



Artículo de Revisión

**ROL DEL LABORATORIO INMUNOLÓGICO
EN EL ESTUDIO DE PACIENTES CON DERRAME PLEURAL**

María Gloria Rivero^{1,2}, Anabel Ledda¹, Valeria Segura¹

¹Servicio de Inmunología, Hospital Central, Mendoza. ²Instituto de Inmunología,
FCM, UNCuyo.

Correo electrónico de contacto: mgloriarivero@gmail.com

RESUMEN

Todo paciente con derrame pleural de causa no clara debe ser sometido a pleurocentesis para estudio de las características del líquido pleural. El laboratorio inmunológico está entre los análisis solicitados en forma optativa. Se revisa la utilidad de la determinación de ANA, células LE, factor reumatoideo, complemento y sus fracciones en el diagnóstico etiológico de los pacientes con derrame pleural.(palabras claves: derrame pleural, anticuerpos antinucleares, complemento)

ABSTRACT

Any patient with pleural effusion of unclear cause should undergo thoracocentesis to study the characteristics of pleural fluid. Immunological study is among the analyzes requested as optional. We review the usefulness of the determination of ANA, LE cells, rheumatoid factor, complement and its fractions in the etiological diagnosis of patients with pleural effusion.(key words: pleural effusion, antinuclear antibodies, complement)

Introducción

El derrame pleural, es decir la acumulación patológica de líquido en el espacio pleural, tiene una prevalencia de 400/100.000 habitantes. La causa más frecuente es la insuficiencia cardíaca congestiva entre los trasudados, y el derrame pleural paraneumónico entre los exudados. Otras causas prevalentes de exudado son las neoplasias, el tromboembolismo pulmonar y la tuberculosis.

Entre otras etiologías de derrame pleural están algunas enfermedades autoinmunes sistémicas, por ejemplo Artritis Reumatoidea (AR) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES)¹.

El estudio del líquido pleural (LP) obtenido por toracocentesis está indicado en todos los pacientes con derrame pleural de origen desconocido y volumen de líquido suficiente. Los estudios habitualmente solicitados son pH, determinación de proteínas y lactato deshidrogenasa (LDH) -y su relación con los valores séricos-, recuento y fórmula leucocitaria, citología, cultivos; y en algunos casos glucosa, adenosindeaminasa (ADA) e interferon gamma (IFN γ). Entre un 10 a 30% de los derrames pleurales pueden permanecer sin diagnóstico etiológico.

El estudio de algunos componentes del sistema inmune en líquido pleural (como autoanticuerpos o componentes del sistema inmune innato) se encuentra entre las determinaciones pedidas en forma opcional. Se pueden solicitar anticuerpos antinucleares (ANA), búsqueda de células LE, niveles de complemento y factor reumatoideo (FR). En casos particulares podrían pedirse otros anticuerpos, como anti-ADN y anticuerpos contra antígenos núcleo extraíbles (ENA).

Anticuerpos antinucleares (ANA)

La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia ha sido la “piedra angular” en el diagnóstico serológico de enfermedades autoinmunes. Un grupo reducido de estudios ha evaluado el valor de su determinación en líquido pleural, algunos de ellos con resultados contrastantes. Los primeros reportes referían que la positividad de ANA en líquido pleural era patognomónico de pleuritis lúpica², y que la relación título de ANA en LP/título de ANA en suero (“ANA ratio”) > 1 era típico del compromiso pleural por LES³.

Posteriormente se reportó la presencia de altos títulos de ANA en el 10% de los estudios de líquido pleural en situaciones inflamatorias distintas a la pleuresía lúpica⁴. Estas situaciones pueden ser derrames malignos, paraneumónicos, e incluso trasudados. En la serie de Wang y colaboradores 11/13 pacientes “no lúpicos” con ANA positivo en título > 1/160 en LP tuvieron diagnóstico final de malignidad, por lo que en su estudio el valor predictivo positivo (VPP) en pacientes no lúpicos de un ANA + en LP fue de 84,6% para derrame pleural neoplásico⁵.

En los últimos años dos estudios demostraron que un “ANA ratio” > 1 no es sensible ni específico para el diagnóstico de LES^{6,7}. Tampoco los patrones de inmunofluorescencia de los ANA son predictivos del diagnóstico etiológico del derrame.

