversygdom, men der er også beskrevet forskellige former for shuntbehandling, thorakoskopisk forsøg på lukning af defekter i diafragma og pleurodese. Behandling med dræn bør undgås på grund af risiko for protein depletering. Bakteriel pleuritis uden ledsagende pneumoni eller empyem kan ses og svarer til bakteriel peritonitis. I så fald er der neutrofil (> 250 celler/ μ l) og positiv dyrkning fra pleuravæsken, og behandlingen er antibiotisk.

1.4.4.4. *Nefrotisk syndrome*

Ca. 20% af patienterne med nefrotisk syndrom har pleural effusion, oftest højresidig. Hyppigheden af lungeemboli hos disse patienter er relativt høj (20%) og kan være medvirkende årsag til pleuravæsken, hvorfor denne differentialdiagnose skal have in mente. Behandlingen retter sig mod grundsygdommen. Pleurodese er med vekslende held forsøgt i specielle tilfælde.

1.4.4.5. *Peritoneal dialyse*

Hydrothorax ses i relativt sjældne tilfælde (ca. 2%) ved peritoneal dialyse. Hos ca. halvdelen opstår

væsken indenfor den første måned. Proteinindholdet er typisk < 10 g/l.

1.4.4.6. *Myxødem*

Pleuravæske ses undertiden som komplikation til myxødem. I de fleste tilfælde er der samtidig væske i pericardiet. Der er som regel tale om et transsudat, men ekssudat kan også ses.

1.4.4.7. *Andre årsager*

Lungeemboli og sarcoidose kan ledsages af transsudat i pleura, men hyppigere ses et ekssudat. Pleural amyloidose kan medføre pleuratranssudat. Mekanismen er formentlig hjertesvigt som led i kardiell amyloidose.

1.4.5. *Ekssudativ pleural effusion*

Hyppigst er *parapneumonisk effusion* og *metastatisk sygdom* i pleura.

1.4.5.1. *Parapneumonisk effusion*

En *parapneumonisk effusion* er et hyppigt ledsagefænomen til pneumoni (ca. 50%) og behøver ikke at repræsentere egentlig infektion i pleurahulen. Lungeabsces og bronkieektasier kan ligeledes medføre en parapneumonisk effusion. Inflammationen ændrer membran-permeabiliteten via mediatorer, der frigives fra mesotheliet. Hvis der er pus i pleurahulen, taler man om et *pleuraempyem*. Parapneumonisk effusion og empyem behandles i anden separat instruks.

1.4.5.2. *Pleuraeffusion ved metastatisk sygdom*

Nogle cancerformer har særlig tilbøjelighed til udvikling af pleurale metastaser. Det drejer sig om lunge-, mamma-, ovarie- og ventrikel-cancer. Det diagnosticeres ved cytologisk undersøgelse af udtømt væske eller ved thorakoskopiske pleura-biopsier (se tidligere).

1.4.5.3. *Lungeemboli*

Pleuravæske som led i lungeemboli er oftest et ekssudat, men et transsudat hos ca. 25%. Optræder hos op til 30% af patienter med lungeemboli. Væsken er i de fleste tilfælde unilateral. Der kan være karakteristiske symptomer på lungeemboli såsom pleurale stingsmerter, hæmoptyse, dyspnø og cirkulatorisk påvirkning, men symptomerne kan også være ukarakteristiske, hvilket giver risiko for, at diagnosen ikke stilles hurtigt. Ca. halvdelen har samtidigt lungeinfiltrat.

1.4.5.4. *Oesophagusperforation*

Omkring 60% udvikler pleural effusion (og 25% pneumothorax). Effusionen er venstresidig hos de fleste. Uden hurtig behandling nærmer mortaliteten sig 100%. Perforationen er oftest iatrogen. Patienten er akut syg med symptomer på mediastinitis. Amylase i pleuravæsken er forhøjet og er sput-amylase. pH er lav. Pladeepithelceller (eller

føderester!) i pleuravæsken styrker mistanken. Behandlingen er akut kirurgi og antibiotika.

1.4.5.5. Sygdomme i pancreas

Pleural effusion kan ses ved akut og kronisk pancreatitis, evt. ledsaget af pseudocystedannelse og ascites. Ved den akutte pancreatitis er pleuravæske beskrevet hos 2/3, overvejende bilateral. Ved akut sygdom dominerer de abdominale symptomer; ved mere kroniske tilstande er de respiratoriske gener forårsaget af væsken mest fremtrædende. Pleuravæsken er typisk et eksudat med højt indhold af pancreasamylase, leukocytter og normal glukose.

Grunds sygdommen behandles.

