SYMPOSIUM INTERNACIONAL DE NEUMOLOGÍA SOBRE LAVADO BRONCOALVEOLAR

A. Valencia Rodríguez.
Presidente del Symposium.

INTRODUCCIÓN

La utilidad del Lavado Broncoalveolar (LBA), obtenido mediante broncofibroscopia ha quedado demostrada en las últimas décadas permitiendo acceder a los constituyentes celulares y proteínas del aparato respiratorio, así como facilitar la identificación de bacterias, parásitos y virus. Por todo ello, dicha técnica ha tenido una amplia difusión en el campo médico tanto clínico como de investigación[(1)].

Estudios iniciales sugerían que las células obtenidas a través del LBA reflejaban la población celular del parénquima pulmonar, por tanto, los hallazgos obtenidos mediante estos métodos perrrútían su utilización para el diagnóstico de procesos patológicos del pulmón[(2-3)]. Además, determinados datos indicarían la relación entre los diversos constituyentes, células y proteínas, con la actividad del proceso clínico, facilitando de esta manera la mejor evaluación tanto del pronóstico como de la respuesta terapéutica[(4-5-6)].

Desafortunadamente, los estudios sobre el LBA han presentado también vivas controversias, debido entre otros muchos factores a las dificultades para estandarizar el método, variabilidad observada incluso entre individuos normales con un amplio rango tanto de células recuperadas y contenido proteico, así como diferencias a la hora de utilizar la técnica[(7)] entre los diferentes autores, cantidad de anestesia, temperatura, cantidad de líquido de lavado instilado y recogido, lugar del lavado, procesamiento de las muestras, etc.[(8-9-10-11)] y diferencias tanto en el total de células recuperadas como en el contenido proteico del líquido.

Los numerosos estudios realizados para unificar criterios van dando luz a los problemas previamente enunciados(1213-14). Muestra del interés creciente son los estudios de la European Respiratory Society (ERS) con su grupo de trabajo sobre el LBA que está desarrollando una amplia actividad sobre el estado actual de las técnicas para la elaboración de los componentes acelulares del LBA y del que se está preparando una monografía para su publicación.

Por todo ello, y estando interesado en este apasionante tema, nos propusimos organizar con el patrocinio de Neumosur, un Symposium Internacional sobre LBA que recogiera algunos de sus aspectos más importantes, analizando su influencia en la clínica, fisiopatología e investigación neumológica. El resultado de este Symposium con las aportaciones en ponencias y discusiones de especialistas en esta área tanto nacionales como extranjeros, son presentados en este suplemento, con la esperanza que sus conocimientos tengan proyecciones futuras.

No es materia de esta introducción analizar con profundidad los temas desarrollados por los diversos ponentes, pero sí me tienta dar algunas pinceladas sobre parte de los aspectos desarrollados, sabiendo que mis apreciaciones sólo pueden reflejar una pequeña parte de los temas tan magníficamente analizados.

El Dr. Semenzato dio la conferencia inaugural basada en la importancia del LBA en la investigación neumológica actual. Indica que los conocimientos actuales sobre las interacciones entre los componentes celulares del sistema inmunológico pulmonar se han basado principalmente en la evaluación de las poblaciones celulares conseguidas a través de los líquidos del LBA. Analiza en su exposición la importancia del estudio de las células B

inmunocompetentes en las enfermedades pulmonares, estudia el curso de las subpoblaciones de células T en las enfermedades intersticiales pulmonares (EIP) y su posible utilidad en el diagnóstico diferencial de las mismas. En este contexto se ha sugerido que cuando la relación CD4/CD8 es > 3.5 el diagnóstico de sarcoidosis puede realizarse mediante LBA ya que entre el 50-60% de los pacientes con sarcoidosis presentan este fenotipo. Analiza la importancia de la evaluación de CD4+/HDLA-DR+ y afirma que su elevación es un dato estadísticamente significativo de la actividad de la enfermedad, pudiendo ser un indicador útil para evaluación de la activación de los componentes linfoides de la alveolitis en el seguimiento de estos pacientes.

