

É possível diferenciar derrames pleurais linfocíticos secundários a tuberculose ou linfoma através de variáveis clínicas e laboratoriais?*

Differentiating between tuberculosis-related and lymphoma-related lymphocytic pleural effusions by measuring clinical and laboratory variables: Is it possible?

Leila Antonangelo, Francisco Suso Vargas, Eduardo Henrique Genofre, Caroline Maris Neves de Oliveira, Lisete Ribeiro Teixeira, Roberta Karla Barbosa de Sales

Resumo

Objetivo: Descrever características clínicas e laboratoriais em pacientes com derrames pleurais linfocíticos secundários a tuberculose ou linfoma, a fim de identificar as variáveis que possam contribuir no diagnóstico diferencial dessas doenças. **Métodos:** Estudo retrospectivo com 159 pacientes adultos HIV negativos com derrame pleural linfocítico secundário a tuberculose ou linfoma (130 e 29 pacientes, respectivamente) tratados no Ambulatório da Pleura, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), entre outubro de 2008 e março de 2010. **Resultados:** A média de idade e de duração dos sintomas foi menor no grupo tuberculose que no grupo linfoma. Os níveis pleurais de proteínas, albumina, colesterol, amilase e adenosina desaminase (ADA), assim como os níveis séricos de proteínas, albumina e amilase, foram maiores no grupo tuberculose, enquanto os níveis séricos de colesterol e triglicérides foram maiores no grupo linfoma. As contagens de leucócitos e linfócitos no líquido pleural foram maiores no grupo tuberculose. Células malignas estavam ausentes no grupo tuberculose, entretanto, linfócitos atípicos foram observados em 4 desses pacientes. No grupo linfoma, a citologia para células neoplásicas foi positiva, suspeita e negativa em 51,8%, 24,1% e 24,1% dos pacientes, respectivamente. A imunofenotipagem do líquido pleural foi conclusiva na maioria dos pacientes com linfoma. **Conclusões:** Nossos resultados demonstram semelhanças clínicas e laboratoriais entre os pacientes com tuberculose ou linfoma. Embora os níveis de proteínas e ADA no líquido pleural tendam a ser mais elevados no grupo tuberculose que no grupo linfoma, mesmo essas variáveis mostraram uma sobreposição. Entretanto, nenhum paciente com tuberculose apresentou níveis de ADA no líquido pleural inferiores ao ponto de corte (40 U/L).

Descritores: Derrame pleural; Tuberculose; Linfoma; Adenosina desaminase; Diagnóstico diferencial.

Abstract

Objective: To describe clinical and laboratory characteristics in patients with tuberculosis-related or lymphoma-related lymphocytic pleural effusions, in order to identify the variables that might contribute to differentiating between these diseases. **Methods:** This was a retrospective study involving 159 adult HIV-negative patients with tuberculosis-related or lymphoma-related lymphocytic effusions (130 and 29 patients, respectively), treated between October of 2008 and March of 2010 at the Pleural Diseases Outpatient Clinic of the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas* Heart Institute, in the city of São Paulo, Brazil. **Results:** Mean age and the mean duration of symptoms were lower in the tuberculosis group than in the lymphoma group. The levels of proteins, albumin, cholesterol, amylase, and adenosine deaminase (ADA) in pleural fluid, as well as the serum levels of proteins, albumin, and amylase, were higher in the tuberculosis group, whereas serum cholesterol and triglycerides were higher in the lymphoma group. Pleural fluid leukocyte and lymphocyte counts were higher in the tuberculosis group. Of the tuberculosis group patients, none showed malignant cells; however, 4 showed atypical lymphocytes. Among the lymphoma group patients, cytology for neoplastic cells was positive, suspicious, and negative in 51.8%, 24.1%, and 24.1%, respectively. Immunophenotyping of pleural fluid was conclusive in most of the lymphoma patients. **Conclusions:** Our results demonstrate clinical and laboratory similarities among the patients with tuberculosis or lymphoma. Although protein and ADA levels in pleural fluid tended to be higher in the tuberculosis group than in the lymphoma group, even these variables showed an overlap. However, none of the tuberculosis group patients had pleural fluid ADA levels below the 40-U/L cut-off point.

Keywords: Pleural effusion; Tuberculosis; Lymphoma; Adenosine deaminase; Diagnosis, differential.

