

BRONHOALVEOLARNA LAVAŽA

BRONCHOALVEOLAR LAVAGE

JASNA TEKAVEC-TRKANJEC, TATJANA PEROŠ-GOLUBIČIĆ,
SILVANA SMOJVER-JEŽEK, MARIJA ALILOVIĆ*

Deskriptori: Bronhoalveolarna lavaža; Bronhoalveolarni lavat – citologija, mikrobiologija; Plućne bolesti – dijagnostika

Sažetak. Bronhoalveolarna lavaža (BAL) bronhoskopska je tehnika koja omogućava analizu perifernih dijelova plućnog parenhima. Istraživanja staničnih i nestaničnih komponenata lavata tijekom posljednjih dvadeset godina dala su važna saznanja o patogenezi pojedinih bolesti i omogućila široku primjenu ove tehnike u dijagnostici infekcija i intersticijskih plućnih bolesti. Bronhoalveolarna lavaža, kao relativno sigurna i niskoinvazivna tehnika, danas ima važnu primjenu u dijagnostici plućnih infiltrata u imunokompromitiranih bolesnika. U pojedinih bolesnika s alveolarnom proteinozom BAL se rabi i kao terapijska metoda. U ovom radu opisan je postupak izvođenja bronhoalveolarne lavaže, način obrade lavata, interpretacija nalaza i dijagnostičko značenje u bolestima plućnog parenhima.

Descriptors: Bronchoalveolar lavage; Bronchoalveolar lavage fluid – cytology, microbiology; Lung diseases – diagnosis

Summary. Bronchoalveolar lavage (BAL) is a bronchoscopic technique that reveals specific insight in the distal parts of lung parenchyma. During the past twenty years, research of cellular and extracellular bronchoalveolar profiles gave important information on pathogenesis of some pulmonary disorders, promoting this technique as a diagnostic tool in pulmonary infections and interstitial lung diseases. Bronchoalveolar lavage is a safe, well-tolerated and suitable diagnostic procedure in immunocompromised patients. The patients with alveolar proteinosis gain therapeutic benefit of bronchoalveolar lavage. In this article we described technical notes, sampling, storage, cellular and noncellular analyses of bronchoalveolar lavage, including interpretation of results and significance in pulmonary diseases.

Liječ Vjesn 2003;125:145–150

Bronhoalveolarno ispiranje ili lavaža postupak je koji omogućava dobivanje staničnih i nestaničnih komponenata iz perifernog, bronhoalveolarnog dijela respiratornog sustava. Postupak označava ispiranje određenog segmenta plućnog parenhima izotoničnom otopinom natrijeva klorida, a rabi se u dijagnostici niza plućnih bolesti.

Bronhoalveolarno ispiranje je prvi put učinjeno u bolnici Yale još 1922. godine kao terapijski postupak smanjenja obilne alveolarne sekrecije nakon trovanja fozgenom.¹ Sljedećih godina ispiranje se sporadično primjenjivalo kao terapijski postupak u bolesnika s cističnom fibrozom, alveolarnom mikrolitijazom, alveolarnom proteinozom i lipoidnom pneumonijom.²

Otkriće i primjena fiberoptičkoga fleksibilnog bronhoskopa 1968. godine promovirali su bronhoskopiju kao nisko invazivnu metodu i omogućili veću primjenu bronhoalveolarnog ispiranja, prvo u istraživačke, a kasnije i u dijagnostičke svrhe. Bronhoalveolarno ispiranje relativno je siguran i jednostavan postupak, sa širokom dijagnostičkom primjenom, pa stoga 80-ih godina prošlog stoljeća postaje jedna od najpopularnijih bronhoskopskih metoda u nizu bolesti plućnog parenhima. Engleski naziv ove metode je *bronchoalveolar lavage*, iz čega je izvedena uobičajena kratica BAL, a koju ćemo i mi u daljnjem tekstu rabiti. U Klinici za plućne bolesti Jordanovac BAL se rutinski primjenjuje od 1987. godine.

Dijagnostička lavaža danas ima najčešću primjenu u različitim bolestima plućnog parenhima. Često se izvodi u istom aktu s transbronhalnom biopsijom pluća kao komplementarna metoda. Prednost pred biopsijskim endoskopskim tehnikama jest da je lavat reprezentativan uzorak dobiven s veće površine plućnog parenhima, pa time daje uvid u stanje svih respiratornih jedinica distalno od zaglavljivanja bronhoskopa. Važno je znati da i u slučajevima kada analiza lavata nije dijagnostička,

ona uz druge nalaze može potvrditi ili isključiti sumnju na određenu bolest.³ Zbog širokih mogućnosti obrade ispirka, BAL se danas često rabi u *istraživačke svrhe*, ne samo u bolestima plućnog parenhima nego i dišnih putova (bronhalna astma, KOPB).⁴ Relativno rijetko lavaža se rabi i u *terapijske svrhe* u bolesnika s alveolarnom proteinozom.

Tehnika bronhoalveolarne lavaže

Priprema bolesnika jednaka je onoj za fleksibilnu bronhoskopiju. Adekvatna lokalna anestezija glasnica, dušnika i bronha u kojem se planira ispiranje važna je za kvalitetu BAL-a jer kašalj povećava mogućnost ozljede bronhalne sluznice, a lavat ima povećanu primjesu bronhalne, na štetu alveolarne komponente.⁵

Bronhoskopija, a osobito BAL, dovode do prolaznog sniženja parcijalnog tlaka kisika u krvi (PaO₂) pa to treba uzeti u obzir u respiratorno insuficijentnih bolesnika i osigurati monitoring pulsnim oksimetrom i po potrebi oksigenaciju putem nosnog katetera. Posebnu pažnju valja obratiti premedikaciji astmatičara i bolesnika s hiperreaktivnom bronhalnom sluznicom, u kojih se tijekom lavaže može razviti bronhospazam. Takvim bolesnicima preventivno treba dati inhalacijske β₂-agoniste i kortikosteroide (koji se po potrebi mogu dati i parenteralnim putem).⁵

