

Sklerodermada Akciğer Tutulumunun Ayırıcı Tanısında Bronkoalveolar Lavajın Yeri

Esra Kunt Uzaslan*, Nihat Özyardımcı*, Eser Gürdal Yüksel*, Mehmet Karadağ*
R.Oktay Gözü*, Ercüment Ege*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

ÖZET

Sklerodermada (Sk) akciğer tutulumu; sık görülen ve hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkileyen bir komplikasyondur. Fizyolojik değişiklikler akciğerde alveolitin geliştiği sklerodermalı olgularda, inflamasyon bulguları olmayan olgulara göre daha ağır seyrederler. İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF), sarkoidoz (Sr) gibi birçok fibrotik akciğer hastalığında alt solunum yollarında inflamasyon mevcuttur. Bronkoalveolar lavaj (BAL) akciğerde süregiden inflamasyonun ve immunolojik olayların incelenmesinde kullanılan bir yöntemdir.

Amaç: Bu çalışmada bronkoalveolar lavajın sklerodermada akciğerde oluşan alveolitin diğer interstisyel akciğer hastalıkları; IPF ve sarkoidozdan ayırıcı tanısındaki yerini araştırmayı amaçladık.

Metod: Araştırma popülasyonu 18 sklerodermalı, 10 IPF'li, 13 sarkoidozlu ve 11 sağlıklı kontrol olgusundan oluşmaktaydı. Olgularda BAL işlemini takiben, BAL sıvısı hücre sayısı hemositometrede sayıldı ve May Grünwald Giemsa (MGG) ile boyalı yayma preparatlarda en az 600 hücre sayılarak BAL hücre dağılımının sitolojik incelemesi yapıldı.

Bulgular: 1) Total hücre sayıları Sr'lu olgularda kontrol grubundan ve IPF'li olgulardan anlamlı derecede yüksek olmakla birlikte, sklerodermalı olgularla arasında anlamlı fark saptanmadı. 2) BAL'da makrofajların oranı Sk, Sr ve IPF olguları arasında anlamlı bir farklılık göstermezken, IPF ve Sr'lu olgularda kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü. 3) Lenfositlerin oranı sarkoidozlu olgularda IPF'li olgular ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek iken, sklerodermalı olgulardan farklılık göstermedi. 4) Nötrofillerin oranı Sr'lu olgularda IPF ve Sk'lı olgulardan anlamlı derecede düşüktü. 5) Dört grup arasında eozinofillerin yüzdesinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: BAL hücre dağılımının sitolojik incelemesinin sklerodermalı olgularda gelişen alveolitin, IPF ve sarkoidozdan ayırıcı tanısında yeterli olmadığı kanısına varıldı.

Akciğer Arşivi: 2002; 4: 192-197.

Anahtar Kelimeler: Skleroderma, BAL, Akciğer Tutulumu.

SUMMARY

The Value of Bronchoalveolar Lavage (BAL) in Differential Diagnosis of Scleroderma

In Scleroderma (SCL), involvement of the lung is a common complication that adversely affects the prognosis. Scleroderma lung with alveolitis causes more severe physiologic impairment than those without evidence of inflammation. The lower respiratory tract inflammation may be present in many fibrotic lung diseases such as Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Sarcoidosis (SR). BAL is a useful tool in investigating the inflammatory and immunologic processes taking place in lung.

Aim: In this study, we aimed to investigate the value of BAL in differentiating the alveolitis of scleroderma from the two other interstitial lung diseases IPF and SR.

Methods: The study population was consisted of 18 patients with SCL, 10 patients with IPF, 13 patients with SR and 11 healthy control subjects (C.S). BAL fluid cells were counted in haemocytometer and differential cytology was made from smears stained with May-Grünwald-Giemsa (at least 600 cells were counted).

