

ROLE BRONCHOALVEOLÁRNÍ LAVÁŽE V DIAGNOSTICE PNEUMOPATIÍ V DĚTSKÉ ONKOLOGII

Viera Bajčiová

Klinika dětské onkologie FN MU, Brno

Plicní komplikace a infiltráty různé etiologie patří k nejčastějším a urgentním klinickým problémům u dětských onkologických pacientů. U dětí na rozdíl od dospělých, u kterých je BAL rutinním vyšetřením, neexistují jednoznačné doporučení v indikacích a metodě provedení bronchoalveolární laváže. Literární údaje jsou limitovány na retrospektivní studie. Je proto potřebné stanovit indikační kritéria a metodologii tohoto vyšetření u dětských onkologických pacientů a vytvořit standardní způsob jejího vyhodnocení. Přesné a správné vyhodnocení výsledků analýzy je nevyhnutelné.

Klíčová slova: dětská onkologie, plicní infiltráty, bronchoalveolární laváž, indikace, metodika, vyhodnocení.

THE ROLE OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE IN THE DIAGNOSIS OF ALVEOLAR PNEUMOPATHY IN PEDIATRIC ONCOLOGY

Pulmonary complications and infiltrates of various aetiology are the most frequent and urgent clinical problem in pediatric cancer patients. Bronchoalveolar lavage is a routine method in adult population, on the other hand the explicit recommendations for indication and methodology of bronchoalveolar lavage in childhood does not exist. Only limited literature informations exist about BAL in children, usually designed as retrospective studies. Therefore selection criteria and methodology of bronchoalveolar lavage depending on age are need to be established, as well as standardised methods of bronchoalveolar fluid analysis. Exact and correct interpretation of results is crucial.

Key words: pediatric oncology, pulmonary infiltrates, bronchoalveolar lavage, indications, methodology, evaluation.

Onkologie 2008; 2(2): 117–121

Úvod

Plíce tvoří jakýsi „filtr“ pro aspirovaný vzduch a jsou první bariérou v přímém kontaktu se zevním prostředím. Rovněž jsou filtrem i pro cirkulující krev s funkcí výměny dýchacích plynů. Tvoří vlastně okno pro infekční a jiné patologické procesy, které iniciálně postihnou plíce a následně se mohou rozšířit do kteréhokoli orgánu těla imunokompromitovaného pacienta. Proto nepřekvapuje fakt, že plicní komplikace patří k nejčastějším příčinám morbidit s vysokou mortalitou u pacientů s poruchou imunity, tedy i u dětí s nádorovým onemocněním. Patogeneza pneumopatií u onkologicky nemocných pacientů je multifaktoriální a většinou se na jejím vzniku podílí kombinace více faktorů (tabulka 1). Nádorové onemocnění samotné může

vést k signifikantním změnám plicních funkcí, nejen ve smyslu přímé infiltrace plic či bronchiálního stromu nádorem (u dětí nejčastěji u akutních leukémií, maligních lymfomů Hodgkinova i non-Hodgkinova typu, histiocytóze, metastázách solidních nádorů – Wilmsova nádoru, sarkomů měkkých tkání, osteosarkomu či Ewingova sarkomu), ale i útlakem a hypoventilací způsobenou buď rozsáhlým maligním pleurálním výpotkem, nebo vysokým stavem bránice při objemově velkých nádorech dutiny břišní (Wilmsův nádor, neuroblastom, sarkomy). Poškození plic a jejich funkce může být indukované přímým toxickým vlivem chemoterapie či radioterapie. Navíc nádor samotný i jeho léčba vedou k významnému poklesu imunity organismu, což má za následek vysoké riziko infekčních kom-

plikací. Proto je většinou při známkách plicního postižení a respiračních problémů okamžitě zahájena účinná antibiotická léčba.

Bronchoalveolární laváž (BAL) v dospělé onkologii je v rukách zkušených odborníků rutinní a klíčovou metodou nejen v diagnostice primárních plicních a bronchiálních nádorů, ale i plicních komplikací protinádorové léčby.

