

ASCITES – EN DIAGNOSTISK OCH TERAPEUTISK UTMANING

Sjukdomar inom vitt skilda specialiteter kan orsaka ascites. I de flesta fall är det inga problem att konstatera vad förstoringen av buken beror på, ofta cirros eller cancer. Men ibland kan det vara svårt. De diagnostiska och terapeutiska problemen belyses med tre fallbeskrivningar. Artikeln baseras på en »grand round» på Sahlgrenska sjukhuset.

Oftast vållar det inte några större diagnostiska problem när man möter en patient med uttalad ascites. Vanligen har patienten en känd cirros eller malignitet, eller också visar patienten snabbt ledtrådar till cancerdiagnos eller till cirrosdiagnos i form av tung alkoholanamnes, spiders, palmarerytem etc. Ibland är dock orsaken till patientens stora buk långt ifrån självklar. Inte sällan är vi exempelvis osäkra på om det verkligen finns fri vätska i buken, eller om det skvalpande fyndet vid palpation/perkussion orsakas av adipositas; fett har ju vid kroppstemperatur inte alls den fasta konsistens vi ser vid obduktion. Vi behöver inte känna oss skamsna i en sådan situation, det finns studier som bekräftar att även erfarna kliniker tar miste i de osäkra fallen.

Vid otvetydig vätska i buken hos kvinna utan känd eller misstänkt orsak till ascites bör man också överväga ovarialcysta. Enklast löses den frågan genom navelskådning: vid ovarialcysta har naveln vandrat bort från symfyssen som vid graviditet, vid ascites är det i

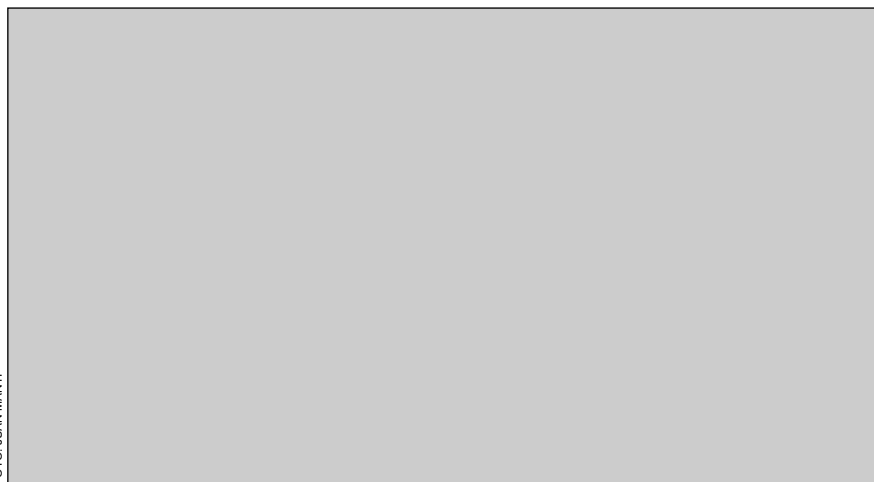


FOTO: JUAN MANTI

stället avståndet till processus xiphoideus som ökat.

Diagnostisk laparocentes av stort värde

Då man tvekar om huruvida ascites föreligger, eller då orsaken till otvetydig ascites är oklar, rekommenderas i första hand diagnostisk laparocentes. Det är i de allra flesta fall en ofarlig och enkel, gärna poliklinisk, åtgärd. Undantaget är den svårt sjuka patienten med blödningsdiates. Centesen utförs där man finner dämpning, anestesi är helt onödig (stick som stick!), ingreppet tar någon minut och resultaten kan ge värdefull vägledning (se faktaruta om orsaker till ascites). Inspektion kan visa mjölkaktig, så kallad chylös, ascites som liksom blodig ascites nästan alltid är orsakad av malign sjukdom. Den viktigaste analysen är totalproteinhalten, som görs för att man ska kunna skilja exsudat från transsudat. Albuminbestämning med beräkning av skillnad mellan S-albumin och ascitesalbumin är sannolikt bättre för att skilja ut portahypertensionsrelaterad ascites (≥ 11 g/l), men är omständligare och inte bättre för att särskilja olika potentiella orsaker till ascites [1].