Results: 1) Although total cell count was significantly higher in SR than IPF and controls, we could not find any significant difference between the BAL fluid cell counts of SCL and SR. 2) The percentages of macrophages were not significantly different between SCL, SR, IPF but they were lower in patients with SR and IPF than controls. 3) The percentages of lymphocytes were significantly higher in patients with SR comparing to IPF and controls but were not significantly different than patients with SCL. 4) The percentages of neutrophiles were significantly lower in patients with SR comparing to IPF and SCL. 5) There is not any significant difference in the percentages of eosinophiles between four groups.

Conclusion: The differential cytology of BAL was not diagnostic in differentiating alveolitis of SCL than of SR and IPF.

Archives of Pulmonary: 2002; 4: 192-197.

Keywords: Scleroderma, BAL, Lung Involvement.

Yazışma Adresi: Dr. Esra Kunt Uzaslan
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve
Tüberküloz ABD, Görükle-16059 Bursa

Giriş ve Amaç

Bronkoalveolar lavaj (BAL) alveollerde ve distal hava yollarında bulunan inflamatuvar olayların araştırılmasını sağlayan oldukça emniyetli ve güvenilir bir tanı yöntemidir (1,2). BAL ile elde edilen hücrelerin; alveolar makrofaj, lenfosit, nötrofil, eozinofil, mast hücresi, bazofil, plazma hücrelerinin differansiyal sitolojik incelenmesi, fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve BAL supernatantının içerdiği çözünebilir (solubl) komponentlerin incelenmesi ile sarkoidoz (Sr), idiopatik pulmoner fibrozis (IPF), ekstresek allerjik alveolit ve diğer birçok interstisyel ve infeksiyöz akciğer hastalıklarının belli hücre profillerine sahip olduğu görülmüş ve BAL'da yapılan çalışmalar hastalıkların immunopatolojik mekanizmalarının açıklanmasını sağlamıştır (3-6).

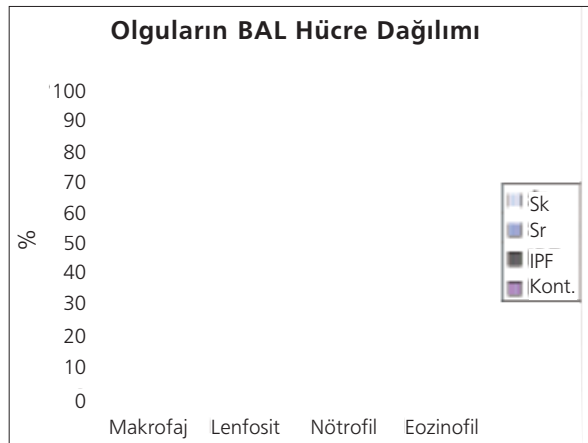
Kollajen vasküler hastalıklarda akciğerde oluşan inflamatuvar olaylar diffüz interstisyel akciğer fibrozisinin gelişmesine neden olabilir. Kollajen vasküler hastalığı olan bir çok olguda klinik ve radyolojik bulgular ortaya çıkmadan önce subklinik alveolitin varlığı BAL ile saptanmıştır (7). Bu araştırmamızda akciğerde interstisyel fibroze neden olan kollajen vasküler hastalıklardan biri olan sklerodermanın (Sk) akciğer tutulumunun tanısında bronkoalveolar lavajın sitolojik değerlendirmesinin katkısını, sarkoidoz, idiopatik pulmoner fibrozis ve skleroderma tanısı almış olgularda ve sağlıklı kontrol olgularında BAL yaparak araştırmayı amaçladık.

Metod

Çalışmaya histopatolojik olarak hastalıklarına tanı konmuş olan 13 sarkoidozlu, 10 IPF'li, 18 sklerodermalı ve 11 sigara içmeyen sağlıklı kontrol olgusu alındı. Olguların ortalama yaşları; sarkoidozlu olgularda 42.4 ± 3.0 yıl, idiopatik pulmoner fibrozisli olgularda 53.9 ± 3.3 yıl, sklerodermalı olgularda 40.5 ± 2.0 yıl ve sağlıklı kontrollerde 51.0 ± 4.1 yılıdır.

