



PLEURITIS TUBERCULOSA: CRITICA DE LAS TECNICAS DE ESTUDIO DE LA BIOPSIA PLEURAL

A. LEON JIMENEZ, F. RODRIGUEZ PANADERO, A. CANTOS DE LA CASA, J.J. DEL REY PEREZ y J. LOPEZ MEJIAS

Servicios de Neumología y Microbiología.
Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío. Sevilla.

Tras ser sometidos a biopsia pleural ciega o toracoscópica, 88 pacientes fueron diagnosticados de pleuritis tuberculosa por procedimientos histológicos y/o bacteriológicos. El líquido pleural mostró más de un 5 % de células mesoteliales en un 15 % de las ocasiones, y en tres pacientes se objetivaron células epitelioides en el estudio citológico.

Se encontraron granulomas en el 78,5 % de las muestras pleurales. La tinción de Ziehl-Neelsen sobre los cortes histopatológicos fue positiva en el 22,6 %, destacando que en dos ocasiones se practicó en ausencia de granulomas, siendo a pesar de ello positiva para bacilos de Koch. La baciloscopia directa de las biopsias, realizada tras homogeneizar el tejido, fue positiva sin embargo en una sola ocasión (1,3 %).

El cultivo de la biopsia en medio de Löwenstein fue positivo en el 54,8 %, logrando éste, por sí solo, el diagnóstico en 8 pacientes (8,5 %).

La biopsia toracoscópica aportó poca rentabilidad adicional tras el fallo de la biopsia con aguja de Abrams.

Los autores consideran que para el diagnóstico de pleuritis tuberculosa es conveniente realizar sobre la muestra de biopsia pleural estudio histopatológico, tinción de Ziehl-Neelsen sobre los cortes de tejido y cultivo en medio de Löwenstein con atmósfera normal y enriquecida con CO₂.

Arch Bronconeumol 1986; 22:160-165

Introducción

El derrame pleural de origen tuberculoso continúa siendo uno de los más frecuentes en nuestro medio¹. Su diagnóstico de certeza es necesario, debido a las implicaciones terapéuticas que ello conlleva (tratamiento costoso, largo y no exento de riesgos), y por la posibilidad de desarrollar tuberculosis extrapleural posteriormente^{2,3}.

La necesidad de la biopsia en el diagnóstico de tuberculosis pleural ha sido previamente estable-

Pleural tuberculosis: comments of the study of pleural biopsies

Pleural tuberculosis was diagnosed in 88 patients after histological or bacteriological study or both of blind or thorascopic pleural biopsy. The pleural fluid contained more than 5 % mesothelial cells in more than 15 % of all cases and cytological study disclosed epithelial cells in three patients.

Granulomas were found in 78.5 % of pleural samples. Ziehl-Neelsen stain of histopathological sections was positive in 22.6 % with the sections being free of granuloma but containing Koch bacilli on two occasions. Only in one case was direct baciloscopia of the homogenized biopsy tissue positive (1.3 %).

Culture of the biopsy in Löwenstein's medium was positive in 54.8 % and this method alone established the diagnosis in 8 patients (8.5 %).

Thorascopic biopsy did not prove an efficacious complementary diagnostic aid in cases where biopsy with the Abrams needle had not been successful.

The authors consider histopathological study, Ziehl-Neelsen staining of biopsy sections and culture in Löwenstein medium with normal and enriched air the techniques of choice for the diagnosis of pleural tuberculosis.

cida^{4,5}. Partiendo de esta necesidad, hemos pretendido en el presente trabajo analizar la rentabilidad de los distintos procedimientos diagnósticos aplicados a la muestra de la biopsia.

Material y métodos

Ochenta y ocho pacientes fueron diagnosticados en nuestro servicio de tuberculosis pleural en los últimos 10 años, según criterios histopatológicos (presencia de granulomas, con o sin caseosis central, en muestras obtenidas por biopsia) y/o bacteriológicos (observación de bacilos por tinción directa o crecimiento de éstos en los medios de cultivo) en el líquido pleural

Recibido el 11-10-1985 y aceptado el 12-3-1986.



