

1123)
2 ej 4



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado

EL LAVADO BRONCOALVEOLAR EN EL DIAGNOSTICO DE LAS ENFERMEDADES INTERSTICIALES

T E S I S

Que para obtener el Título de:
LA ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGIA

P r e s e n t a:
DR. JUAN DE DIOS REYES PLASCENCIA

Director de Tesis:
Dr. Eliseo Añorve López
Profesor Titular del Curso:
Dr. Manuel Morales Villagómez

Hospital de Cardiología y Neumología
Centro Médico Nacional
Instituto Mexicano del Seguro Social



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

PAGINA

1 . INTRODUCCION	1
2. ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTES- TICIALES POR LAVADO BRONCOALVEOLAR	2
3. PROCEDIMIENTOS DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR	4
4. INTERPRETACION DE LOS DATOS DEL LAVADO.....	5
5. CONSTITUYENTES NORMALES DE LA VIA AEREA.....	9
6. ENFERMEDADES DONDE PREDOMINAN LOS LINFOCITOS...	11
7. ESTUDIOS INMUNOLOGICOS.....	12
8. SARCOIDOSIS	13
9. IMPLICACIONES PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO.....	17
10. NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD.....	18
11. BERILIOSIS CRONICA.....	20
12. ENFERMEDADES DONDE PREDOMINAN LOS NEUTROFILOS.	21
13. FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA.....	21
14. HISTIOCITOSIS X	24
15. EL LAVADO BRONQUIAL EN PACIENTES CON COMPROMISO INMUNOLOGICO.....	26
16. RESUMEN Y COMENTARIO.....	27
17. BIBLIOGRAFIA.....	28

INTRODUCCION

LAVADO BRONCOALVEOLAR

La técnica de lavado broncoalveolar descrita por Reynolds y Newball al inicio de 1970 (1), ha permitido el muestreo seriado de la mucosa que recubre el tracto respiratorio bajo, así como determinación de las células inflamatorias -- que intervienen en los procesos intersticiales y alveolares. La técnica es una simple extensión de la fibrobroncoscopia - (2). Posteriormente el lavado broncoalveolar (LBA) ha sido usado para el estudio de las enfermedades pulmonares intersticiales, alteraciones que se caracterizan por una respuesta inflamatoria del intersticio y parenquima pulmonar, son producidas por múltiples agentes no relacionados entre sí (3,4, 5,6). Más de 130 causas diferentes pueden producir daño funcional y patológico similar. Conforme se mejoran las técnicas inmunológicas se ha entendido la respuesta inmune a este nivel.

En esta revisión monográfica analizaremos el estado actual del LBA como arma de diagnóstico, sus ventajas y limitaciones en la clínica.

ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES
INTERSTICIALES POR LAVADO BRONCOALVEOLAR.

2

Nuestro entendimiento de la enfermedad pulmonar inter
tical ha sido entorpecido por la escasez de material patol
gico que proviene principalmente de muestras de biopsias y espe
címenes postmortem, éstos han brindado importante información
acerca de ciertas características patológicas, pero no han au
mentado más nuestro entendimiento en las secuencias de even--
tos patológicos. El pulmón tiene un número limitado de res---
puestas al daño, y esos mecanismos son comunes a todo el orga-
nismo. En la mayoría de los tejidos el daño inicial usualmente
es seguido por una respuesta exudativa aguda en la cual --
proteínas y células inflamatorias tempranas principiamente --
neutrófilos, se muestran dentro del área dañada. Cuando con--
tinda el daño, la respuesta inflamatoria se caracteriza por --
una desviación hacia células inflamatorias crónicas (por ejem
plo células mononucleares) y la persistencia del daño puede --
llevar a la fibrosis. Cambios similares agudos y crónicos ocu
rren en el parenquima pulmonar y han sido llamados "alveoli--
tis", afectando en forma primordial las unidades de intercam-
bio gaseoso. Con el uso combinado y seriado de la fibrobron--
coscopia, biopsia y LBA ha sido posible diferenciar varios --
procesos inflamatorios (7,8,9). No obstante que el LBA y el--
análisis del tipo celular no pueden remplazar totalmente a --
la biopsia pulmonar abierta, es importante señalar la certeza
con la cual el muestreo celular y las secreciones reflejan --
el proceso inflamatorio del pulmón. Varias evidencias susten-
tan la observación de que las células y sustancias recupera--

das del lavado bronquial segmentario pueden utilizarse para valorar los eventos que ocurren en el parenquima pulmonar. - Primero el tipo de células obtenidas por lavado pulmonar en animales es similar al lavado segmentario en humanos (10,11). En el humano y otros primates más del 80% de las células recuperadas son macrófagos, los linfocitos en segundo lugar -- son los más importantes en el líquido de animales y humanos, constituyendo del 5 a 20 % de las células recuperadas. El -- linfocito parece ser inmunocompetente como se demostró in vi tró por su capacidad para proliferar cuando se estimuló con mitógenos y antígenos (12) y sintetizar anticuerpos (13) -- -- ello parece parte del aparato inmune local del pulmón.

Segundo, métodos semicuantitativos, han visto que el tipo y número de células en el LBA es similar al encontrado en biopsias de pulmón en fibrosis pulmonar idiopática y sarcoidosis (11,14), no correspondiendo al nivel de sangre perí férica (14). Esas anomalías de las células recuperadas - por LBA parece reflejar la distribución de las células encon tradas en el intersticio de cada enfermedad, sin embargo la correlación entre el número y tipo de células encontradas en el intersticio es todavía tentativa.