Olgularda 12 saat önce başlayan premedikasyonu ve %2'lik lidokain ile yapılan lokal anesteziyi takiben transoral veya transnazal yol kullanılarak fiberoptik bronkoskopi (FOB) ve BAL uygulandı. BAL işlemi sağ akciğer orta lob, sol akciğer lingula veya radyolojik olarak hastalığa katıldığı düşünülen lobun bronşunun segmentlerinde FOB kama (wedge) pozisyonunda yerleştirilerek gerçekleştirildi.

Segment veya subsegment içine yerleştirilen bronkoskop içinden geçirilen kataterden steril serum fizyolojik 20 ml'lik 5 porsiyon halinde (toplam 100 ml) enjektörle verilerek manuel olarak aspire edildi. Geri dönen (aspire edilen) BAL sıvısı gazlı bezden süzülerek mukusdan ayrılması sağlandıktan sonra santrifüj edildi. Santrifüj sonrası BAL supernatantı ileriki çalışmalar için derin dondurucuda saklanırken, hücre çöktürme dengelenmiş tuzlu su solüsyonu ile yıkandı ve sıvıdaki hücrelerin total sayısı hemositometrede (Nauber kamerada) sayıldı, Tripa-nin ile işleme sokularak vitaliteleri saptandı. BAL sıvısı ikinci kez santrifüj edildikten sonra, hücre sedimentinden yayma preparatı hazırlanarak May Grünwald Giemsa (MGG) ile boyandı. Her preparatta 600 hücre sayılarak olguların BAL sıvılarının differansiyal sitolojik değerlendirilmesi yapıldı. Verilerin istatistiksel analizi için Kruskal-Wallis non parametrik varyant analiz yöntemi kullanıldı.



Şekil 1: Olguların BAL hücre dağılımı

Bulgular

Olguların bronkoalveolar lavajlarının differansiyel sitolojik değerlendirilmesi sonucu elde edilen veriler Tablo 1 ve Şekil 1'de gösterilmiştir. Hastalık gruplarında yer alan olgular ile sağlıklı kontrollerin yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. BAL sıvısında sayılan total hücre sayısı sarkoidozlu olgularda, IPF'li olgulardan ve kontrol olgularından anlamlı derecede yüksek olmakla birlikte ($p<0.05$), sklerodermalı olgulardan farklılık göstermedi. Differansiyel sitolojik değerlendirmede makrofajların oranı IPF'li ve sarkoidozlu olgularda, kontrol grubundaki olgulardan anlamlı derecede düşüktü ($p<0.01$). Ancak makrofajların oranı sklerodermalı olgularla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Differansiyel sitolojik incelemede değerlendirilen alveolar makrofajların oranı skleroderma grubunda, IPF ve sarkoidoz grubundan yüksek olarak saptanmakla birlikte bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lenfositlerin oranı sarkoidozlu olgularda kontrol grubundan ($p<0.001$) ve IPF'li olgulardan ($p<0.001$) anlamlı derecede yüksek bulunmakla birlikte, sarkoidozlu olgularla, sklerodermalı olgular arasında farklılık göstermedi. Nötrofillerin oranının sarkoidozlu olgularda IPF'li olgulardan ($p<0.01$) ve sklerodermalı olgulardan ($p<0.05$) anlamlı derecede düşük olduğu, eozinofiller için ise dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi.