* **Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«** (mr. sc. Jasna Tekavec-Trkanjec, dr. med.; doc. dr. sc. Tatjana Peroš-Golubičić, dr. med.; mr. sc. Silvana Smojver-Ježek, dr. med.; Marija Alilović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. J. Tekavec-Trkanjec, Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Jordanovac 104, 10000 Zagreb

Primljeno 2. srpnja 2002., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

Upotreba atropina, radi smanjenja bronhalne sekrecije, još je dvojbena. Neki autori preporučuju takvu premedikaciju, dok drugi smatraju da je njezin učinak upitan.^{5,6}

Mjesto i način ispiranja

Ako se radi o difuznim promjenama u plućnom parenhimu, preporučljivo je ispirati područje srednjeg režnja ili lingule.⁷ Ako se BAL rabi u dijagnostici lokaliziranih, solitarnih plućnih promjena ili nodusa, ispire se segment ili supsegment u kojem se infiltrat nalazi. Položaj bolesnika tada treba prilagoditi anatomske zahtjevima, pa je za ispiranje gornjih režnjeva preporučljivo da bolesnik bude u ležećem bočnom položaju.

Rabi se tzv. tehnika zaglavljivanja (engl. wedge), što znači da se vrh bronhoskopa zaglavi u bronh segmenta u kojem planiramo ispiranje. Izbor generacije bronha ovisi o anatomske karakteristikama, ali i o širini bronhoskopa. Zaglavljivanje u manjim bronhima može uzrokovati kolaps dišnog puta pri aspiraciji, dok pri ispiranju bronha većeg kalibra povećava mogućnost dobivanja neadekvatnog uzorka s većom količinom bronhalnog epitela.

Volumen tekućine, aspiracija i pohrana lavata

Najveće tehničke varijacije u provođenju bronhoalveolarne lavaže odnose se na volumen instilirane fiziološke otopine. U tom pitanju nije postignut konsenzus. Američki autori pretežno rabe ukupno 100 ml tekućine koju instiliraju u 5 navrata po 20 ml.² Europsko respiratorno društvo preporučuje 200 ml (4×50 ml),⁷ a za biokemijsku analizu nestanične komponente lavata 240 ml tekućine (4×60 ml).⁸ Čini se da ovakve metodološke varijacije ipak nisu problem u usporedbi rezultata, jer su dosadašnja istraživanja pokazala da je stanična komponenta lavata, bar u zdravih dobrovoljaca, podjednaka nakon 100 i 250 ml instilirane tekućine.⁹ U respiratorno insuficijentnih i/ili imunokompromitiranih bolesnika, u kojih se BAL najčešće izvodi radi mikrobiološke analize, volumen instilirane tekućine ne bi trebao biti veći od 100 ml (5×20).

Sadržaj se aspirira pod negativnim tlakom od 25 do 100 mmHg. Viši negativni tlak uzrokuje kolaps bronha, oštećenje i krvarenje bronhalne sluznice. Uobičajeni volumen aspiriranog sadržaja iznosi oko 50% (±10%) instilirane tekućine i potrebno ga je ubilježiti u nalazu.

Aspirirani sadržaj prikuplja se u zatvoreni sistem u plastičnu vrećicu ili silikoniziranu staklenu bocu. Preporuke za uporabu infuzijskih sistema s mrežicom, radi filtriranja bronhalne sluzi, još nisu usklađene. U nekim centrima izbjegavaju takav način filtriranja lavata zbog bojazni da se tako gube stanični, ali i neki nestanični elementi.¹⁰

Sve gore navedene preporuke odnose se na bronhoalveolarnu lavažu u odraslih bolesnika. Način izvođenja ove pretrage u djece je drugačiji a preporuke su detaljno navedene u dokumentu radne grupe za BAL Europskoga respiratornog društva.¹¹

Izgled lavata

Važno je obratiti pažnju na izgled i boju lavata. U nepušača lavat je bijel i lagano zamućen. U pušača je zamućen i sivkast. U bolesnika koji su bili eksponirani ugljenim česticama (dugotrajno) ili barutnim česticama (kratkotrajno) lavat je tamniji, a na dnu posude se ubrzo natalože antrakotične čestice. U akutnoj alveolarnoj hemoragiji svaka sljedeća aspirirana frakcija lavata je sve hemoragičnija. U kroničnoj alveolarnoj hemoragiji lavat je smeđe-narančast.

Gusti bijeli lavat, koji katkad otežava aspiraciju kroz radni kanal bronhoskopa, upućuje na mogućnost alveolarne proteinoze. U reakciji sa Schiffovim reagensom poprima crvenu boju. Takav lavat katkad se može naći i u limfoproliferativnim bolestima.¹²

Obrada lavata

Dobiveni lavat potrebno je što prije obraditi, jer inače stanična komponenta gubi vijabilnost i postaje neprikladna za analizu.

Odmah nakon završene pretrage odvaja se manja količina lavata za mikrobiološke pretrage. Ukupan broj stanica u lavatu određuje se hemocitometrom ili brojenjem stanica u Bürker-Tierckovoj komori.⁷ Nakon filtriranja i uklanjanja sluzi, tekućina se centrifugira 10 minuta u običnoj centrifugi na 1500 okretaja. Time se odvaja stanični talog za citološku i imunocitokemijsku analizu od supernatanta koji je pogodan za biokemijsku i imunološku analizu.^{8,13}

Citološki preparati rutinski se boje po May-Grünwald-Giemsoj metodi. Stanice se analiziraju kvalitativno i kvantitativno, a broj pojedinih stanica izražava se u postotku. Ako postoji više od 5% stanica bronhalnog epitela, uzorak nije prikladan za dijagnostiku intersticijskih plućnih bolesti.⁷

Stanični sastav BAL-a razlikuje se u zdravih pušača i nepušača.³ Na tablici 1. prikazane su normalne vrijednosti stanične

Tablica 1. Normalne vrijednosti staničnih komponenta u lavatu
Table 1. Normal values of cellular bronchoalveolar fluid profile

	Nepušači Nonsmokers	Pušači Smokers
Alveolarni makrofazi Alveolar macrophages	85–95%	90–95%
Limfociti/Lymphocytes	7,5–12,5%	3,5–7,5%
Neutrofili/Neutrophils	<2%	<2,5%
Eozinofili/Eosinophils	<1%	<1%
Plazma-stanice/Plasma cells	0	0
Mastociti/Mast cells	<1%	<1%
Omjer CD4/CD8 CD4/CD8 ratio	2,2–2,8	0,7–1,8

sastava lavata koje se rabe u Klinici za plućne bolesti Jordanovac. Povišen postotak pojedinih stanica u lavatu upućuje na alveolitis.