En otro sentido, el Dr. Semenzato pone de manifiesto la importancia de la evaluación morfológica e inmunológica del LBA en la EIP producida por infección por HIV, así como el análisis del componente celular del LBA en relación a la mortalidad de estos pacientes. Igualmente analiza el estudio de los componentes del LBA en el asma bronquial, trasplante pulmonar, enfermnedades del colágeno y linfomas, para concluir que el análisis de los componente celulares del LBA ha mejorado nuestras posibilidades diagnósticas en la definición de los diferentes estadios de las enfermedades pulmonares mediadas por reacciones inmunológicas en la compresión de su patogénesis, y que el avance en los tratamientos va a depender de la habilidad en identificar y definir, sobre bases moleculares, los complejos mecanismo involucrados. Afirma que aunque todavía se esté lejos de ello, no deja de ser un hecho alcanzable en el futuro.

El Dr. Frew hace un énfasis especial sobre la influencia que el LBA está teniendo en la investigación del asma bronquial. Afirma que los estudios del LBA en el asma se han dirigido fundamentalmente a tres áreas esenciales. 1ª) las citokinas que se cree controlan la producción de IgE y eosinofilia; 2ª) citokinas y chemokinas implicadas en el reclutamiento y activación celular y 3ª) las propiedades de los linfocitos T que están presente en las vías aéreas de los asmáticos. Un análisis de la valoración e importancia de las diversas citokinas puede verse en su presentación en este suplemento, en el que indica además la importancia del uso de diversas técnicas en la valoración de citokinas producidas por las células de las vías aéreas, la necesidad de estudiar conjuntamente proteínas y mRNA para llegar a obtener conclusiones válidas.

El Dr. Martín Juan señala los pilares básicos sobre los que asienta el estudio diagnóstico de las conectivopatías: clínica, radiológica, funcional y LBA. Sobre el LBA indica la importancia del análisis celular en fases subclínicas de la enfermedad, y la correlación demostrada en algunos estudios[(15)] de la celularidad en el LBA con la intensidad, progresión de los síntomas, deterioro funcional y respuesta medicamentosa, aunque deja claro que su papel en estas enfermedades está aún por definir y debe valorarse como un complemento, con otros métodos existentes de evaluación[(16)].

El Dr. Ancoechea valora el estudio del LBA en la artritis reumatoide (AR). Describe que la mayoría de los pacientes con AR tienen enfermedad intersticial clínica o subclínica y analiza los diferentes factores que pueden predisponer a este hecho. Sobre este contexto, afirma que el LBA es un instrumento útil en la detección precoz de la neumopatía intersticial en la AR y puede contribuir al conocimiento de las alteraciones fisiopatológicas que suelen estar presentes en este proceso clínico, dejando ver la influencia esencial de los linfocitos T en ello. Analizan en su estudio los datos obtenidos con 37 pacientes de AR para llegar a interesantes conclusiones en relación a la utilidad clínica, análisis de la respuesta inflamatoria, valor pronóstico y respuesta a los tratamientos aplicados.

De gran interés se presenta para el futuro el LBA en el estudio de la patología pulmonar en el niño[(17)], tema excelentemente desarrollado por los Drs. Ratjen y Pérez Frías. El Dr. Ratjen pone de manifiesto los inconvenientes del LBA en el niño, como el ser un procedimiento relativamente nuevo en la medicina pediátrica y la falta de referencia de valores basales, ya que por razones éticas no se pueden llevar a cabo estos estudios en niños sanos. Analiza sus propios datos y presenta información sobre LBA en fibrosis quística y en las infecciones en niños

inmunodeprimidos. Refleja la importancia de este método en la valoración y compresión de la patogénesis de las enfermedades pulmonares pediátricas, aunque su utilidad en el diagnóstico y tratamiento esté aún por definir.

El Dr. Pérez Frías expone su experiencia en 100 LBA sobre un total de 296 fibrobroncoscopias realizadas en niños. Indica los motivos del poco uso de esta técnica que es muy útil en el diagnóstico de la patología infecciosa del lactante y el niño pequeño, menor de 3 años, llegando a identificar el germen causal de la infección en más del 50% de los casos, de especial importancia cuando se trata de parásitos como el Pneumocistis carinii, lo que favorece una terapéutica precoz. Analiza también la baja rentabilidad en la detección de virus hallada en su casuística, para concluir indicando que el LBA es una técnica simple y segura, que supone un avance importante en el diagnóstico de enfermedades del niño, teniendo importantes implicaciones terapéuticas, especialmente en casos graves, y en los que se sospeche algún grado de inmunodeficiencia.