Tartışma

Skleroderma (sistemik skleroz) deri, damarlar ve iç organlarda dejeneratif ve fibrotik değişikliklere

yol açan multisistemik bir hastalık olmakla birlikte, pulmoner parankim tutulumu hastalığın prognozunu etkileyen önemli bir komplikasyonudur (8-10). Sklerodermalı olguların %46-100'ünde hastalığın seyri sırasında pulmoner fibrozis ortaya çıktığı saptanmıştır (11,12). Pulmoner fibrozisin ilerlemesiyle ortaya çıkan solunum yetmezliği hastalığın en sık saptanan ölüm nedenlerindedir (12-16). Bu nedenle sklerodermalı olgularda akciğer tutulumunun erken saptanması ve buna yönelik tedavinin başlanması hastalığın morbidite ve mortalitesini etkileyecektir. Diğer kollajen vasküler hastalıklarda olduğu gibi sklerodermalı olgularda da BAL akciğerdeki immun ve inflamatuvar olayların incelenmesini sağlayan emniyetli ve güvenilir bir yöntemdir (17-20). Ancak kollajen vasküler hastalıklarda akciğerde süregiden inflamasyon diğer interstisyel akciğer hastalıklarına ve özellikle idiyopatik pulmoner fibrozise benzer bir seyir izlemektedir (18,21). Ayrıca klinik ve radyolojik olarak pulmoner tutulum düşünülmeyen subklinik seyirli olgularda da akciğerde alveoliti düşündürülen immunolojik değişiklikler saptanmıştır (22,23). Bu nedenle BAL'da kollajen vasküler hastalıkların ve sklerodermanın diğer interstisyel akciğer hastalıklarından ayırımını sağlayacak bir hücre profili saptanması erken tanıda önemli rol oynayacaktır. İnterstisyel akciğer hastalığı gelişen sklerodermalı olgularda BAL sıvısında nötrofillerin ve eozinofillerin oranının sıklıkla arttığı saptanmıştır (11,24-32).

Sklerodermalı olgularda önceki yıllarda yapılan bazı çalışmalarda BAL'da lenfositlerin artışı nadiren bildirilmekle birlikte, son yıllarda yapılan pek çok çalışmada BAL'da lenfositlerin çok yüksek oranlara kadar artabildiği bildirilmiştir. (7,11,24,29,31, 33-38).

Tablo 1: Olguların Bronkoalveolar Lavaj Bulguları

	Yaş (yıl)	Total Hücre Sayısı x 10 ⁶	Makrofaj %	Lenfosit %	Nötrofil %	Eozinofil %
Skleroderma n=18	41 ± 2	21 ± 2	64 ± 5	30 ± 5	7 ± 3	1 ± 0.5
Sarkoidoz n=13	42 ± 3	29 ± 4	43 ± 5	54 ± 5	2 ± 0	1 ± 0
IPF n=10	54 ± 4	13 ± 4	52 ± 9	28 ± 9	17 ± 6	2 ± 1
Kontrol n=11	51 ± 24	11 ± 4	89 ± 6	8 ± 2	3 ± 1	0 ± 0