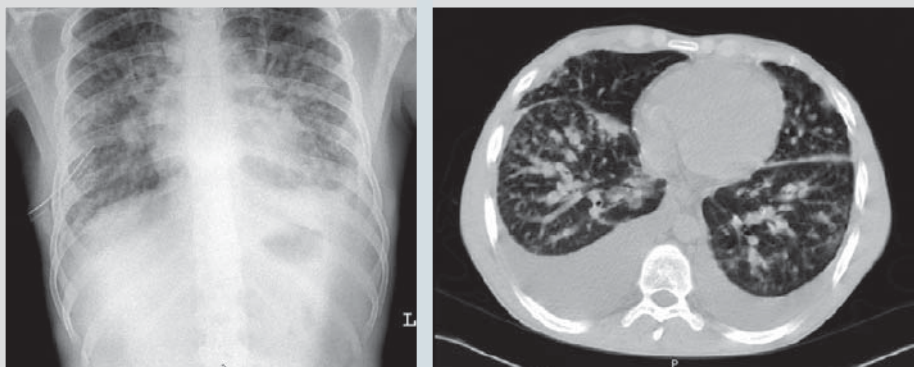
Literární údaje o použití bronchoalveolární laváže v dětské onkologii jsou limitovány, většinou ve formě retrospektivních monoinstitucionálních studií. Zkušenosti s technikou BAL u dospělých pacientů nemohou být generalizovány a její použití u dětské populace má svá specifika podmíněná anatomickými a funkčními rozdíly dle věku dítěte (1, 2, 3). Role BAL u imunokompromitovaných dětských onkologických pacientů není prozatím jednoznačně určena. Rozpaky jsou hlavně při klinickém rozhodování o léčebné strategii při negativním nálezu BAL. Proto je nezbytné stanovit alespoň rámcově indikační kritéria BAL u dětí, správné načasování této metody a standardizovat způsob jejího vyhodnocování.

V rukách zkušeného lékařského týmu je tato metoda relativně bezpečná, rychlá, cílená a jednoduchá. Umožní získat mikrobiologické a cytologické výsledky vedoucí k cílené léčbě etiologického agens. Tím redukuje počet a nutnost použitých antibiotik a antitumorkových, redukuje proliferaci multirezistentních kmenů. Zlepšuje prognózu onkologicky nemocných dětí, snižuje počet dní hospitalizace a pobytu na

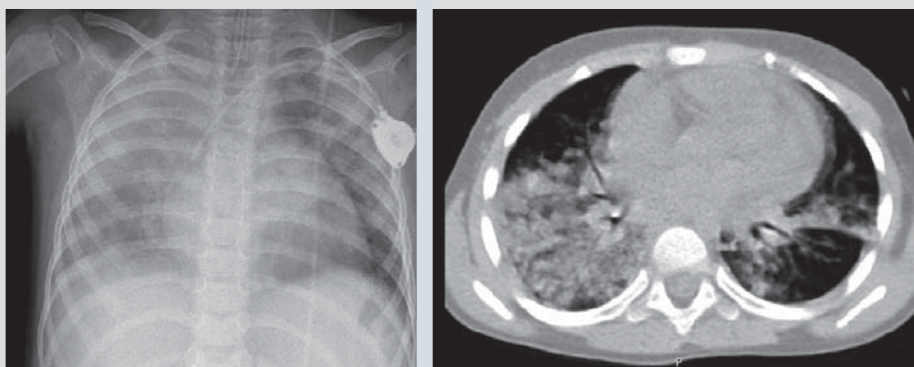
Tabulka 1. Patogeneza pneumopatií u onkologicky nemocných

Chemoterapie	imunokompromis přímá toxicita cytostatik (Bleo, CYC, BCNU, MTX, Thiotepa, Busulfan) snížená clearance dýchacích cest
Radioterapie	postradiační pneumonitida fibrotická přestavba
Infekce	bakterie, viry, plísňe, oportunní infekce
Krvácení	trombocytopenie
Infiltrace plic	maligním onemocněním
Neurotoxicita	snížený svalový tonus – hypoventilace
Mechanická hypoventilace	útlak masou tumoru, vysoký stav bránice
GVHD	
Zvýšená kapilární permeabilita	
Katabolismus, špatný výživový stav	