TABLA I

Recuento celular y pH en los líquidos pleurales de origen tuberculoso

Células/mm ³ 1.500	22 (25 %)
Linfocitos 80 %	67 (76,1 %)
Neutrófilos 50 %	3 (3,4 %)
Cel. mesoteliales:	
< 2 %	59 (67 %)
2-5 %	16 (18 %)
> 5 %	13 (15 %)
pH Líquido pleural 7,30	25 (28,4 %)

ción de Ziehl-Neelsen fue efectuada siempre que se observaron granulomas.

En el laboratorio de Microbiología, la muestra de biopsia fue homogeneizada con dilución, siguiendo posteriormente un procesamiento similar al aplicado al líquido pleural.

En cinco casos con estudio histológico de biopsia de Abrams no concluyente y baciloscopia directa en el líquido y en el tejido pleural negativa, se realizó toracoscopia.

Resultados

Líquido pleural: En la tabla I se expone el recuento celular y el pH del líquido pleural, poniendo de manifiesto la ausencia de caracteres específicos en los líquidos pleurales de origen tuberculoso. Tenemos que reseñar además que en tres casos se observaron células epitelioides en el estudio citopatológico del líquido.

Se practicó baciloscopia del líquido pleural en 155 ocasiones, siendo negativa en todos los casos; asimismo, se cultivaron todos los líquidos en medio de Löwenstein, existiendo crecimiento de colonias en 20 ocasiones, lo que supone un 12,9 % de positivities.

Biopsia pleural ciega: En los 88 casos se practicó biopsia pleural ciega. El hallazgo histopatológico de granulomas se observó en 71 casos (80,7 %). En 11 casos la biopsia fue informada como pleuritis crónica, en 2 como pleuritis fibrinosa, en una como pleuritis aguda, y en tres ocasiones no se logró biopsiar pleura y la muestra exhibía fibrina y exudado inflamatorio linfocitario.

o en las muestras obtenidas por biopsia a ciegas o toracoscópica.

En todos los pacientes, al menos en una ocasión, se extrajo líquido para estudio bioquímico, gasométrico, citológico y bacteriológico. En el laboratorio de Microbiología, el líquido pleural fue sometido a proceso de concentración por centrifugado, practicándose posteriormente examen directo para bacilos de Koch por técnica de fluorescencia con auramina y confirmándose, en caso de positividad, con tinción de Ziehl-Neelsen. A continuación se efectuó su siembra, sin descontaminación previa, en medio de Löwenstein-Jensen y Löwenstein con piruvato. Este medio se incubó a 37 °C en atmósfera normal y en otra enriquecida con CO₂ al 10 %.

La biopsia pleural a ciegas con aguja de Abrams se practicó en todos los casos, obteniéndose un mínimo de tres fragmentos, de los que dos se enviaban a Anatomía Patológica y uno al laboratorio de Microbiología.

En el Departamento de Anatomía Patológica las muestras fueron incluidas en parafina y a continuación procesadas, practicándose tinción sistemática con hematoxilina-eosina. La tin-

TABLA II

Comparación de los tests diagnósticos en las muestras con histología positiva

L. Pl.		BIOPSIA			
LW	Hist.	BK (AP)	BK (M)	Lw	n (%)
-	+	-	-	+	21(28)
-	+	-	-	-	16 (21)
-	+	-	NR	NR*	13 (17)
-	+	+	NR	NR	5 (7)
-	+	+	-	-	3 (4)
+	+	+	-	+	4 (4)
+	+	-	-	+	2 (3)
+	+	+	-	-	1 (1)
+	+	+	-	**	1 (1)
-	+	+	-	+	2 (3)
+	+	-	-	-	6 (8)

n = 73

L. Pl.-LW: Cultivo de líquido pleural en medio de Löwenstein.
 Hist. +: Histología con granulomas.
 BK (A.P.): Baciloscopia directa sobre cortes de tejido.
 BK (M): Baciloscopia directa sobre tejido homogeneizado.
 NR: No realizado.