BAL 'da artan granüositler; eozinofil ve nötrofiller hastalığın ilerlemiş fibrosize gittiğinin bulgusudur (12,29,32).Olgu serimizde sklerodermalı olguların BAL differansiyel sitolojik incelemelerinde lenfositlerin ve nötrofillerin oranı artmış olarak saptandı. Ancak bu artış sklerodermalı olguların BAL differansiyel sitolojik incelemelerine dayanarak IPF ve sarkoidozdan ayırımını mümkün kılmadı. İdiopatik pulmoner fibrozisde BAL'da hakim hücre tipi nötrofillerdir. Ancak, bu duruma diğer interstisyel akciğer hastalıklarında sistemik kollajen vasküler hastalıklarda ve sklerodermada da rastlanabilir (39-42). IPF'li bir grup olguda ise, serimizdeki olguların sonuçlarına benzer olarak nötrofillerle birlikte lenfositlerin de arttığı ve bu olguların kortikosteroid tedaviye daha iyi yanıt verdikleri bildirilmiştir (41,43-45). Araştırmamızdaki sklerodermalı olgular ile IPF'li olguların BAL lenfosit, nötrofil ve eozinofil oranlarında anlamlı farklılık saptanmadığı için iki hastalığın akciğerde oluşturduğu inflamasyonun BAL differansiyel sitolojik incelemesi ile ayırımı mümkün olamamıştır. Sarkoidozlu olguların BAL differansiyel sitolojik incelemelerinde lenfositlerin özellikle T lenfositlerin sayılarının artışı hastalığın her evresinde gözlenen bir bulgudur (46). Sarkoidozda artmış bulunan bu lenfositlerin subgruplarının analizi ve makrofajların fenotiplerinin belirlenmesi hastalığın lenfositik alveolite neden olan diğer interstisyel akciğer hastalıklarından ayırımına katkı sağlamaktadır (46-49). Çalışmamızda lenfositlerin oranını yüksek olarak saptadığımız, ancak bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadığımız iki hastalık sarkoidoz ve skleroderma arasında BAL lenfosit bulgularına göre ayırıcı tanı yapmamız mümkün olmadı. Araştırmamızda analiz edilmemekle birlikte lenfosit subgruplarının ayırımının, BAL'da yüksek lenfosit oranı görülen bu iki hastalığın ayırıcı tanısında katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ayırıcı tanıya katkı sağlayabilecek bir diğer ilginç durum ise sklerodermalı olgularda BAL'da lenfositler ile birlikte nötrofillerle anlamlı derecede artarken, sarkoidozda bu ar-

tışın gözlenmemesidir. Ancak BAL'da saptanan bu hücre profili sklerodermanın idiyopatik pulmoner fibrozisden ayırımında katkı sağlamamaktadır.Çalışmada incelenen kontrol grubu olgularımız, normal, sağlıklı, sigara içmeyen bireylerde saptanabilecek BAL hücre profilini (50) göstermişlerdir. Kontrol grubu olgular ile hastalık grupları arasında izlenen BAL bulguları farklılıkları akciğerde süregiden bir patolojiyi düşündürmekten öte ayırıcı tanıya katkı sağlayamamaktadır.

Araştırmamız sonucunda sklerodermalı olguların BAL sıvısının differansiyel sitolojik incelemesinin hastalığın akciğer tutulumunun diğer interstisyel akciğer hastalıklarından ayırıcı tanısında yeterli olamayacağı kanısına varıldı. Ancak BAL'da yapılabilecek diğer analizlerin, örneğin makrofajların fenotiplerinin, lenfositlerin subgruplarının belirlenmesinin hastalıkların ayırıcı tanısına katkı sağlayabileceği, bu nedenle araştırmaların bu yönde geliştirilerek devam etmesi gerektiği düşünüldü.

Kaynaklar

1. Klech H, Pohl W, Hutter C. Safety and side effects of bronchoalveolar lavage. *Eur Respir Rev* 1992; 2:48-53.
2. Kunt AE, Özyardımcı N, Gözü RO, Ege E, Gürdal Yüksel E, Karadağ M, Yarkin T. Bronkoalveolar lavaj yönteminin akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısındaki yeri. *Tüberküloz ve Toraks* 1995; 43: 165-71.
3. Haslam PL, Bauer W, Rose de V, et al. The clinical role of BAL in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 1992; 2: 58-63.
4. Moğulkoç N, Sayiner A, Bayındır Ü, Günel Ö. Bronkoalveolar lavaj sıvısı hücre popülasyonunun diffüz akciğer hastalıklarında tanı değeri. *Solum* 1989; 14: 161-7.
5. Semenzato G, Bjermer L, Costabel U, et al. Clinical role of bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis. 1992; 2:69-74.
6. Poulter LW, Rossi GA, Bjermer L, et al. The value of bronchoalveolar lavage in the diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Eur Respir Rev* 1990; 3: 943-4.
7. Wallaert B, Hoorelbeke A, Sibille Y, Rossi GA. The clinical value of bronchoalveolar lavage in collagen vascular disease. *Eur Respir Rev* 1992; 2: 75-82.
8. Hunninghake GW, Fauci AS: Pulmonary involvement in collagen vascular disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:471-503.

