

Identificación de cuerpos de asbesto en el lavado broncoalveolar

R. Pifarré, E. Monsó, A. Rosell, M. Llatjós*, I. Badorrey y J. Morera

Servicio de Neumología. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

El hallazgo de cuerpos de asbesto en secreciones respiratorias obtenidas por lavado broncoalveolar identifica a los sujetos con un contenido de cuerpos de asbesto en la vía aérea inferior potencialmente causante de enfermedad pleuropulmonar. La precisión de esta medición cualitativa, sin embargo, no ha sido adecuadamente analizada.

OBJETIVO: Determinar la sensibilidad y la especificidad del hallazgo de cuerpos de asbesto en el lavado broncoalveolar al examen citológico cualitativo convencional, respecto a la cuantificación de cuerpos de asbesto en el lavado broncoalveolar.

MÉTODO: Se estudió a un grupo de 40 sujetos con exposición al asbesto (59,2 años de edad media; varón/mujer: 36/4), de los que se obtuvo una muestra de lavado broncoalveolar que se procesó de la siguiente forma: a) examen citológico cualitativo, y b) cuantificación de cuerpos de asbesto en el lavado broncoalveolar, expresada en cuerpos de asbesto/ml. La concentración de cuerpos de asbesto en el lavado broncoalveolar fue considerada como patrón oro (límite superior de la normalidad 1: cuerpos de asbesto/ml) para la determinación de la precisión del examen citológico cualitativo.

RESULTADOS: En 9/40 casos (22,5%) se hallaron cuerpos de asbesto en el lavado broncoalveolar al examen citológico cualitativo, pero de éstos, en únicamente 5 casos la cuantificación de cuerpos de asbesto objetivó una concentración > 1 cuerpo de asbesto/ml. La cuantificación de cuerpos de asbesto, además, demostró concentraciones > 1 cuerpo de asbesto/ml en 4 casos en que el examen cualitativo había sido negativo. La sensibilidad del estudio cualitativo para identificar a los sujetos con concentraciones de cuerpos de asbesto en el lavado broncoalveolar potencialmente causante de enfermedad fue de 0,55, con una especificidad de 0,87. Se concluye que el examen citológico cualitativo de cuerpos de asbesto en el lavado broncoalveolar demuestra especificidad suficiente, pero una sensibilidad muy baja, lo que obliga a cuantificar la concentración de cuerpos de asbesto en el lavado broncoalveolar para identificar adecuadamente a los pacientes con riesgo de enfermedad.

Palabras clave: *Cuerpos de asbestos. Lavado broncoalveolar.*

(*Arch Bronconeumol* 1999; 35: 113-116)

Identifying asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid

Asbestos bodies (AB) in respiratory secretions in bronchoalveolar lavage (BAL) identify subjects with lower airway AB content is a potential cause of pleural or pulmonary disease. The precision of this qualitative measure, however, has not been adequately analyzed.

OBJECTIVE: To determine the sensitivity and specificity of finding AB in BAL fluid by conventional qualitative cytology in comparison with the quantification of AB in BAL fluid.

METHOD: BAL samples from 40 subjects exposed to asbestos (mean age 59.2 years; men/women 36/4) were processed in the following ways: 1) qualitative cytology and 2) quantification of AB in BAL fluid expressed as AB/ml. The concentration of AB in BAL fluid was considered the gold standard (upper limit of normal 1 AB/ml) for determining the precision of qualitative cytology.

RESULTS: In 9 of the 40 cases (22.5%) AB was found in BAL liquid cytology, but in only five of them were AB counts greater than 1 AB/ml. AB counts also showed concentrations greater than 1 AB/ml for four patients whose qualitative results were negative. The sensitivity of a qualitative AB-positive finding for identifying subjects with potentially disease-causing AB concentrations was 0.55, while specificity was 0.87. We conclude that a qualitative finding of AB in BAL fluid is adequately specific, but that sensitivity is very low, an indication that AB concentration in BAL should be determined to adequately screen for patients at high risk of developing disease.