Asociaciones inciertas con el LBA requieren de cuanti ficaciones más precisas del número y tipo de células inflama torias en el intersticio (por ejemplo con técnicas morfomé--

tricas). También considerar que la respuesta inflamatoria -- del alveolo puede no estar en la misma fase con el intersticio. Finalmente la reacción inflamatoria dentro de la vía -- aérea tal como causadas por infección o el fumar pueden alterar los resultados del LBA.

PROCEDIMIENTO DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR

Usualmente es por fibrobroncoscopia, después de premedicar con atropina y anestesia local con xilocaína, el fibrobroncoscopio se inserta transnasalmente pasándose a la hipofaringe, la punta del fibrobroncoscopio se introduce a través de un subsegmento a nivel de un bronquio de la 4a a 5a - generación en el lobulo medio o inferior. Se pueden instilar hasta 500 ml de solución salina isotónica dentro del subsegmento en bolos de 20 a 50 ml con un índice de 5 ml por segundo (3). Después de cada instilación el líquido es recuperado por aspiración en un tubo de Luke al que se ha añadido medio de cultivo para proveer aporte nutricional a las células --- broncoalveolares y se conserva en hielo.

Generalmente más de la mitad del líquido instilado es recuperado siendo la viabilidad celular mayor del 80%. El -- procedimiento es relativamente seguro, siendo una simple extensión de la fibrobroncoscopia de rutina que suma 10 a 15 - minutos al procedimiento.

El riesgo del LBA esta relacionado con el estudio --- de la fibrobroncoscopia (16). Cerca del 5% de los pacientes tienen complicaciones que incluyen reacciones a la anestesia local, daño a la mucosa laríngea produciendo broncoespasmo, hipoxia durante y después del procedimiento. Estas reacciones colaterales requieren unicamente de observación y tratamiento sintomático. En pacientes en quienes la oxigenación arterial no pueda mantenerse arriba de 70 mm Hg no deben someterse al procedimiento. Se ejercerá precaución cuando se intente en pacientes con hiperreactividad de la vía aérea como asma y bronquitis crónica (17). Pacientes con cardiopatía no controlada no son candidatos para el lavado por que se conoce que la PaO₂ disminuye el promedio 20 mm Hg durante examen broncoscópico. Debe administrarse oxígeno suplementario en todos los pacientes durante el procedimiento si continúa por 2 horas, los signos vitales y ritmo cardíaco deben ser monitorizados a través del periodo de observación.

INTERPRETACION DE LOS DATOS DEL LAVADO.

La interpretación de los datos se complica por varios factores. El número de células recuperadas por lavado puede variar dependiendo del líquido instilado y del recuperado, la tos y la expectoración del líquido de lavado puede afectar en forma adversa la validéz de los resultados. Aunque no existe acuerdo general acerca del volumen del lavado es---

tandar en sujetos sanos no fumadores y fumadores, existen -- aparentemente resultados uniformes según los investigadores- (18). La información obtenida con 100 ml del líquido del lavado acerca del tipo celular parece ser similar a la obtenida con 250 ml; sin embargo los resultados son más complicados cuando se examinan a fumadores, en ellos pueden existir diferencias en el patrón de células recuperadas de los bolos del lavado inicial y subsecuentes. El problema de la estandarización e interpretación de los datos son particularmente - aparentes en la identificación y cuantificación de sustan---cias solubles en el líquido del lavado (por ejemplo: protef--nas, lípidos y carbohidratos).

Se suma la recuperación variable del líquido del lavado. Es aparente que la concentración de sustancias solubles depende del volumen del lavado, cuando éste se incrementa, - la concentración de factores disminuye de manera que no es - apreciable por simple dilución (18). Varios métodos se han - utilizado para estandarizar o normalizar la concentración de factores solubles en el líquido del lavado. Esos métodos incluyen normalización de la concentración de sustancias como potasio, protef--nas totales, o la concentración de albúmina - en el líquido del lavado. La estandarización en base a la -- concentración de potasio no fue ampliamente aceptada por la incertidumbre respecto al transporte activo por varias células en el pulmón, y porque la muerte o deshidratación celu--

lar pueden liberar potasio de una manera impredecible. El uso de proteínas también tiene desventajas porque la Ig A y la Ig E son transportadas activamente dentro de la vía aérea. En el presente la mayoría de los investigadores usan albúmina como estandar. La albúmina puede difundir dentro de la vía aérea desde el espacio intravascular, pero no es sintetizada o concentrada dentro del pulmón. La viabilidad de tal método fué recientemente demostrada por un estudio, cuando ciertas proteínas solubles (Ig A, Ig E y pieza secretora) son normalizadas con respecto a la albúmina (IgG/albúmina), el índice de estos factores solubles es similar al primer bolo del lavado (50 ml) y del final o del total del volumen del lavado (240 ml) (31). Se debe tener precaución cuando se examine el líquido del lavado de pacientes con enfermedad pulmonar, por ejemplo en pacientes con sarcoidosis activa existe un incremento de la albúmina en el líquido del lavado reflejando probablemente la fase exudativa de la respuesta inflamatoria (20,21). Con ello al normalizar los constituyentes solubles con respecto a la albúmina, uno puede subestimar su concentración en el líquido del lavado en ciertas enfermedades (20). Este problema puede resolverse utilizando azul de metileno como un marcador externo que es introducido con la solución salina dentro de la vía aérea (20). Con este método se determina la dilución y los valores absolutos de los constituyentes solubles.

Aunque es necesario sumar una sustancia extraña pero-inerte dentro del pulmón, éste método es prometedor.