* Estudo realizado no Laboratório da Pleura, Departamento de Pneumologia, Instituto do Coração; no Laboratório Clínico e no Laboratório de Investigação Médica 3, Departamento de Patologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Roberta K. B. Sales. Rua Itapeva, 500, cj. 4C, Bela Vista, CEP 01332-000, São Paulo, SP, Brasil. Tel. 55 11 2661-5695. Fax: 55 11 2661-5643. E-mail: roberta.sales@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 21/9/2011. Aprovado, após revisão, em 1/1/2012.

Introdução

Comprometimento pleural em doenças infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas quase sempre resulta no acúmulo de líquido no espaço pleural. Nos EUA, estima-se que haja 1,5 milhões de novos casos de derrame pleural a cada ano, incluindo transudatos decorrentes de problemas cardíacos ou hepáticos.⁽¹⁾ Se excluirmos derrames parapneumônicos e exsudatos inflamatórios agudos, que são geralmente neutrofílicos, os demais casos de derrame são considerados linfocíticos (mais de 50% com células nucleadas).⁽²⁾

O Brasil é o 19º país com maior incidência de tuberculose,⁽³⁾ e a tuberculose pleural é uma das principais causas de derrame pleural linfocítico em adultos. Em tais casos, o líquido pleural é um exsudato com altos níveis de proteínas, adenosina desaminase (ADA) e IFN- γ .⁽⁴⁻¹²⁾

Os métodos atualmente utilizados para o diagnóstico da tuberculose pleural apresentam problemas, incluindo baixa positividade na pesquisa direta de BAAR, baixa sensibilidade (20-30%) e crescimento tardio de *Mycobacterium tuberculosis* em culturas de líquido pleural. Embora a presença de granulomas tenha sido demonstrada em até 80% de amostras de tecido pleural,⁽⁷⁻⁹⁾ a biópsia pleural é necessária para estabelecer o diagnóstico. Nesse contexto, a mensuração de ADA no líquido pleural é um método alternativo para o diagnóstico de tuberculose, uma vez que o teste tem alta acurácia, reprodutibilidade e baixo custo, além de ser simples e rápido.⁽¹¹⁾

Caso haja suspeita de malignidade, a citologia do líquido pleural é o método diagnóstico de escolha, com sensibilidade que varia de 40% a 87%.⁽²⁾ A biópsia pleural fechada não contribui significativamente para o diagnóstico de malignidade, uma vez que as taxas de positividade para a biópsia pleural fechada são mais baixas do que aquelas para a citologia, variando de 36% a 60%.⁽²⁾

Nesse cenário, os exsudatos associados a neoplasias hematológicas, particularmente linfomas não-Hodgkin, constituem o verdadeiro desafio no diagnóstico diferencial de derrames pleurais linfocíticos. Uma vez que as características morfológicas dos subtipos de linfoma variam muito, é geralmente difícil detectar células malignas em derrames, particularmente em casos de linfomas linfocíticos de baixo grau.^(13,14) Em alguns linfomas, além do predomínio linfocítico, o líquido pleural pode mostrar altos níveis de

ADA, um achado incomum em tumores sólidos e que pode complicar ainda mais o diagnóstico diferencial com a tuberculose pleural.

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi descrever as características clínicas e laboratoriais em pacientes com derrames pleurais linfocíticos secundários a tuberculose ou linfoma, a fim de identificar as variáveis que possam contribuir para o diagnóstico diferencial dessas doenças.

Métodos

Este foi um estudo retrospectivo a partir de um banco de dados de pacientes tratados no Ambulatório da Pleura, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Avaliamos os prontuários de pacientes adultos HIV negativos com derrame pleural linfocítico secundário a tuberculose ou linfoma e tratados entre outubro de 2008 e março de 2010.

O diagnóstico de tuberculose pleural foi baseado nos seguintes critérios: história clínica consistente com o diagnóstico; resposta satisfatória a tratamento específico e cultura positiva para *M. tuberculosis* (em escarro, líquido pleural ou espécimes de tecido) ou biópsia pleural demonstrando processo granulomatoso crônico. O derrame pleural linfomatoso foi caracterizado pelo achado de células linfoides malignas no tecido ou líquido pleural, com perfil imunofenotípico compatível com doença linfoproliferativa monoclonal, em pacientes com ou sem diagnóstico prévio de linfoma.