Vid misstänkt eller känt alkoholmissbruk har amylasbestämning en given plats: höjt värde talar diagnostiskt för rupterad pankreascysta. Cytologi har en sensitivitet på cirka 70 procent vid peritonealkarcinos [2] och givetvis

en mycket hög specificitet. Det finns också andra markörer som kan ge stöd för malignitetsmisstanke, såsom högt halt av fibronektin, kolesterol och »carcinoembryonic antigen» i ascites [3]. I vårt tycke har man dock mycket begränsat värde av dessa analyser, eftersom man ju i avsaknad av säker diagnos på tumör ändå aldrig kan förlita sig på ett sådant stöd för diagnosen.

Den vanligaste orsaken till ascites är levercirros. I de allra flesta fall har cirrosascites ett lågt proteininnehåll, åtminstone innan patienten utsatts för längre tids diuretikabehandling som tenderar att höja proteinhalten [4]. Det finns dock undantag. Man tycker då att en leverbiopsi skulle vara allt vad som behövs för att i det oklara fallet fastställa om cirros är orsak till ascites eller ej. Dock behäftas även leverbiopsi med bristande sensitivitet. Det är minst 20 procents risk att missa diagnosen, åtminstone vid makronodulär cirros [5]. Ytterligare diagnostiska åtgärder kan därför komma ifråga. Vårt första fall illustrerar den diagnostiska arsenalen i oklara ascitesfall.

Fall med stor, spänd buk

En 49-årig tidigare frisk man inkom till medicinkliniken på grund av tilltagande bukombång. Det framkom att han druckit relativt rikliga mängder alkohol under cirka tio års tid men endast minimala mängder de senaste två åren. Bukombången hade ökat successivt under

Författare

MARIA CASTEDAL
underläkare

KATARINA SALDEEN
med dr, underläkare

ROLF OLSSON
docent, högskolelektor, överläkare;
samtliga medicinområdet, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.

det senaste året. Patienten förnekade att han hade haft kräkningar, buksmärter, bröstsmärter eller andnöd. Status var i stort sett normalt utöver den spända buken. Blodprov visade normala värden för SR, Hb, leverstatus, kreatinin och PTK (protrombinkomplex), medan LPK och TPK var lätt förhöjda och Na låg på 132 mmol/l α -fetoprotein, taget med tanke på primär levercancer, var normalt. Lungröntgen var utan anmärkning. Ett ultraljud över buken visade rikligt med ascites och en normalstor lever utan fokala förändringar. Levervenor, gallblåsa och mjälte var utan anmärkning och inga körtlar synliga. En ascitestappning gjordes och vätskan visade sig ha hög proteinhalt, 47 g/l, cytologiprovet var negativt och det fanns inget stöd för infektion (inklusive tbc) eller rupturerad pankreascysta. Man gick vidare med datortomografi av buken, som var normal, och leverbiopsi som endast visade lätta reaktiva förändringar.

I väntan på alla provsvar gick patienten tillbaka till hemmet men återkom snart på grund av ånyo kraftigt uppsvulld buk. Återigen togs rutinprov, nu inklusive PSA (prostata-specifikt antigen), som var utan anmärkning. Förnyad laparocentes visade fortsatt hög proteinhalt, 44 g/l, och negativt cytologiprovet. Förnyad lungröntgen och ultraljudsundersökning av levern visade inga nyttillkomna förändringar. Utredningen kompletterades då med leverventrucks-mätning, av följande skäl:

- Förhöjt tryck uppmätt via perkutant införd kateter, som befinner sig i inkilat läge i levervenerna, är diagnostiskt för levercirros.
- Cirrosdiagnosen kan som nämnts missas i leverbiopsi.
- Hög ascitesproteinhalt kan någon gång även ses vid cirrosascites. Leverventrucks-mätningen utföll dock normalt.

Remiss skrevs nu till kirurgen för explorativ laparotomi. Levern inspekterades utan makroskopiska förändringar men på höger diafragmakupol, på främre bukväggen, på tarmytor och mesenterium, sågs små knotrör som biopsierades. PAD visade att det rörde sig om ett malignt epitelialt mesoteliom.