Al reportarse el resultado del análisis se debe incluir el valor absoluto y el porcentaje de celularidad diferencial. Una cuenta diferencial normal en el líquido del lavado puede no dar información completa. Si la cuenta total está marcadamente aumentada, puede existir inflamación del intersticio. Se estima que 100 ml de líquido del lavado de un segmento bronquial representa alrededor de 10^6 alveolos (7). En caso de pacientes que tengan enfermedad difusa que afecte predominantemente la vía aérea distal la cuantificación celular y de secreciones de diferentes lobulos usualmente da resultados similares (7). Sin embargo un reporte reciente dió resultados diferentes cuando se tomó de varios lobulos (22). Este hallazgo puede reflejar la presencia de una enfermedad no homogénea o variación técnica en el muestreo de diferentes lobulos (por ejemplo: superiores versus inferiores). Con ello, cuando se trate de pacientes con evidencia de enfermedad focal o en parches desde el punto de vista radiológico se debe tener precaución al interpretar los datos del lavado.

Por ello en cada centro debe tenerse experiencia con su técnica y método en el estandarizado del LBA en los diferentes padecimientos. Requiriendose aún de más tiempo para -

juzgar los resultados.

CONSTITUYENTES NORMALES DE LA VIA AEREA

En adultos sanos no fumadores las células obtenidas-- en el líquido del lavado es igual a $10 - 15 \times 10^5$ células -- por 100 ml (23). Los macrófagos alveolares son el tipo de células predominantes de 80 a 90%, los linfocitos constituyen-- cerca del 10% de las células, los neutrófilos, eosinófilos y los basófilos representan menos del 1% de las células. CUA-- DRO 1.

Cuadro 1. CONSTITUYENTES CELULARES Y SOLUBLES DEL LBA⁺

Células	
Macrófagos	84 \pm 1
Linfocitos	11 \pm 1
Células T	62 \pm 2 ++
Ayudadoras (T4)	46 \pm 3
Supresoras (T8)	25 \pm 2
Células B	5 \pm 2
Neutrófilos, eosinófilos, basófilos	1
Factores solubles	
Ig G Ig A	+
Ig M	-
C4, C3, Factor B	+
C5	-

+ Todos los valores son para no fumadores. Se expresan los - datos \pm DS

++ Los datos se expresan como porcentaje (1,2,24,25).

En fumadores las células obtenidas son 4 veces más.-- Los macrófagos usualmente son 90% o más de las células recuperadas y los linfocitos son del 1 al 5% (23). Puede existir una proporción ligeramente mayor de neutrófilos 1 a 4%. El contraste entre el resultado del lavado en fumadores y no fumadores, enfatiza la necesidad de reportar el número total de células y el diferencial.

Si únicamente el diferencial fuera reportado, la significancia del mayor número de neutrófilos y macrófagos en el líquido del lavado en fumadores podría no ser totalmente apreciado.

Una de las actuales hipótesis para explicar el desarrollo del enfisema es que la neutrofilia persistentemente alta contribuye a la patogénesis de la enfermedad pulmonar en fumadores (26, 27). El patrón de subpoblación de linfocitos en el líquido del lavado es similar al de sangre, con células T igual a 60 - 70% y células B de 5 - 10%. El índice de células ayudadoras/supresoras es de 1.6 (CUADRO 1) (28).

Los constituyentes solubles mayores en el líquido del lavado son Ig G e Ig A; sus concentraciones reflejan el índice de actividad del transporte através del epitelio bronquial (29). La Ig M es relativamente poca o no está presente. Los componentes del complemento de la vía clásica y alterna-

han sido identificados en el líquido del lavado, pero no C5-(30). Otras sustancias se han encontrado como son Alfa 1-antitripsina y mieloperoxidasa (25).

ENFERMEDADES DONDE PREDOMINAN LOS LINFOCITOS

Los linfocitos se incrementan en el líquido del LBA-- en pacientes con neuomonitis por hipersensibilidad, tuberculosis así como en la sarcoidosis donde los mecanismos inmunológicos parecen intervenir (CUADRO 2). Los hallazgos del análisis del LBA en esas enfermedades son revisados como una -- ayuda para poder entender su posible mecanismo patógeno, sus implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento. Es importante mencionar previamente los recientes avances tecnológicos particularmente con respecto al estudio de los linfocitos que han aumentado nuestro entendimiento de las enfermedades mencionadas.

CUADRO 2. PREDOMINANCIA DEL TIPO CELULAR EN ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

ENFERMEDAD CON PREDOMINIO DE LINFOCITOS (Y MACROFAGOS)

SARCOIDOSIS

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

BERLIOSIS

INFILTRADO LINFOCITICO*

ENFERMEDAD CON PREDOMINIO DE NEUTROFILOS (Y MACROFAGOS)

FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA

HISTIOCITOSIS X

TABAQUISMO

* INCLUYE LINFOMAS Y PSEUDOLINFOMAS (29,31)

ESTUDIOS INMUNOLOGICOS

En los últimos 5 años, el seleccionador células activado por fluoresceína y los anticuerpos monoclonales ha incrementado nuestro conocimiento en los mecanismos básicos en la patogénesis de las enfermedades inmunes (25). En esencia, el seleccionador de células reemplaza dos procedimientos en el análisis de las células en el líquido del LBA, el seleccionador celular es un aparato para separación de células -- que reemplaza el método más difícil y menos fiable de enriquecimiento celular y purificación. Segundo usa una fuente de luz laser y equipo óptico sensitivo que mejora el grado de certeza con el que las células del LBA es analizado.