Para a determinação das características clínicas, radiológicas e laboratoriais dos pacientes, foram utilizadas análises bioquímicas convencionais, determinação dos níveis de ADA (por meio do método de Giusti modificado)⁽¹⁵⁾, testes microbiológicos, exames citológicos/histológicos e imunofenotipagem de linfócitos, quando necessário.

A análise estatística foi realizada com o pacote estatístico SigmaStat, versão 3.5 (Systat Software Inc., San Jose, CA, EUA). Os dados são apresentados na forma de mediana e intervalo interquartil para as variáveis bioquímicas e citológicas, ou na forma de média e desvio-padrão para a idade e duração dos sintomas. Para a comparação entre os grupos, utilizamos o teste t ou teste de

Mann-Whitney, dependendo da distribuição das variáveis. Para as variáveis categóricas, utilizamos o teste do qui-quadrado. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

A Tabela 1 mostra os dados clínicos e demográficos dos 159 pacientes (130 pacientes com tuberculose e 29 pacientes com linfoma) incluídos no presente estudo. Em ambos os grupos, houve discreta predominância do sexo masculino. A média de idade e a duração média dos sintomas foram significativamente menores no grupo tuberculose. Dentre os sintomas relatados, apenas a sudorese noturna foi significativamente mais comum no grupo tuberculose do que no grupo linfoma. Houve predominância de derrame pleural à direita, independentemente da etiologia.

As variáveis bioquímicas analisadas são apresentadas na Tabela 2. Os níveis pleurais de proteína, albumina, colesterol e amilase foram significativamente maiores no grupo tuberculose do que no grupo linfoma. Todos os pacientes com tuberculose e 31% daqueles com linfoma apresentaram níveis pleurais de ADA maiores do que o limite superior do normal (40 U/L). Os níveis séricos de proteína, albumina e amilase foram significativamente maiores no grupo tuberculose do que no grupo linfoma, ao passo que os níveis séricos de colesterol e

triglicérides foram significativamente maiores no grupo linfoma.

Quanto à avaliação citológica, a proporção de leucócitos e linfócitos no líquido pleural foi maior no grupo tuberculose (Tabela 3). A pesquisa de células malignas foi feita em ambos os grupos e foi negativa na maioria dos pacientes com tuberculose (96,9%); entretanto, linfócitos atípicos foram encontrados em 4 desses pacientes (3,1%). Em tais pacientes, a cultura para *M. tuberculosis* no tecido ou líquido pleural foi positiva e, no período de acompanhamento, houve resposta satisfatória ao tratamento específico, sem evidência de malignidade.

No grupo com derrame pleural secundário a linfoma, a citologia para células malignas foi positiva, altamente suspeita, e negativa em 51,8%, 24,1% e 24,1% dos pacientes, respectivamente. A biópsia pleural fechada revelou infiltrado linfomatoso em 41,4%. Em pacientes com citologia suspeita e biópsia pleural negativa, o diagnóstico de linfoma foi confirmado por meio de exame histológico e imunofenotipagem de linfócitos em outros locais além da pleura. A Tabela 4 mostra a classificação histológica/fenotípica dos casos de linfoma. Derrames pleurais associados a linfoma de Hodgkin representaram apenas 6,9% dos casos. Em casos de derrame pleural associado a linfoma não-Hodgkin, houve predominância de subtipos de células B (66,7%).

Tabela 1 – Dados demográficos, clínicos e radiológicos dos 159 pacientes com derrames pleurais secundários a tuberculose ou linfoma.^a

Variável	Grupo		p
	Tuberculose n = 130	Linfoma n = 29	
Sexo masculino	89 (68,5)	15 (51,7)	0,133
Idade, anos ^b	44,7 ± 17,4	64,1 ± 18,9	< 0,001
Tabagismo	39 (30)	10 (35)	0,761
Duração dos sintomas, meses ^b	2,1 ± 3,1	2,9 ± 3,2	0,037
Tosse	93 (72)	16 (57)	0,193
Hemoptise	2 (1,5)	1 (3,5)	0,969
Dispneia	89 (77)	24 (85)	0,485
Febre	76 (66)	21 (75)	0,473
Dor torácica	71 (62)	13 (46)	0,169
Sudorese noturna	69 (60)	9 (28)	0,003
Perda de peso	72 (63)	16 (57)	0,696
Derrame pleural			
À direita	79 (60,7)	15 (51,7)	0,489
À esquerda	50 (38,5)	11 (38,0)	0,538
Bilateral	1 (0,8)	3 (10,3)	0,022

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp.