Key words: *Asbestos bodies. Bronchoalveolar lavage.*

Introducción

La validación de una técnica anatomopatológica para la detección de una exposición clínicamente significati-

va a asbesto ha sido el objeto de diferentes estudios^{1,2}. El método más sensible es el análisis del tejido pulmonar por microscopía electrónica^{3,4}, pero su aplicación se limita al estudio de aquellos casos en que se dispone de parénquima pulmonar. El estudio cualitativo del lavado broncoalveolar (LBA), que se realiza con examen por microscopía óptica tras centrifugación y tinción del LBA, expresado el resultado como la presencia o ausen-

Correspondencia: Dr. R. Pifarré.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Ctra. Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona.

Recibido: 27-2-98; aceptado para su publicación: 10-11-98.

cia de cuerpos de asbesto (CA), forma parte de la práctica habitual de todos los laboratorios de citología y se considera en la práctica suficiente para identificar a un paciente expuesto. Sin embargo, únicamente en la cuantificación de los CA en el LBA se ha demostrado una buena correlación con la cantidad de CA en tejido pulmonar⁵⁻⁷. Este estudio pretende analizar la sensibilidad y la especificidad del estudio cualitativo rutinario de los CA en el LBA, en relación a la cuantificación de CA en el LBA.

Material y método

Población

Se determinó el contenido en CA del LBA en todos los pacientes de la unidad de broncología a lo largo de un año con indicación de fibrobroncoscopia para el estudio de su patología pleuropulmonar en que se identificó por anamnesis el antecedente de exposición laboral al asbesto o se objetivaron signos radiológicos que sugerían exposición a este material: derrame pleural, placas pleurales, patrón intersticial o nódulo-masa pulmonar. Se estudiaron 40 pacientes, 4 mujeres y 36 varones, con una edad media de 59,2 años (desviación estándar: 11,46), de los que ocho no eran fumadores, 19 eran fumadores y 11 ex fumadores (sin consumo actual de tabaco en un período mayor a un mes). Todos los pacientes eran residentes en áreas urbanas. La exposición laboral al asbesto fue diversa: construcción 2 casos (5%), astilleros dos (5%), mantenimiento eléctrico ocho (20%), frenos tres (7,5%), textil-amianto siete (17,5%), fundición 10 casos (25%), exposición a polvo inorgánico mixto cuatro (10%) y sin exposición reconocida en la anamnesis 4 casos (10%). La duración de la exposición al asbesto se pudo determinar en 28 pacientes con una media de 23,6 años de exposición (límite de 50 años-4 meses). El estudio radiológico de tórax de los pacientes demostró radiología de tórax normal en 3 pacientes (7,5%) (incluidos en el estudio por anamnesis de exposición laboral a asbesto y estudiados por hemoptisis), patrón intersticial en 13 pacientes (32,5%), derrame pleural en 7 casos (17,5%), placas pleurales-paqui-pleuritis en 3 enfermos (7,5%), cambios crónicos en 3 pacientes (7,5%), patrón alveolar en 4 casos (10%), nódulo-masa pulmonar en 7 pacientes (17,5%).

Procedimiento

En todos los pacientes se realizó un lavado broncoalveolar con 150 ml de suero fisiológico, en la zona de mayor afectación o en su defecto en lóbulo medio derecho según la normativa de la SEPAR⁸, y se desechó la primera alícuota de 50 ml, de acuerdo a las directrices para el análisis de fibras minerales en muestras biológicas del ERS Working Group de De Vuyst et al. porque la segunda y tercera fracción del LBA contienen la mayor concentración de CA⁹. Se efectuaron dos tipos de examen de CA: uno cualitativo y otro cuantitativo. El estudio cualitativo, equivalente al examen citológico rutinario de la muestra, se realizó con 30 ml del LBA, que se centrifugaron durante 8 min a 1.800 revoluciones (Beckman TJ-6). Posteriormente, la muestra se fijó con alcohol y se efectuó tinción de Papanicolaou. Se examinó con microscopio de luz óptica ($\times 20$ - $\times 40$ aumentos) valorando la presencia de CA en la muestra, y expresando el resultado como presencia o ausencia de CA. Para el estudio cuantitativo se filtraron 10 ml de LBA a través de un filtro Millipore de 0,4 μ de diámetro de poro, previa digestión química con hipoclorito sódico al 5%, y después se examinó el filtro al microscopio óptico ($\times 20$ - $\times 40$ au-