El aparato en base a luz fluorescente puede analizar células con estas propiedades, una suspensión celular se hace gotear a través de un haz de luz, la señal óptica dada por la refracción de la luz en cada célula es detectada por fotosensibilidad y es convertida en señal eléctrica relacionando el volumen celular con la impedancia electrónica, esta señal es seleccionada y procesada por instrumentos de computación. El sistema actual de refracción de luz puede por otro lado analizar el ángulo de rastreo. El análisis celular simultáneo por esas dos variables (rastreo y ángulo de refracción) ha permitido la rápida identificación y separación del tipo celular en la sangre y en el líquido del LBA. Por ejemplo la

membrana brillante de las células hemáticas ayuda para separar neutrófilos, monocitos y linfocitos. Sus propiedades de refracción de la luz son particularmente útiles para separar macrófagos alveolares, que por sus propiedades de refracción de la luz son únicos entre las células mononucleares. En suma las células que tienen propiedades fluorescentes tal como los macrófagos alveolares o que tienen labilidad por unirse a anticuerpos fluorescentes pueden ser detectados por señales de luz de un sistema laser y un seleccionador celular de fluorescencia. El rastreo de luz y las propiedades de fluorescencia se pueden combinar primero para seleccionar poblaciones particulares de células en que se desea analizar e identificar su expresión fenotípica por medio de anticuerpos contra determinantes específicos de membrana (14).

Anticuerpos marcados con fluorescencia han sido usados para analizar e identificar células T y subpoblación en el LBA (14).

SARCOIDOSIS

Es una enfermedad granulomatosa multisistémica de causa desconocida que afecta comunmente a adultos de 20 a 30 años de edad (32).

Aunque es una enfermedad sistémica tiene afinidad por

estructuras intratorácicas, casi el 90% de los pacientes con sarcoidosis tienen enfermedad granulomatosa en el pulmón o en el tejido linfoide intratorácico o ambos (32). El examen de la mayoría de las series y material de patología ha demostrado que el compromiso pulmonar tiene infiltrado mononuclear en los centros alveolares y en los espacios aéreos (33). Esos infiltrados parecen coalescer en pequeños granulomas que contienen células gigantes multinucleadas.

El proceso infiltrativo puede estar en varios estados de evolución en diferentes áreas del pulmón. En la mayoría de los pacientes la resolución ocurre espontáneamente o con tratamiento, pero 5 a 20% pueden terminar en fibrosis con destrucción de las unidades de intercambio gaseoso (32). La sarcoidosis es una enfermedad en donde ha habido una relación estrecha entre el tipo celular encontrado en el LBA y la biopsia pulmonar (34). A pesar de variaciones en la técnica del lavado en el estudio de las células broncoalveolares, los resultados reportados para sarcoidosis activa por varios investigadores son similares. En pacientes con enfermedad reciente o activa, existe un incremento en el número total de células recuperadas en el líquido del lavado, mostrando incremento principalmente en la proporción del número de linfocitos. Aunque existe una disminución en la proporción de macrófagos, el incremento en el número total es alto, esto refleja a saber eventos similares en el intersticio, en el nd-

mero, activación y diferenciación de las células fagociticas. Los hallazgos del incremento en el número de linfocitos en el líquido del LBA no es específico para sarcoidosis, porque aumentos en el número de estas células pueden encontrarse en neumonitis por hipersensibilidad (14), beriliosis y tuberculosis (35). Los linfocitos en el espacio aéreo en pacientes no fumadores con sarcoidosis son debido principalmente a incremento en el número y proporción de células T; las células B son normales e su proporción. Resultados similares se encuentran en pacientes con sarcoidosis que fuman (14). El hallazgo del incremento de células T y macrófagos en el lavado de pacientes con sarcoidosis sustenta la idea de que las células en el líquido son un reflejo de lo que ocurre en el intersticio del pulmón, porque los linfocitos y macrófagos son principales constituyentes del infiltrado intersticial y de los granulomas.

Porque los granulomas son patognomónicos de la sarcoidosis, se ha sospechado que el mecanismo inmunológico juega un papel importante en ésta enfermedad, evidencia adicional se ha obtenido al observar un incremento en las células recuperadas del LBA (14).

En la sarcoidosis existe un índice de células ayudadoras (T4)/ células supresoras (T8) que es 4 a 10 veces mayor al encontrado en el líquido del LBA de personas normales (14).

Se piensa que el índice representa equilibrio o desequilibrio inmunorregulador(28). Los linfocitos del pulmón tienen respuesta exagerada a estímulos externos (antígenos y lectinas) que inducen proliferación espontánea de linfocinas tales como Factor Quimiotáctico de los Monocitos (MCF). Se ha postulado que algunas linfocinas reclutan monocitos en el pulmón y propician la formación de granulomas (36) y los linfocitos de los pacientes con enfermedad activa liberan interleukina-2, una glucoproteína que estimula la proliferación de células T. Esto parece explicar la respuesta inflamatoria en el pulmón. Los macrófagos pueden producir interleucina-1 que es un activador de los linfocitos T y amplifica la respuesta del pulmón (31,36). Los macrófagos pueden liberar fibronectina que parece jugar importante papel en la proliferación de fibroblastos en el pulmón que proveen el armazón extracelular.

CUADRO 3.. SUBTIPO DE CELULAS T EN ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES COMO LO MUESTRA EL LAVADO BRONCOALVEOLAR.

	T	T4	T8	T4/T8
SARCOIDOSIS	↑	↑	↓	↑
BERILIOSIS	↑↑	↑↑	↓	↑↑
NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD	↑↑	↓	(N) ↑ (N)	↓ (N)

↑ = incrementado;

↓ = disminuido; N = valor normal.