Kvalitativna citodijagnostika uključuje detekciju malignih stanica, mikroorganizama i anorganskih sastojaka. Moguća je dodatna obrada, ovisno o staničnom sastavu i indikaciji koju postavljaju citolog i kliničar. Za detekciju *Pneumocystis carinii* potrebno je obojiti svježe razmaze brzim bojenjem po Papanicolaou i Kwik-Diffu. Naknadno je moguće obojiti razmaze na siderofage (berlinsko modriilo) i nestanični eksudat u alveolarnoj proteinozi (PAS).¹⁴

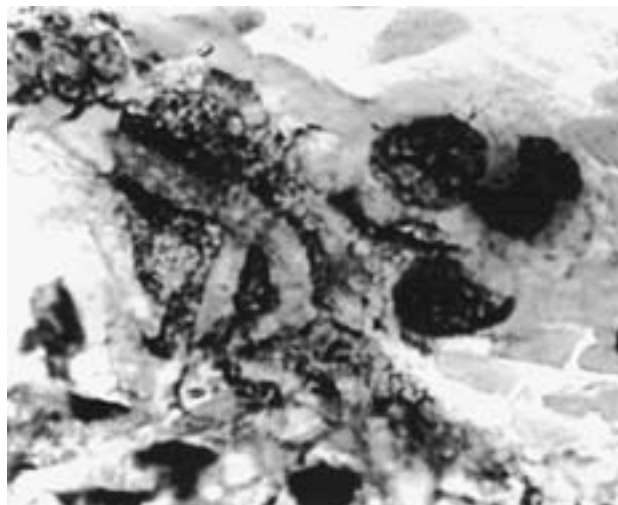
Subpopulacije stanica određuju se protočnim citometrom ili imunocitokemijskom obradom razmaza. Metoda protočne citometrije je brza i jednostavna, ali se izvodi samo na svježem lavatu, a potrebna je dodatna oprema laboratorija. Imunocitokemijska obrada razmaza je dugotrajnija i komplicirana (osobito u tehnici dvostrukog bojenja), ali je osjetljivija i izvrsno prikazuje morfologiju stanica. Izvodi se na nativnim razmazima koji mogu biti stari do tjedan dana. S obzirom na komplementarnost idealno je kombinirati obje metode.

Dijagnostička primjena bronhoalveolarne lavaže

BAL kao dokazna metoda

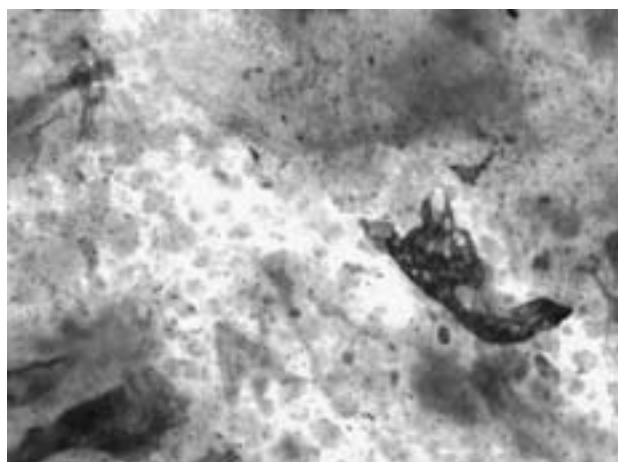
Infekcije

Bronhoalveolarna lavaža pokazala se izuzetno korisnom u dijagnostici plućnih infekcija, a zbog niske invazivnosti primjenjiva je u imunokompromitiranih bolesnika. Budući da se ispire cijeli plućni segment ili supsegment, osjetljivost je znatno



Slika 1. Gljivna hiža nalik na *aspergillus*, okružena upalnim stanicama i nekrotičnim detritusom. Kultivacijom BAL-a na Sabouraudovu agaru identificirana je gljiva *Pseudallescheria boydii*. BAL, MGG, povećanje 1000×

Figure 1. *Aspergillus*-like hypha surrounded by inflammatory cells and necrosis. In the BAL fluid culture on Sabouraud's agar grew colonies of *Pseudallescheria boydii*. BAL fluid, MGG, 1000×



Slika 2. *Pneumocystis carinii*. Nakupine i pojedinačne ciste s trofozoitima. Mikrolavat, Kwik-Diff, povećanje 1000×

Figure 2. *Pneumocystis carinii*. Accumulations and solitary cysts with basophilic amorphous trophozoites. Microlavage, Kwik-Diff, 1000×

viša u odnosu na dvostruko protektiranu četkicu koja se smatra »zlatnim« standardom u detekciji uzročnika infekcije. Ispitivanja su pokazala da je specifičnost pretrage u bolesnika s nozokomijalnim pneumonijama jednaka onoj s protektiranom četkicom.¹⁵

Mikrobiološkom kultivacijom BAL-a moguće je dijagnosticirati praktički sve bakterijske pneumonije.