mentos), realizándose un recuento de los CA presentes sobre el filtro. El resultado se expresó en CA/ml de LBA. Se consideró exposición significativa a asbesto cuando se detectaron más de 1 CA/ml. Un recuento superior a 1 CA/ml se asocia a un contenido de asbesto en tejido pulmonar potencialmente causante de enfermedad⁵.

Análisis estadístico. Se estudió la sensibilidad y especificidad del análisis cualitativo de los CA en el LBA respecto del análisis cuantitativo que se considera el patrón oro.

Resultados

En el examen cualitativo se encontraron cuerpos de asbesto en 9 pacientes (22,5%) y en el examen cuantitativo se observaron CA en 13 (32,5%). De estos últimos, en nueve (22,5%) el recuento de CA fue > 1 CA/ml, con una media de 26,79 CA/ml (límite: 1,07-88 CA/ml). La exposición laboral de estos pacientes había sido: astilleros un caso, textil-amianto 3 pacientes, aislantes térmicos-eléctricos 4 sujetos y se desconoce la exposición laboral en uno. La radiología demostró derrame pleural en 3 pacientes, cambios crónicos en uno, patrón intersticial en cuatro y masa pulmonar en uno. El diagnóstico final de estos pacientes fue: mesotelioma en un caso, EPOC en uno, neoplasia pulmonar en tres, asbestosis en tres y bronquiectasias en uno. El estudio de la celularidad del LBA en los 9 pacientes con > 1 CA/ml fue normal en 4 casos, con predominio de segmentados en tres, linfocitario en uno y no se realizó el estudio en uno.

En 5 pacientes del total de 40 se obtuvo un estudio cualitativo positivo y más de 1 CA/ml en el estudio cuantitativo. En 4 casos se detectaron CA en el estudio cualitativo, pero el recuento de CA no fue significativo (< 1 CA/ml). Por el contrario, en 6 casos el examen cualitativo fue negativo pero se hallaron CA en el estudio cuantitativo. De éstos, cuatro mostraban un examen cualitativo negativo y con recuento de CA > 1 CA/ml. Considerando como exposición clínicamente significativa al asbesto aquella con > 1 CA/ml del LBA la sensibilidad del estudio cualitativo fue de 0,55 y la especificidad de 0,87, con un valor predictivo positivo de 0,38 y un valor predictivo negativo de 0,87.

Discusión

La exposición al asbesto y su relación con la etiopatogenia de diversas enfermedades pleuropulmonares es un tema de interés clinicoepidemiológico, fundamentalmente por la necesidad de sistematizar el control de los expuestos y la detección precoz de la aparición de nuevos casos de enfermedades relacionadas con el asbesto. El asbesto, conocido desde 2.500 años a.C., engloba a un conjunto de minerales que se clasifican en dos grupos por sus características mineralógicas: las serpentinas (crisotilo) y los anfíboles (crocidolito, amosita, tremolita y antofilita). El crisotilo representa actualmente más del 90% del total de asbesto utilizado comercialmente, pero la utilización de los anfíboles durante este siglo ha sido elevada. Las fibras de asbesto en el aire del ambiente de trabajo son inhaladas y pueden ser cau-

santes de patología en función del grado de exposición, tiempo de exposición, tipo de mineral y tamaño de la fibra. Las fibras de mayor tamaño se quedan en la vía aérea superior mientras que las más finas se depositan en el espacio alveolointerstitial¹⁰. El asbesto es causa de fibrosis pulmonar, de predominio en los lóbulos inferiores, placas pleurales, mesotelioma y neoplasia bronquial¹¹.

