

DİFÜZ PULMONER AKCİĞER HASTALIKLARINDA DİĞER TANI YÖNTEMLERİ

Çiğdem BİBER

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Difüz pulmoner akciğer hastalıkları (DPAH) bilinen ve/ veya bilinmeyen nedenlerle meydana gelen, alveoler veya peri-alveoler dokuda inflamatuvar hücrelerin birikimi ve bazen de interstisyumda progresif kollajen depolanmasını takiben, akciğer hava boşluklarında destrüksiyonla karakterize bir grup hastalıktır⁽¹⁾. Difüz pulmoner akciğer hastalıkları alt solunum yolu patolojilerinin büyük ve heterojen bir grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalıkların bir çoğu ortak klinik, radyolojik, laboratuvar ve fizyolojik özelliklere sahiptir^(2, 3).

Bu heterojen grubu oluşturan hastalıkların tanısı; öykü, klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri, laboratuvar bulguları ve biyopsi incelemelerinin bir arada değerlendirilmesi ile yapılır^(4, 5). Bazı hastalık gruplarında çevresel ve mesleki maruziyet öyküsü ile birleştirilen klinik ve radyolojik bulgular tanı için yeterli görülse de, geri kalan bir çok hastalıkta radyolojik, fizyolojik ve laboratuvar tetkikler tanıya yardımcı olmakla birlikte sıklıkla invaziv girişimlere ihtiyaç vardır⁽⁴⁾.

LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Bazı laboratuvar ölçümleri, DPAH da tanıyı desteklemekte oldukça yardımcıdırlar, bununla birlikte negatif sonuçlar tanıyı dışlamazlar⁽⁶⁾.

Rutin laboratuvar testleri içerisinde tam kan sayımı, rutin biyokimyasal tetkikler ve tam idrar tahlili yer almaktadır ve DPAH grubunu oluşturan bir çok hastalıkta bu parametrelerden bazılarında çeşitli bozukluklar oluşmaktadır. Rutin laboratuvar incelemeleri içerisindeki normal olmayan bazı sonuçlar çoğunlukla nonspesifiktir ve birden fazla DPAH' da bir arada bulunabilirler^(6, 7). Difüz parankimal akciğer hastalıklarının tanısında kullanıla-

bilecek bazı laboratuvar yöntemler Tablo- 1 de verilmiştir. Rutin testlerin yanı sıra uygun olgularda kollajen doku hastalıklarına ait laboratuvar testleri önemlidir. DPAH nın bir grubunu oluşturan kollajen doku hastalıklarına ait immünolojik testler bu grup hastalıkların tanısında çok yardımcıdır. Anti nükleer antikor (ANA) en yaygın kullanılan testtir ve sistemik lupus eritematoz da (SLE) % 95 oranında pozitif olmakla birlikte diğer kollajen doku hastalıklarında da pozitif olabilir. Yine anti-double-stranded (Anti dsDNA) antikorları SLE için spesifik bir testtir ve % 70 oranında pozitifdir. Anti skleroderma antikorları (Anti scl 70) ve anti sentromer antikorlar skleroderma da sırası ile % 80 ve % 40 oranında pozitif bulunmaktadır⁽⁷⁻⁹⁾. Extractable nuclear antijen (ENA) antikorları dört gruptur. Bunlar Smith (sm), U1RNP, SSA ve SSB dir. Bu antikorlar da bazı kollajen doku hastalıklarında görülebilirler. Anti-sm antikorları SLE için spesifiktir fakat duyarlılığı düşüktür. Anti-SSA (Ro) ve Anti-SSB (La) primer sjögren sendromunda saptanmakla birlikte diğer kollajen doku hastalıklarında da izlenebilirler. U1RNP antikorları overlap sendromlarında ve mikst kollajen doku hastalıklarında pozitif olabilir^(9, 10). Romatoid faktör (RF) romatoid artritli olguların % 80' inde pozitif bulunmakla birlikte diğer DPAH da saptanabilir⁽¹¹⁾. İdyopatik inflamatuvar miyopatilerin % 50' sinde saptanan miyozit spesifik antikorlar içerisinde anti-Jo1 klinik öneme sahiptir. Anti- sentetaz antikorlar idyopatik inflamatuvar miyopatilerin % 30-40' ında pozitifdir⁽¹²⁾.

Anti- nötrofil sitoplazmik antikorların (ANCA) vasküitle seyreden hastalıkların tanısında önemi büyüktür. Sitoplazmik boyanmanın hakim olduğu, proteinaz 3' e karşı gelişen antikorların varlığını gösteren cANCA, Wegener granülomatozu için özgül ve duyarlı bir testtir ve % 90 oranında pozitiflik gösterir.