TABLA III

Comparación de los tests diagnósticos en las muestras con histología negativa

L. Pl.		BIOPSIA			
LW	Hist.	BK (AP)	BK (M)	Lw	n (%)
-	-	NR	-	+	8 (40)
+	-	NR	-	+	3 (15)
+	-	NR	-	-	3 (15)
-	-	NR	-	-	3 (15)
-	-	NR	NR	NR	1 (5)
-	-	+	+	-	1 (5)
+	-	+	-	+	1 (5)

n = 20

Hist.— Significa histología sin granulomas. El resto de las abreviaturas se lee como en la tabla II.

Siempre que se objetivaron granulomas se practicó por el Departamento de Anatomía Patológica tinción de Ziehl-Neelsen, siendo ésta positiva en 15 pacientes. En un caso con histología inespecífica se practicó también la misma tinción, por fuerte sospecha clínica de tuberculosis, objetivándose bacilos de Koch.

A 71 de las muestras de la biopsia pleural ciega se las procesó además por el Servicio de Microbiología. En todas se practicó baciloscopia, no objetivándose bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en ninguna de ellas. El cultivo de las muestras biópsicas fue positivo en 39 ocasiones, negativo en 28, y en tres no fue posible por contaminación de las muestras, por lo que, anulando estos tres casos, se obtuvo crecimiento en 39 de 68 ocasiones (57 %).

Biopsia toracoscópica: De los cinco casos en que se practicó, se observaron granulomas típicos sólo en dos ocasiones. La tinción de Ziehl-Neelsen fue negativa en estos dos casos, y sin embargo fue positiva en una informada como material necrótico sin granulomas en que se practicó.

La baciloscopia directa en el Servicio de Microbiología fue negativa en todos los casos, a excepción de la que fue positiva también en histopatología. En el Löwenstein se observó crecimiento de colonias en una sola ocasión.

TABLA IV

Resultados obtenidos de la incubación simultánea en atmósfera normal y con CO₂ al 10 %

Crecimiento simultáneo en ambas atmósferas	56,6 %
Crecimiento simultáneo en atmósfera normal	36,9 %
Fallo en el crecimiento	6,5 %
Crecimiento sólo en atmósfera con CO ₂	6,5 %
Fallo en el crecimiento	26,9 %

Agrupando los resultados obtenidos en las distintas muestras conseguidas por biopsia a ciegas y toracoscópica (tabla II), observamos que 21 casos fueron diagnosticados por la combinación de granulomas y Löwenstein positivo en la biopsia. El resto de los casos en que se observaron granulomas están expuestos en dicha tabla. Tenemos que añadir además que en 34 ocasiones los granulomas eran típicos, y de éstos existió crecimiento de colonias en 17 (50 %), mientras que en 20 los granulomas no mostraban caseosis, pero el cultivo fue positivo en 12 (60 %).

En la tabla III están expuestos los casos en que la biopsia pleural no reveló granulomas.

La tabla IV presenta los resultados obtenidos al incubar simultáneamente las muestras en atmósfera normal y en otra enriquecida con CO₂.

Discusión

El diagnóstico de sospecha de pleuritis tuberculosa se sustenta en la existencia de un cuadro clínico compatible y unas características sugestivas del líquido pleural. Con respecto a la citología del líquido pleural, distintos autores^{6,7} consideran como caracteres más específicos de etiología tuberculosa el predominio linfocitario y la ausencia o mínima presencia de células mesoteliales.