El período de latencia para la aparición del mesotelioma es largo (> 20 años) y la prevalencia de aparición en trabajadores con exposición intensa durante períodos prolongados es del 2%¹⁰. La relación entre el asbesto y la neoplasia bronquial, por otra parte, es conocida desde hace años¹², siendo mayor con la exposición a la crocidolita que al crisotilo, con un riesgo multiplicatorio de desarrollar neoplasia si se asocia a tabaquismo.

Las fibras de asbesto al recubrirse con una ferroproteína constituyen los CA, que son visibles al microscopio óptico. También otros materiales como el talco o el carbón pueden formar cuerpos ferruginosos de morfología similar, por lo que algunos investigadores consideran el término cuerpos ferruginosos más apropiado para definir este hallazgo. Sin embargo, estudios realizados con microscopía óptica y posterior identificación del núcleo de los cuerpos ferruginosos en el tejido pulmonar por microscopía electrónica confirman que el 99% de los cuerpos ferruginosos son CA³, por lo que la utilización del término CA parece apropiada. Las técnicas microanalíticas permiten conocer la composición atómica y la identificación precisa del tipo de fibra; sin embargo, la microscopía electrónica con análisis por energía dispersa de radiografía (EDXA) es una técnica compleja que requiere tiempo en preparación y análisis. El recuento de los CA con microscopio óptico permite estudiar la exposición del paciente, aunque solamente un 1% de las fibras de asbesto en el parénquima pulmonar se recubren de ferroproteína. Monsó et al publicaron un estudio en 1995 de recuento de CA en el parénquima pulmonar objetivando que el recuento de CA era mayor en los sujetos estudiados residentes en áreas urbanas de población mediterránea occidental que de los estudiados residentes en áreas rurales¹³. Para el estudio de fibras de asbesto el microscopio electrónico se hace necesario al tener una mayor capacidad de resolución^{1,14}. En el LBA el porcentaje de fibras que son cubiertas varía del 35 al 45%¹⁵. Éste es un porcentaje algo mayor que el observado en el parénquima pulmonar y se debería a que las fibras son más largas en el espacio alveolar que en el intersticio y por tanto tienen más posibilidades de ser recubiertas. El estudio de CA en esputo es muy poco sensible, y solamente refleja su presencia en exposiciones muy importantes, cuando el recuento de CA en el tejido pulmonar es muy elevado, y aun en esta situación más del 50% de los esputos darán resultado negativo². Esta baja sensibilidad del examen de esputo lo hace desaconsejable como técnica de cribado.

La cuantificación de CA en el LBA es un indicador de exposición más sensible que los cuestionarios estandarizados de exposición a asbesto. De Vuyst et al cuantificaron los CA en el LBA de tres grupos de pacientes (expuestos, con sospecha de exposición y controles), y

obtuvieron los valores más altos de CA únicamente en los trabajadores primarios del asbesto⁷. Asimismo, existe una buena correlación entre los CA detectados en el LBA y la concentración de CA en el tejido pulmonar. En 1988, De Vuyst et al estudiaron los CA en el LBA en tejido pulmonar obtenido por toracotomía en 100 pacientes, existiendo una buena correlación entre los dos recuentos. El recuento en el LBA de < 1 CA/ml correspondía en el 70% de los casos a concentraciones de menos de 1.000 CA/g de tejido pulmonar seco, exposición a partir de la cual se considera una exposición al asbesto clínicamente significativa. Si en el LBA se contabilizaban más de 1 CA/ml, en el 85% de los casos la concentración de CA en el tejido pulmonar era mayor de 1.000 CA/g¹⁶. Por encima de 10 CA/ml en todos los tejidos pulmonares se detectaban más de 10.000 CA/g⁵. En el mismo año, Sebastien et al¹⁶ realizaron un estudio de CA en el LBA y tejido pulmonar de 69 pacientes, con el resultado de que una concentración de CA en el LBA de más de 1 CA/ml podría predecir la concentración en parénquima entre 1.050 y 3.010 CA/g. La cantidad de CA en el parénquima pulmonar, expresado como CA por gramo de tejido pulmonar seco, a partir de la cual se considera que una exposición al asbesto es clínicamente significativa, es de 1.000 CA/g de tejido seco¹⁶.