Tabela 2 – Variáveis bioquímicas analisadas em amostras de sangue e líquido pleural de 159 pacientes com derrames pleurais secundários a tuberculose ou linfoma.^a

Variável	Grupo		p
	Tuberculose n = 130	Linfoma n = 29	
Líquido pleural			
Glicose, mg/dL	70,0 (55,0-82,0)	83,5 (53,0-103,0)	0,053
Proteína, g/dL	5,3 (4,9-5,7)	4,1 (2,9-4,4)	< 0,001
Albumina, g/dL	2,6 (2,3-3,0)	2,5 (2,0-2,8)	0,018
DHL, U/L	740 (553-952)	561 (355-1,567)	0,454
Colesterol, mg/dL	85 (70-100)	68,0 (60,0-85,0)	0,008
Triglicérides, mg/dL	31,5 (25,0-40,0)	34,0 (22,0-75,0)	0,289
Amilase, U/L	54 (42-68)	39 (24-57)	0,012
ADA, UI/L	97 (77-128)	66 (41-99)	< 0,001
Sangue			
Glicose, mg/dL	83,0 (73,0-92,0)	83,5 (71,0-98,0)	0,983
Proteína, g/dL	7,7 (7,2-8,2)	6,8 (5,5-7,2)	< 0,001
Albumina, g/dL	3,7 (3,3-4,1)	3,4 (2,9-3,7)	0,015
DHL, U/L	485 (424-569)	549 (413-1,009)	0,062
Colesterol, mg/dL	157 (127-184)	190 (160-202)	0,029
Triglicérides, mg/dL	88,0 (68,8-121,0)	123,0 (95,0-173,0)	< 0,001
Amilase, U/L	71 (55-91)	39 (24-57)	< 0,001
Razão pleura/sangue			
DHL	1,69 (1,20-2,20)	0,74 (0,56-1,38)	< 0,001
Proteína	0,69 (0,65-0,73)	0,61 (0,52-0,69)	< 0,001

DHL: desidrogenase láctica; e ADA: adenosina desaminase. ^aValores expressos em mediana (intervalo interquartil).

Discussão

O presente estudo avaliou as características clínicas e laboratoriais de pacientes com derrames pleurais linfocíticos secundários a tuberculose ou linfoma. Embora não tenham sido observadas diferenças entre os grupos quanto à predominância de derrame unilateral, a idade e a duração dos sintomas foram maiores no grupo linfoma. A

análise bioquímica revelou que os níveis pleurais de proteínas e ADA foram maiores no grupo tuberculose e que não foi possível discriminar a causa do derrame por meio da desidrogenase láctica. Não obstante o caráter linfocitário de ambas as doenças, a proporção de linfócitos foi maior nos pacientes com tuberculose. Constatou-se que a biópsia pleural tem papel inquestionável no diagnóstico de tuberculose pleural. No entanto, a

Tabela 3 – Variáveis citológicas em amostras de líquido pleural de 159 pacientes com derrames pleurais secundários a tuberculose ou linfoma.^a

Variável	Grupo		p
	Tuberculose n = 130	Linfoma n = 29	
Células totais, /mm ³	2,700 (1,248-4,380)	2,210 (1,400-5,600)	0,810
Leucócitos, %	91,0 (87,8-95)	82,0 (67,0-90,0)	< 0,001
Neutrófilos, %	2,0 (1,0-4,0)	4,5 (1,0-13,0)	0,005
Eosinófilos, %	0,0 (0,0-1,0)	2,2 (0,0-6,0)	0,020
Linfócitos, %	96,0 (93,0-98,0)	90,0 (70,0-96,0)	< 0,001
Monócitos, %	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,781
Macrófagos, %	7,0 (4,0-10,0)	14,5 (2,0-25,0)	0,070
Células mesoteliais, %	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-5,0)	0,004

^aValores expressos em mediana (intervalo interquartil).