1.4.5.6. Intraabdominal absces

Diagnosen skal overvejes hos patienter med uafklaret eksudativ pleural effusion med indhold af polymorfkernede leukocytter, særligt hvis der ikke er lungeinfiltrat. Abscessen er subfrenisk hos cirka 80%, men kan være lokaliseret til pancreas (forhøjet amylase i væsken), milt og lever med faldende hyppighed. Det er oftest en postoperativ komplikation, sjældnere spontan perforation af et abdominalt hulorgan. Symptomatologien kan være ukarakteristisk og diagnosen vanskelig at stille uden CT-skanning.

1.4.5.7. Andre sygdomme og tilstande

Væskeansamling i pleura kan også ses i forbindelse med bindevævssygdomme (rheumatoid arthritis, lupus (LE), Churg Strauss syndrom, Wegeners granulomatose, Sjögrens syndrom), sarcoidose, efter myocardiainfrakt og coronar bypass operation, lungetransplantation, knoglemarvstransplantation, asbesteksposition, uræmi, ovarietumor (Meigs syndrom), endometriose, yellow nail syndrome+ og efter påvirkning med medikamina eller røntgenstråler.

1.4.6. Chylothorax

Ved chylothorax indeholder pleura lymfevæske, der stammer fra en læsion af ductus thoracicus eller en af dens grene. Væsken er mælkehvid på grund af højt indhold af lipid. Differentialdiagnostisk skal man tænke på pleuraempyem eller pseudochylothorax. Sidstnævnte, som makroskopisk kan forveksles med chylothorax, udvikles hos patienter med en langvarigt bestående pleuraeffusion. Sygehistorien og analyse af væsken vil være vejledende.

Diagnose:

- Triglycerid i pleuravæsken > 1,24 mmol/l,
- Triglycerid-konc. i væsken og i serum for > 1,
- Cholesterol-konc. i væsken og i serum < 1 og
- Der er chylomicroner i væsken.

Hyppigste årsag til chylothorax er malign sygdom, som i over halvdelen af tilfældene er malignt lym-

fom, oftest non-Hodgkin lymfom. Ikke-maligne sygdomme, der kan udvikle chylothorax, er bl.a. traumer, f.eks. i forbindelse med operativt indgreb (typisk hjerte eller oesophagus) eller ulykker med skader på columna, samt neonatal chylothorax og mere sjældne sygdomme som f.eks. lymphangioliomyomatose.

1.4.6. Hæmothorax

Defineres som tilstedeværelsen af blod i cavum pleurae. Hæmothorax foreligger per definition, når hæmatokrit i pleuravæsken er mere end 50% af hæmatokrit i perifert blod. Diagnosen underbygges med røntgen af thorax og/ eller CT-skanning. Patogensen kan være traumatisk, iatrogen og non-traumatisk. Den non-traumatiske hæmothorax skyldes oftest metastatisk pleural sygdom og næsthypigst en komplikation til antikoagulationsbehandling. Årsagen kan også være andre blødningsforstyrrelser, f.eks. trombocytopeni, ruptur af et blodkar, f.eks. i forbindelse med et aortaaneurisme og andre mere sjældne tilstande og sygdomme.

1.4.7. Udiagnoserede Pleura-effusioner

- 15-20% af effusioner
- Omhyggelig anamnese: LE, medicin, risikofaktorer
- Overvej okkult abdominal tumor
- Overvej lungeemboli

1.4.8. Abdominal sygdom som årsag til pleuraeffusion

- Esophagus-perforation
- Pancreatitis - acute (2/3) eller kronisk
- Intra-abdominal absces (80% af patienter med subfrenisk absces!)
- De første dage efter kirurgi i abdomen (50%)
- Meigs syndrom (pleura-effusion ved benign eller lav-maligne ovarie-tumores - 70% højresidig)
- Endometriose (blodigt eller chokoladefarvet eksudat)

1.4.9. Bronkoskopi i udredning af pleuraeffusion?

Bronkoskopi er kun indiceret, hvis mindst ét af nedenstående 4 kriterier er tilstede:

- Der er et lungeinfiltrat
- Anamnese med hæmoptyse
- Massiv pleural effusion (> 3/4 af hemithorax)
- Overtrækning af mediastinum mod effusionen

Hvis ingen af kriterierne er tilstede giver bronkoskopi sjældent diagnostiske afklaring (8).

1.4.10. Indikation for bioptisk diagnostik?

Er mindst 2 af følgende kriterier opfyldt er risikoen for granulomatøs pleurit eller malignitet 90% (9).

- Vægttab > 4.5 kg
- Feber > 38°C
- Positiv Mantoux

- Stor effusion (> 1/2 hemithorax)
- > 95% lymfocytter i pleura-væsken

Hvis patienten omvendt ikke har nogle af de ovenstående 5 kriterier er den PPV for non-specifik benign pleuritis 94% (9).