Perinökleer boyanma gösteren pANCA ise diğer vaskülitlerde, malignitelerde, ilaca bağlı hastalıklarda, Romatoid artrit, bazı enfeksiyonlarda ve inflamatuvar barsak hastalıklarında pozitif olabilir^(9, 13).

Anti- glomerüler bazal membran antikor (Anti GMBA) Goodpasture sendromunun tanısında çok önemli bir yere sahiptir ve özgüllüğü % 97, duyarlılığı % 95 olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

Hipersensitivite pnömonilerinde maruziyete neden olan antijene karşı gelişen IgG tipindeki presipitan antikorların varlığı tanıyı büyük oranda destekleyicidir. Bununla birlikte maruziyetin olduğu asemptomatik kişilerde de saptanabileceği unutulmamalıdır⁽¹⁵⁾. Laboratuvar testlerinden bazıları DPAH için yatkınlığı belirten testleri oluşturmaktadır. Bunlar arasında HIV, hepatit C, immünglobulinler, cilt testleri, T ve B lenfosit sub-grupları tayini gelir. Tüberküloz gibi

enfeksiyon hastalıklarına ait kültürlerin yapılması önemlidir. Polimiyozit ve dermatomyozitte kreatinin kinaz, aldolaz, sarkoidozda anjiotensin konverting enzim seviyeleri ölçülmelidir. Rutin ve ayrıntılı laboratuvar değerlendirme DPAH ayırıcı tanısında çok önem taşımaktadır. Testlerin negatif olması bahsedilen hastalıkların dışlanmasına ve idyopatik pulmoner fibroz (İPF) tanısının konmasına yardımcı olur. İdyopatik pulmoner fibroz da ANA (% 21), laktat dehidrogenaz, RF, dolaşan immünkompleksler ve cryoglobulinler pozitif bulunabilir^(5, 6).

SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Difüz parankimal akciğer hastalıklarında akciğerin mekanik özelliklerinde bazı karakteristik değişiklikler

Tablo I: Difüz parankimal akciğer hastalıklarında laboratuvar bulguları

<p>Eritrosit sedimentasyon hızı (> 50 mm/ h) Kollajen doku hastalıkları (Pulmoner-renal sendromlar) Sistemik vaskülitler Wegener granüloatozu Kronik eozinofilik pnömoni Malignensi</p> <p>Tam kan sayımı Anemi - Demir eksikliği - Diffüz alveoler hemoraji sendromları - Normositik - Lenfanjitik karsinomatoz, kollajen doku hastalıkları - Hemolitik İlaçlar, kollajen doku hastalıkları (nadiren sarkoidoz ve İPF)</p> <p>Lökopeni Kollajen doku hastalıkları, sarkoidoz, lenfoma, ilaca bağlı</p> <p>Trombositopeni Kollajen doku hastalıkları, ilaca bağlı, nadiren sarkoidoz, İPF</p> <p>Lökositoz Sistemik vaskülitler, hipersensitivite pnömonisi, eozinofilik pnömoni, akut interstisyel pnömoni, bronşiyolit, obliterans organize pnömoni (BOOP)</p> <p>Eozinofili Eozinofilik pnömoni, sistemik vaskülitler, ilaçlar, sarkoidoz</p> <p>Antikorlar, gamaglobulin, immünkompleksler Hipergamaglobulinemi ve serum otoantikorları Sarkoidoz, İPF, Lenfositik interstisyel pnömoni, kollajen doku hastalıkları, sistemik vaskülitler, asbestoz, silikoz</p> <p>İmmün kompleksler İPF, langerhans hücreli granüloatozu, sistemik vaskülitler, kollajen vasküler hastalıklar, lenfositik interstisyel pnömoni</p> <p>Anti bazal membran antikor Goodpasture sendromu</p> <p>Anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA' lar) Wegener granüloatozu, sistemik nekrotizan vaskülit, pulmoner kapillarit, Churg Strauss sendromu</p> <p>Anti jo 1 Polimiyozit, dermatomyozit</p> <p>Biyokimya Anormal karaciğer fonksiyon testleri Sarkoidoz, kollajen doku hastalıkları (SLE), hepatit ve sirozla eşlik eden İAH, ilaçlara bağlı, malignensi</p> <p>Kan üre azotu yüksekliği Pulmoner-renal sendromlar, kollajen doku hastalıkları, ilaçlara bağlı, Goodpasture sendromu, sistemik vaskülitler</p> <p>Kalsiyum yüksekliği Sarkoidoz, malignensi</p> <p>Kreatinin fosfokinaz, aldolaz yüksekliği Polimiyozit / dermatomyozit</p> <p>Artmış anjiotensin konverting enzim yüksekliği Sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi, silikoz, berilyoz, adült respiratuvar distres sendromu, Gaucher hastalığı</p> <p>Anormal idrar mikroskopisi Pulmoner renal sendromlar, kollajen doku hastalıkları, ilaçlara bağlı, Goodpasture sendromu, sistemik vaskülitler</p>
--