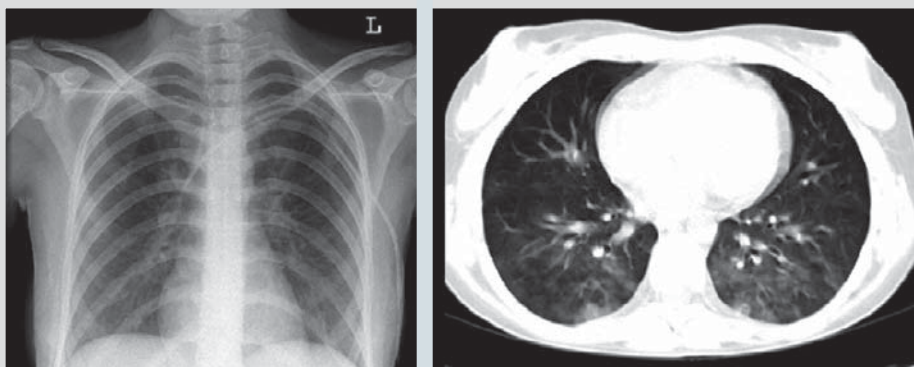
Obrázek 1. Infiltrace plic Ewingovým sarkomem u 17letého pacienta (materiál Kliniky dětské onkologie Brno – KDO)



Obrázek 2. CMV pneumonie u 3leté pacientky s medulloblastomem (materiál KDO)



Obrázek 3. Aspergilová pneumonie u 16leté pacientky s AML (materiál KDO)



jednotce intenzivní péče. Správně provedená a vyhodnocená je metodou výrazně medicínsky, lidsky i ekonomicky efektivní.

Indikace bronchoalveolární laváže

V pediatrii, na rozdíl od léčby dospělých, neexistují jasná a jednoznačná doporučení v klinických indikacích a v metodologii BAL. Retrospektivní studie potvrzují vysoký diagnostický záchyt BAL, ale diagnostický a léčebný benefit pro pacienta závisí na pečlivě důkazné (tzv. evidence-based) selekci vhodných kandidátů na BAL (2, 4, 5). Světlo do této problematiky se snažila vnést společnost European Respiratory Society v roce 2000 (1).

Obecně je možno indikace bronchoskopie a BAL v dětském věku rozdělit do dvou hlavních skupin – diagnostické a terapeutické.

Diagnostické indikace

Jednoznačnou indikací bronchoskopie v pediatrii je obstrukce dýchacích cest neznámé příčiny. Všeobecně nejčastější indikací je kongenitální stridor. Dalšími obecně používanými indikacemi bronchoskopie u dětí je diagnostika laryngomalacie, dysfunkce hlasivkových vazů, cizí těleso v dýchacích cestách, vrozené stenózy a malformace tracheobronchiálního stromu. Mezi další indikace patří chronický kašel neznámé příčiny, cystická fibróza, gastroezofageální reflux a chronická aspirace (1, 2, 6, 7, 8).

Všeobecně možno indikace bronchoskopie a BAL u dětí shrnout do 4 skupin:

1. Diagnostika infekčních nemocí – cílem je určení etiologického infekčního agens a rozsah postižení (8, 9).

2. U neinfekčních onemocnění (eozinofilní pneumonie, plicní hemosideróza, cystická fibróza, hypersenzitivní pneumonitida, plicní alveolární proteinóza) celulární profil bronchoalveolární tekutiny (BAT) může přispět ke stanovení diagnózy a diferenciální diagnostice plicních onemocnění (10, 11, 12, 13). Analýza dominujícího typu buněk v BAT dává důležitou informaci o lokálních zánětlivých a imunitních procesech, které nemusí mít vždy odezvu v periferní krvi.
3. Další diagnostickou skupinou onemocnění je vyloučení anatomických malformací horních cest dýchacích a bronchiálního stromu a krvácení.
4. Poslední skupinou je postižení (infiltrace) dýchacích cest nádorovým procesem u onkologických dětských pacientů (8).