Patofysiologi vid cirrosascites

Den vanligaste ascitestypen, och den som sålunda oftast blir föremål för behandlingsförsök, är som nämnts cirrosascites. Felaktig behandling kan resultera i salt- och vätskebalansrubbingar, njurinsufficiens, leverkoma med mera. Framgångsrik behandling förutsätter kunskap om patofysiologin. En kortfattad presentation av denna är därför motiverad (se faktaruta om patofysiologi vid ascites). Orsaken till den perifera vasodilatationen är inte helt klar, men

Orsaker till ascites

Totalprotein vanligen <25 g/l

Levercirros
Primär och sekundär levercancer utan peritonealkarcinos

Totalprotein vanligen >25 g/l

(Levercirros)
Peritonealkarcinos, annan bukmaligmet än ovan nämnd

Mindre vanliga
Budd–Chiari syndrom
Lymfom
Hjärtinkompensation
Konstriktiv perikardit
Tuberkulos
Rupturerad pankreascysta

Sällsynta
POEMS-syndrom
(Polyneuropati, Organomegali, Endokrinopati, M-protein, Skin changes)
Myxödem
Kronisk njurinsufficiens
Periarteritis nodosa
Hypereosinofilt syndrom
Mastocytos

kan möjligen vara ökad NO-bildning: vid levercirros rensas inte portablodet adekvat från endotoxiner som absorberats från tarmen. Ökade endotocinnivåer i blod korrelerar till ökad NO-syntasaktivitet och till ökade nitrit- och nitrat-halter i blod, som uttryck för ökad NO-produktion [6].

Som framgår av faktarutan måste man vid behandlingen ta hänsyn till bland annat cirrotikernas:

- svårighet att utsöndra natrium (och därmed vatten) på grund av sekundär aldosteronism
- risk för hypokalemi (som kan framkalla leverkoma) av samma skäl
- svårighet att utsöndra fritt vatten på grund av inadekvat hög insöndring av antidiuretiskt hormon (ADH).

Dessutom måste vi ta hänsyn till att:

- ascites som regel låter sig resorberas med en hastighet av högst 0,5 l/dygn
- en alltför kraftig diures leder till hypovolemi med ökad insöndring av aldosteron och ADH, och till ökad adrenalininsöndring med sjunkande glomerulusfiltration
- njurarna försöker kompensera den hormonellt framkallade svårigheten att utsöndra salt och vatten genom en ökad prostaglandinsyntes, som på flera olika nivåer i njuren befrämjar salt- och vattenutsöndringen.

Viktiga terapiriktlinjer framgår av faktarutan om ascitesterapi. Den inadekvata ADH-insöndringen möter vi med vätskerestriktion och aldosteronismen med spironolakton, som också har fördelen att det sänker portatrycket – faktiskt lika mycket som propranolol som ju används för detta ändamål. Gra-

den av aldosteronism avläser vi i Na/K-kvoten i urin, som med en korrelationskoefficient på ca $-0,8$ avspeglar plasmaaldosteron [7]: så länge Na/K-kvoten är mindre än 1 måste mera spironolakton till. Elektrolyter i urin följs tills man registrerat rättvärd Na/K-kvot och progredierande viktnedgång, men bör kontrolleras på nytt om den gynnsamma viktutvecklingen bryts. Diuretikaeffekten är avsevärt högre i liggande ställning [8]. Patienten skall därför i huvudsak behålla sängläge tills man bemästrat en svår ascites.

Risken för terapiinducerad hypovolemi bevakas genom aktgivande på vikt-nedgång (maximalt 0,5 kg/dygn i avsaknad av perifera ödem), kreatinin och Hb. Vid samtidiga perifera ödem kan man tillåta sig snabbare viktminskning. Intensiteten i kontrollerna får självfallet modifieras efter svårighetsgraden av patientens ascites.

Laparocentes och shuntåtgärder

Vid stor eller spänd ascites rekommenderas terapeutisk laparocentes, som snabbt minskar patientens obehag, reducerar risken för blödning från esofagusvaricer, förkortar vårdtiden och minskar risken för terapiassocierade komplikationer (elektrolytstörningar, njursvikt). Laparocentes leder dock, av oklara skäl, till en ökad perifer vasodilatation efter något dygn. För att motverka den deletära effekten av denna (jämför faktarutan om patofysiologi vid ascites) skall buktappningen sex timmar senare efterföljas av en volymexpansion, till exempel Hæmaccel eller Macrodex – 150 ml/l avtappad ascites. Laparocentes måste följas av diuretika-behandling enligt ovan.