En nuestra serie el predominio linfocitario fue casi constante, existiendo una baja incidencia (3,4 %) de casos con predominio polimorfonuclear, porcentaje menor que en otras series consultadas^{5,8}. Según diversos autores^{7,9,10}, la existencia de células mesoteliales en el líquido excluye prácticamente la etiología tuberculosa. Sin embargo, en nuestra serie su frecuencia ha sido alta, al igual que en otras^{11,12}. Resaltamos además que este hallazgo ha ocurrido preferentemente cuando



TABLA V
Rendimiento de las diferentes técnicas aplicadas

LIQUIDO PLEURAL		BIOPSIA PLEURAL CIEGA Y TORACOSCOPICA			
BK	Lw	Granulomas	BK (AP)	BK (M)	Lw
0/155 (0 %)	20/155 (12,0 %)	73/93 (78,5 %)	17/75 (22,6 %)	1/76 (1,3 %)	40/73 (54,8 %)

el predominio celular era polimorfonuclear o bien linfocitario moderado (menor del 80 %), y que las células mesoteliales desaparecían casi por completo en toracocentesis sucesivas, a medida que la celularidad iba haciéndose de predominio francamente linfocitario (mayor del 80 %).

La presencia de células epitelioides en los derrames pleurales de origen tuberculoso, escasamente referida en la literatura consultada, es muy infrecuente y se considera casi diagnóstica de enfermedad reumatoidea, según Spriggs¹³. En nuestra serie existen tres casos en los que se encontraron, confirmando la etiología tuberculosa en los tres por histopatología típica (granulomas con caseosis) y en dos de ellos además por cultivo de Löwenstein positivo.

La positividad de la baciloscopia directa en el líquido es considerada como una eventualidad infrecuente. Por nuestra parte no existió ningún resultado positivo. El cultivo de líquido obtuvo un rendimiento bajo en nuestro estudio, aunque comparable al de otras series importantes^{15,16}. Esta baja rentabilidad del estudio microbiológico es la que hace aconsejable la práctica de biopsia pleural de forma sistemática ante la sospecha de pleuritis específica.

En nuestra casuística el hallazgo de granulomas, con o sin caseosis central, se observó en el 78,5 % de la totalidad de las muestras tomadas, tanto a ciegas como con toracoscopia, cifra simi-

lar a la de Plans Bolibar et al¹ (75 %), Mestitz et al⁴ (82 %) y Levine et al¹⁴ (71 %).

Scharer y McClement¹⁷ y Levine⁵ obtuvieron en sus series porcentajes de positividad por tinción directa sobre los cortes histopatológicos de la biopsia pleural de un 18 y 63 % respectivamente, y recientemente Vereza et al¹⁸ lo obtienen de un 24 %. Nuestro porcentaje de positividad fue del 22,6 %, destacando que en dos ocasiones se practicó, a pesar de ser la histología negativa, por fuerte sospecha de tuberculosis, observándose BAAR en estos dos casos. Teniendo en cuenta que casi todos los autores obtienen porcentajes que se aproximan al 20 %, el de Levine parece ser excesivamente alto; incluso el mismo autor, en un trabajo posterior¹⁴, asume que es probable que sus resultados anteriores sean debidos a contaminación por bacterias saprofitas del agua usada en el laboratorio. Este fenómeno es sostenido también por otros autores^{19,20}. En nuestro estudio, el 54,5 % de los casos con baciloscopia directa positiva mostraron crecimiento posterior de colonias en el cultivo, por lo que pensamos que de haber existido contaminación ésta ha sido poco significativa. En la tabla II están expuestos los resultados del estudio completo de las muestras en que se obtuvieron granulomas. Como se puede apreciar, en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se realizó con sólo uno, o a lo sumo dos de los procedimientos de estudio aplicados a la biopsia pleural.

TABLA VI
Resultados en biopsia pleural ciega y toracoscópica (BPC y BTC respectivamente)

	L. Pl.		B P C			B T C				
	Lw	Hist.	BK (AP)	BK (M)	Lw	Hist.	BK (AP)	BK (M)	Lw	
1	-	-	NR	-	+	-	NR	-	+	
2	-	-	NR	-	-	-	+	+	-	
3*	-	-	NR	-	-	-	-	-	-	
4	+	-	+	-	+	+	-	-	-	
5	+	-	NR	-	-	+	-	-	-	

* Fué diagnosticado por cultivo de esputos en medio de Löwenstein. Las abreviaturas se leen como en las tablas II y III.