Při indikování a vyhodnocování bronchoskopického vyšetření a BAL je nutno brát v úvahu fakt, že obě tyto metody jsou jen jednou, byť významnou součástí mozaiky diagnostického procesu, a jejich výsledek je tudíž nejvíce ovlivněn správnou selekcí pacienta vhodného pro toto vyšetření.

Terapeutické indikace

BAL je diagnostickou i terapeutickou metodou u plicní alveolární proteinózy, kdy laváže dýchacích cest pomáhají odstranit lipoproteinázový eozinofilní materiál z alveol, a tak zlepšit plicní funkce a zlepšit oxygenaci pacienta. BAL je považována za terapeutickou metodu u cystické fibrózy, alveolární mikrolitiázy či astmatu (8, 11, 13, 14).

V dětské onkologii má BAL jako léčebná metoda pouze okrajový význam u atelektatických lézí způsobených hlenovou zátkou.

Indikace v dětské onkologii

U onkologicky nemocných dětí může být respirační distres a plicní dysfunkce způsobena nejenom samotným nádorovým onemocněním (obrázek 1), ale i protinádorovou léčbou a jejími komplikacemi (4, 8, 15, 16, 17, 18, 19). Nejčastějším důvodem pneumopatií v dětské onkologii jsou infekční příčiny potencované malnutricí, poruchou slizničních bariér, plicní toxicitou chemoterapie či radioterapie a imunokompromisem onkologicky nemocného dítěte (obrázky 2 a 3). Prioritou je hlavně diagnostika a specifikace etiologického agens, zpravidla v průběhu febrilní neutropenie. Může se jednat o celou škálu mikroorganismů od bakterií po virové, mykotické či parazitární infekce. Častým nálezem jsou infekce smíšené (8, 17).

Určující kritéria pro indikaci BAL u dětských onkologických pacientů jsou:

1. **neutropenický pacient:** absolutní počet neutrofilů (ANC) menší než 500
2. **klinická kritéria:**
 - jakákoliv pneumopatie nejasného původu

Tabulka 2. Velikost diametru dýchacích cest u dětí dle věku (7)

Pacient	externí diametr
novorozenec – 6 měsíců	2,2 mm
6 měsíců – 2 roky	2,8 mm
2 roky – 6 let	3,6 mm
větší dítě (7–8 let)	4,9 mm
dospělý	6,0 mm

- alterace celkového stavu (teploty, slabost, pocení, únava, apatie)
- respirační příznaky (kašel, tachypnoe, dyspnoe, hypoxemie, hyperkapnie, závislost na přísunu kyslíku, změna charakteru a množství sputa)

3. radiologická kritéria:

- difúzní intersticiální plicní infiltráty
- fokální infiltráty neodpovídající na standardní léčbu
- nové infiltráty nebo progresse stávajících

4. stav refrakterní na standardní empirickou antibiotickou léčbu do 48 hodin.

Stručně je možné výše uvedené kritéria shrnout do jediné věty – indikovat BAL u pacientů s nádorovým onemocněním při jakékoli pneumopatii, jejíž původ není zcela jasný a evidentní, a u kterých i přes účinnou kombinovanou empirickou antibiotickou léčbu nedochází k očekávanému zlepšení klinického a radiologického (19).

Načasování (timing)

bronchoalveolární laváže

Čím je stav nemocného z plicního hlediska závažnější při kontrolovaném základním onkologickém onemocnění, tím je indikace diagnostické BAL naléhavější. Ideálně by měla být BAL realizována ještě před nasazením antibiotické léčby, pokud to dovoluje stav pacienta. Zvažování diagnostické BAL ale není důvodem k oddálení zahájení empirické léčby. V případě zahájení antibiotické léčby by měla být BAL provedena při refrakterním stavu na aplikovanou léčbu – tj. po 48 až 72 hodinách, nebo při klinické deterioraci a zhoršování klinického stavu na zavedené antibiotické léčbě. Zahájení empirické antibiotické léčby tedy není důvodem oddalování diagnostické BAL.