Vid terapivikt finns det skäl att ifrågasätta om patienten håller sig till tillåtet vätskeintag. Har patienten goda urinvolymmer måste otillåtet drickande vara förklaringen till bristande vikt-nedgång. Eventuellt intag av NSAID-preparat (icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel) kan också vara en förklaring till terapivikt: man hämmar ju då njurens försök att via ökad prostaglandinsyntes kompensera för Na- och vattenretentionen. Terapiförsök med metolazon och/eller prednisolon kan vara värt att göra. Steroider brukar ju förknippas med vätskeretention, men faktiskt finns det såväl gamla [9] som färsk kontrollerade studier [10] som påvisat gynnsam effekt av steroider vid terapieresistent ascites.

Extra albumintillförsel för att korrigera hypoalbuminemin är inte av något värde [11]. Den enklaste och billigaste åtgärden vid terapivikt eller snabba ascitesrecidiv är tapning är utan tvivel en peritoneovenös shunt (PVS); en peritonealdialyskateter läggs in i buken, ▶

ANNONS

kopplad till en subkutan kateter som in-förs i v jugularis. En subkutan anlagd ventil tillåter enbart flöde från buk till blod. Vätskan drivs i denna riktning vid varje andetag, som ökar trycket i buken och sänker det i thorax. Effekten kan vara utomordentlig, som hos patienten i Figur 1 som åskådliggör hur en korrigering av hypovolemin med hjälp av ascitesvätskan prompt förbättrar njurfunktionen.

Kirurgiska portokavala shuntar, som förr någon gång utnyttjades för terapiresistent ascites, har i dag ersatts av den mera sofistikerade och för patienterna mindre påfrestande transjugulara intrahepatiska, porto-systemiska shunten (TIPSS); perkutant för man en kateter via v jugularis in i en leverven, forcerar sig genom leverparenkymet till en grov portagren i levern, anbringar ett rörformat nät (stent) mellan leverven och portagren, dilaterar detta till lämplig vidd och eliminerar därmed en nödvändig förutsättning för ascitesbildning – det höga portatrycket.

Denna metod kan exempelvis användas i en annars mycket svårbehandlad situation där patienten har cirrosrelaterad hydrothorax [12]. Någon gång kompliceras cirrosen av vätskeflöde upp i thorax via små perforationer i diafragma. På grund av det lägre trycket i thorax drar sig vätskan med förkärlek dit, det vill säga samma mekanism som vi kan utnyttja vid användande av PVS. PVS blir i denna situation inte användbar eftersom det som regel aldrig hinner utvecklas någon ascites – vätskan rinner direkt till thorax.

Kvinna sökte akut för andnöd

En kvinna född 1925 fick diagnosen primär biliär cirros 1980. I mars 1993 insattes propranolol på grund av esofagusvaricer. I april sökte patienten akut vid annat sjukhus i närheten av bostaden på grund av andnöd. Man fann högersidig pleuravätska och patienten tappades. Pleuravätskan hade en proteinhalt på 25 g/l och cytologiprovet utföll negativt. En månad senare sökte patienten ånyo för samma besvär. Behandlingen enligt ovan upprepades och diuretika insattes. Sju månader senare återkom patientens andningsbesvär och hon sökte nu sin ordinarie läkare på Sahlgrenska sjukhuset och det fastställdes att pleuravätskan recidiverat. Justeringar av diuretikadoserna gjordes och patienten förbättrades men redan efter en månad var pleuravätskan tillbaka och patienten inlades för tappning.

Man beslöt nu att anlägga en TIPSS. Shunten fungerade bra i en månad tills patienten på nytt fick recidiv av pleuravätskan och dessutom hematemes på grund av blödande esofagusvaricer. Dessa skleroserades framgångsrikt.

Kontraströntgenundersökning av stenten visade att dess proximala ända låg med 90° vinkel mot levervensväggen, vilket hindrade flödet. En korrigering av stenten fick shunten att åter fungera.