De gran importancia es además el LBA en el estudio de los infiltrados pulmonares en niños con trasplantes de médula ósea[(18)].

El Dr. Aspa, en este campo de las infecciones pulmonares, especialmente en inmunodeprimidos, HIV, manifiesta que el LBA junto a la biopsia transbronquial (BTB) juega un papel primordial en el diagnóstico de los procesos implicados, reportando una rentabilidad diagnóstica entre el 65-96% de los casos[(19)]. Se pregunta cuál es la estrategia a seguir en estos pacientes con los diferentes métodos diagnósticos de los que hoy disponemos y analiza la literatura médica incluyendo la valoración del esputo inducido ofreciéndonos los datos y rentabilidad de las diversas técnicas diagnósticas. Termina con sus propios datos indicando que su grupo utiliza de forma rutinaria el LBA como primer paso para conseguir el diagnóstico.

Siguiendo la valoración del LBA en pacientes con HIV, el Dr. de la Cruz describe con detalle el inicio de los estudios de las alveolitis linfocitarias en estos pacientes que se presentan con más del 15% de linfocitos en el LBA, constituidas a expensas de linfocitos T con fenotipo CD8+ a pesar de una linfopenia sanguínea. El significado biológico de la acumulación de linfocitos T CD8+ citotóxicos (CTL) en el espacio alveolar permanece incierto. Analiza además la correlación de la alveolitis linfocitaria con la capacidad de difusión y el papel pronóstico, indicando que sólo en los estadios avanzados de la enfermedad, y estando presente infecciones oportunistas tipo Pneumocistis carinii, es cuando se ha encontrado una relación de la alveolitis linfocitaria CD3+ y CD8+ con un pronóstico peor., Valora los estudios previos que relacionan un mal pronóstico con incrementos de neutrófilos en el LBA, indicando cómo el análisis de las poblaciones celulares podrían ser útiles para predecir junto a otros parámetros el riesgo de muerte. En el caso de tuberculosis y SIDA también se encuentra un aumento del porcentaje de neutrófilos en el LBA. El autor, no obstante, hace una reflexión sobre los estudios publicados indicando que la mayoría de ellos se han realizado con series pequeñas de pacientes en forma retrospectiva, en estados avanzados de SIDA con infecciones oportunistas graves.

Para la Dra. Montero, el diagnóstico empírico de las infecciones en pacientes inmunodeprimidos es muy difícil debido a la inespecificidad de las manifestaciones clínicas y radiológicas. Señala el papel limitado del estudio de esputo en pacientes que no tienen SIDA debido a la ausencia de expectoración y la frecuente contaminación orofaríngea cuando expectoran. Indica que la combinación idónea para el diagnóstico son la práctica de cepillado, LBA y BTB, sin embargo expresa que con frecuencia no se pueden realizar conjuntamente todas estas técnicas. El LBA parece ser el procedimiento de elección pudiendo realizarse hasta en pacientes con alteraciones de la hemostasia y con ventilación mecánica. Señala la importancia del LBA protegido para evitar contaminación y el estudio cuantitativo del LBA considerándose infección cuando el número de colonias halladas es superior a 10.