olur ve alveolo-kapiller alandaki gaz değişiminde yetersizlik meydana gelir. Bu yetersizliklerin özellikle egzersizde meydana gelmesi tanıyı oluşturmada yardımcıdır. İAH da elastik rezistans artar ve kompliyans azalır. Basınç-volüm eğrileri karakteristik olarak sağa aşağı doğru kayar. Total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite ve rezidüel volüm beklenenden düşüktür⁽¹⁶⁾. Akım hızlarını belirleyen parametreler de azalmıştır. FEV1, FVC değerlerinde düşme gözlenir. FEV1 / FVC oranı normal kalabilir. Akım hızlarındaki bu düşüklük kas yorgunluğu, hissedilen şiddetli dispne, ağrı ve zayıf efor ile de oluşabilir. DPAH lı olgularda kan gazı analizlerinde hipoksemi, artmış alveolo-arteriyel oksijen gradienti ve hipokapni vardır. Alveolo-kapiller yüzeydeki patoloji nedeniyle difüzyon kapasitesi düşer. Başlangıçta hastaların bir çoğunda istirahat de hipoksemi görülmeyebilir. Pulmoner hemoraji ile seyreden DPAH da difüzyon kapasitesi artmış olarak izlenebilir^(7, 17).

BİYOPSİ VE BİYOPSİ YÖNTEMLERİ

Difüz parankimal akciğer hastalıkları tanısında son basamak, tanı için akciğer doku örneğine gerek olup olmadığına karar verilmesidir. Tanı stratejilerinin son adımını biyopsi ve biyopsi yöntemleri oluşturur. Daha önce bahsedildiği gibi kollajen doku hastalıkları, çevresel ve mesleki hastalıklar veya ilaç nedenli DPAH tanıları, dikkatli bir öykü, klinik, laboratuvar ve radyolojik testler yardımı ile konabilir. Bununla birlikte aralarında İPF nin de bulunduğu bir grup hastalıkta tanı için akciğer dokusunun örneklenmesi gerekmektedir. Doku örneklenmesi DPAH da son seçenek olmalı ve gerektiğinde uygulanmalıdır. Akciğer biyopsi materyali elde etmede en çok kullanılan yöntemler bronkoskopi eşliğinde transbronşiyal biyopsi ve bronş biyopsisi, açık akciğer biyopsisi ve torakoskopi eşliğinde açık akciğer biyopsisidir^(3, 6, 9).

Bunun yanı sıra DPAH nı oluşturan geniş ve heterojen gruptaki bazı hastalıkların tanısı periferik lenf bezleri, cilt, skalen lenf nodu, karaciğer, böbrek, mukozalar ve granülomatoz lezyonların veya vaskülitin görülebileceği diğer alanlardan biyopsi almakla oluşturulabilir. Mediastinoskopi, mediastinal lenfadenopatisi olup hiler lenfadenopatisi olmayan

sarkoidoz olduğu düşünülen olgularda veya malignite ve tüberkülozun dışlanması gereken durumlarda uygulanabilir⁽⁵⁾. Biyopsiler uygulanırken, tutulan organa göre en uygun yer seçilmeli, en kolay ulaşılabılır ve en az invaziv olan yöntem tercih edilmelidir.

Bronkoskopi eşliğinde bronşiyal ve transbronşiyal akciğer biyopsisi

Transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) diğer biyopsi yöntemleri ile karşılaştırıldığında nispeten emniyetli bir yöntemdir ve morbidite ve mortalitesi düşüktür. Aynı zamanda bronkoskopi işlemi sırasında bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı da elde edilebilir. Transbronşiyal akciğer biyopsisi özellikle patolojik değişimlerin peribronkovasküler alanda yoğunlaştığı durumlarda önemlidir. Sarkoidoz, lenfanjiyomiyomatoz ve lenfanjitik karsinomatoz gibi örneklerde tipik bronkosentrik tutulum olabilir ve bu hastalıkların infiltrasyonları bronkovasküler dal boyunca uzanır. Dolaylı olarak TBAB ile tanı alma olasılıkları yüksektir. Bununla birlikte TBAB; sarkoidoz, difüz malignensi, alveoler proteinoz ve eozinofilik pnömoniler için tanı koydurucu olsa da diğer antitelerin bu yöntemle tanı alması güçtür⁽¹⁸⁾. Bunun dışında biyopsi materyalinde saptanan bulgular sadece tanıya yardımcı olmaktan öteye gidemez. Örneğin dev hücreli granülom varlığı, ağır metal pnömokonyozlarını düşündürülebilir yada biyopsi materyalinde bir enfeksiyon ajanı saptanabilir. Örnekte granülom izlenmesi mikobakteri veya mantar saptanmadığı durumlarda uygun klinikle birlikte hipersensitivite pnömonisi tanısı konmasına yardımcı olabilir. Yine örnek yeterliyse uygun histokimyasal ve elektron mikroskopik incelemelerle langerhans hücreli granülomatoz tanısına yaklaşılabılır^(19, 20).