BAL je korisna metoda u identifikaciji gljiva, međutim za ubikvitarnu kvasnicu i plijesni (npr. *Candida* spp. i *Aspergillus* spp.) ne može se sa sigurnošću razlučiti da li se radi o invazivnoj mikozi ili o kolonizaciji (slika 1). Za dokaz invazije u plućno tkivo potreban je histološki nalaz. Usprkos tomu, BAL je i u takvim slučajevima nezamjenjiva metoda za kultivaciju i identifikaciju gljive te u praćenju učinka terapije.¹⁶ Za razliku od plijesni i kvasnica, infekcija sa *Pneumocystis carinii* dokazuje se i u citološkim materijalima bojenjem po Papanicolaou,

Kwik-Diffu i/ili metenamin-silver metodi (slika 2). Jedan od dokaza histoplazmoze jest citološki nalaz sitnih spora unutar povećanih makrofaga.¹⁷

Neki virusni uzročnici mogu se dijagnosticirati citološkim pregledom. Specifične promjene na stanicama uzrokuju herpes simplex virus (povećanje stanica, multinukleacija s utiskivanjem jezgara, velika inkluzijska eozinofilna tjelešca), virus morbila (multinukleacija stanice i pojava inkluzija) i citomegalovirus (velike eozinofilne inkluzije u jezgri stanica).

Pojedine parazitarne bolesti također se mogu dijagnosticirati mikroskopskim pregledom nativnog preparata, kao što su kukice i skoleksi ehinokoka te ličinke nematoda.

Zloćudne bolesti

Bronhoalveolarnom lavažom moguće je dijagnosticirati primarne i sekundarne karcinome plućnog parenhima, pod uvjetom da stanice eksfoliraju. U tom slučaju manje je bitno da li se radi o difuznim (bronhoalveolarni karcinom, limfangitis carcinomatosus) ili solitarnim perifernim plućnim infiltratima (metastaza, adenokarcinom).³ U dijagnostici plućnih manifestacija limfoproliferativnih bolesti BAL nije dokazana metoda.

Histiocitoza Langerhansovih stanica

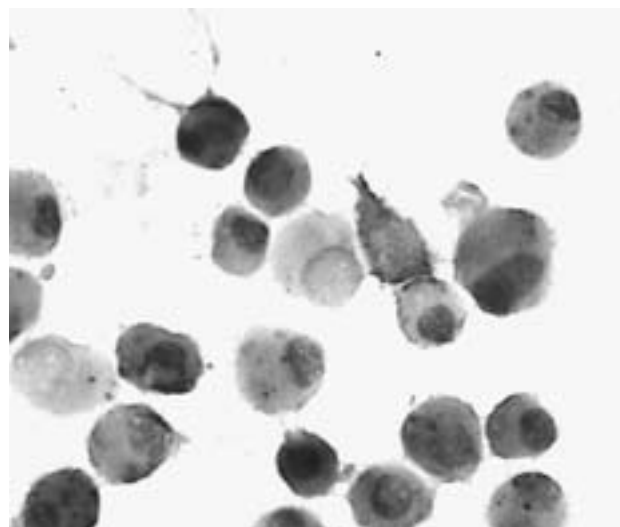
Imunocitokemijskom metodom moguće je u lavatu detektirati CD1a-pozitivne Langerhansove stanice (slika 3). Ove stanice mogu se naći u malom broju i u zdravih pušača. Više od 5% CD1a-pozitivnih stanica u adekvatnom lavatu dokaz je histiocitoze.³

Alveolarna proteinoza

Dijagnostički je nalaz nakupina lipoproteinskog materijala koji se po May-Grünwald-Giemsu boji bazofilno, a po PAS-u crvenkasto-ljubičasto.^{3,15}

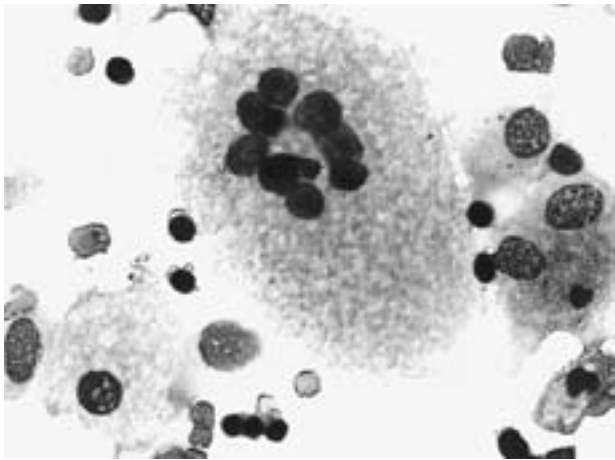
Gigantocelularni pneumonitis (pneumokonioza teških metala)

Pri visokoj ekspoziciji kobaltu i volframu u plućnom parenhimu nastaju bizarne orijaške multinuklearne stanice, koje ima-



Slika 3. CD1a-pozitivna stanica među makrofazima u histiocitozi Langerhansovih stanica. Karakteristični oblik Langerhansove stanice slabo je uočljiv u rutinskom bojenju po MGG-u (May-Grünwald-Giemsu). BAL, imunocitokemijsko bojenje, povećanje 400×

Figure 3. CD1a positive cell with in Langerhans' histiocytosis. Its characteristic shape is slightly visible in routine MGG staining. BAL, immunocytochemistry, magnification 400×



Slika 4. Izrazito veliki, fino vakuolizirani multinuklearni fag u lavatu bolesnice s gigantocelularnim pneumonitisom (GIP). BAL, MGG, povećanje 400×

Figure 4. Large, multinucleate macrophage with fine vacuoles in the BAL fluid of patient suffering from giant-cell pneumonitis (GIP). BAL, MGG, magnification 400×