Důvodů časného provedení BAL u onkologicky nemocných dětí je hned několik:

- klinický obraz je často mitigován současnou neutropenií
- klinický obraz i rtg plic může být zcela nespecifický, výrazně může pomoci HR CT plic (high resolution CT vyšetření), které se ovšem vyjadřuje pouze rámcově k etiologii pneumopatie
- etiologie pneumopatií je obvykle kombinovaná a podílí se na ní více faktorů

Tabulka 3. Doporučené objemy při BAL u dětí dle věku (European Respiratory Society Recommendations, 2000)

hmotnost	< 10 kg	10–20 kg	> 20 kg	> 40 kg
Dávka/1 instilaci	0,5–1 ml/kg	1 ml/kg	1 ml/kg	dospělá dávka
Minim. objem/1 inst.	5 ml	5 ml	10 ml	25 ml
Max. objem/1 inst.	10 ml	15 ml	20 ml	50 ml
Počet instilací	3	3	3	5
Celkový objem	30 ml	45 ml	60 ml	250 ml

- oddálení antibiotické cílené léčby může mít závažné, někdy až fatální důsledky a může ovlivňovat prognózu pacienta.

Komplikace

bronchoalveolární laváže

Komplikace provázející provedení BAL u dětí nejsou příliš časté a většinou mají jenom přechodný charakter. Jejich výskyt závisí většinou na zkušenostech vyšetřujícího lékaře, anesteziologa a na celkovém stavu dítěte. Dle různých autorů se pohybují v rozmezí 11–28 %. Mohou se vyskytnout v souvislosti se samotným vyšetřením BAL, nebo se může jednat o obecně známé komplikace po celkové anestezii nebo analgosedaci (2, 7, 8, 19).

Mezi nejčastěji pozorované komplikace související s vyšetřením BAL patří tranzitní tachypnoe a přechodná hypoxemie, krátkodobý bronchospasmus nebo pyrogenní reakce. Může se objevit přechodná srdeční arytmie, bradykardie či poruchy krevního tlaku. Velmi vzácné je iatrogenní porušení stěny bronchu a pneumotorax (2, 19).

Mezi komplikace související s celkovou anestezí či analgosedací patří alergická reakce na celkově či lokálně aplikovanou anestetika a nevolnost se zvracením po celkové anestezii. S moderními anesteziologickými metodami a novou generací anestetik a sedativ se riziko vzniku komplikací výrazně snížilo (2, 19).

Kontraindikace

bronchoalveolární laváže

BAL je metodou rychlou a v rukách zkušeného odborníka i metodou bezpečnou, jen s malým rizikem vzniku většinou přechodných komplikací. Přesto existují stavy, kdy tato metoda představuje pro pacienta neúnosné riziko a je kontraindikována. Kontraindikace provedení BAL mohou být relativní a absolutní (1, 7).

Mezi **relativní kontraindikace BAL** patří věk dítěte pod 2 roky, kde limitem provedení BAL může být úzký diametr dýchacích cest, limitovaná je vizuální kontrola a vyšetření může být provedeno pouze u intubovaných dětí. Diskutovanou kontraindikací především u menších dětí je trombocytopenie pod 30×10^6 s rizikem krvácivých komplikací.

Absolutní kontraindikací vyšetření BAL u dětských onkologických pacientů je nezvládnuté

základní onemocnění v terminálním stadiu, nesouhlas rodičů nebo zákonných zástupců dítěte s vyšetřením, cirkulační instabilita, selhávání vitálních funkcí nebo těžký rozvrat vnitřního prostředí pacienta. Neméně významnou kontraindikací BAL vyšetření je nedostatečná zkušenost ošetřujícího personálu a nemožnost zajistit adekvátní monitor a úspěšné zvládnutí případných komplikací.

Metodika a technika provedení

bronchoalveolární laváže

Iniciálně musí být realizována klinická rozvaha a indikace BAL na základě výsledků nejenom klinického vyšetření pacienta a základních hematologických a biochemických vyšetření, ale rovněž zvažování a posouzení stavu základního onemocnění (aktivní nádorová choroba, agresivita aplikované protinádorové léčby, předpokládaná délka a závažnost neutropenie). Důležitá je rovněž komorbidita a celkový stav pacienta (performance status). Indikaci BAL předchází zobrazovací vyšetření (nativní rtg snímek plic, spirální CT a HR CT plic). Všechna vyšetření by měla být provedena v průběhu 48 hodin (1).