Otros autores discuten la utilidad diagnóstica de solicitar determinación de ANA en líquido pleural. En sus estudios todas las pleuritis lúpicas tuvieron ANA+ en líquido pleural, con una sensibilidad entre 100%⁶ y 91,6%⁷, una especificidad del 94%⁶ al 83%⁷ y un LHR (likelihood ratio) + de 16,7 para diagnóstico de pleuritis por LES. Sin embargo todos estos pacientes tuvieron ANA + con título >1/160 en suero. De tal modo que también se podría haber llegado al diagnóstico sin tener el estudio pleural.

También allí se describe que puede ser de utilidad la determinación de título de ANA en líquido pleural en pacientes lúpicos ya conocidos, en quienes se sospeche que pueda haber otro origen en el derrame (por ejemplo tromboembolismo pulmonar - TEP-, insuficiencia cardíaca o síndrome nefrótico). En ellos un ANA negativo o a título bajo argumentaría en contra del LES activo como causa del derrame⁶.

La presencia de anti-ADN o anticuerpos contra antígeno núcleo extraíbles (ENA) se han descrito también en líquido pleural de lúpicos⁶, aunque podría raramente encontrarse anti Ro en pacientes con neoplasias.

La descripción de las neoplasias como causa o disparador de autoinmunidad no se limita a los hallazgos en líquido pleural⁸. Los ANA se detectan en suero en el 30% de los pacientes con neoplasias, habitualmente sin encontrar las especificidades antigénicas (anti ENAs o anti-ADN) esperables en enfermedades reumáticas. Actualmente se han descrito autoanticuerpos con especificidades contra distintos TAA (antígenos asociados a tumor) que reconocen antígenos involucrados en regulación del ciclo celular, proliferación celular y apoptosis⁹. Estos autoanticuerpos detectados en suero podrían tener un rol en el diagnóstico precoz de cáncer (cáncer de mama y pulmón entre otros)¹⁰. No se ha descrito aún su uso en otros líquidos biológicos.

Células LE

Las células LE fueron descritas en 1948. La descripción original se realizó a raíz de su hallazgo en médula ósea de pacientes con LES. Se trata de núcleos que han sido fagocitados y digeridos por polimorfonucleares maduros. Posteriormente se descubrió que el suero de pacientes lúpicos era capaz de inducir la formación de fenómeno LE en células sanguíneas de otros individuos sanos, provocando la formación de acúmulos de polimorfonucleares alrededor de masas amorfas de

material nuclear de aspecto homogéneo (cuerpos hematoxilínicos). Durante muchos años las células LE fueron el método más sensible y específico para el diagnóstico de LES y soportaron la teoría autoinmune de su patogenia. Hoy se sabe que los anticuerpos que provocan el fenómeno LE reconocen proteínas nucleares llamadas histonas. Con el advenimiento de otras técnicas altamente sensibles para la búsqueda de anticuerpos antinucleares y de otros marcadores serológicos, el rol diagnóstico de la célula LE ha caído en desuso¹¹.

Sin embargo, abundan las descripciones de aparición espontánea (in vivo) de fenómeno LE en distintos líquidos (pleural, pericárdico, ascítico), hallazgo citopatológico consistente con LES como causa de ese derrame. Por lo tanto el patólogo, o quien observe la citología de los líquidos, debe estar atento a la posible aparición de este fenómeno.

La presencia de células LE en líquido pleural (ya sea por formación espontánea o por búsqueda a partir de la realización de un preparado LE) es altamente específica de LES.

Las células LE, tanto en suero como en otros líquidos, deben ser diferenciadas de las "tart cells" o pseudo-células LE. Estas células se observan principalmente en carcinomas metastásicos, pero también en otras causas de efusión pleural sin importar la etiología. Son monocitos-macrófagos (y ocasionalmente eosinófilos o polimorfonucleares) que, producto de la fagocitosis de núcleos leucocitarios, poseen "núcleos secundarios" en su citoplasma, (fenómeno llamado de nucleofagocitosis). Los restos nucleares fagocitados son más pequeños que en las células LE y no poseen apariencia homogénea. En ocasiones estos núcleos son "extruídos" de la célula¹².

Factor Reumatoideo

El factor reumatoideo (una inmunoglobulina -habitualmente IgM- que reconoce el Fc de una IgG como antígeno) también puede determinarse en líquido pleural. Su presencia se asocia a pleuritis por AR (“pleuritis reumatoidea”), en donde habitualmente el título de FR es mayor en líquido pleural que en suero. En otras situaciones (infecciosas, paraneoplásicas) puede aparecer FR como “epifenómeno” en LP. Frecuentemente el título del FR en estos casos es bajo (< a 1/160).