Er der således efter ovenstående indici for, at en patient har pleural TB eller malign sygdom, som ikke er diagnosticeret ved pleuracentese og almen klinisk gennemgang af patienten, vil det være indiceret med biotisk diagnostik - f.eks. med pleuroskopi eller kirurgisk thoracoskopi. For patienter med en arbejdsanamnese med eksponering for asbest og en monosymptomatisk udviklet pleuraeffusion bør tærsklen for biotisk diagnostik også være lav. Blinde biopsier fra pleura er i dag afløst af pleuroskopien, men ses der f.eks. på CT af thorax malignitetssuspekterede processer på pleura, kan der alternativt foretages ultralydsvejledt histologisk nålebiopsier heraf.

1.5 BEHANDLING

Behandling. Symptomerne på en pleuraeffusion kan afhjælpes ved hjælp af pleuracentese, men i øvrigt retter behandlingen sig mod den tilgrundliggende lidelse.

Pleurodese. Hos patienter med recidiverende pleuraeffusion, som ikke kan bringes til at ophøre gennem behandling af en identificeret ætiologisk sygdom, må man overveje *pleurodese*. Biologisk mekanisme: Et irritant introduceres i pleurahulen. Mesothelceller frigiver i reaktion basic fibroblast growth factor (bFGF). Fibroblaster sammenvokser de 2 pleurahinder.

Forudsætninger for vellykket pleurodese:

- Normale mesothelceller!
- At de 2 pleurahinder kan komme i kontakt

Hvornår Pleurodese? Ved hyppigt behov for pleuracentesis - specielt for patienter med malignt pleuraekssudat.

Man bør ikke vente for længe, da der fortsat skal være tilstrækkeligt normalt mesothel, og der må ikke have dannet sig lommer.

DOG kan malignt pleuraekssudat ved SCLC, mammacancer, lymfom, prostatacancer, ovariecancer, germinalcellecancer og thyroideacancer respondere og svinde ved kemoterapi, som der derfor bør afventes evt. effekt af.

Pleurodese i praksis

- Efter at pleuraeffusionen er udtømt og lungen har foldet sig ud indhældes et irritant, som skal fordeles over hele lungehinden.
- Hyppigst anvendt (og mest effektivt) er Talk, 2-5 g i f.eks. 100 ml isoton NaCl. Ved maligne pleuraeffusioner anvendes 5 g.
- Dræn fjernes når < 150 ml ekssudat / døgn
- Succes-rate med Talk ca. 88% (10)
- Samtidig behandling med systemisk steroid

reducerer sandsynlighed for succes.

- Risiko for akut respiratorisk svigt ca. 1% (10)

1.6 EFTERBEHANDLING OG KONTROL

Udiagnoserede Pleuraeffusioner. Ca. 20% af pleuraeffusioner forbliver udiagnosticerede efter fuld udredning (11). Har patienten hverken vægttab > 4.5 kg, feber >38°C, positiv Mantoux, stor effusion (>1/2 hemithorax) eller > 95% lymfocytter i pleura-væsken, da er den PPV for non-specifik benign pleuritis 94% (9). I denne situation vil observation og symptomatisk behandling være den mest hensigtsmæssige strategi.

Udvalgte Referencer.

- 1 Noppen M, De Waele M, Li R et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162:1023-6
- 2 Light RW. Diagnostic approach in a patient with pleural effusion. *Eur Respir Mon* 2002;22:131-145
- 3 Collins JD, Burwell D, Furmanski S et al. Minimal detectable pleural effusions. A roentgen pathology model. *Radiology* 1972; 105:51-53.
- 4 Kocijancic I, Tercelj M, Vidmar K et al. The value of inspiratory-expiratory lateral decubitus view in the diagnosis of small pleural effusions. *Clin Radiol* 1999; 54:595-597.
- 5 Clementsen P. Plerocentesis *Ugeskr Laeger*. 2001; 163:2639-40.
- 6 Loddenkemper R, Mai J, Scheffler N, Brandt HJ. Prospective individual comparison of blind needle biopsy and of thoracoscopy in the diagnosis and differential diagnosis of tuberculous pleurisy. *Scand J Respir Dis suppl*. 1978;102:196-8
- 7 Fenton KN, Richardson JD. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Am J Surg* 1995;170:69-74
- 8 Chang SC, Perng RP. The role of fiberoptic bronchoscopy in evaluating the causes of pleural effusions. *Arch Intern Med* 1989;149:855-7
- 9 Leslie WK, Kinasewitz GT. Clinical characteristics of the patient with nonspecific pleuritis. *Chest* 1988; 94:603-608.
- 10 Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Eur Respir Mon* 2002;22:177-88
- 11 Hirsch A, Ruffie P, Nebut M et al. Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. *Thorax* 1979;34:106-112