En nuestro estudio, 9 pacientes (22,5%) de un total de 40 tenían más de 1 CA/ml del LBA en el estudio cuantitativo, todos ellos eran varones y con una edad media de 68 años (53-78 años). En estos pacientes con más de 1 CA/ml no se detectaron CA en el examen cualitativo en 4 casos. La sensibilidad del estudio cualitativo del LBA en los pacientes con exposición al asbesto fue del 55%, con 4 falsos negativos (44%). La especificidad del estudio cualitativo fue del 87%. Concluimos que el análisis cualitativo del LBA para el estudio de los CA tiene una especificidad suficiente, pero una sensibilidad baja, y debe realizarse siempre un estudio cuantitativo de los CA en el LBA en los estudios de exposición para identificar correctamente a los pacientes con depósito de asbesto en el parénquima pulmonar en concentraciones potencialmente causantes de enfermedad y reducir al mínimo el infradiagnóstico de esta situación.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a Adoración Ruiz Alonso por su colaboración en la recogida de muestras en la Unidad de Broncología y a Sandra Alonso Farró por su labor administrativa. Financiado parcialmente por FISS 93/0105.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis JMG, Gylseth B, Morgan A. Assessment of mineral fibers from human lung tissue. *Thorax* 1986; 41: 167-175.
2. Roggli V, Greenberg SD, McLarty J. Comparison of sputum and lung asbestos body counts in former asbestos workers. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 941-945.
3. Moulin E, Yourassowsky N, Dumortier P, De Vuyst P, Yernault JC. Electron microscopic analysis of asbestos body cores from the Belgian urban population. *Eur Respir J* 1988; 1: 818-822.
4. Pooley FD, Ranson DL. Comparison of the results of asbestos fiber dust counts in lung tissue obtained by analytical electron microscopy and light microscopy. *J Clin Pathol* 1986; 39: 313-317.

5. De Vuyst P, Dumortier P, Moulin E, Yourassowsky N, Roomans P, Francquen P et al. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage reflect lung asbestos body concentration. *Eur Respir J* 1988; 1: 362-367.
6. Sebastien P, Armstrong B, Monchaux G, Bignon J. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid and in lung parenchyma. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 75-78.
7. De Vuyst P, Jedwab J, Dumortier P, Vandermoten G, Vande Weyer R, Yernault C. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 972-976.
8. Castella J, Ancochea J, Llorente L, Puzo C, Sanchis J, Sueiro A et al. Normativas SEPAR. Lavado broncoalveolar. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 515-526.
9. De Vuyst P, Karjalainen A, Dumortier P, Pairon J-C, Monsó E, Brochard P et al. Guidelines for mineral fiber analyses in biological samples: report of the ERS Working Group. *Eur Respir J* 1998; 11: 1.416-1.426.
10. Craighead JE, Mossman BT. The pathogenesis of asbestos-associated diseases. *N Engl J Med* 1982; 17: 1.446-1.455.
11. Stanton MF. Some etiological considerations of fiber carcinogenesis. En: Wagner JC, editor. *Biological effects of mineral fibers. Vol 1. Inserm symposia series (IARC Scientific Publication N.º 8)* 1973; 92: 289-294.
12. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955; 12: 81-86.
13. Monsó E, Teixidó A, López D, Aguilar X, Fiz J, Ruiz J et al. Asbestos bodies in normal lung of Western Mediterranean populations with no occupational exposure to inorganic dust. *Arch Environ Health* 1995; 50: 305-311.
14. Dumortier P, De Vuyst P, Strauss P, Yernault JC. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluids of brake lining and asbestos cement workers. *Br J Ind Med* 1990; 47: 91-98.
15. Tuomi T, Oksa P, Anttila S, Taikina-aho O, Taskinen E, Karjalainen A et al. Fibers and asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluids of asbestos sprayers. *Br J Ind Med* 1992; 49: 480-485.
16. Bignon J, Sebastien P, Gaudichet A, Bientz M. Analysis of mineral particles recovered by bronchoalveolar lavage for diagnosis of dust-related lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 218.