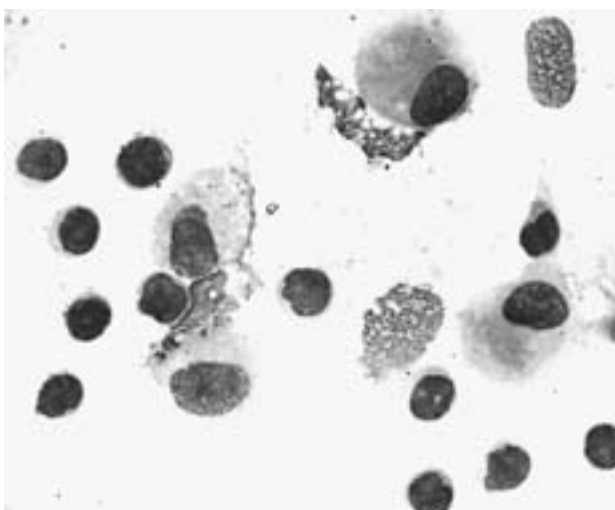
ju takozvani kanibalistički izgled »stanice u stanici« (slika 4). Elektronskom mikroskopijom u alveolarnim makrofazima mogu se naći čestice volframa i titanija, rjeđe kobalta. Orijaške stanice češće se nalaze u bioptičkom materijalu, a rjeđe u lavatu, međutim toliko su karakteristične za pneumokoniozu teških metala da dokazuju bolest čak i u slučajevima kada ekspozicija nije sa sigurnošću dokazana.¹⁸

BAL kao pomoćna dijagnostička metoda

U dijagnostici niza bolesti od velike je važnosti tip alveolitisa. Stanični sastav BAL-a nema dokaznu vrijednost, ali je važan pomoćni dijagnostički kriterij.

Limfocitni alveolitisi

O limfocitnom alveolitisu govorimo kada u staničnoj komponenti lavata nalazimo više od 15% limfocita (slika 5). Ovaj tip alveolitisa karakterističan je za hipersenzitivni pneumoni-



Slika 5. Limfocitni alveolitisi u hipersenzitivnom pneumonitisu (68% limfocita) BAL, MGG, povećanje 400×

Figure 5. Lymphocytic alveolitis in hypersensitive pneumonitis (lymphocyte count 68%). BAL, MGG, magnification 1000×

tis, sarkoidozu i limfocitnu intersticijsku pneumoniju (LIP), a može se naći i u limfoproliferativnim bolestima, nekim plućnim bolestima uzrokovanim lijekovima, u ranom stadiju postiradijacijskog pneumonitisa, Crohnovoj bolesti i Sjögrenovu sindromu.

Akutni i subakutni hipersenzitivni pneumonitis karakteriziran je izrazito burnim limfocitnim alveolitisom s udjelom limfocita višim od 50%. Limfocitni alveolitis nastaje već 72 sata nakon izlaganja antigenu. Prevladavaju supresorski T-limfociti, pa je omjer CD4/CD8 nizak (manji od 1). Ovakav stanični sastav lavata toliko je specifičan za hipersenzitivni pneumonitis da se danas, uz karakteristične anamnestičke podatke i kliničku sliku, smatra jednim od dokaznih kriterija.¹⁹

Sarkoidoza je također karakterizirana više ili manje burnim limfocitnim alveolitisom, ali s prevagom pomoćničkih T-limfocita, pa je omjer CD4/CD8 visok. Uz karakterističnu kliničku sliku, omjer CD4/CD8 viši od 3,5 ima visoku dijagnostičku specifičnost. U aktivnoj sarkoidozi katkad se u lavatu nalaze i elementi kronične granulomske reakcije kao što su nakupine epiteloidnih stanica i multinuklearne orijaške stanice Langhansova tipa.³

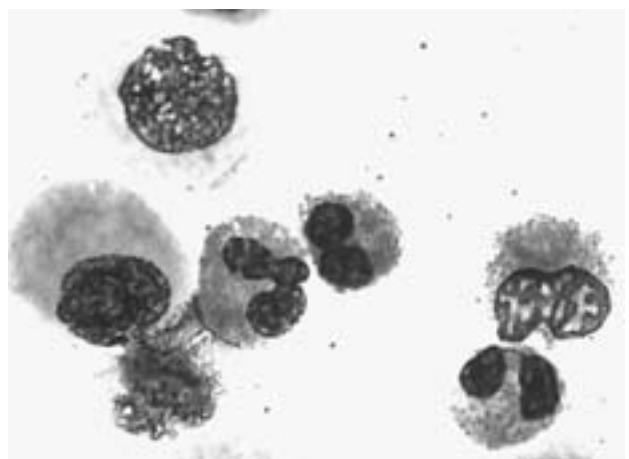
Podjednak stanični sastav BAL-a kao u sarkoidozi nalazi se u beriliozi – profesionalnoj bolesti uzrokovanoj ekspozicijom beriliju.

Neutrofilni alveolitisi

Udio neutrofila u lavatu veći od 5%, bez povišenja ostalih staničnih komponenta, naziva se neutrofilni alveolitis. Ovaj tip alveolitisa nalazimo u bakterijskim upalama, idiopatskoj plućnoj fibrozi, reumatskom pluću, sklerodermiji, akutnoj intersticijskoj pneumoniji i svim stanjima koja dovode do difuznog alveolarnog oštećenja (kasni oblik postiradijacijskog pneumonitisa, plućne manifestacije nekih lijekova, toksični pneumonitis uzrokovan kemijskim sredstvima).^{3,20} Neutrofilni alveolitis nespecifičan je nalaz i mora biti interpretiran u sklopu ostalih nalaza i kliničke slike.

