

Lavado broncoalveolar en la enfermedad pulmonar intersticial. Últimas noticias

J.L. Pérez Arellano

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Hospital Insular. Las Palmas de Gran Canaria.

El lavado broncoalveolar (LBA) es una técnica, perfectamente conocida por los neumólogos actuales, que ha sido empleada en el estudio de las enfermedades pulmonares desde su descripción inicial por Finley en 1967¹ y, de forma más generalizada, tras el trabajo de Reynolds y Newball en 1974². La normativa práctica de esta técnica ha sido recogida de forma sistemática por la SEPAR³ y su aplicación en las enfermedades alveolo-intersticiales difusas no infecciosas recogida en datos de nuestra sociedad⁴. Podría parecer, por tanto, que esta técnica ha alcanzado una situación "estable" dentro de la neumología y, por tanto, puede aportar escasa información en la actualidad.

Sin embargo, un análisis frío, basado en la búsqueda bibliográfica convencional en Medline, contradice claramente la anterior afirmación. Específicamente, si se limita el estudio a un año natural (1 de junio de 2000 al 30 de mayo de 2001) se encuentran exactamente 900 citaciones, de las cuales 431 se refieren al LBA en humanos. De ellas, un número importante se limita a aplicar esta técnica en casos clínicos únicos. En otros casos, la metodología del estudio es cuestionable. Por otro lado, varios trabajos emplean el lavado broncoalveolar en el estudio de diversos aspectos de las infecciones pulmonares, específicamente la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)^{5,6}, los diferentes tipos de neumonía^{8,9}, la concentración intrapulmonar de antimicrobianos^{10,11} o las infecciones en diversos tipos de pacientes con inmunodepresión¹²⁻¹⁴, aspectos que superan los límites de este editorial. Sin embargo, excluyendo estos artículos, en el último año existe una amplia información acerca del LBA, interesante para el profesional dedicado al estudio de las enfermedades intersticiales.

En lo que respecta a los aspectos técnicos, merece la pena destacar las aportaciones del grupo de Drent en lo que respecta a uno de los aspectos más utilizados en la práctica clínica del LBA: el recuento diferencial^{15,16}. Así, estos autores vuelven a poner de manifiesto que es preciso sistematizar perfectamente el tiempo y la velo-

cidad de la citocentrifugación, ya que un aumento de ambas magnitudes puede llevar a una disminución espuria del tanto por ciento de linfocitos en el recuento diferencial¹⁵. Por otro lado, para que el recuento diferencial sea representativo, deberá realizarse predominantemente en el área central de la preparación de citocentrífuga, evitando las regiones periféricas¹⁶. Otro aspecto importante, tanto diagnóstico como patogénico es la adecuada caracterización de las subpoblaciones de linfocitos CD4 en lo que respecta a su producción de citocinas (específicamente los patrones Th1 y Th2). En este sentido, la expresión de CD30 en linfocitos, que había sido propuesta como marcador de subpoblaciones con diferente producción de citocinas, se ha comprobado que no permite una adecuada delimitación de las subpoblaciones Th1/Th2 presentes en el espacio alveolar¹⁷. Sin embargo, debemos señalar que se han descrito técnicas inmunocitoquímicas específicas que permiten este tipo de análisis, pudiendo en un futuro próximo aportar una información interesante¹⁸.

Sin embargo, los aspectos más notables en lo que respecta a la aportación del LBA en las enfermedades intersticiales se centran en sus aspectos patogénicos. Así, en la sarcoidosis, varias publicaciones continúan aportando datos de interés en la vía final de esta entidad (reclutamiento y activación de células mononucleares)¹⁹. En este sentido, se ha comprobado que la molécula CD13, habitualmente expresada en la membrana de los macrófagos alveolares, puede ser liberada al medio extracelular y actuar como agente quimioattractante para linfocitos CD4, contribuyendo de esta forma a la alveolitis linfocitaria característica de esta entidad²⁰. Por otro lado, varios estudios confirman que los linfocitos pulmonares en la sarcoidosis presentan un patrón de secreción de citocinas tipo Th1²¹. Además, es importante señalar varios estudios, realizados en diferentes líquidos corporales (líquido de LBA, suero) procedentes de pacientes con sarcoidosis con elevada actividad inflamatoria, en los que se ha observado un aumento de las citocinas macrofágicas (interleucina [IL]-12, IL-18) implicadas en la diferenciación de los linfocitos Th0 hacia un patrón Th1²²⁻²⁶. Estas citocinas macrofágicas son capaces de inducir la secreción por los linfocitos T CD4⁺ de mediadores clásicos Th1 como interferón gamma (IFN- γ) o factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), a través de la inducción de segundos mensajeros, en concre-