El Dr. Castella indica que, en los enfermos trasplanta~ dos, son frecuentes las infecciones pulmonares debido a su estado de depresión inmunológica, observándose una mayor incidencia de infecciones por CMV y hongos. El

riesgo de infección por diferentes microorganismos también varía según el tiempo transcurrido desde el trasplante. Aunque la clínica y radiología orientan hacia una sospecha diagnóstica, la gravedad de los procesos y la variedad de gérmenes causales justifica la práctica de exploraciones invasivas, que sean eficaces, tengan una mínima morbilidad y se puedan repetir con facilidad, siendo el LBA la técnica que mejor se adapta a estos requisitos. Aunque se ha aprobado la eficacia del LBA en el estudio de las infecciones pulmonares de los pacientes trasplantados en cualquier órgano, el Dr. Castella señala que existen aspectos importantes aún discutibles, tales como la dificultad de precisar la sensibilidad del LBA, las amplias divergencias de criterio sobre su autosuficiencia y la práctica del LBA protegido para evitar la contaminación del líquido obtenido por secreciones de las vías altas. Analiza su experiencia de 125 enfermos sometidos a trasplantes de riñón, corazón o médula ósea, llegando a las conclusiones de la buena tolerancia de esta técnica, con gran sensibilidad y discutible especificidad, recomendando la utilización de LBA protegido y que la práctica conjunta de una BTB puede ser conveniente siempre que el riesgo y tolerancia por parte del paciente sean aceptables, especialmente si se sospecha de una virasis o micosis.

El Dr. De Gracia analiza la rentabilidad del LBA en el estudio de la lesiones pulmonares periféricas sospechosas de neoplasia, sin visualización endoscópica y con ausencia de control fluoroscópico, partiendo de la base que el LBA permite la obtención de muestras representativas celulares. Presenta su casuística de 69 pacientes estudiados con BAS (broncoaspirado selectivo) + BPLBA (broncoaspirado postlavado broncoalveolar) + LBA + EPBF (esputo post fibrobroncoscopia). Con estas técnicas consiguió una rentabilidad diagnóstica de neoplasia en 31/55 casos (46%), siendo el LBA la única muestra positiva en 6 casos (11%). No tiene ningún falso positivo, demostrando su aceptable rentabilidad. Indica además, que los resultados son más eficaces cuando el LBA se realiza bajo control endoscópico, de ahí la importancia de tener en los gabinetes broncoscópicos un control radiológico para obtener el máximo rendimiento en estas técnicas diagnósticas.

El Dr. Paradis inicia su conferencia manifestando que el trasplante pulmonar ha emergido como una alternativa terapéutica para pacientes seleccionados con procesos patológicos pulmonares en estadios avanzados, tanto del parénquima como de la vasculatura pulmonar. Analiza su amplia experiencia en el estudio del LBA relacionado con el diagnóstico de la bronquiolitis obliterante (BO) en el pulmón trasplantado, con una incidencia a los 5 años post-trasplante de 50% en la serie Pittsburgh y de 60% en la de Stanford[20-21]. Señala la gravedad de esta complicación que es además la causa fundamental de la mortalidad en estos casos. Indica que aunque la etiología de la BO post-trasplante no está bien delimitada, la evidencia científica sugiere que es consecuencia del rechazo crónico del pulmón trasplantado. Analiza cuidadosamente las respuestas inmunológicas involucradas en el fenómeno de rechazo, los cambios bioquímicos complejos y la secuencia ordenada de los acontecimientos genéticamente regulados que conducen a la diferenciación de los linfocitos T. Las citokinas producidas por los linfocitos T conducen a la activación y diferenciación de otros tipos de células. La consecuencia neta de la producción de citokinas y la adquisición de activación inducida de los receptores de superficie celulares es la aparición de antígenos específicos infiltrantes celulares que destruyen las células T. Las citokinas producidas por estas células facilitan la activación de macrófagos y otras células inflamatorias, así como la producción de anticuerpos anti-detonantes mediante la estimulación de células-B. El pulmón trasplantado infiltrado por estas células inmunes e inflamatorias es destruido finalmente por mecanismos aún desconocidos.