Complemento

El sistema de complemento es parte esencial de la inmunidad innata humoral. Comprende un grupo de más de 30 proteínas, sintetizadas principalmente por los hepatocitos, aunque otras células (sanguíneas y epiteliales) son fuentes alternativas. Los componentes del complemento se encuentran en la sangre y también en líquidos extravasculares. Las fracciones se encuentran habitualmente en estado inactivo y son activadas por proteólisis, en una reacción en cascada, por los componentes que la preceden.

El complemento puede activarse por tres vías diferentes: la vía clásica (activada por inmunocomplejos), la vía alternativa (activada en forma directa por ciertos microorganismos) y la vía de las lectinas (activada por la unión de la lectina unidora de manosa -MBL- u otros receptores de reconocimiento de patrones, a sus ligandos presentes en la superficie de microorganismos). La vía de las lectinas es una forma opcional de activar los componentes C4 y C2 de la vía clásica, en ausencia de anticuerpos.

La activación del complemento por cualquiera de sus vías conduce a la formación de convertasas de C3 y C5, y generación finalmente de complejo de ataque a la membrana o lítico (C5b-9). Debido al alto potencial inflamatorio de la cascada, el proceso de activación está controlado por mecanismos reguladores.

Se ha propuesto que la medición de fracciones del complemento aportaría al diagnóstico etiológico de derrames pleurales¹³. Las mediciones que más frecuentemente pueden realizarse son las de los componentes C3 y C4 de la cascada. En el contexto de estudios de investigación se miden componentes de la vía alternativa (como factor B), productos de degradación del complemento (como C3d y C4d) y complejo de ataque a la membrana (C5b-9).

La activación del complemento por la vía clásica se caracteriza por consumo de C3 y C4 (con aumento del producto de degradación C4d), respetando el factor B. Cuando se activa por la vía alternativa se consume C3 y factor B (con aumento de Bb), preservando C4. La activación del complemento por cualquiera de sus vías disminuye el nivel de C3, con aparición del producto de degradación C3d e incremento del sC5b-9 (complejo de ataque a la membrana soluble).

La interpretación de los niveles de complemento exige conocer que la medición de sus componentes es la resultante entre su síntesis y su consumo. En las situaciones inflamatorias e infecciosas (como parte de la reacción de fase aguda) suele haber un aumento de la síntesis, aunque a su vez ante la presencia de inmunocomplejos (por infección o autoinmunidad) hay un aumento del consumo por activación. En patologías como el LES, hay una mayor frecuencia de deficiencias congénitas de la producción de determinados componentes de la cascada, por lo que la interpretación sobre los valores debe ser cuidadosamente analizada. Además la medición de fragmentos de la cascada del complemento puede demostrar la activación del mismo en sitios adyacentes al fluido (por ejemplo pulmón).

El derrame pleural reumatoideo es rico en inmunocomplejos, con la correspondiente activación del complemento, descenso de C3, C4 y aumento de C4d y sC5b-9.

También el derrame pleural lúpico presenta bajos niveles de C3 y C4, en relación a su activación primordial por vía clásica.

Una investigación mostró que todos los pacientes con pleuresía por Artritis Reumatoidea presentaron niveles de sC5b-9 $>$ a 2 AU/mL, mientras que este nivel fue $<$ a 2 AU/mL en todos los pacientes con derrame pleural neoplásico¹³. Si bien algunos autores plantearon que la medición de complejo de ataque a la membrana podría servir para caracterizar derrames tuberculosos¹⁴, otro análisis con mayor número de pacientes mostró que, si bien los niveles elevados de sC5b-9 están presentes en los derrames pleurales tuberculosos, los niveles más altos se presentan en los derrames reumatoideos. Los derrames malignos no presentan ascenso de sC5b-9¹³.

Los derrames pleurales tuberculosos presentan además niveles elevados de C3d y Bb, con C4 y C4d normales, mostrando la activación de la vía alternativa en esta infección.

La medición de niveles elevados de sC5b-9 también podría colaborar en diferenciar efusiones paraneumónicas complicadas vs no complicadas. El derrame paraneumónico complicado se caracterizaría por niveles elevados de sC5b-9, sumado a LDH $>$ 1000 y $>$ 85% de PMN en la citología del líquido¹⁵

En los empiemas, hay activación del complemento tanto por la vía clásica como por la alternativa. Se compararon empiemas con persistencia de sobrevida bacteriana (por gram y cultivos) vs empiemas estériles al momento del estudio. En los primeros se mostró menor actividad hemolítica sobre glóbulos rojos y menor capacidad opsonica del complemento (por medición de la ingestión de endotoxinas por PMN). Así en el empiema se produciría un estado de "inmunodeficiencia localizada" que ayudaría a la persistencia de la infección¹⁶.