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez Arellano.
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
35080 Las Palmas de Gran Canaria.
Correo electrónico: arellano@cicei.ulpgc.es

Recibido: 25-7-01; aceptado para su publicación: 4-9-01.

to AP-1 (*c-fos/c-jun*) y NF- κ B. Finalmente, debe mencionarse la reciente descripción de un patrón inmunofenotípico característico de los linfocitos en la sarcoidosis (CD4+ CD 103-), que permite la diferenciación con otras causas del aumento de linfocitos CD4+ en el líquido de lavado broncoalveolar²⁷.

La neumonitis por hipersensibilidad es un síndrome caracterizado por una reacción inmunológica anormal a determinados antígenos inhalados mediada por linfocitos T, principalmente citotóxicos y macrófagos activados²⁸. Recientemente, se ha reevaluado el papel de otras estirpes celulares (neutrófilos y células *natural killer*) en esta entidad. Así, el grupo de Selman ha comprobado una correlación positiva entre el número de neutrófilos (con elevada actividad colagenolítica) y la presencia de fibrosis²⁹. Por otro lado, se ha encontrado una elevación de granzimas (A y B) en el líquido de lavado broncoalveolar obtenido de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad, cuya actividad no es inhibida por antiproteasas con núcleo activo de serina (p. ej., α -1 antitripsina o elafina)³⁰. Por ello, estas granzimas, derivadas de los gránulos presentes en linfocitos T citotóxicos y células *natural killer*, pueden contribuir a la distorsión del parénquima pulmonar presente en las formas crónicas de neumonitis por hipersensibilidad.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), denominación mucho más acertada que la británica alveolitis fibrosante criptogénica, ha sufrido en los últimos años una redefinición diagnóstica y patogénica muy importante. Así, la integración de la clasificación histopatológica de Katzenstein y Myers³¹ con varios estudios de correlación clinicopatológicos³²⁻³⁶ ha permitido una definición unívoca de fibrosis pulmonar idiopática, con una histología característica de neumonitis intersticial usual (NIU), separándola de otros procesos con una patogenia y evolución clínica diferentes (p. ej., neumonitis intersticial descamativa/bronquiolitis obliterante con neumonía organizada [NID/BOOP], neumonitis intersticial inespecífica [NII])³⁷. La aplicación del LBA en este nuevo marco ha contribuido a aclarar algunos aspectos patogénicos. Así, debemos citar el diferente perfil de citocinas (con aumento local de IL-6) en el LBA de pacientes con neumonitis intersticial inespecífica con respecto al de la neumonitis intersticial usual³⁸. Por otro lado, en el trabajo de Selman et al³⁹ se efectúa una reinterpretación crítica de la patogenia de la FPI, concluyendo que en esta entidad, los aspectos inflamatorios poseen una relevancia menor que la lesión epitelial y la reparación de las lesiones. En otros términos, la documentada revisión mencionada sugiere que la FPI es un proceso anómalo en la regeneración del intersticio pulmonar: “una anormal reparación de las cicatrices”. En este sentido, el LBA ha aportado pruebas interesantes a favor de esta interpretación, al demostrar en pacientes con FPI un aumento de gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), enzimas que degradan los colágenos no fibrilares (tipo IV y V) de la membrana basal, dificultando de esta forma la reepitelización⁴⁰. Además, el patrón de elevación de estas enzimas es diferente, encontrándose una elevación significativa de la MMP-2 en la NIU y de la MMP-9 en la NID/BOOP⁴⁰.

Por otro lado, en la neumonía eosinófila crónica, enfermedad caracterizada por el aumento en la región alveolointersticial de eosinófilos y macrófagos activados, se ha descrito la presencia en el líquido del lavado broncoalveolar de quimiocinas responsables del reclutamiento de eosinófilos (eotaxina) y células del sistema mononuclear fagocítico (MIP-1 β , MCP-1) hacia el parénquima pulmonar⁴¹.