U dětí se BAL provádí v krátkodobé celkové anestezii s použitím flexibilního fibrobronchoskopu. Velikost použitého bronchoskopu se liší dle věku a diametru dýchacích cest. U dětí pod 9 let věku se používá fibrobronchoskop s externím diametrem 3,5–3,7 mm, u dětí starších 9 let je velikost externího diametru 4,6–4,9 mm. U novorozenců a dětí pod 2 roky věku je externí diametr dýchacích cest přibližně 2 mm (1, 2, 7) (tabulka 2).

BAL je obvykle provedena z nejvíce postižené oblasti plic identifikované z plicního skiagramu. U difúzního nálezu je preferován segmentární bronchus pro pravý střední lalok, protože tato oblast umožňuje nejlepší zpětné odsátí aplikované tekutiny. U dětí pod 1 rok věku je preferován pravý dolní plicní lalok. V případě, že se zvažuje i diagnostická transbronchiální biopsie u téhož pacienta, provede se nejdříve BAL s následnou biopsií.

K provedení BAL se používá sterilní fyziologický roztok zahřátý na tělesnou teplotu, tj. 37 °C. Ohledně objemu aplikovaného množství u dětí existují pouze limitované informace, lišící se dle jednotlivých pracovišť (2, 7). Dle různých protokolů se bere v úvahu hmotnost dítěte nebo povrch těla, nebo jenom

Tabulka 4. Specifická a senzitivita BAL

	Specifická	Senzitivita
Ventilovaný pacient	50 %	47 %
ATB před BAL ano	60–75 %	28–65 %
ATB před BAL ne	65–85 %	71–90 %
Transplantace kostní dřeně	26–48 %	31–60 %

odhadovaná „slepá“ dávka odvozená od množství roztočů aplikovaného u dospělých pacientů. Někteří pracoviště aplikují objem BAL dle funkční reziduální kapacity dítěte s 5–20 ml frakcemi dle hmotnosti a velikosti dítěte (tabulka 3).

Vyhodnocení a interpretace výsledků vyšetření bronchoalveolární tekutiny

Vyhodnocení BAL je komplexní – použití flexibilního fibrobronchoskopu umožňuje nejenom vizuální vyšetření prakticky celého tracheobronchiálního stromu, ale umožňuje i celou řadu dalších vyšetření bronchoalveolární tekutiny v rámci diagnostiky a diferenciální diagnostiky pneumopatií u nádorových onemocnění.

Optické vyhodnocení popíše případnou detekci anatomických malformací a deformit bronchiálního stromu buď vrozených a dosud nepoznaných, nebo způsobených tlakem zvenčí (tlakem infiltrovaných mediastinálních lymfatických uzlin, tlakem nádorové masy). Při vyšetření BAL se rovněž opticky vyhodnocuje vzhled sliznice (ulcerace, zánětlivé změny, krvácení, povlaky, přítomnost sekretu a jeho charakter) (7).

Cytologické vyšetření hodnotí buněčný profil získané bronchoalveolární tekutiny – počet a charakter získaných buněk po centrifugaci. Hodnotí se minimálně 600 buněk zpracovaných při 4 °C na zabezpečení viability buněk. První odebraný vzorek (bronchiální) se hodnotí separátně, druhý a třetí vzorek se hodnotí po slití společně. Z etických důvodů neexistují referenční hodnoty u zdravých dětí, protože u nich není důvod BAL provádět. Někteří autoři po-

užili jako vzorek „zdravé populace“ non neutropenic- ké děti bez antibiotik, neventilované, u kterých byla BAL indikována kvůli stridoru, stenóze bronchů nebo byla BAL provedena v průběhu běžného operačního zákroku v celkové anestezii z jiných důvodů (20, 21, 22, 23). Kromě zastoupení jednotlivých typů buněk (lymfocytů, monocytů, makrofágů, eozinofilů) a jejich poměru vyšetří nátěr z BALu i patolog a pátrá po přítomnosti atypických a nádorových buněk (24, 25).