Eozinofilni alveolitisi

Eozinofilni alveolitis nalazimo u parazitarnim bolestima, alergijskim bronhopulmonalnim gljivnim bolestima, kroničnoj eozinofilnoj pneumoniji, Churg-Strausovom sindromu (slika 6), plućnim manifestacijama ulceroznog kolitisa i nekih kolagenovaskularnih bolesti te eozinofilnim infiltratima uzrokovana-



Slika 6. Eozinofilni alveolitisi u lavatu bolesnice s Churg-Strausovim sindromom (73% eozinofila). BAL, MGG, povećanje 400×

Figure 6. Eosinophilic alveolitis in BAL fluid of the patient with Churg-Strauss syndrome (eosinophyl count 50%). BAL, MGG, magnification 1000×

nim lijekovima. Nalaz lavata je nespecifičan, iako sužava diferencijalnu dijagnozu. Pri interpretaciji nalaza valja imati na umu da će u lavatu bolesnika s alergijskom astmom eozinofili biti povišeni čak i u odsutnosti neke druge plućne bolesti. Katkad je blaži eozinofilni alveolitis popratni nalaz malignih plućnih bolesti. Stoga se smatra da je za dijagnozu eozinofilnih plućnih sindroma potrebno više od 25% eozinofila u lavatu.²¹

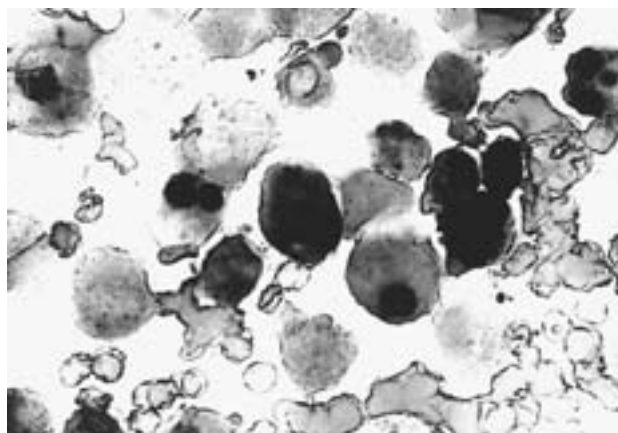
Miješani alveolitis

Povećanje udjela više staničnih populacija u lavatu naziva se miješani alveolitis. Ovaj tip alveolitisa nalazimo u idiopatskim intersticijskim pneumonijama kao što su bronholitis obliterans s organiziranom pneumonijom (BOOP), celularni oblik nespecifične intersticijske pneumonije (NSIP) i deskvamativna intersticijska pneumonija (DIP). Nalaz lavata koristan je u diferencijalnoj dijagnostici, ali nema dokazanu vrijednost jer se ovaj tip alveolitisa može naći i u nekim plućnim infekcijama (tuberkuloza), Wegenerovoj granulomatozi te sekundarnom BOOP-u uzrokovanom lijekovima i zračenjem.²⁰

Siderofazi – plućni hemoragijski sindromi

Pri svakom, pa i minimalnom alveolarnom krvarenju, ekstravazirani eritrociti se raspadaju u alveolama, a slobodni hemoglobin se transformira u hemosiderin – pigment žuto-smeđe boje. Hemosiderin fagocitiraju makrofazi koji poprimaju boju fagocitiranog pigmenta pa postaju siderofazi. U alveolama ih nalazimo 48–50 sati nakon početka krvarenja. Ovisno o plućnom i mukocilijarnom klirensu, moguće ih je naći u BAL-u još 2 do 4 tjedna nakon prestanka krvarenja.²² U preparatima bojenim berlinskim modrilom siderofazi se prikazuju kao stanice ispunjene tamnoplavim pigmentom. Za dijagnozu plućne hemoragije, uz postotak siderofaga veći od 90%, važan je i intenzitet hemosiderinskog sadržaja (slika 7).

Pri akutnom alveolarnom krvarenju u lavatu bit će manje siderofaga, a više eritrofaga i slobodnih eritrocita.¹²



Slika 7. Siderofazi u lavatu bolesnika s alveolarnom hemoragijom. BAL, berlinsko modriilo, povećanje 400×

Figure 7. Hemosiderin-laden macrophages in the BAL fluid of patient suffering from alveolar haemorrhage. BAL, Prussian blue, magnification 400×

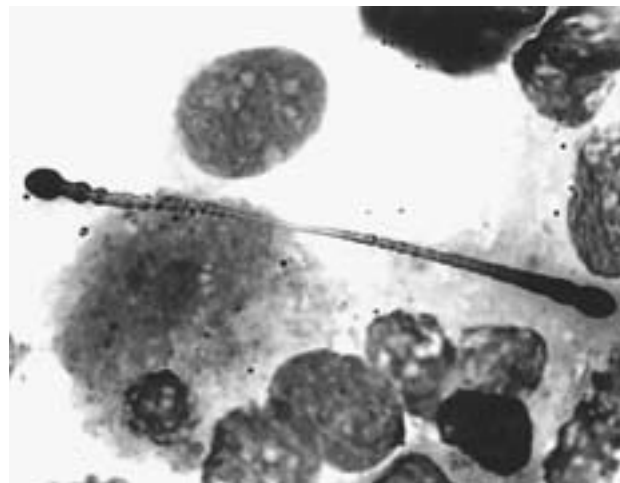
Alveolarna hemoragija može biti simptom niza bolesti (idiopatska hemosideroza, Good-Pastureov sindrom, kapilaritis u sistemskom eritemskom lupusu, Wegenerovoj granulomatozi, poremećaj koagulacije, abuzus kokaina, hemoragija uzrokovana lijekovima, invazivne gljivne infekcije, plućni infarkt, difuzne maligne plućne bolesti itd.). Stoga je BAL dokazna metoda za sindrom alveolarne hemoragije, ali ne i za bolest koja ga je uzrokovala.