9. McCarthy DS, Baragar FD, Dhingra S, Sigurdson M, Sutherland JB, Rigby M, Martin L. The lungs in sytemic sclerosis (scleroderma): A review and new information. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17:271-83.
10. Medgser TA Jr, Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with sytemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med* 1971; 75:369-76.
11. Rossi GA, Bitterman PB, Rennard SI, Ferrans VJ, Crystal RG. Evidence for chronic inflammation as a component of interstitial lung disease associated with progressive sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:612-7.
12. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, Haslam PL, Vassilakis DA, Black CM, du Bois RM. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jun 15;165:1581-6.
13. Wells AU, Hansell DM, Haslam PL, Rubens MB, Cailles J, Black CM, du Bois RM. Bronchoalveolar lavage cellularity: lone cryptogenic fibrosing alveolitis compared with the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 May;157:1474-2.
14. King TE. Connective tissue disease. In: Schwarz MI, King TE (eds). *Interstitial lung disease*. St Louis: Mosby Year Book: 1993; pp:271-308.
15. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, Meurer M, Krombach F, König G, Fruhmman G. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Aug;154:400-6 .
16. Lee P, Langevitz P, Alderdice CA, et al. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *Q J Med* 1992; 298:139-48.
17. Klech H, Pohl W, Hutter C. Safety and side effects of bronchoalveolar lavage. *Eur Respir Rev* 1992; 2:48-53.
18. Wallaert B, Hoorelbeke A, Sibille Y, Rossi GA. The clinical value of bronchoalveolar lavage in collagen vascular disease. *Eur Respir Rev* 1992; 2: 75-82.
19. Kunt Uzaslan E, Özyardımcı N, Gürdal Yüksel E, Karadağ M, Gözü RO, Ege E. Sklerodermalı olgularda bronkoalveolar lavajın solunum fonksiyon testlerine etkisi. *Bursa Devlet Hast Bül* 1998; 14: 143-6.
20. Sayiner A, Koçanaoğulları H, Kalaycıoğlu S, et al. Pulmonary disease in asymptomatic rheumatoid arthritis patients with normal chest radiograms. *Eur Respir J* 1995; 8: 3325.
21. Haslam PL, Bauer W, Rose de V, et al. The clinical role of BAL in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 1992; 2: 58-63.
22. Kumanovics G, Zibotics H, Juhasz E, Komocsi A, Czirkaj L. Subclinical pulmonary involvement assessed by bronchoalveolar lavage in patients with early undifferentiated connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001 Sep-Oct;19:551-9.
23. Moodley YP, Lalloo UG. Exhaled nitric oxide is elevated in patients with progressive systemic sclerosis without interstitial lung disease. *Chest* 2001 May;119(5):1449-54 .
24. Köning G, Luderschmidt C, Hammer C, Adelman-Grill BC, Braun-Falco O, Fruhmman G. Lung involvement in scleroderma. *Chest* 1984; 85:318-24.
25. Silver RM, Metcalf JF, Stanley JH, Leroy EC. Interstitial lung disease in scleroderma-analysis by bronchoalveolar lavage. *Arthritis Rheum* 1984; 127:1254-62.
26. Harrison NK, Glanville AR, Strickland B, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and 99mTc-DTPA clearance. *Respir Med* 1989; 83:403-14.
27. Breit SN, Cairns D, Szentirmay A, et al. The presence of Sjögren's syndrome is a major determinant of the pattern of interstitial lung disease in scleroderma and other connective tissue. *J Rheumatol* 1989; 16:1043-9.
28. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 1990 May;88:470-6.
29. Wells AV, Hansel DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150:462-8.
30. Cailles JB, O'Connor C, Pantelidis P, Southcott AM, Fitzgerald MX, Black CM, du Bois RM. Neutrophil activation in fibrosing alveolitis: a comparison of lone cryptogenic fibrosing alveolitis and systemic sclerosis. *Eur Respir J* 1996 May;9:992-9.
31. Paredi P, Kharitonov SA, Loukides S, Pantelidis P, du Bois RM, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide is increased in active fibrosing alveolitis. *Chest* 1999 May;115: 1352-6.
32. Witt C, Borges AC, John M, Fietze I, Baumann G, Krause A. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 1999 Oct;58:635-40.
33. Turner-Warwick M: Some connective tissue disorders of the lung. *Postgrad Med J* 1988; 64:497-504.
34. Kallenberg CGM, Sansen HM, Elema JD, The TH. Steroid responsive interstitial pulmonary disease in systemic sclerosis. Monitoring by bronchoalveolar lavage. *Chest* 1984; 86:489-92.
35. Salaffi F, Subiaco S, Carotti M, Blasetti P, Cervini C. Pulmonary inflammation in systemic sclerosis. An assesment by bronchoalveolar lavage. *Recenti Prog Med* 1994;85:475-80.