Mikrobiologické vyšetření vlastní (alveolární) získané tekutiny používá běžné mikrobiologické metody – aerobní i anaerobní kultivaci, imunofluorescenční vyšetření. Bakteriologické vyšetření je děláno kvantitativně ve snaze odlišit skutečné infekční agens od kontaminace a kolonizace. Koncentrace bakteriálních kolonií 10^5 CFU/1 ml je považována za hranici pro odlišení kontaminace od patogena. Izolace plísni, virů či mykobakterií z bronchoalveolární tekutiny je vždy hodnocena jako signifikantní bez závislosti na koncentraci (8). Kolonizace je definována přítomností normální flóry (neisseria, alfa streptokoky) a koncentrací bakteriálních kolonií maximálně 10^3 CFU/1 ml.

PCR a flowcytometrické vyšetření jsou velmi senzitivní metody umožňující detekci a diagnostiku patogenů v různých materiálech. U bronchoalveolární laváže se využívají především na diagnostiku plísni, zvláště pak detekci invazivní plicní aspergilózy. Přítomnost a pozitivita aspergilového antigenu v bronchoalveolární laváži má vysokou výpovědní hodnotu a je indikací k neprodlenému zahájení antimykotické léčby. Kromě plísni se bronchoalveolární tekutina vyšetřuje metodou PCR i na přítomnost virů (cytomegalovirus, respirační adenoviry 1–7, herpes viry) (26).

Molekulárně genetické vyšetření získané bronchoalveolární tekutiny umožňuje detekci pozitivní fuzních genů u nádorů s pozitivní expresí těchto genů v rámci diferenciální diagnostiky zánětlivého či infiltrativního procesu u onkologických pacientů, např. v dětské onkologii nejčastěji detekci EWS/FLI

1 genu u Ewingova sarkomu/PNET nebo pozitivní expresi PAX3/FKHR genu u alveolárního rhabdomyosarkomu.

Limitace BAL lze na základě uvedených faktů a údajů shrnout do několika bodů:

1. zkušený tým lékařů garantující správnou indikaci a načasování vyšetření, bezpečnost a adekvátní technické provedení BAL
2. dobře vybavené laboratorní zázemí schopné adekvátně zpracovat zaslané vzorky a tím minimalizovat možnost falešně negativních či pozitivních výsledků
3. limitace samotné metody (specifická a senzitivita) (tabulka 4)
4. velmi důležitá je interpretace výsledků.

Závěr

Plicní komplikace patří mezi nejčastější příčiny morbidit u imunokompromitovaných dětských a dospívajících pacientů s nádorovým onemocněním. Ve snaze o co nejrychlejší a nej přesnější diagnózu se do popředí diagnostických procedur kromě zobrazovacích metod dostává i bronchoalveolární laváž. Pro správné a adekvátní vyhodnocení výsledků BAL je nesmírně důležitá hlavně správná indikační rozvaha. Pozitivní, ale i negativní výsledek BAL u onkologicky nemocných dětí s pneumopatií vede k terapeutickým závěrům a má přímý vliv na modifikaci léčby u této vysoce rizikové skupiny pacientů. Nízký výskyt komplikací a relativní bezpečnost této metody současně s vysokou mortalitou u onkologických pacientů s respirační dysfunkcí a selháváním respiračních funkcí podporuje využití bronchoalveolární laváže jako časné diagnostické metody v diagnostice a diferenciální diagnostice pneumopatií u pacientů s poruchou imunity a nádorovým onemocněním.