La mayor evidencia de que la BO post-trasplante es consecuencia de un acontecimiento alogénico, y que según el Dr. Irvin procede de la observación de que el factor de riesgo más fuerte para el desarrollo de BO es la frecuencia y gravedad de episodios previos de rechazo agudo del pulmón trasplantado. La BO activa histológicamente está asociada con una infiltración de linfocitos y neutrófilos de la pared y la luz de la vía aérea, de aquí que se haya asociado a un aumento significativo en número y proporción de neutrófilos recuperados mediante el

LBA. Analiza también la importancia del macrófago alveolar (AM) con la producción de interleukina-6 (IL-6), que se ha encontrado elevada en el LBA, en episodios de rechazos agudos y en infecciones por citomegalovirus. Indica, además, que muchos de los resultados conflictivos pueden estar relacionados con numerosos hechos como: ausencia de evaluaciones estandarizadas, pequeño número de observaciones, dificultades en establecer el diagnóstico de BO, exclusión de coexistencia de infecciones y a la complejidad del microambiente en el órgano trasplantado. Termina diciendo que el éxito del trasplante pulmonar depende en gran parte del desarrollo de BO, siendo casi con toda certeza de origen inmunológico, y dando lugar a la aparición de cicatriz y fibrosis en las vías aéreas como mecanismo reparador. Para el Dr. Irvin, el LBA hasta ahora ha servido como un método importante para descifrar los mecanismos inmunológicos involucrados en su patogénesis, también en la evaluación de la efectividad de nuevas drogas inmunosupresoras, pero no en el diagnóstico del proceso.

El Dr. R. Lama realiza una excelente revisión sobre la monitorización mediante el LBA del rechazo crónico en el pulmón trasplantado, con numerosas citas bibliográficas, presentando unas conclusiones al final de su artículo muy de tener en cuenta. Señala cómo el análisis del LBA está cobrando auge como método de examen para la distinción entre infección y rechazo, aunque éste no puede aún predecir con seguridad los hallazgos obtenidos por la biopsia transbronquial. Indica la necesidad de realizar el LBA en mayor número de casos, señalando además las limitaciones de estas técnicas broncoscópicas en relación a sus complicaciones y coste. En su opinión, el uso de broncoscopias de rutina no está justificado después de tres meses de realizado un trasplante al comparar las relaciones de riesgo/beneficio o coste/beneficio.

Finalmente, en una mesa redonda sobre presente y futuro del LBA en neurología, los Drs. Paradis, Frew y RatJen dieron una visión clara de la situación actual y las expectativas futuras del LBA. Se les preguntó que manifestaran abiertamente su opinión de aquello que no habían tenido ocasión de desarrollar en sus ponencias, sus pensamientos acerca del futuro del LBA, los beneficios esperados y dificultades en este tipo de investigación así como las soluciones que ellos creían. Igualmente se discutieron las principales diferencias y ventajas entre el LBA y la biopsia bronquial. En este interesante debate se pusieron de manifiesto los avances existentes, las dificultades y previsiones de esta técnica, que puede proporcionar importantes frutos en el campo de investigación de las diversas patologías neumológicas. La opinión generalizada reflejaba la necesidad de realizar más estudios programados, con mayor número de pacientes, siguiendo técnicas comparables entre los diversos grupos para una mejor valoración de los diversos resultados obtenidos[22].

Es obvio que debemos aceptar que es una tarea difícil predecir las direcciones futuras de una técnica que se usa tanto en la clínica como en la investigación. El LBA tiene una larga historia que data de más de 100 años, aunque su uso ha desarrollado sólo después de la introducción de fibrobroncoscopio flexible hace unos 20 años[23-24]. Con ello se ha hecho accesible a los investigadores el análisis del tracto respiratorio inferior. Las muestras obtenidas ofrecen al neumólogo diferentes oportunidades como se pueden apreciar en este Symposium. Rennard[25] considera un futuro prometedor para el LBA. La descripción del material presente ayuda al diagnóstico; la cuantificación de sus componentes y el estadiaje que pueden ser muy útiles en la evaluación de la severidad de un proceso y conducir a importantes decisiones pronósticas y terapéuticas[26]. Las células viables recuperadas pueden ser mantenidas en cultivos y evaluar su estado funcional, pudiéndose realizar un gran número de investigaciones desde el punto de vista bioquímico, biológico, inmunológico y regulación genética. Estos estudios han permitido describir la liberación de las células del factor de crecimiento, de factores quimiotácticos, citotóxicos, caracterizar y cuantificar la liberación de mediadores en enfermedades específicas y determinar el estado de activación genética de las células del tracto respiratorio inferior. Por tanto, es de esperar que se produzcan avances en la explicación de las interacciones entre las células del tracto respiratorio involucradas en la salud normal y en el estado de enfermedad. Es casi seguro que la

red de citokinas y las diversas interacciones celulares de las que son mediadoras, serán descritas aún con más detalles en el futuro.