La baciloscopia directa practicada en el Servicio de Microbiología fue constantemente negativa, con una sola excepción. Esta casi nula rentabilidad contrasta con la aceptable frecuencia de positivos que se obtienen con los procedimientos histopatológicos. En nuestra opinión, ello es debido al propio procesamiento que sufren las muestras destinadas a estudio microbiológico, las cuales, al homogeneizarse mediante dilución, dispersan los escasos bacilos existentes; además suelen ser las muestras de peor calidad las que se destinan a este servicio, y ello puede limitar también su rentabilidad. En una sola ocasión se objetivaron bacilos, y de éstos no existió crecimiento posterior en el cultivo, lo que creemos es debido a que el paciente llevaba realizando durante tres meses tratamiento tuberculostático, y por lo tanto los bacilos observados no eran viables.

El cultivo en medio de Löwenstein de la biopsia se encontró positivo en 40 de las 73 ocasiones en que se practicó (54,8 %), porcentaje similar a otros autores con series amplias como Plans Bolibar et al¹ (40 %), Scharer et al¹⁷ (55 %) e inferior a las de autores con escaso número de biopsias como Levine et al¹⁴ y Scerbo et al²¹. Aunque en algunos estudios, como el de Vereza et al¹⁸, el cultivo de Löwenstein aportó pocos casos al diagnóstico, en nuestro trabajo lo proporcionó en ocho ocasiones (8,5 %) (tabla III).

Por los resultados presentados en la tabla IV concluimos que la incubación con CO₂ podría usarse de forma complementaria, pero no excluyente, de la realizada en atmósfera normal.

En ninguno de los crecimientos estudiados se detectaron micobacterias atípicas.

En la tabla V se pueden observar los rendimientos de las diferentes técnicas aplicadas a la muestra de tejido pleural. Los dos procedimientos más rentables fueron el estudio histopatológico y el cultivo en medio de Löwenstein de la muestra biopsica.

La práctica de la tinción de Ziehl-Neelsen sobre los cortes histológicos fue de valor no sólo para verificar la etiología de los granulomas, sino también para obtener el diagnóstico aún en ausencia de caracteres histopatológicos específicos, por lo que creemos que ha de realizarse en todos los casos de biopsia pleural —haya o no granulomas— en que exista fuerte sospecha clínica de tuberculosis. Lo mismo podemos afirmar con respecto al cultivo en medio de Löwenstein, si bien éste muestra una mayor rentabilidad diagnóstica.

La biopsia toracoscópica, realizada en cinco casos en que el estudio histopatológico de la muestra tomada a ciegas no ofreció el diagnóstico, lo hizo por sí misma en una sola ocasión (tabla VI), por lo que no la consideramos significativamente más rentable que la repetición de la biopsia ciega en el caso de pleuritis tuberculosa²¹. Esto va de acuerdo con la afirmación de Boutin et al²² de

que hay pocas indicaciones de hacer toracoscopia en la sospecha de pleuritis tuberculosa, apoyándose en el hallazgo de que en una revisión bibliográfica de 3.224 toracoscopias sólo encuentra un 7,5 % de tuberculosis.

Recientemente se ha descrito la existencia de pleuritis granulomatosa por *Francisella tularensis*²³, y la posibilidad de que una afectación granulomatosa pleural pudiera estar ocasionada por gérmenes no tuberculosos ha de ser tenida en cuenta ante este hallazgo. En aquellos casos de nuestro estudio en que el diagnóstico se hizo sólo por la existencia de granulomas, no objetivamos, por la evolución, ningún falso positivo. Aunque en honor a la verdad tenemos que asumir que tanto la rifampicina como la estreptomycinina son excelentes antibióticos frente a otras bacterias no tuberculosas y podrían estar ocultando la existencia de algunas pleuritis granulomatosas producidas por aquéllas.