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

Klinika dětské onkologie MU a FN Brno
Černoplní 9, 625 00 Brno
e-mail: vbajciova@fnbrno.cz

Literatura

1. Midulla F, de Blic J, Barbato A, Bush A. et al. Flexible endoscopy of paediatric airways. Eur Respir Journal 2003; 22: 698–708.
2. Nicolai T. Pediatric bronchoscopy, state of the art. Pediatr Pulmonology 2001; 31: 150–164.
3. Stokes DC, Shenep JL, Parham D, Bozeman PM et al. Role of flexible bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in pediatric patients with cancer. J Pediatr 1989; 115: 561–567.
4. Armenian SH, La Via Wv, Siegel SE, Mascarenhas L. Evaluation of persistent pulmonary infiltrates in pediatric oncology patients. Pediatr Blood Cancer 2007; 48(2): 165–172.
5. Gruson D, Hilbert G, Valentino R. et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in neutropenic patients admitted to the intensive care unit with pulmonary infiltrates. Crit Care Med 2000; 28(7): 2224–2230.
6. Paiva MA, Amaral SM. Chronic interstitial lung diseases in children. J Pediatr (Rio J) 2007; 83(3): 233–240.
7. Balfour-Lynn IM, Spencer H. Bronchoscopy – how and when? Pediatr Respir Reviews 2002; 3: 255–264.
8. Swaminathan S, Vijayasekaran D, Somu N. Bronchoalveolar lavage in pediatrics. Indian J Pediatr 1996; 63: 163–169.
9. Rosenthal M. Bronchoscopy and infection. Paediatr Respir Rev 2003; 4(2): 143–146.

10. Kabra SK, Bhargava S, Lodha R et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Clinical profile and follow up of 26 children. Indian Pediatr 2007; 44(5): 333–338.
11. Sihoe AD, Ng VM, Liu RW et al. Pulmonary alveolar proteinosis in extremis: the case for aggressive whole lung lavage with extracorporeal membrane oxygenation support. Heart Lung Circ 2007; 3.
12. Salih ZN, Akhter A, Akhter J. Specificity and sensitivity of hemosiderin-laden macrophages in routine bronchoalveolar lavage in children. Arch Pathol Lab Med 2006; 130(11): 1684–1686.
13. Hilliard TN, Sukhani S, Francis J et al. Bronchoscopy following diagnosis with cystic fibrosis. Arch Dis Child 2006; 6.
14. Ceruti M, Rodi G, Stella GM et al. Successful whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis secondary to lysinuric protein intolerance: a case report. Orphanet J Rare Diseases 2007; 2: 14–20.
15. Efrati O, Gonik U, Bielei B et al. Fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage for the evaluation of pulmonary diseases in children with primary immunodeficiency and cancer. Pediatr Blood Cancer 2007; 48(3): 324–329.
16. Meyer S, Reinhard H, Gottschling S et al. Pulmonary dysfunction in pediatric oncology patients. Pediatr Hematol Oncol 2004; 21(2): 175–195.

17. Eikenberry M, Bartakova H, Defor T et al: Natural history of pulmonary complications in children after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11(1): 56–64.
18. Vega-Briceno LE, Holmgren NL, Bertrand P et al: utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised children: diagnostic yield and complications. *Arch Bronchopneumol* 2004; 40(12): 570 – 574.
19. Park JR, Fogarty S, Brogan TV: Clinical utility of bronchoalveolar lavage in pediatric cancer patients. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39(3): 175–180.
20. Ratjen F: Reference values for bronchoalveolar lavage in children. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55(3): 247–250.
21. Ahrens P, Zielen S, Kitz R et al: Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in healthy children in comparison with children colonized by lung-specific pathogens. *Pneumologie* 1997; 51(2): 99–103.
22. Riedler J, Grigg J, Stone C et al: bronchoalveolar lavage cellularity in healthy Children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(1): 163–168.
23. Ratjen F, Bredendiek M, Brendel M et al: Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in normal children. *Eur Respir J* 1994; 7: 1865–1870.
24. Apibal S, Charoenpan P, Saenghirunvattana S et al. Cell analysis of bronchoalveolar lavage. *J Med Assoc Thai* 1995; 78(12): 678–684.
25. Young JA, Hopkin JM, Cuthbertson WP. Pulmonary infiltrates in immunocompromised patients: diagnosis by cytological examination of bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Pathol* 1984; 37: 390–397.
26. Buchheidt D, Baaust C, Skladny H et al. Clinical evaluation of a polymerase chain reaction assay to detect *Aspergillus* species in bronchoalveolar lavage samples of neutropenic patients. *British J Haematol* 2002; 116: 803–811.