Con el LBA no sólo se obtienen muestras del pulmón, sino que se pueden introducir subsustancias, permitiendo manipulaciones experimentales. Es posible, por ejemplo, introducir antígenos en el asmático sensibilizado a través del fibrobroncoscopio y esta capacidad podrá ser explotada más intensamente en el futuro por los investigadores. Además el LBA abre el horizonte de "cirugía extracorpórea" de las células pulmonares, así pueden ser removidas del organismo, sometidas a "reparación" e introducirlas de nuevo en el pulmón, ejemplo de ello lo tenemos en la expansión específica de sub-poblaciones celulares pulmonares usando técnicas de cultivo[27], o en la selección de células específicas pulmonares mediante anticuerpos monoclonales[28] o la activación de células pulmonares usando citokinas específicas[29-30]. Igualmente en estados patológicos tal "potencial quirúrgico" puede incluir la activación de células efectoras inmunes e inflamatorias cuando dichas células son inefectivas como en infecciones o tumores. También en enfermedades donde las células pulmonares se caracterizan por una activación inapropiada se pueden introducir células supresoras específicas que restauren la respuesta normal inmune o inflamatoria. Podrá ser factible introducir un gen normal y restaurar la función normal en un individuo que sufre una anomalía genética. Por ejemplo, en la fibrosis quística. Estas aplicaciones parecen hoy lejos de nuestras posibilidades, no obstante, con las tecnologías actuales, debemos considerarlas no como fruto de la imaginación, sino que representan una dirección futura muy razonable. Los rápidos avances en técnicas biológicas, incluyendo cultivos celulares, análisis bioquímicos, aplicación de anticuerpos monoclonales y las técnicas de biología molecular, nos podrán ofrecer cada día más, un extenso campo de investigación gracias a la habilidad del LBA de haber hecho accesible las células pulmonares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reynolds HY, Newball HH. Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. J Lab Clin Med 1974; 84: 559-73.

2. Daniele RP, Altose MI). Rowland DT Jr. Immunocompetent cells from the lower respiratory tract of normal human lung. J Clin Invest 1975; 56: 986-95.

3. Martín WJH, Williams DE, Dines DE, Anderson DR. Interstitial lung disease. Assessment by bronchoalveolar lavage. Mayo Clin Proc 1983; 85: 751-7.

4. Haslam PL, Turton CWG, Lukoszek A, et al. Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation lo therapy. Thorax 1980; 35: 328-39.

5. Crystal. RG, Fulmer JD, Roberts WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiograpbic, physiologic, scintigrapIric, cytologic and biochemmical aspects. Ann Intem Med 1976; 85: 769-88.

6. Turner-Warwick M, Haslam PL. The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patiens with cryptogenic fibrosing alveolitis. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 26-34.

7. Merril WW, O'Hearn E, Rankin J, Naegel G, Matthay RA, Reynolds HY Kinetic analysis or respiratory tract proteins recovered during a sequential lavage protocol. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 617-20.

8. Pingleton SK, Harrison CF, Stechschulte DJ, Wesselius LJ, Kerby GR, Ruth WE. Effects of location, pH and temperature of instillate in bronchoalveolar lavage in normal volunteers. Am Rev Respir Dis 1983; 128: 1035-7.

9. Strange C, Barbara RA, Heffner JE. Lidocaine concentrations in bronchoscopic specimens. Chest 1988; 93: 547-9.

10. Davis GS, Biancola MS, Costanza MC, Low RB. Analyses of sequetial bronchoalveolar lavage samples from healthy human volunteers. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 611-6.

11. Mordelet-Dambrine M, Amoux A, Stanislas-Leguem G, et al. Processing of lung lavage fluid causes variability in bronchoalveolar cell count. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 305-6.

12. Cherniack CK, et al. Bronchoalveolar lavage constituents in Healthy Individuals, Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Selected Comparison Groups. Supplement Am Rev Respir Dis 1990; 14 1: S 169-S200.