Tabela 4 – Classificação e frequência de diagnóstico de casos de linfoma não-Hodgkin.^a

Classificação	Linfoma não-Hodgkin (n = 27)
Células B	18 (66,7)
Difuso de células B grandes	6 (22,2)
Linfocítico	4 (14,8)
Folicular	2 (7,4)
De Burkitt	2 (7,4)
Linfoplasmatócito	2 (7,4)
Linfoma primário de cavidade pleural	2 (7,4)
Precusores de células B e T (linfoblástico)	9 (33,3)

^aDos 29 casos avaliados, apenas 2 foram diagnosticados como linfoma de Hodgkin.

contribuição da biópsia pleural para o diagnóstico de linfoma foi menos significativa do que a da citologia do líquido pleural.

O diagnóstico diferencial entre derrames pleurais linfomatosos e doenças benignas que evoluem com derrame pleural linfocítico é geralmente difícil, uma vez que o líquido pleural apresenta poucas células linfoides monomórficas com poucas alterações morfológicas em ambas as situações.^(14,16-18) Além disso, é comum que os níveis pleurais de ADA se apresentem elevados em pacientes com linfoma, independentemente do subtipo celular (células T ou B).⁽¹³⁾

Do ponto de vista clínico, tanto a tuberculose como o linfoma predominam em pacientes do sexo masculino na segunda década de vida, embora a tuberculose possa também afetar pacientes mais jovens.^(7,17-19) As semelhanças clínicas entre os pacientes com tuberculose e aqueles com linfoma são dignas de nota. Nos dois tipos de pacientes, as queixas geralmente se relacionam à magnitude do derrame pleural e a sintomas constitucionais, como a perda de peso.^(7,18,19)

Embora a tosse seca, a dor torácica pleurítica e a febre tenham sido mais frequentemente relatadas pelos pacientes com tuberculose, esses sintomas foram também comuns nos pacientes com linfoma. A sudorese noturna, um sintoma comum em pacientes com tuberculose pulmonar,⁽¹⁸⁾ foi significativamente mais frequente nos pacientes com tuberculose pleural (60%).

Em pacientes com tuberculose pleural, a citologia revela, tipicamente, uma predominância de linfócitos maduros (> 50%), juntamente com células mesoteliais escassas (< 5%).⁽¹⁸⁾ Essas

características estiveram presentes na maioria dos pacientes investigados no presente estudo.

O derrame pleural secundário a doenças linfoproliferativas é uma das principais causas de derrame maligno. De acordo com Sahn,⁽²⁰⁾ doenças linfoproliferativas representam a terceira maior causa de derrame pleural (10%), atrás de carcinoma mamário e carcinoma pulmonar (25% e 36%, respectivamente). Dependendo dos mecanismos envolvidos na formação do líquido pleural, o líquido pode ser um transudato ou um exsudato. No presente estudo, todos os derrames eram exsudatos, com discreto aumento nos níveis de proteína e desidrogenase láctica. Embora níveis aumentados de triglicérides em líquido pleural já tenham sido relatos em casos de linfoma,^(13,14,17) apenas 4 (≈14%) dos pacientes com linfoma investigados no presente estudo apresentaram níveis de triglicérides maiores que 110 mg/dL, o que explica os baixos valores médios obtidos no grupo linfoma, bem como a ausência de significância estatística quando tais valores foram comparados com aqueles obtidos no grupo tuberculose. Embora altos níveis pleurais de colesterol estejam associados a derrames pseudoquilosos, uma doença geralmente associada ao acúmulo crônico de líquido,⁽²¹⁾ o colesterol presente no líquido pleural pode ser usado para classificar exsudatos pleurais. No presente estudo, embora os níveis de colesterol encontrados tenham se mostrado discretamente aumentados nos dois grupos, estavam mais elevados no grupo tuberculose. A amilase, uma enzima que se mostra aumentada no líquido pleural de pacientes com doenças pancreáticas ou ruptura do esôfago, pode também estar moderadamente aumentada em derrames malignos. Joseph et al.⁽²²⁾ e Villena et al.⁽²³⁾ relataram níveis de amilase aumentados em pacientes com câncer de pulmão, embora achado semelhante também tenha sido observado em casos de linfoma e tuberculose. No presente estudo, 3 (10,3%) dos pacientes com linfoma e 8 (6,0%) dos pacientes com tuberculose apresentaram níveis pleurais de amilase maiores do que os níveis séricos considerados normais.