Lipidofazi

Vakuolizirani, pjenušavi makrofazi ispunjeni sitnim kapljicama masti nazivaju se lipidofazi. Rutinskim bojenjem prikazuju se sitne sivo-smeđaste vakuole, koje su pod imerzijskim povećanjem bezbojne, ali se identificiraju bojenjem na lipide (oil redO).¹⁴ Ovakve stanice nalazimo u lipoidnoj pneumoniji, koja je posljedica aspiracije uljnih preparata. Međutim, slični pjenušavi makrofazi s lizosomskim inkluzijama fosfolipida nalaze se i u tzv. amiodaronskim plućima kao posljedica toksičnosti amiodarona.²³

Nestanične komponente BAL-a

U BAL-u se mogu naći prava azbestna tjelešca koja upućuju na ekspoziciju azbestu (slika 8). Pseudoazbestna tjelešca formiraju se oko kristala talka, stakla i ugljene prašine. Polarizacijskim faznim mikroskopom i rendgenskim mikroanalizama BAL-a moguće je detektirati kristale talka i silicijeva dioksida.^{14,17}



Slika 8. Azbestno tjelešce. BAL, MGG, povećanje 1000×

Figure 8. Ferruginous body (Asbestos body). BAL, MGG, magnification 1000×

BAL kao istraživačka metoda

Nestanični dio lavata sadržava albumin, imunoglobuline, citokine, prostaglandine, lipide surfaktanta i fosfolipide, faktore komplementa i enzime. Valja pretpostaviti da se količina i omjer ovih komponenta mijenjaju u pojedinim bolestima i fiziološkim stanjima. Nedostatak tzv. zlatnog standarda referentnih vrijednosti nestaničnih sastojaka i nemogućnost usporedbe razlozi su što većina analiza nestaničnog dijela lavata još nema široku rutinsku primjenu. Stoga analize supernatanta lavata za sada uglavnom ostaju u domeni eksperimentalne medicine.

Za sada se u kliničkoj praksi sporadično analiziraju paraproteini pri sumnji na plućnu lokalizaciju plazmocitoma i pojedinih limfoma. Također je primijećeno da su u bolesnika s hipersenzitivnim pneumonitisom povišene vrijednosti imunoglobulina u odnosu na plazmu, što bi eventualno u budućnosti moglo imati praktično značenje u svakodnevnoj dijagnostici.³

Niz istraživanja bavi se nestaničnim komponentama lavata u prognozi ishoda sarkoidoze. Rezultati su katkad proturječni, a za sada ima naznaka da bi povišene vrijednosti albumina u lavatu mogle upućivati na lošiji ishod bolesti.¹⁵

Za procjenu difuznog alveolarnog oštećenja u akutnoj intersticijskoj pneumoniji (AIP) i respiratornom distres sindromu

(ARDS) ispituju se u BAL-u alkalna fosfataza (AF) i izoenzimi laktat dehidrogenaze (LDH). S pomoću tih enzima određuje se jesu li u inflamatorni proces uključeni alveolarni makrofazi, pneumociti tipa II ili polimorfonuklearni leukociti, što je važno za prognozu bolesti.²⁴

Bronhoalveolarna lavaža kao terapijska metoda

Terapijska bronhoalveolarna lavaža danas se izvodi u bolesnika s alveolarnom proteinozom. Kako je bolest vrlo rijetka, a lavaža nije nužna baš kod svakog bolesnika, tako se i ovaj zahvat izvodi relativno rijetko.

Terapijska lavaža izvodi se s vrlo velikim količinama izotonične tekućine (ukupno od 10 do čak 40 L, u frakcijama od 1 do 1,5 L). Postupak se izvodi u općoj anesteziji, visoko je invazivan i zahtijeva pažljiv monitoring bolesnika i uvježbani tim. Bolesnik se postavlja u bočni položaj na onu stranu gdje se lavaža želi izvesti. U jednom aktu ispire se samo jedno plućno krilo, a drugo se može isprati u razmaku od najmanje 7 dana. Rabi se dvokanalni Carlsenov tubus, putem kojega se jedno plućno krilo ispire tekućinom, a drugo ventilira. Postupak je prilično učinkovit, a prvi znakovi kliničkog poboljšanja i oporavka bolesnika primjećuju se nakon 24 sata.²⁵

Komplikacije bronhoalveolarne lavaže

BAL je relativno sigurna i niskoinvazivna tehnika, koja rijetko uzrokuje ozbiljne komplikacije. Ukupna učestalost nuspojava manja je od 3%.^{3,7}

Tijekom pretrage neki bolesnici imaju osjećaj neugode koji kasnije opisuju poput utapljanja. U manjeg broja bolesnika može se javiti pojačana salivacija. Ova je pojava češća kod opetovanih lavaža. Najčešća komplikacija je prolazno povišenje tjelesne temperature u prva 24 sata nakon pretrage, koje se javlja u 10–30% bolesnika. Bronhospazam se javlja u astmatičara i bolesnika s povišenom bronhoreaktivnošću. U manjeg broja bolesnika, u prva 24 sata nakon pretrage, mogu se čuti hropci u području gdje je vršena lavaža, a na rendgenskoj snimci pluća u tom području može se vidjeti nježan alveolarni infiltrat. Poremećaj srčanog ritma i edem pluća javlja se u manje od 2% bolesnika (najčešće u bolesnika s predisponirajućom bolesti). Smrtni slučajevi izuzetno su rijetki; u literaturi je opisan samo jedan slučaj edema pluća s fatalnim ishodom u bolesnika s metastatskim vazoaktivnim intestinalnim tumorom. Pretpostavlja se da je uzrok edemu pluća bilo naglo otpuštanje tumorskih vazoaktivnih peptida.²⁶

S obzirom na moguće komplikacije, ne preporučuje se BAL provoditi u kardijalno dekompenziranih bolesnika. Respiratorna insuficijencija je relativna kontraindikacija i u takvih bolesnika potrebno je detaljno procijeniti korist i rizik od mogućih komplikacija.

Zaključak

Bronhoalveolarna lavaža je relativno niskoinvazivna endoskopska tehnika, koja danas ima važno mjesto u dijagnostici plućnih bolesti. Metoda je jednostavna i ne zahtijeva veća ulaganja, pa se može izvoditi u svakom bolje opremljenom bronhološkom kabinetu ili intenzivnoj njezi. BAL se pokazao izuzetno korisnim u dijagnostici plućnih infekcija, posebno u imunokompromitiranih bolesnika. Istraživanja bronhoalveolarnog lavata čovjeka, ali i animalnog modela, omogućila su nam u zadnjih dvadesetak godina nova saznanja o fiziologiji i patofiziologiji plućnog parenhima.