Un estudio reciente mostró que llamativamente los trasudados secundarios a insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) presentaban niveles muy bajos de C3, C4 y complemento total, con un valor predictivo negativo (VPN) muy alto para excluir el diagnóstico de ICC si los niveles de complemento eran normales¹⁷.

Derrame pleural en enfermedades autoinmunes sistémicas

Como ya se nombró previamente, varias enfermedades autoinmunes sistémicas pueden ser causa de derrame pleural. El mecanismo fisiopatológico más frecuente es el aumento de la permeabilidad capilar. Esta suele ser debida al depósito de inmunocomplejos en pleura o tejido subpleural, activación local del complemento con la producción de anafilotoxinas y cambios en la permeabilidad vascular. El daño endotelial subsiguiente provoca el pasaje de líquido rico en proteínas al espacio pleural (o al intersiticio pulmonar y de allí pasa al espacio pleural por presión negativa). También la liberación de enzimas proteolíticas (desde los neutrófilos) y citoquinas (desde los macrófagos) actuarían adicionalmente modificando la permeabilidad capilar y estimulando la migración de fibroblastos¹⁸.

Las enfermedades autoinmunes que más frecuentemente presentan derrame pleural son la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico. También la esclerodermia, la dermatopolimiositis, la enfermedad mixta del tejido conectivo y las vasculitis pueden cursar con derrame pleural.

A continuación se describen las características típicas del líquido pleural en el derrame asociado a LES y a AR.

Lupus Eritematoso Sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica caracterizada clínicamente por la afectación simultánea o sucesiva de múltiples órganos, con una gran diversidad de manifestaciones clínicas, y un curso fluctuante con fases de

mejoría y empeoramiento. Sus manifestaciones iniciales más frecuentes son: artritis, rash fotosensible, citopenias autoinmunes y glomerulonefritis. La afectación pleural si bien es frecuente (30 a 50 % de los pacientes desarrollarán pleuritis en algún momento del curso de la enfermedad), es rara como manifestación inicial, habiéndose reportado sólo en un 5% de casos. Sin embargo, en LES de aparición tardía (después de los 50 años de edad) la pleuritis como manifestación inicial es más común (un estudio reportó 27% de casos)¹⁹.

Hay que considerar que el derrame pleural en pacientes lúpicos puede ser secundario a otras causas distintas a la enfermedad de base, como por ejemplo: insuficiencia cardíaca congestiva, TEP, infecciones virales o neumonías bacterianas, tuberculosis y neoplasias. También la hipoalbuminemia, muchas veces asociada a síndrome nefrótico por nefropatía lúpica, puede ser causa de derrame en estos pacientes.

La presentación clínica típica incluye dolor torácico de carácter pleurítico, generalmente acompañado de disnea, tos y fiebre. Habitualmente son derrames bilaterales, pequeños a moderados y que pueden no ser evidentes en la Rx de tórax²⁰. Ocasionalmente se han descrito derrames masivos.

El líquido pleural se comporta como un exudado típico, con aumento de proteínas (>3,5g/dl) y LDH (aunque en menor grado que en la AR), recuento de leucocitos entre 500-15000/ μ l, con predominio tanto de linfocitos o de polimorfonucleares, glucosa habitualmente baja (aunque no tanto como en los derrames pleurales reumatoideo), y pH >7,30. Los hallazgos de bajos títulos de complemento y altos títulos de ANA (\geq 1:160) son sugestivos. La determinación en líquido pleural (LP) de ANA en títulos \geq 1:160, es un biomarcador sensible y moderadamente específico de pleuritis lúpica. La relación ANA en LP/ ANA sérico \geq 1 no es fiable para identificarla.

Las células LE, altamente específicas de pleuritis lúpica, pueden encontrarse por formación espontánea “in vivo” o por solicitud de su determinación, aunque este test no siempre se lleva a cabo debido al tiempo de preparación que precisa¹².

La biopsia pleural de los pacientes con derrame lúpico muestra un patrón de inmunofluorescencia directa específico caracterizada por tinción nuclear de células pleurales, ya sea con anti-IgM, anti-IgG o anti-C3²¹.