Fyra veckor senare inkom patienten med leverkoma som visade sig vara utlöst av urosepsis, men patienten förbättrades efter antibiotikabehandling och kunde gå åter till hemmet. Drygt två månader senare fick patienten ånyo leverkoma, denna gång på grund av att hon hoppat över sin laktulosdos. Patienten hämtade sig även denna gång men inkom en månad senare med högersidig pleuravätska. Ultraljud visade stenosing av stenten. Stenosen dilaterades men redan efter några dagar kunde restenosing konstateras och pleuravätskan återkom.

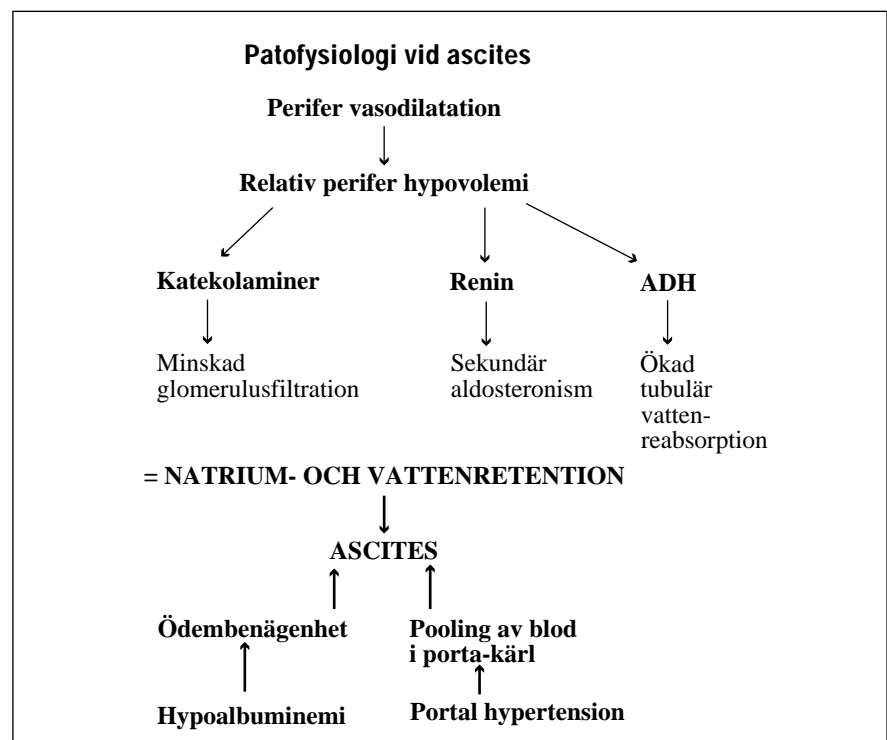
Med hänsyn till de upprepade komae-episoderna, för vilka patientens TIPSS bedömdes vara åtminstone partiellt ansvarig, beslöt vi att inte göra ytterligare dilatationsförsök. I stället bestämde vi oss för att försöka täta hålen i diafragma med baktanken att ascites skulle vara mer lätthanterlig än pleuravätska. I juni 1994 utfördes därför via torakotomi plissering av diafragma, diatermi av parietala pleura samt talkinstallation med lyckad pleurodes som följd. Patienten kunde härefter vara hemma i två månader utan några symtom men inkom i augusti med ascites. Efter ascitestappning och diuretikajustering gick patienten åter hem men återkom två veckor senare med spänd buk. Patienten hade nu tappat livsgnistan efter att tidigare ha varit beundransvärt glad och positiv. Ny tappning utfördes och det hann gå sex

veckor innan det var dags för nästa tappning. Vi hade planerat att anlägga PVS om ascites skulle bli alltför svårbehandlad, men ett par månader senare går patienten stilla ad mortem i leverkoma.

Avslutningsvis vill vi relatera ett fall, där patienten under sommarmånaderna 1994 blev föremål för utredning på olika avdelningar. Man misstänkte hela tiden malign sjukdom som bakomliggande orsak, turerna var många, de diagnostiska insatserna omfattande, men diagnosen svår fångad.