36. Frigieri L, Mormile F, Grilli N, et al. Bilateral bronchoalveolar lavage in progressive systemic sclerosis. Interlobar variability, lymphocyte subpopulations and functional correlations. *Respiration* 1991; 58:132-40.
37. Doboszynska A, Grubek-Jaworska H, Droszcz P, Droszcz W, Blaszczyk-Kostanecka M. Bronchoalveolar lavage in systemic sclerosis. 6th International Conference on BAL, 24-27 June 1998, Corfu; (abstract), pp:119.
38. Domagala-Kulawik J, Hoser G, Doboszynska A, Kawiak J, Droszcz W. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: comparison of BALF lymphocyte phenotype and DLCO impairment. *Respir Med* 1998 Nov;92:1295-301.
39. Weinberger SE, Kelman JA, Elson NA, et al. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Ann Intern Med* 1978; 89:459-66.
40. Reynolds HY, Fulmen JD, Kazmierowski JA, 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* 1977; 59:165-75.
41. Haslam PL, Turton CWG, Lukoszek A, et al. Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy. *Thorax* 1980; 35:328-39.
42. Mio T, Nagai S, Tsutsumi T, et al. BAL fluid eosinophils and reduced survival rate in Japanese patients with IPF (UIP). 6th International Conference on BAL, 24-27 June 1998, Corfu; pp:71.
43. Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis: relationship of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:1-8.
44. Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationship with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 153: 696-704.
45. Cailles JB, O'Connor C, Pantelidis P, Southcott AM, Fitzgerald MX, Black CM, du Bois RM. Neutrophil activation in fibrosing alveolitis: a comparison of lone cryptogenic fibrosing alveolitis and systemic sclerosis. *Eur Respir J* 1996 May;9:992-9.
46. Poulter LW, Rossi GA, Bjermer L, et al. The value of bronchoalveolar lavage in the diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Eur Respir Rev* 1992; 2:75-82.
47. Drent M, Van Velzen-Blad H, Diamant M, Hoogsteeden HC, Van den Bosch JMM. Relationship between presentation of sarcoidosis and T lymphocyte profile: a study in bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 1993; 104: 795-800.
48. Drent M, Wagenaar SS, Mulder PH, et al. Bronchoalveolar lavage fluid profiles in sarcoidosis, tuberculosis, non-Hodgkin's and Hodgkin's disease: an evaluation of differences. *Chest* 1994; 105:514-9.
49. Pforte A, Schiessler A, Gais P, et al. Expression of CD14 correlates with lung function impairment in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1994; 105:349-54.
50. Costabel U. Atlas der bronchoalveolaren lavage. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 1994; pp:12-16.