Artritis Reumatoidea

La AR es una enfermedad multisistémica crónica, con poliartritis que afecta articulaciones con sinovial, generalmente pequeñas (como manos y pies), pudiendo también comprometer otros órganos. La afectación pleural (pleuritis, derrame, engrosamiento y neumotórax) es la manifestación intratorácica más frecuente en la AR, presentándose en aproximadamente el 5% de los pacientes²².

A pesar que la incidencia de AR es mayor en la población femenina, la mayoría de los pacientes con AR y derrame pleural corresponden a un subtipo compuesto fundamentalmente por varones (80%), en una relación 4:1, de edad media (mayores de 45 años de edad), con altos títulos de Factor Reumatoideo (FR), nódulos reumatoideos (80%) y alta prevalencia de HLA B8 y DR3^{23, 24}.

El derrame pleural usualmente ocurre durante el curso de una AR previamente diagnosticada. Puede, sin embargo, ser la primera manifestación de la enfermedad u ocurrir secundariamente a una complicación, como infección o neoplasia.

La mayoría de los pacientes se presentan asintomáticos, con una pequeña cantidad de líquido. Suelen ser unilaterales (en más del 70%), más frecuentemente del lado izquierdo, aunque pueden ser también bilaterales o migratorios. En ocasiones, el derrame puede complicarse con infección sobreagregada y producir dolor torácico (tipo pleurítico), fiebre y disnea, proporcional a la cantidad del líquido pleural.

El curso puede ser transitorio, recurrente o crónico, pudiendo persistir durante años.

El líquido pleural muestra un exudado con más de 3,5 g/dl proteínas. Puede ser seroso, turbio, lechoso o hemorrágico. El 80% son crónicos, con un pH <7,20, bajo nivel de glucosa (< 50 mg/dl, con un cociente LP/suero <0,5); niveles elevados de LDH (> 1000 U/L), títulos de FR > de 1/320 (generalmente mayor en el LP que en sangre), complemento hemolítico total (CH50) y componentes del complemento C3 y C4 bajos y elevación del sC5b-9, con aumento de los inmunocomplejos en el LP²⁵.

En cambio, en los derrames agudos (15-20%) el pH y glucosa suelen ser normales.

Además podemos encontrar 2 tipos de empiemas: uno, estéril; y el otro infectado (por necrosis y posterior infección de los nódulos reumatoideos).

Los derrames con coloración lechosa (quilosos) denominados pseudoquilotórax, presentan valores de colesterol que pueden ser superiores a 1000 mg/dl. Además en AR se ha descrito un quilotórax con alto contenido de triglicéridos (> 110 mg/dl) debido a obstrucción linfática por la amiloidosis secundaria²⁶.

Debido a infartos de pulmón por la vasculitis subyacente se describen derrames sanguinolentos, muy poco frecuentes¹⁸.

Es de destacar que, si el título de FR en un exudado pleural es igual o más elevado que en sangre, es altamente sugestivo de derrame pleural reumatoideo²⁷.

En AR se ha descrito (con una incidencia muy baja, cercana al 6%) el neumotórax, que puede ser unilateral, bilateral o recurrente.

Los niveles de complemento disminuídos en el líquido pleural, pero con niveles habitualmente normales o altos en sangre, concuerda con la presencia de complejos inmunes en el LP y señala la importancia del proceso inmunológico local en la pleura¹⁸.

CONCLUSIÓN

El laboratorio inmunológico se encuentra entre los estudios opcionales que pueden ser solicitados en pacientes evaluados por derrame pleural, ya sea porque el paciente presenta síntomas compatibles con enfermedad autoinmune o bien porque no se haya arribado a un diagnóstico etiológico del derrame con la evaluación inicial del líquido. El valor de la determinación de ANA ha sido analizada con resultados discordantes, pero aparentemente es sensible y moderadamente específica para diagnóstico de LES. El hallazgo de altos títulos de ANA en líquido pleural en pacientes con derrames neoplásicos toma nueva perspectiva con la actual descripción de autoanticuerpos contra antígenos presentes en tumores, como marcador precoz de cáncer. La determinación de FR a título mayor a 1/320 (con relación LP/suero >1) es sugerente de derrame pleural reumatoideo. Otras determinaciones como fracciones del complemento pueden, en conjunto con la clínica y otros exámenes complementarios, aportar elementos en el diagnóstico de pleuritis tuberculosa o en la diferenciación de derrame paraneumónico complicado vs no complicado.