IMPLICACIONES PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO.

El patrón de población celular en el líquido del lavado no es específico para el diagnóstico de sarcoidosis. El incremento en el número de linfocitos se encuentra en el líquido de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad y beriliosis, enfermedades que se pueden confundir con sarcoidosis. El análisis del subtipo de linfocitos células T ayudadoras y supresoras, pueden ayudar a distinguir la neumonitis por hipersensibilidad de la sarcoidosis (14). En la neumonitis por hipersensibilidad el índice parece ser normal o disminuido de células ayudadoras/supresoras cuadro 3.

Por otro lado, la sarcoidosis puede no estar asociada de manera necesaria con incremento de linfocitos en el líquido del lavado. El líquido de pacientes con estadios crónicos, especialmente aquellos con cambios destructivos de la vía aérea tal como bronquiectasias o cavidades, también tienen incremento en el número de neutrófilos. Existe entusiasmo en el uso del LBA para valorar el grado de actividad y pronóstico basado en el grado de linfocitosis y el grado de actividad de la enfermedad (38). Los pacientes con gran actividad tienen un alto índice de linfocitos y aquellos sin síntomas es normal o ligeramente aumentado. Esto puede proveer la base racional para su tratamiento. En la enfermedad activa se ha encontrado captación de Galio 67, --

viendose mayor deterioro de sus pruebas funcionales respiratorias (9), pero no se ha encontrado correlación con el LBA- y éste no parece ser útil para valorar el tratamiento (39).

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Al contrario de la sarcoidosis que es una enfermedad sistémica, la neumonitis por hipersensibilidad comprende - una respuesta inmunológica local a polvos orgánicos inhalados que pueden ocurrir en el 10% de las personas expuestas - (5). Existe dos formas clínicas: aguda, caracterizada por -- intervalos bien definidos de fiebre, escalofrío y disnea -- que se inicia horas después de la exposición a antígenos, y una forma más insidiosa o crónica en la cual la disnea en -- ejercicio puede ser el único síntoma. Histologicamente la enfermedad se manifiesta por infiltrado mononuclear difuso del parénquima pulmonar y escasa vasculitis. Los eventos inflamatorios están frecuentemente asociados con granulomas y pueden progresar a fibrosis irreversible. La neumonitis por hipersensibilidad se piensa que es resultado de la combinación de eventos inmunológicos (37). Primero el daño inmunológico puede ser debido al depósito de complejos inmunes en el pulmón. No ha sido determinado si los complejos inmunes son formados dentro del parénquima pulmonar o provengan de la circulación sanguínea. En casi todos los pacientes existen anticuerpos circulantes contra el antígeno causal (37). Hay evi-

dencia de que la Ig M y Ig G son producidas llevando al depósito de complejos inmunes después de la inhalación del antígeno (reacción de Arthus). Una reacción mediada por células se ha sugerido que puede llevar al desarrollo de granulomas, infiltrado con macrófagos y linfocitos dentro de la pared -- bronquial y alveolar (4,24), la mayoría de los estudios inmunológicos han demostrado anticuerpos y células sensibilizadas contra los antígenos agresores, sin embargo tal respuesta puede encontrarse en el 50 % de las personas expuestas -- sin enfermedad.

El uso del LBA se ha enfocado a la actividad inflamatoria. Existe un incremento en los linfocitos, con valores -- mayores que en la sarcoidosis (60 a 70%). Los anticuerpos monoclonales se han utilizado para determinar la expresión fenotípica de las células T en el líquido de lavado (14). Al -- contrario de los pacientes con sarcoidosis, los pacientes -- con neumonitis muestran un aumento en las células supresoras (T8) que lleva a la disminución del índice de células ayudadoras/supresoras y todavía más importante los linfocitos del LBA pueden cultivarse in vitro con el antígeno sospechoso, -- la respuesta proliferativa específica contra antígeno avia-- rio ocurre en pacientes portadores de la enfermedad de los -- cuidadores de palomas (40). Aunque la prueba es relativamente específica para determinar -- las células sensibilizadas por exposición a esas proteínas animales, una prueba positiva no

indica necesariamente enfermedad activa. El análisis de las células del LBA, específicamente la respuesta de los linfocitos a los antígenos sospechosos puede ser un criterio para el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad, pero como sucede en la sarcoidosis el LBA, aún no es del todo específico para valorar la enfermedad activa y el pronóstico. Se necesitan más estudios prospectivos al respecto.

BERILIOSOS CRONICA

La inhalación crónica de sales de berilio puede llevar a una enfermedad pulmonar intersticial crónica, que tiene un gran parecido con la sarcoidosis. La enfermedad crónica puede establecerse de 1 a 20 años en el 1 a 3% de las personas expuestas. El hallazgo histológico en el pulmón es un granuloma epiteloide no caseoso indistinguible al de la sarcoidosis y neumonitis por hipersensibilidad (41). Los granulomas están asociados con infiltrado celular mononuclear de la pared alveolar. El diagnóstico de beriliosis se basa actualmente en la exposición a berilio, características clínicas, anormalidades histológicas y un elevado nivel de berilio en el pulmón. Los estudios inmunológicos de los linfocitos recuperados del lavado broncoalveolar demuestran al igual que en la sarcoidosis y neumonitis por hipersensibilidad incremento marcado en el número celular total, debido principalmente a aumento en el número de linfocitos T (42) y

del índice de células T ayudadoras/supresoras alto (41). --- Cuando se cultivan células T en presencia de sales de berilio de pacientes con beriliosis, se induce blastogénesis, -- mientras que no sucede así en personas normales o que padecen sarcoidosis (42). Nuestro entendimiento acerca de la patogénesis de las células pulmonares obtenidas por LBA puede reemplazar la biopsia pulmonar abierta como método de certeza en el diagnóstico de beriliosis crónica.

ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES ASOCIADAS CON PREDOMINIO DE NEUTROFILOS Y MACROFAGOS.

FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA

La fibrosis pulmonar idiopática o alveolitis fibrosante criptogénica es una enfermedad pulmonar intersticial en la cual la causa es desconocida (43), su prevalencia es en el hombre entre los 60 y 70 años de edad, si no se trata progresa a fibrosis irreversible y muerte dentro de los 5 años de iniciados los síntomas.

La forma más precisa de establecer el diagnóstico es por medio de la biopsia pulmonar abierta. Algunos investigadores han enunciado primero obtener la biopsia por fibrobroncoscopia y biopsia transbronquial para distinguir los hallazgos histológicos entre inflamación activa y estadio final de la fibrosis. En la fase temprana de la enfermedad existe en-

grosamiento de los septos interalveolares causados por la --
acumulación de células inflamatorias, consistiendo principal-
mente en macrófagos, linfocitos y células plasmáticas (43).-
En forma tardía las células plasmáticas son remplazadas por-
colagena, alterando la arquitectura normal de las unidades -
de intercambio gaseoso, el estado final se caracteriza por -
destrucción septal y apariencia radiológica de panal de abe-
ja en la placa de tórax. El cambio ocurre con diferentes ín-
dices en el pulmón. Algunos reportes han demostrado alto gra-
do de correlación entre los componentes celulares de la biop-
sia pulmonar y el LBA (3) pero otro no (44), por ejemplo la-
mayoría de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática re-
gularmente no tienen tantos linfocitos o células plasmáticas
como las muestras de biopsia. En efecto el líquido contiene-
una proporción y número mayor de neutrófilos (44). Esto ha -
sugerido que la proporción de neutrófilos (parcicularmente -
cuando es mayor de 10% y asociado a eosinofilia) predice una
enfermedad de curso fatal y pobre respuesta al tratamiento--
(44). En algunos pacientes el número de linfocitos puede es-
tar incrementado (44) y este incremento en el LBA se ha aso-
ciado a una respuesta favorable al tratamiento (44).

Varias pistas han surgido en los últimos años a la --
luz de los hallazgos de la biopsia pulmonar y LBA. Se han --
encontrado niveles detectables de complejos inmunes con alta
celularidad intersticial y se ha visto una respuesta más favo-

rable al tratamiento con corticosteroides. En casi todos los pacientes con complejos inmunes circulantes, hubo depósitos-granulares de Ig G en las paredes y capilares (45), esto no se ha encontrado asociado a una mejor respuesta a la terapia. La formación de complejos inmunes dentro del pulmón o de la circulación puede actuar como estímulo en la patogénesis celular y en la liberación de factores quimiotácticos -- que reclutan neutrófilos y eosinófilos al pulmón (46) y la activación de macrófagos puede llevar a la liberación de factores que estimulan la proliferación y metabolismo de fibroblastos. El papel de los neutrófilos no está claro. La secreción activa de los neutrófilos incluye proteasas neutras --- (elastasa y colagenasa) y radicales oxígeno que pueden dañar las estructuras del pulmón (26,27). Esta posibilidad se sospecha por la presencia de proteasa neutra (colagenasa) en el líquido del lavado en pacientes con fibrosis idiopática pero no en pacientes con sarcoidosis o normales (46) que al parecer es la que produce cambios más destructivos relacionados con la actividad de los neutrófilos. Los eosinófilos pueden estar presentes en el líquido del lavado y tener igual o mayor potencial para dañar. Los eosinófilos no son únicamente capaces de secretar proteasas neutras y radicales oxígeno, - si no otros factores, tal como proteína básica mayor que puede dañar el epitelio alveolar, ésta se ha detectado en la fibrosis pulmonar idiopática (24,25). El lavado puede jugar un papel en el diagnóstico y valoración temprana de la fibrosis

pulmonar idiopática, especialmente cuando la fibrobroncoscopia y biopsia se utilizan en la primera etapa para establecer el diagnóstico, al tiempo que importante información puede obtenerse con poco riesgo para el paciente. El hallazgo de neutrófilos y eosinófilos en el líquido del lavado puede suponer el diagnóstico pero no son específicos. El hallazgo de linfocitos sugiere que el paciente tiene una respuesta favorable a la terapéutica. Todavía no se puede establecer el LBA como recomendación general en todos los centros y debe ser únicamente recomendado en centros especializados.

HISTIOCIDOSIS X

Es una enfermedad crónica granulomatosa que compromete a la fagocitosis del sistema reticuloendotelial. Tres entidades se han agrupado bajo esta clasificación. Enfermedad de Letterer-Siwe. Enfermedad de Hand-Schuller-Christian y Granuloma Eosinófilico (48).

Los pacientes típicamente tienen tos crónica no productiva y disnea en ejercicio (48). Un hallazgo peculiar es que 10 a 25% de los pacientes presentan neumotórax espontáneo como lo muestra el examen radiológico. Existe infiltrado reticulonodular que progresa a cambios quísticos y en panal de abeja en el pulmón que compromete los lobulillos en forma periférica (49). Cuando el pulmón está comprometido existe -

acumulación intersticial de histiocitos atípicos derivados de las células de Langerhans. Este infiltrado celular se --- acompaña de una combinación de eosinofilia, neutrofilia, linfocitos y células multinucleadas (48) que han sido marcados con anticuerpos monoclonales T6 (24,50). Los granulomas tienden a ocurrir predominantemente en las áreas septales, peribronquiales y perivasculares, particularmente entre la pleura. En estados tardíos se encuentran depósitos de colagena y fibrosis. El estudio ultraestructural es único (51) mostrando núcleos pequeños y pequeños cuerpos alargados dispersos a través del citoplasma. Esas estructuras pentalaminares de 40 a 45 nm de espesor se han llamado "cuerpos X" que son características de esta enfermedad así como las células de Langerhans.