Andfåddhet och bröstsmärta i tredje fallet

En 74-årig kvinna, tidigare väsentligen frisk, drabbades i februari 1994 av djup ventrombos i vänster subclavia och genomgick därvid utredning med datortomografi av thorax samt mamмоgrafi, som var utan anmärkning. Hon antikoagulantbehandlades i tre månader. I juni fick hon tilltagande andfåddhet och andningskorrelerad bröstsmärta. Röntgen visade då bilateral pleuravätska utan stas eller parenkymförändringar. Laboratorieprov visade en förhöjd SR på 42 mm och CRP på 37 mg/l, elektrolyt- och leverstatus samt Hb var normala. Lungperfusionsscintigrafi gav låg sannolikhet för lungemboli. UCG (ultraljudkardiografi) var utan anmärkning. Ultraljud av buken visade måttliga mängder ascites samt att lever och pankreas var utan anmärkning. Datortomografi av buken kunde inte visa något ytterligare patologiskt. Efter pleura-tappning gick patienten hem men kom igen efter ett par veckor med progress av pleuravätska. Datortomografi av tho-



rax visade misstänkt förstörade körtlar paratrakealt och i höger hilusregion. Pleuratappning gav exsudat i utbyte, cytologi visade ingen cellatypi och odlingar, inklusive tb-odling, var negativa. Lungmedicinskonsult bedömde det osannolikt att patienten hade primär pleural eller pulmonell orsak till sin vätska och framkastade möjligheten av malignitet i gastrointestinalkanalen. Gastro- och koloskopi gav inga anmärkningsvärda resultat, det gjorde inte heller gynekologisk undersökning och mammografi. Patienten upplevde nu viss förbättring avseende andnöd och pleuritismärta varför hon hemskrivs i väntan på provsvar.

I mitten av augusti sökte hon på nytt akut med buksmärter och nattliga svettningar. Hon lades in på hematologen för uteslutande av lymfom. Röntgen visade då total regress av pleuravätska. Svar på tb-odlingar avseende pleuravätska och sputum anlände nu, båda negativa, PPD var negativ. Cristapunktion och crista-biopsi gav ej hållpunkter för lymfom. På misstanke om subfrenisk abscess utfördes leverscintigrafi och leukocyt-scintigrafi som båda var utan anmärkning.

I september skrevs patienten ut för poliklinisk uppföljning men lades in på nytt i september på grund av tilltagande dyspné och pleuritismärta. Röntgen visade nu betydande mängder pleuravätska bilateralt varför man genomförde förnyad pleuratappning där cytologi och odlingar utföll negativt. Datortomografi av thorax visade oförändrad bild. Patienten flyttades till lungkliniken för pleuradränage och försök till torakocentes. Pleurabiopsi gav inga hållpunkter för malignitet. Thoraxkirurgisk konsult trodde ej på primär intratorakal orsak. Patienten fick nu ökade ascitesmängder varför hon överfördes till lever-gastrosektionen. Förnyad buktappning gav fem liter mjölkaktig ascitesvätska.

Ursprunget till cancer förblev oklart

Eftersom thoraxkirurgerna avvisat misstankarna om primär intratorakal orsak gick patienten till explorativ laparoskopi, där man fann generell rodnad och irritation av peritoneum, mesenterium och oment. För övrigt var det svårbedömt på grund av rikligt med adherenser varför man gick vidare med explorativ laparotomi som inte visade någon tumörväxt eller gav makroskopiska hållpunkter för lymfom. Man fann en liten knotta på levern och en liknande på tunntarmsmesenteriet som båda skickades för PAD. Preliminärt telefonbesked gav inga hållpunkter för atypi varför patienten återgick till vårdavdelning och utskrevs för konvalescens. Två veckor

Ascitesterapi

Basala principer:

- Vätskerestriktion 1,5 l/dygn
- Moderat saltrestriktion
- Sängläge vid svårare ascites

Vid spänd ascites:

- Laparocentes med tillförsel av volympander: Macrodex eller Haemaccel, 150 ml per liter avtappad ascites

Vid icke-spänd ascites:

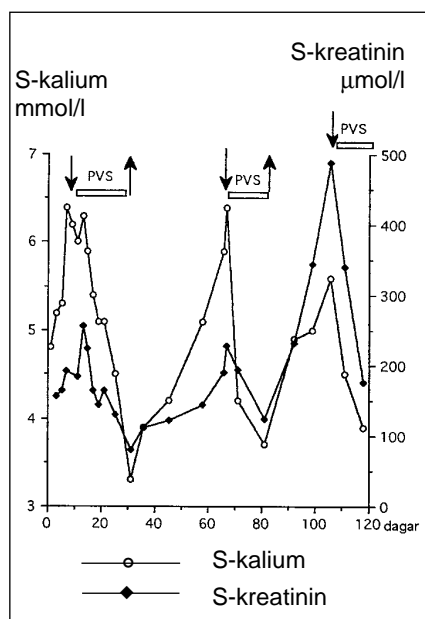
- Spironolakton, som regel efter hand med tillägg av loop-diuretika
- Viktmedgång 0,5 kg/dygn vid enbart ascites, vid perifer ödem mera
- Kontroll före start
 - S-elektrolyter + kreatinin
 - U-Na, U-K
- Kontroll dagligen (inläggande patienter)
 - Vikt
 - U-Na, U-K tills rättvärd Na/K-kvot och fortskridande viktmedgång erhålls
- Kontroll 1–3 ggr/vecka (inläggande patienter):
 - S-elektrolyter + kreatinin

Vid terapivikt:

- Överväg för högt vätskeintag och sätt ut eventuella NSAID
- Pröva metolazon, eventuellt prednisolon
- Peritoneovenös shunt
- TIPSS

senare anlände definitivt svar på PAD, lågt differentierad, slemproducerande signetringscellscancer.

Det definitiva ursprunget till denna cancer förblev oklart, någon obduktion



Figur 1. Serumkalium och serumkreatinin hos cirrotiker med peritoneovenös shunt (PVS), där man av olika anledningar (trombos, infektion) vid tre tillfällen tvingades avlägsna shunten.

utfördes aldrig då patienten avled utanför sjukhuset.

Ascites utgör ofta en diagnostisk och terapeutisk utmaning. Genesen till ascites kan vara sjukdomar som hör hemma inom vitt skilda subspecialiteter (se faktarutan om orsaker till ascites) och terapin kan engagera internister, kirurger, interventionella radiologer, onkologer etc. Vid oklar genes är skyndsamtet i diagnostiken påkallad främst med avseende på möjligheten av behandlingsbart lymfom eller tuberkulos. Vid spänd ascites är skyndsamtet i behandlingen (laparocentes) påkallad främst med tanke på risk för blödande varicer vid cirrosascites och andningsbesvär hos patienten på grund av uppressning av diafragma. I de flesta fall innebär diagnosen ascites en komplikation med dyster prognos quoad vitam, där den enda behandling som på lång sikt kan förbättra prognosen är organbyte.

Litteratur

- Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exsudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117: 215-20.
- Spak I. On the clinical value of chemical analysis of ascites. *Acta Chir Scand* 1960; suppl 261: 76.
- Gerbes AL, Jünger D, Xie Y, Permanetter W, Paumgartner G. Ascitic fluid analysis for the differentiation of malignancy-related and nonmalignant ascites. *Cancer* 1991; 68: 1808-14.
- Heefs JC. Increase in ascites white blood cell and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1981; 1: 249-54.
- Abdi W, Millan JC, Mezey E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med* 1979; 139: 667-9.
- Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis. A role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337: 776-8.
- Decaux G, Hanson B, Cauchie P, Bosson D, Unger J. Relationship between aldosterone and sodium, potassium, and uric acid clearance in cirrhosis with and without ascites. *Nephron* 1986; 44: 226-9.
- Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, Clausen J, Pals H, Christensen NJ. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *BMJ* 1986; 292: 1351-3.
- Vesin P. Water, electrolyte, and acid-base disorders in liver disease. In: Maxwell MH, Kleeman CR, eds. *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Book Company, 1972: 873-95.
- El-Zayadi A, Mohran Z, Hasseb N, Nagy N, Dabbous H. Short-term course of corticosteroids in the treatment of resistant ascites complicating schistosomal liver disease. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 53-6.
- Strauss E, Guadagnin ACR, Lacet CM, deSá MFG, Honain NZ, Maffei RA. Treatment of ascites: non-effectiveness of human albumin in a randomized controlled trial. *Hepatology* 1988; 8: 1354.
- Alberts WM, Salem AJ, Solomon DA, Boyce G. Hepatic hydrothorax cause and management. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2383-8.