Uma enzima liberada por macrófagos e linfócitos T ativados, a ADA é considerada um importante marcador biológico para o diagnóstico de tuberculose pleural, especialmente em países com alta prevalência da doença. Pontos de corte entre 35 e 70 U/L resultam em sensibilidade e especificidade maiores que 80%, com um valor

preditivo negativo de quase 100% para a exclusão de tuberculose pleural.^(5,6-12) No entanto, valores elevados podem ser encontrados em amostras de líquido pleural de pacientes com artrite reumatoide, empiema e neoplasias, especialmente doenças malignas linfoproliferativas.^(7,9,10,12) No presente estudo, todos os pacientes com tuberculose e 9 (31,0%) daqueles com linfoma apresentaram níveis de ADA maiores que 40 U/L.

Todos os pacientes apresentaram exsudatos com mais de 50% de linfócitos e um pequeno número de células mesoteliais. Embora o aumento de eosinófilos tenha sido relatado em derrames relacionados a linfoma,⁽²⁴⁾ apenas 2 dos pacientes investigados no presente estudo apresentaram mais do que 10% de eosinófilos no líquido pleural. Deve-se destacar que, embora a eosinofilia não seja fator preditivo do caráter benigno de um derrame, nenhum dos pacientes com tuberculose apresentou eosinofilia.

De acordo com a literatura, a sensibilidade da citologia do líquido pleural para o diagnóstico de derrame pleural linfomatoso varia de 40% a 87%.⁽²⁾ De acordo com Billingham et al.,⁽²⁵⁾ a citologia esfoliativa é um excelente método para diagnosticar essa doença, com acurácia similar àquela do exame histológico. Santos et al.⁽²⁶⁾ avaliaram 256 derrames serosos (líquido pleural ou ascítico) associados a linfomas. Dentre os 197 derrames pleurais testados, os resultados da citologia foram positivos em 52,7%, suspeitos em 3,9% e negativos em 43,4%. Embora Das et al.⁽²⁷⁾ tenham encontrado alta positividade em casos de linfomas não-Hodgkin (16/17; 94%), Celikoglu et al.⁽²⁸⁾ relataram resultados positivos em apenas dois casos de uma série de 26 amostras de derrame pleural. Em nosso estudo, obtivemos resultados positivos em 51,8%, resultado semelhante ao relatado por Santos et al.⁽²⁶⁾ No entanto, se adicionarmos a esse resultado os casos considerados suspeitos e cujo diagnóstico foi confirmado por histologia ou imunofenotipagem, nossa taxa de positividade aumenta para 75,9% se considerarmos todos os pacientes com linfoma e para 81,5% se considerarmos apenas aqueles com linfomas não-Hodgkin. Cabe ressaltar que o uso de coloração hematológica para o exame citológico facilita a identificação de células linfoides malignas, sobretudo os subtipos de alto grau.⁽¹³⁾ O uso combinado de imunofenotipagem de linfócitos e citologia do líquido pleural contribui sobremaneira para o diagnóstico de linfoma. No

presente estudo, houve predominância de linfomas de células B maduras, facilmente identificáveis por esse método.

Em conclusão, nossos resultados reforçam que pacientes com derrame pleural secundário a tuberculose e aqueles com derrame pleural secundário a linfoma têm características clínicas, radiológicas e laboratoriais semelhantes. Embora os níveis de proteínas e de ADA no líquido pleural tenham tendido a ser mais elevados no grupo tuberculose do que no grupo linfoma, mesmo essas variáveis mostraram uma sobreposição. No entanto, devemos destacar que nenhum dos pacientes com tuberculose investigados no presente estudo apresentou níveis pleurais de ADA inferiores ao ponto de corte (40 U/L).

Referências

1. Light RW. Approach to the patient. In: Light RW, editor. *Pleural Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 109-19.
2. Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii4-17. PMID:20696692. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.136978>
3. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 20 Sep 2011]. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. [Adobe Acrobat document, 48p.]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598866_eng.pdf
4. Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest*. 2001;120(2):356-61. PMID:11502629. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.2.356>
5. Jiménez Castro D, Díaz Nuevo G, Pérez-Rodríguez E, Light RW. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Eur Respir J*. 2003;21(2):220-4. PMID:12608433. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00051603>
6. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta GB, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(8):777-86. PMID:12921155.
7. Seiscento M, Conde MB, Dalcolmo MM. Tuberculous pleural effusions [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Suppl 4:S174-81. PMID:17273621.
8. Jiang J, Shi HZ, Liang QL, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a metaanalysis. *Chest*. 2007;131(4):1133-41. PMID:17426220. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2273>
9. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med*. 2008;102(5):744-54. PMID:18222681. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.12.007>
10. Antonangelo L, Vargas FS, Seiscento M, Bombarda S, Teixeira L, Sales RK. Clinical and laboratory parameters in