13. Davis GS, Brody AR, Landis JN, Grahanm WGB, Graighead JE, Green G. Quantification of inflamatory activity in interstitial pneumontis by bronchofiberscopy pulmonary lavage. Chest 1976; 69: 265A-6A.

14. Witt C, Dorner T, Hiepe F, Borges AC, Fietze Y, Baumann G. Diagnosis of alveolitis in interstitial lung manifestation in connective tissue diseases; importance of late inspiratory crackles,67 gallium scan and bronchoalveolar lavage. Lupus 1996; 5: 606-12.

15. Gree NB, Solinger AM, Baugman RP. Patients with collagen vascular disease and dyspnea . The value of gallium scanning and bronchoalveolar lavage in predicting response to steroid therapy and clinical outcome. Chest 1987; 91: 698-703.

16. Spertini F, Aubert JD, Leimgruber A. The potential of brochoalveolar lavage in the prognosis and treatment of connective-vascular diseases. Clin Experim Reumatol 1996; 14: 681-8.

17. Fan LL, Lung MC, Wagener JS. The diagnosis value of bronchoalveolar lavage in inmunocompetent children with chronic diffuse pulmonary infiltrate. Pediatr Pulmonol 1997; 23: 8-13.

18. Lanino E, Sacco 0, Kofitsa Z, Rabagliati A, Castagnola E, et al. Fiberoptie Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage for the evaluations of pulmonary infiltrates after BMT in children. Bone marrow Transpl 1996; 18 Suppl 2: 117-20.

19. Salzman SH, Rosen MJ. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary complication of HIV infection. AID and the Lung. European Respiratory Monograph. European Respiratory Society Journal 1995: 125-9.

20. Paradis I, Yousem S, Griffith B Airway Obstruction and Bronchiolitis Obliterans after Lung Transplantation. Clinics in Chest Medicine, WB Saunders, Phyladelphia 1993; 14: 751-63.

21. Valentine VG, Robbins RC, Berry GJ, Patel HR, Reichenspurner H, Reitz BA, Theodore J. Actuarial survival of heart-lung and bilateral sequential lung transplant recipient with obliterative bronchiolitis. J Heart Lung Transplant 1996; 15: 371-83.

22. Ross DJ, Jordan SC, Nathan SI), Kass RM, Koerner SK. Delayed Development of Obliterative Bronchiolitis Syndrom with OKT_3 after Unilateral Lung Transplantation. A please for Multiceter Immunosuppresive Trials. Chest 1996; 109: 870-3.

23. Klech H, Hunter C. Clinical guidelines and indentifications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group of BAL. Eur Respir J 1990; 3: 937-74.

24. Go1dsteins RA, Rohaton PK, Bergofsky EH, Block ER. American Thoracic Society. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 481-6.

25. Rennard SI. Future Directions for Bronchoalveolar Lavage. Lung 1990 Suppl: 1050-6.

26. Djukanovic R, Homeyard S, Gratziou C, Madden J, Walls A, et al. The effect of treatment with oral corticoids on asthma symptoms and airway inflamation. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 826-32.

27. Yano T, Yasumoto K, Nomoto K. Generation and expasion of lymphokine-activated killer cells from lymph node lymphocytes in human lung cancer. Eur J Canc Clin Oncol 1989; 25: 201-8.

28. Saltini C, Spurzem JR, Lee J.J, Pinkston P, Crystal RG. Spontaneous release of interlerikin 2 by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis is primarily from Leu3+DR+T cell subset. J Clin Invest 1970; 77: 196270.

29. Iida J, Nishi N, Mizukoshi N, Ishihara C, Tokura S, Azuma I. Macrophage activation and host augmentation against Sendal herpes simplex virus (HSV) infection with synthetic polypeptides in mice. Int J immunopharmacol 1989; 22: 249-58.

30. Jensen WA, Rose RM, Burke RH Jr Anton, Remold HG. Cytokine activation of antibacterial activity in human pulmonary macrophages: comparison of recombinant interferon-gamma and granulocyte-macrophage colony-stimulaing factor. Cell Immunol 1988; 177: 369-77.