Los estudios recientes muestran anticuerpos monoclonales contra las células de Langerhans (antígenos T6) que han sido empleados para detectarlas en el líquido del LBA.

La patogénesis de la histiocitosis X es oscura pero existe alguna evidencia de que el fenómeno inmune puede participar. Complejos inmune circulantes pueden estar presentes en la forma activa, asociado con el depósito de la Ig G y -- componentes del complemento en la pared alveolar. El LBA -- muestra eventos similares al que ocurre en el intersticio y -- en los espacios alveolares. Hay un incremento en el número -

total de células fagocíticas y un porcentaje (arriba del 20%) muestran características de las células de Langerhans y antígenos de superficie T6. Estas células normalmente no se encuentran en el LBA o en el pulmón. Su presencia establece el diagnóstico.

EL LAVADO BRONQUIAL EN PACIENTES CON COMPROMISO INMUNOLOGICO

El LBA se ha venido utilizando para estudios de pacientes con compromiso inmunológico con infecciones por gérmenes oportunistas, siendo tan sensitivo como la biopsia transbronquial en su diagnóstico (51).

Es particularmente útil en infecciones por Pneumocystis carinii, neumonia por cytomegalovirus, micosis y tuberculosis. Obteniendose con tinciones especiales el diagnóstico hasta en el 83% de los casos (52). También ha sido útil para confirmar la hemorragia pulmonar por detección de macrófagos cargados con hemosiderina, en pacientes con trastornos de la coagulación, colagenopatias, o en quienes no es posible efectuar biopsia pulmonar abierta, por estar sometidos a ventilación mecánica o problemas hemorrágicos puede ser útil el LBA para establecer el diagnóstico preciso.

Tan pronto como el lavado broncoalveolar hizo su aparición se puso en evidencia su utilidad en los padecimientos que comprometan al intersticio y al parenquima pulmonar.

Su eficacia esta perfectamente demostrada en los problemas de tipo maligno así como en los pacientes con inmunocompromiso.

Detectando con eficiencia la etiologia infecciosa sin mayor riesgo para los pacientes.

Ha permitido el diagnóstico certero en la histiocitosis X. Ha estrechado el horizonte para el entendimiento de las enfermedades en las que aún no se tiene claro substrato fisiopatológico.

Quedan aún dudas en cuanto a su utilidad como recurso no invasivo en la valoración subsiguiente de la respuesta -- a la terapeutica de estas enfermedades, misma que se iran -- aclarando conforme se lleven acabo estudios más amplios, se mejoren las técnicas inmologicas y de identificación celular así como cuando se tenga mayores experiencias en los centros especializados.

BIBLIOGRAFIA

1. REYNOLDS HY. Et al. Analysis of protein and respiratory cells obtained from human lungs by bronchoalveolar lavage. J. Lab Clin Med 84;559-73:1974.
2. HUNNINGHAKE GW. et al. Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease: evaluation by -- bronchoalveolar lavage Am J Pathol 97; 149-206:1979.
3. REYNOLDS HY. et al. Analysis of cellular and protein content of bronchoalveolar lavage fluid from patients with - idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. J Clin Invest 59;1965:1977.
4. FULMER JD. An introduction to the interstitial lung disease. Clin Chest Med 3;457-73:1982.
5. ICHAEEL BL. et al. Hypersensitivity pneumonitis. Ann of Allergy 54; 167-171: 1985.
6. SELMAN M. Heterogeneidad en la historia natural de la alveolitis alérgica extrínseca. Neumol Cir Tórax Méx 43 (1); 15-22:1982.
7. CRYSTAL RG. et al. Interstitial lung disease: Current concepts of pathogenesis, staging and therapy. Am J Med 70;542-68:1981.

8. DANIELE RP. et al. Immunologic abnormalities in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 92;406-16:1980.
9. BRUCE RL. Gallium 67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis: correlation with clinical studies, pulmonary function studies and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 123;440-46:1981.
10. GERENBERG DJ. Characterization of immunocompetent cells recovered from the respiratory tract and tracheobronchial lymph nodes of normal guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 114;1099-105:1976.
11. HASLAM PL. et al. Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis: comparison of cells obtained with lung biopsy -- and clinical features: *Thorax* 35;9-18:1980.
12. MOORE et al. A study of lung lavage materials in patients with hypersensitivity pneumonitis in vitro response to mitogen and antigen in pigeon breeder's disease. *J. Allergy Clin Immunol* 65; 365-70: 1980.
13. COHENAB MJ. The human alveolar macrophage. Isolation cultivation in vitro and studies of morphologic and functional characteristic *J Clin Invest* 50:1390-8:1971.