Posljednjih desetak godina u pulmologiji sve češće se rabe komplementarne metode: analiza induciranog iskašljaja i kondenzata izdahnutog zraka. One su za bolesnika jednostavnije i

manje neugodne od lavaže, ali su prikladnije za procjenu učinka liječenja nego za samu dijagnostiku. Ako to mogućnosti dopuštaju, u dijagnostici i praćenju bolesti idealno bi bilo kombinirati sve tri metode.

LITERATURA

1. Gee JB, Fick RB. Bronchoalveolar lavage. *Thorax* 1980;35:1–8.
2. Reynolds HY. Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:250–63.
3. Drent M, Jacobs JA, Wagenaar SS. Bronchoalveolar lavage. U: Olivieri D, du Bois RM ur. *Interstitial lung diseases*. Sheffield: ERS Journals Ltd; 2000, str. 63–78. (Rossi A, ur. *Eur Respir Mon*; vol 14).
4. Walters EH, Gardiner PV. Bronchoalveolar lavage as a research tool. *Thorax* 1991;46:613–8.
5. Dierkesmann R, Dobberrin I. Different techniques of bronchoscopy. U: Strausz J. ur. *Pulmonary endoscopy and biopsy techniques*. Sheffield: ERS Journals Ltd; 1998, str. 1–21. (Rossi A, ur. *Eur Respir Mon*; vol 3).
6. Pirozynski M, Silwinski P, Polubiez M, Zielinski J, Radwan L. Atropin influences bronchoalveolar lavage induced arterial oxygen desaturation. *Eur Respir J* 1998;1(suppl2):312.
7. Klech H, Hutter C, Costabel U, ur. Clinical guidelines and indications for measurement of acellular components and standardization of BAL. *Eur Respir J* 1999;14:245–8.
8. Haslam PL, Baughman RP. Report of ERS Task Force: guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL. *Eur Respir J* 1999;14:245–8.
9. Lam S, Leriche JC, Kijek K. Effect of bronchial lavage volume on cellular and protein recovery. *Chest* 1985;88:856–9.
10. Lam S, Leriche JC, Kijek K. Effect of filtration and concentration on the composition of bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 1985;87:740–2.
11. ERS Task Force on the bronchoalveolar lavage in children: de Blic J, Midulla F, Barbato A, i sur. Bronchoalveolar lavage in children. *Eur Respir J* 2000;15:217–31.
12. Tekavec-Trkanjec J. Mjesto bronhoskopije u dijagnostici tuberkuloze, pneumonije i pneumonitisa. U: Peroš-Golubičić T, Pavlović M, ur. *Tuberkuloza, pneumonija, pneumonitis – upalne bolesti plućnog parenhima*. Zagreb, Medicinska naklada 2002, str. 16–20. (Nemet D, ur. *Biblioteka stalnog medicinskog usavršavanja*).
13. Peroš-Golubičić T, Ivičević A, Bekić A, i sur. Lung lavage neutrophils, neutrophil elastase and albumin in the prognosis of pulmonary sarcoidosis. *Coll Antropol* 2001;25(1):349–55.
14. Smojver-Ježek S. Citološke pretrage upalnih bolesti plućnog parenhima. U: Peroš-Golubičić T, Pavlović M, ur. *Tuberkuloza, pneumonija, pneumonitis – upalne bolesti plućnog parenhima*. Zagreb, Medicinska naklada 2002, str. 35–41. (Nemet D, ur. *Biblioteka stalnog medicinskog usavršavanja*).
15. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ i sur. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993;103:547–53.
16. Tekavec J, Mlinarić-Missoni E, Babić-Vazić V. Pulmonary tuberculosis associated with invasive pseudallescheriasis. *Chest* 1997;111:508–11.
17. Johnston WW, Elson CE. Respiratory tract. U: Bibbo M. *Comprehensive cytopathology*. 2. izdanje Philadelphia: W. B. Saunders Co; 1997, str. 325–401.
18. Abraham JL. Lung pathology in 22 cases of giant cell interstitial pneumonia (GIP) suggests GIP is pathognomonic of cobalt (hard metal) disease. *Chest* 1987;91:312A.
19. Trentin L, Facco M, Semenzato G. Hypersensitivity pneumonitis. U: Mapp CE, ur. *Occupational lung disorders*. Sheffield: ERS Journals Ltd; 1999, str. 301–19. (Rossi A, ur. *Eur Respir Mon*; vol 4).
20. Peroš-Golubičić T. Algoritam razlikovanja difuznih parenhimskih bolesti pluća. U: Peroš-Golubičić T, Pavlović M, ur. *Tuberkuloza, pneumonija, pneumonitis – upalne bolesti plućnog parenhima*. Zagreb, Medicinska naklada 2002, str. 87–94. (Nemet D, ur. *Biblioteka stalnog medicinskog usavršavanja*).
21. Costabel U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2001;7:255–61.
22. Sherman JM, Winnie G, Thomassen MJ, Abdul-Karim FW, Boat TF. Time course of hemosiderin production and clearance by human pulmonary macrophages. *Chest* 1984;86(3):409–11.
23. Foucher P i sur. The drug induced lung disease. Pneumotox on line, www.pneumotox.com.
24. Cobben NAM, Drent M, Jacobs JA i sur. Relationship between enzymatic markers of pulmonary cell damage and cellular profile: a study in bronchoalveolar lavage fluid. *Exp Lung Res* 1999;25:99–111.
25. Costabel U, Guzman J. Alveolar proteinosis. U: Olivieri D, du Bois RM ur. *Interstitial lung diseases*. Sheffield: ERS Journals Ltd; 2000, str. 194–205. (Rossi A, ur. *Eur Respir Mon*; vol 14).
26. de Fijter JW, van der Hoeven JG, Eggelmeijer F, Meinders AE. Sepsis syndrome and death after bronchoalveolar lavage. *Chest* 1993;104:1296–7.