BIBLIOGRAFIA

1. Plans Bolibar C, Aranda Torres A, Roca Montanari A et al. Pleuritis tuberculosa. Diagnóstico histológico y bacteriológico en 310 pacientes. Arch Bronconeumol 1980; 16:106-110.
2. Roper WH, Waring JJ. Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. Am Rev Tuberc 1955; 71:616-634.
3. Sibley JC. A study of 200 cases of tuberculous pleurisy with effusion. Am Rev Tuberc 1950; 62:314-323.
4. Mestitz P, Purves MJ, Pollard AC. Pleural biopsy in the diagnosis of pleural effusion: A report of 200 cases. Lancet 1958; 2:1349-1353.
5. Levine H, Szanto P, Cugell DW. Tuberculous pleurisy: an acute illness. Arch Intern Med 1968; 122:329-332.
6. Light RW, Erozan YS, Ball C. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. Arch Intern Med 1973; 132:854-860.
7. Spriggs AI, Boddington MM. Absence of mesothelial cells from tuberculous pleural effusions. Thorax 1960; 15:169-171.
8. Light RW, McGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77:507-513.
9. Hurwitz S, Leiman G, Shapiro C. Mesothelial cells in pleural fluid: TB or not TB? S Afr Med J 1980; 57:937-939.
10. Coca A, Font J, Faus R et al. Utilidad y limitaciones del recuento celular diferencial en el diagnóstico de los derrames pleurales tuberculosos. Med Clin (Barc) 1982; 79:360-364.
11. Muñoz Lucena F, Rodríguez Panadero F, Martínez Parra D, Cantos de la Casa A, López Mejías J. Pleuritis tuberculosa. Sistemática diagnóstica. Arch Bronconeumol 1983; 19:51-56.
12. Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chretien J. Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. Thorax 1979; 34:106-112.



13. Spriggs AI. Citología del líquido pleural. En: Fishman A.P. Tratado de Neumología. Barcelona, Ed. Doyma 1983; 1391-1399.
14. Levine H, Metzger W, Lacera D, Kay L. Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimen. Arch Intern Med 1970; 126:269-271.
15. Onadeko BO. Tuberculous pleural effusion: clinical patterns and management in Nigerians. Tubercle 1978; 59:269.
16. Boutin C, Arnaud A, Roccaserra J, Taranger J, Charpin J. Le diagnostic des pleuresies tuberculeuses. Intérêt de la ponction biopsie de la plèvre et de la culture des fragments. Rev Tuberc (Paris) 1968; 32:37-46.
17. Scharer L, McClement JH. Isolation of tubercle bacilli from needle biopsy specimen of parietal pleura. Am Rev Respir Dis 1968; 97:466-468.
18. Vereá Hernando HR, Yebra Pimentel MT, Martín Egaña MT, Masa Jiménez JF, Domínguez Juncal L, Fontan Bueso JM. Biopsia pleural con aguja de Abrams. Análisis y rentabilidad en 207 casos. Arch Bronconeumol 1985; 21:99-104.
19. Wang WLL. Contamination of tissue sections with acid-fast bacilli as detected by fluorescence microscopy. Amer J Clin Path 1968; 51:71-75.
20. Carson F, Kingsley WB, Haberman S et al. Unclassified mycobacteria contaminating acid-fast stains of tissue sections. Am J Clin Path 1964; 41:561-564.
21. Scerbo J, Keltz H, Stone DJ. A prospective study of closed pleural biopsies. JAMA 1971; 218:377-380.
22. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farisse P. Indications actuelles de la thoracoscopie. Compte rendu du Symposium de Marseille, 24-25 avril 1980. Rev Fr Mal Resp 1981; 9:309-318.
23. Schmid GP, Catino D, Suffin SC, Martone WJ, Kanfman AR. Granulomatous pleuritis caused by *Francisella tularensis*: possible confusion with tuberculous pleuritis. Am Resp Dis 1983; 128:314-316.