14. COSTABEL U. et al. Ia-like antigens on T-cells and --- their subpopulation in pulmonary sarcoidosis and in hy-- persensitivity pneumonitis. Am Rev Respir Dis 131;337-42 1985.
15. ROSSMAN MD. et al. Nodular endobronchial sarcoidosis a - study comparing blood and lung lymphocytes. CHEST 79;427- 31:1981.
16. STUMPF IJ. et al. Safety of fiberoptic bronchoalveolar - lavage in evaluation of interstitial disease. CHEST 80; 268-71:1981.
17. RANKIN JA. et al. Bronchoalveolar lavage it's safety in subjects with mild asthma: CHEST 85;723-28:1984.
18. DAVIS GS. et al. Analyses of sequential bronchoalveolar lavage from healthy human volunteers. Am Rev Respir Dis 126;611-6:1982.
19. MERRIL W O'HEARN. et al. Kinetic analysis of respiratory tract proteins recovered during a sequential lavage pro- tocol. Am Rev Respir Dis 126;617-20:1982.
20. BAUGHMAN RP et al. Quantitation of bronchoalveolar with methylene blue. Am Rev Respir Dis 128;266-70:1983.

21. ROSSMAN MD. et al. Protein leak in pulmonary sarcoidosis: assesment of bronchoalveolar lavage fluid and plasma albu min and fibronectin (Abstract) Am Rev Respir Dis 127; (No 4 Pt 2); 90:1983.
22. CANTIN A. et al. Heterogeneity of bronchoalveolar lavage cellularity in stage III pulmonary sarcoidosis. CHEST 83; 485-6:1983.
23. DANIELE RP. et al Lymphocytes studies in asyntomatic smo kers. Am Rev R bpir Dis 116;997-1005:1977.
24. CRYSTAL RG. et al. Intertitial lung disease of unknown - cause. N Engl J Med 310 (Pt1); 154-66:1984.
25. DANIELE RP. Bronchoalveolar lavage: role in the pathogene sis, diagnosis, and management o interstitial lung disea se. Ann Int Med 102;93-108:1985.
26. TATE RM. et al. State el al. State of the Art: Neutrophis and the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Res-- pir Dis 126:552-57;1983.
27. WONG C. et al. Role of oxygen radicals in endotoxin-indu ced lung injury. Arch Surg 119;77-82:1984.
28. HUNNINGHAKE GN. et al. Pulmonary sarcoidosis a disorder -

mediated by excess helper T lymphocytes activity at sites of disease activity N Engl J Med 305;429-34:1981.

29. WEINBERGER SE. et al. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease Ann Int Med 89;459-66:1978,
30. ROBBINS RA. et al. Compartmentalization of the complements system: the normal Lung is C5 "deficient" (Abstract) Am Rev Respir Dis 125 (No 4 Pt 2):53:1982.
31. ROSEN Y. et al. Nongranulomatous interstitial pneumonitis in sarcoidosis: relationship to the development of epithelioid granulomas. CHEST 74;122-5:1978.
32. JAME DG. et al. A worldwide review of sarcoidosis. Ann NY Acad Sci 278;321-34:1976.
33. MITCHELL DN Sarcoidosis: State of the art. Am Rev Respir Dis 110; 774:1974.
34. HUNNINGHAKE GW. et al. Characterization of inflammatory and immune effector cells in the lung parenchyma of patients with interstitial lung disease. Am Rev Respir Dis 123;407-12: 1981.
35. LENZINI L. et. al Studies on bronchoalveolar cells in human

- disease: its general morphology and ultrastructure of pulmonary macrophages and small mononuclear cells in sarcoidosis. *Respiration* 40;81-83:1980.
36. Pinkston P. et al. Spontaneous release of interleukin-2 -- by lung T cell in active pulmonary sarcoidosis. *N Engl J Med* 308; 793-800:1983.
37. SALVAGGIO JE. Hypersensitivity pneumonitis: State of The art. *CHEST* 75 (Suppl);270-4:1979.
38. CHYSTAL RG. et al. Interstitial lung disease of unknown -- cause *N Engl J Med* 310 (Pt 2);235-244:1984.
39. CEUPPEN JL. et al. Alveolar T cells subjects in pulmonary sarcoidosis: correlation with disease activity and effect of steroid treatment. *Am Rev Respir Dis* 129;563-8:1984.
40. VOISIN G. et al. Bird fancier's lung: studies of bronchoalveolar lavage and correlations with inhalation provocation tests. *Lung* 159;17-22:1981.
41. SPRINCE NL. et al. Current (1975) problem of differentiating between beryllium disease and sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 278; 654-664:1976.
42. ESPTEIN PE. et al. Bronchoalveolar lavage in a patient --

- with chronic berylliosis: evidence for hypersensitivity - pneumonitis Ann Inter Med 97,213-6:1982.
43. CARRINTON CB. et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. N Eng J Med 298;801-9:1978.
 44. HASLAM PL. et al. Bronchoalveolar lavage fluid cells counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy. Thorax 35;328-39:1980.
 45. DREISIN RB. et al. Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonias N Engl J Med 298;353-7 1978.
 46. GADEK JE. et al. Collagenase in the lower respiratory tract of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 301; 737-42;1979.
 47. MANUAL OF CLINIC PROBLEMS IN PULMONARY MEDICINE. Ed Spiral Washington. USA 1983,pag. 425.
 48. LACRONIQUE J. et al. Chest radiological feature of pulmonary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases. Thorax 37; 104-9;1982. -
 49. BASSET F. et al. Ultrastructural examination of bronchial-

veolar lavage for diagnostic of pulmonary histiocytosis
X. Thorax 32:303-6: 1977.

50. COURTNEY B. et al. Bronchoalveolar lavage and transbron-
chial biopsy for the diagnosis of pulmonary infections -
in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann of Inter -
Med 102;747-752:1985.

51. ELLIS JH. Transbronchial biopsy via the fiberoptic bron-
choscope. experience with 107 consecutive cases and com-
parison with bronchial brushing CHEST68;524-32:1975.