Por último, el estudio de las células y los elementos solubles del lavado broncoalveolar ha ayudado a comprender varios aspectos de la patogenia de la proteinosis alveolar idiopática adquirida. Así, esta entidad parece configurarse como un síndrome en el que se altera el efecto del GM-CSF sobre los macrófagos alveolares. En este sentido, se han descrito tres tipos de alteraciones: *a*) disminución en la producción de este factor por los macrófagos alveolares (sin alteraciones de la expresión del gen)⁴²; *b*) presencia de autoanticuerpos frente al GM-CSF presentes en el líquido de lavado broncoalveolar⁴³, y *c*) defectos en el receptor macrófagico de este factor hematopoyético⁴⁴. De hecho, algunos autores han descrito una prueba simple de aglutinación de látex que podría permitir el diagnóstico serológico de las proteinosis alveolares idiopáticas primarias mediadas por autoanticuerpos frente al GM-CSF⁴⁵.

En conclusión, y tal como señala Reynolds en su reciente revisión histórica del lavado broncoalveolar⁴⁶, esta técnica ha alcanzado su “madurez”, aunque su contribución es menor, pero no inexistente, en el diagnóstico de las enfermedades pulmonares (p. ej., fenotipo linfocitario en la sarcoidosis, diagnóstico serológico de la proteinosis alveolar, etc.). Además, el LBA continúa siendo esencial en la evaluación de la patogenia de estos procesos (p. ej., fibrosis pulmonar idiopática, neumonía eosinófila crónica) permitiendo, por tanto, aportar claves más precisas para el desarrollo de estrategias terapéuticas, así como permitir su evaluación incruenta en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finley TN, Swenson EW, Curran WS, Hurber GL, Landman AJ. Bronchopulmonary lavage in normal subjects and patients with obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1967;66:651-8.
2. 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.
3. Castella Riera J, Ancochea Bermúdez J, Llorente Fernández JL, Puzo Ardanuy C, Sanchís Aldás J, Sueiro Bendito A, et al. Lavado broncoalveolar. Disponible en: <http://www.separ.es/servicios/publicaciones/recomen/rec05.pdf>
4. Pérez-Arellano JL, Ancochea J. El lavado broncoalveolar en la enfermedad alveolointersticial no infecciosa. En: Prous JR, editor. Actualizaciones Separ (vol. 1). Barcelona: Prous Editores 1995; p. 187-236.
5. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000;109:288-95.
6. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):380-5.
7. Voelkel NF, Tuder R. COPD: exacerbation. *Chest* 2000;117 (Suppl 2):376-9.

8. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117(Suppl 2):198-202.
9. Ewig S, Soler N, González J, Celis R, El-Ebiary M, Torres A. Evaluation of antimicrobial treatment in mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Crit Care Med* 2000;28:692-7.
10. Allegranzi B, Cazzadori A, Di Perri G, Bonora S, Berti M, Franchino L, et al. Concentrations of single-dose meropenem (1 g i.v.) in bronchoalveolar lavage and epithelial lining fluid. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:319-22.
11. Conte JE, Golden JA, McQuitty M, Kipps J, Lin ET, Zurlinden E. Single-dose intrapulmonary pharmacokinetics of rifapentine in normal subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:985-90.
12. Sign A, Trebesius K, Roggenkamp A, Russmann H, Tybus K, Pfaff F, et al. Evaluation of diagnostic value and epidemiological implications of PCR for *Pneumocystis carinii* in different immunosuppressed and immunocompetent patient groups. *J Clin Microbiol* 2000; 38:1461-7.
13. Oz HS, Hughes WT. Search for *Pneumocystis carinii* DNA in upper and lower respiratory tract of humans. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;37:161-4.
14. Huaranga AJ, Leyva FJ, Signes-Costa J, Morice RC, Raad I, Darwish AA, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary complications of bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:975-9.
15. De Brauwier EI, Jacobs JA, Nieman F, Bruggeman CA, Wagenaar SS, Drent M. Cytocentrifugation conditions affecting the differential cell count in bronchoalveolar lavage fluid. *Anal Quant Cytol Histol* 2000;232:416-22.
16. De Brauwier EI, Drent M, Mulder PG, Bruggeman CA, Wagenaar SS, Jacobs JA. Differential cells analysis of cytocentrifuged bronchoalveolar fluid samples affected by the area counted. *Anal Quant Cytol Histol* 2000;22:143-9.
17. Petkova D, Xaubet A, Picado C, Filella X, Agustí C, Luburich P, et al. Evaluation of CD30 as a marker for th2 lymphocytes in bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. *Respir Med* 2000;94:345-9.
18. De Pater-Huijsen FL, Van der Loos CM, De Riemer MJ, Van der Zee JS, Jansen HM, Out TA. Double staining of intracellular cytokine proteins and T-lymphocyte subsets. Evaluation of the method in blood and bronchoalveolar lavage fluid. *Histochem J* 2000;32:3-11.
19. Ángel-Moreno Maroto A, Rodríguez Ramírez J, Pérez Arellano JL. Sarcoidosis ¿enfermedad o síndrome? *Piel* 1998;13:227-41.
20. Tani K, Ogushi F, Huang L, Kawuano T, Tada H, Hariguchi N, et al. CD13/aminopeptidase N, a novel chemoattractant for T lymphocytes in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1636-42.
21. Prasse A, Georges CG, Biller H, Hamm H, Matthys H, Luttmann W, et al. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Clin Exp Immunol* 2000; 122:241-8.
22. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, Takahashi R, Kon S, Okamura H, et al. Increased levels of interleukin-18 in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 1979-82.
23. Greene CM, Meachery G, Taggart CC, Rooney CP, Coakley R, O'Neill SJ, et al. Role of IL-18 in CD4⁺ T lymphocyte activation in sarcoidosis. *J Immunol* 2000; 165:4718-24.
24. Kim DS, Jeon YG, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. The value of interleukin-12 as an activity marker of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17:271-6.
25. Shigehara k, Shijubo N, Ohmichi M, Yamada G, Takahashi R, Okamura H, et al. IL-12 and IL-18 are increased and stimulate IFN-gamma production in sarcoid lungs. *J Immunol* 2001;166:642-9.
26. Moodley YP, Dorasamy T, Venketasamy S, Naicker V, Lalloo UG. Correlation of CD4:CD8 ratio and tumour necrosis factor TNF- α levels in induced sputum with bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 2000;55:696-9.
27. Kolopp-Sarda MN, Kohler C, De March AK, Bene MC, Faure G. Discriminative immunophenotype of bronchoalveolar lavage CD4 lymphocytes in sarcoidosis. *Lab Invest* 2000;80:1065-9.
28. Pérez Arellano JL, Sánchez R, Pastor I, Losa JE, García MJ, González Villarrón L. Pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Allergol Immunopathol* 1989;17:225-32.
29. Pardo A, Barrios R, Gaxiola M, Segura-Valdez L, Carrillo G, Estrada A, et al. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1698-704.
30. Tremblay GM, Wolbink AM, Cormier Y, Hack CE. Granzyme activity in the inflamed lung is not controlled by endogenous serine proteinase inhibitors. *J Immunol* 2000;165:3966-9.
31. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-15.
32. Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:199-203.
33. Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1286-93.
34. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998;12:1010-9.
35. Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, Hansell DM, Harris J, Colby TV, et al. Ahistologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:899-905.
36. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000;24:19-33.
37. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
38. Park CS, Chung SW, Ki SY, Lim GI, Uh ST, Kim YH, et al. Increased levels of interleukin-6 are associated with lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluids of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1162-8.
39. Selman M, King TE, Rubio A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134:136-51.
40. Suga M, Yonaga K, Okamoto T, Gushima Y, Miyakawa H, Akaike T, et al. Characteristic elevation of matrix metalloproteinase activity in idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1949-56.
41. Katoh S, Matsumoto N, Fukushima K, Mukae H, Kadota JI, Kohno S, et al. Elevated chemokine levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients with eosinophilic pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:730-6.
42. Tchou-Wong KM, Harkin TJ, Chi C, Bodkin M, Rom WN. GM-CSF gene expression is normal but protein release is absent in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1999-2002.
43. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, Tsuchiya T, Watanabe J, Yamada Y, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *J Exp Med* 1999;190: 875-880.
44. Dirksen U, Nishinakamura U, Groneck P, Hattenhorst U, Nogue L, Murray R, et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common β chain expression. *J Clin Invest* 1997;100:2211-7.
45. Kitamura T, Uchida K, Tanaka M, Tsuchiya T, Watanabe J, Yamada Y, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:658-62.
46. Reynolds HY. Use of bronchoalveolar lavage in humans-past necessity and future imperative. *Lung* 2000;178:271-93.