- the differential diagnosis of pleural effusion secondary to tuberculosis or cancer. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(5):585-90. PMID:17952319. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322007000500009>
11. Morisson P, Neves DD. Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2008;34(4):217-24. PMID:18425258.
 12. Sales RK, Vargas FS, Capelozzi VL, Seiscento M, Genofre EH, Teixeira LR, et al. Predictive models for diagnosis of pleural effusions secondary to tuberculosis or cancer. *Respirology*. 2009;14(8):1128-33. PMID:19909461. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01621.x>
 13. Das DK. Serous effusions in malignant lymphomas: a review. *Diagn Cytopathol*. 2006;34(5):335-47. PMID:16604559. <http://dx.doi.org/10.1002/dc.20432>
 14. Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, Bouros D. Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest*. 2004;125(4):1546-55. PMID:15078773. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.4.1546>
 15. Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HU, editor. *Methods of enzymatic analysis*. New York: Academic Press; 1974. p. 1092-99.
 16. Swerdlow SH; International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
 17. Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer*. 1985;56(4):905-9. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19850815\)56:4%3C905::AID-CNCR2820560435%3E3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19850815)56:4%3C905::AID-CNCR2820560435%3E3.0.CO;2-U)
 18. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2010;15(3):451-8. PMID:20345583. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01723.x>
 19. Elis A, Blickstein D, Mulchanov I, Manor Y, Radnay J, Shapiro H, et al. Pleural effusion in patients with non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled study. *Cancer*. 1998;83(8):1607-11. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981015\)83:8%3C1607::AID-CNCR16%3E3.3.CO;2-X](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981015)83:8%3C1607::AID-CNCR16%3E3.3.CO;2-X)
 20. Sahn SA. Malignant pleural effusions. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippè MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1998. p. 1429-38.
 21. Huggins JT. Chylothorax and cholesterol pleural effusion. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(6):743-50. PMID:21213206. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1269834>
 22. Joseph J, Viney S, Beck P, Strange C, Sahn SA, Basran GS. A prospective study of amylase-rich pleural effusions with special reference to amylase isoenzyme analysis. *Chest*. 1992;102(5):1455-9. PMID:1385051. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.102.5.1455>
 23. Villena V, Pérez V, Pozo F, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Arenas J, et al. Amylase levels in pleural effusions: a consecutive unselected series of 841 patients. *Chest*. 2002;121(2):470-4. PMID:11834659. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.2.470>
 24. Martínez-García MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodríguez PJ, Hidalgo-Ramírez M, Perpiñá-Tordera M, Sanchis-Moret F, et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J*. 2000;15(1):166-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00.15116600>
 25. Billingham ME, Rawlinson DG, Berry PF, Kempson RL. The cytodiagnosis of malignant lymphomas and Hodgkin's disease in cerebrospinal, pleural and ascitic fluids. *Acta Cytol*. 1975;19(6):547-56. PMID:1061472.
 26. Santos GC, Longatto-Filho A, de Carvalho LV, Neves JI, Alves AC. Immunocytochemical study of malignant lymphoma in serous effusions. *Acta Cytol*. 2000;44(4):539-42. PMID:10934945. <http://dx.doi.org/10.1159/000328526>
 27. Das DK, Gupta SK, Ayyagari S, Bambery PK, Datta BN, Datta U. Pleural effusions in non-Hodgkin's lymphoma. A cytomorphologic, cytochemical and immunologic study. *Acta Cytol*. 1987;31(2):119-24. PMID:3548191.
 28. Celikoglu F, Teirstein AS, Krellenstein DJ, Strauchen JA. Pleural effusion in non-Hodgkin's lymphoma. *Chest*. 1992;101(5):1357-60. PMID:1582297. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.101.5.1357>

Sobre os autores

Leila Antonangelo

Professora Livre-Docente. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Francisco Suso Vargas

Professor Titular. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Eduardo Henrique Genofre

Médico Assistente. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Caroline Maris Neves de Oliveira

Acadêmica de Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Lisete Ribeiro Teixeira

Professora Livre-Docente. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Roberta Karla Barbosa de Sales

Médica Assistente. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.