Referencias bibliográficas

1. Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F, Romero Candeira S, Salvatierra Velázquez A, Valdés Cuadrado L. Diagnosis and treatment of pleural effusion. *Arch Bronchoneumol* 2006; 42 (7): 349-72.
2. Leechawengwong M, Berger HW, Sukumaran M. Diagnostic significance of antinuclear antibodies in pleural effusions. *Mt Sinai J Med* 1979; 46: 137-139.
3. Good JT Jr, 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: 714-718.
4. Khare V, Baethge B, Lang S, Wolf RE, Campbell GD. Antinuclear antibodies in pleural fluid. *Chest* 1994; 106: 866-871.
5. Wang DY, Yang PC, Yu WL, Kuo SH, Hsu NY. Serial antinuclear antibodies titre in pleural and pericardial fluid. *Eur Respir J* 2000; 15 (6): 1106-10.
6. Porcel JM, Ordi-Ros J, Esquerda A, Vives M, Madroñero A1, Bielsa S, Vilardell-Tarrés M, Light RW. Antinuclear antibody testing in pleural fluid for the diagnosis of lupus pleuritis. *Lupus* 2007; 16: 25-27.
7. Toworakul C, Kasitanon N, Sukitawut W, Wichinun R, Louthrenoo W. Usefulness of pleural effusion antinuclear antibodies in the diagnosis of lupus pleuritis. *Lupus* 2011; 20 (10): 1042-1046.
8. Solans-Laqué R, Pérez-Bocanegra C, Salud-Salvia A, Fonollosa-Plá V, Rodrigo MJ, Armadans L, Simeón-Aznar CP, Vilardell-Tarres M. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. *Lupus* 2004; 13(3): 159-64.
9. Madrid FF, Maroun MC. Serologic laboratory findings in malignancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2011; 37(4): 507-25.
10. Desmetz C, Mange A, Maudelonde T, Solassol J. Autoantibody signatures: progress and perspectives for early cancer detection. *J Cell Mol Med* 2011; 15 (10): 2013-2024.
11. Hepburn K. The LE cell. *Rheumatology* 2001; 40: 826-827.
12. Gulhane S. Detection of Lupus Erythematosus cells in pleural effusion: an unusual presentation of systemic lupus erythematosus. *J Cythol* 2012; 29 (1): 77-79.
13. Salomaa ER, Viander M, Saaresranta T, Terho EO. Complement components and their activation products in pleural fluid. *Chest* 1998; 114: 723-730.
14. Hara N, Abe M, Inuzuka S, et al. Pleural SC5b-9 in differential diagnosis of tuberculous, malignant and other effusions. *Chest* 1992; 102: 1060-1064
15. Vives M, Porcel JM, Gázquez I, Pérez B, Rubio M. Pleural SC5b-9: a test for identifying complicated parapneumonic effusions. *Respiration* 2000; 67 (4): 433-8.

-
16. Lew D, Despont JP, Perrin LH, Aguado M, Lambert P, Waldvogel F. Demonstration of local exhaustion complement components and of an enzymatic degradation of immunoglobulins in pleural empyema: a possible factor favouring the persistence of local bacterial infections. *Clin Exp Immunol* 1980; 42: 506-514.
 17. Shitrit D, Ollech J, Ollech A et al. Diagnostic value of complement components in pleural fluid: report of 135 cases. *Respiratory Medicine* 2008; 102: 1631-1635.
 18. Ferreiro L, Alvarez-Dobano JM, Valdes L. Enfermedades sistémicas y pleura. *Arch Bronconeumol* 2011; 47 (7): 361-370.
 19. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 2010; 31: 479-88.
 20. Bouros D, Pneumatikos I, Tzouveleki A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders. *Respiration* 2008; 75: 361-71.
 21. Chandrasekhar AJ, Robinson J, Barr L. Antibody deposition in the pleura: a finding in drug induced lupus. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 399-402.
 22. Turesson C, O Fallon WM, Crowson CS et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 62-67.
 23. Juric AG, Davidsen D, Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. A radiological and clinical study. *Scan J Rheumatol* 1982; 11: 217-24.
 24. 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. *Scan J Rheumatol* 1986; 15: 290-6.
 25. Sahn SA, Kaplan RL, Maulitz RM, Goods Jr JT. Rheumatoid pleurisy. Observations on the development of low pleural fluid and glucose level. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1237-8.
 26. Huggins JT. Chylothorax and cholesterol pleural effusion. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 743-50.
 27. Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. *Ann Intern Med* 1980; 92: 748-52.