Açık akciğer biyopsisi ve torakoskopi eşliğinde açık akciğer biyopsisi

Difüz parankimal akciğer hastalıkları tanısında TBAB, bronşiyal biyopsi ve BAL materyali kesin tanı için yeterli olmadığında ve hasta herhangi başka bir kontrendikasyon taşımadığında, daha büyük materyal için açık akciğer biyopsisi (AAB) veya torakoskopi eşliğinde akciğer biyopsisi (TEAB) gerekir. Her iki yöntem de tanı için son basamağı oluşturur⁽²¹⁾. Bunun yanı sıra eğer TBAB kesin spesifik bir tanı vermiyorsa yapılan çalışmalarda AAB ile aralarında iyi bir korelasyon olmadığı, sonuçların

birbirini tutmadığı gözlenmiştir⁽¹⁸⁾.

Difüz parankimal akciğer hastalıkları söz konusu olduğunda AAB ve TEAB için en önemli nokta hangi hastaların bu işlemlere aday olduğunun saptanmasıdır. Tam bir klinik inceleme yapılmasına rağmen kesin tanının konulamadığı olgularda AAB veya TEAB mutlaka uygulanmalıdır. Endikasyonlar aşağıdaki gibi özetlenebilir^(7, 12).

- 1- Ateş, kilo kaybı, terleme ve hemoptizi varlığı
- 2- İPF aile öyküsünün bulunması
- 3- Tekrarlayan pnömotoraks öyküsü
- 4- Periferik vaskülit düşündürülen semptom ve bulguların varlığı
- 5- İPF için atipik radyolojik görünümünün bulunması
- 6- Açıklanamayan ekstrapulmoner manifestasyonlar
- 7- Açıklanamayan pulmoner hipertansiyon
- 8- Açıklanamayan kardiyomegali
- 9- Hızla seyreden progresif hastalık
- 10- Radyolojik olarak uzun süre stabil kalmış olgularda hızla kötüleşme ve yeni radyolojik anormalliklerin ortaya çıkması.

Son zamanlarda bir çok merkezde TEAB, konvansiyonel AAB'nin yerini almıştır. Torakoskopi eşliğinde akciğer biyopsisinin rutin kullanımını destekleyen gittikçe artan sayıda araştırma yayınlanmaktadır. Her iki işlemin tanı değeri eşit bulunmakla birlikte TEAB'nin diğerine oranla morbiditesi daha azdır, hastanede kalış süresi kısadır ve drenaj tüpü daha erken çekilebilir⁽²¹⁾.

Alınacak biyopsi materyalinin örneklenme yeri, sayısı, büyüklüğü ve alındıktan sonra hangi işleme tabi tutulacağı büyük önem taşımaktadır ve göğüs hastalıkları, göğüs cerrahi, patoloji ve radyoloji uzmanlarının ortak çalışmasını gerektirir. Biyopsi materyali bir çok bölgeden alınmalı, özellikle patolojik alanlara uzak olan komşu normal parankim de örneklenmelidir. Elde edilen parçalar sadece patolojik inceleme için değil, aynı zamanda bakteriyolojik, immünolojik, elektron mikroskopik ve moleküler çalışmalar için de hazırlanmalıdır⁽⁵⁾.

İNDÜKLENMİŞ BALGAM İNCELEMESİ

İndüklenmiş balgam incelemesi son 10 yıl içerisinde önem kazanmıştır ve günümüzde bir çok akciğer

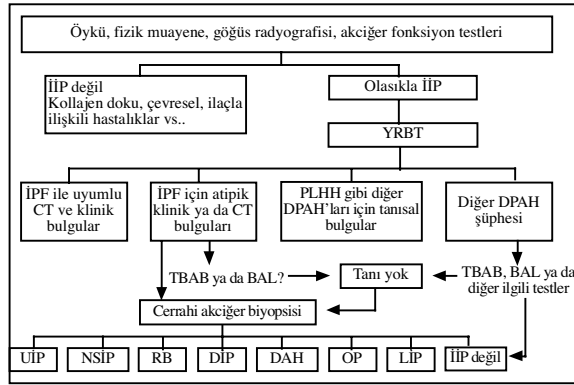
hastalığının tanı ve tedavisinin takibi süresince güvenle kullanılmaktadır. İndüklenmiş balgam inflamasyonun hücresel, moleküler ve solubl bileşenleri hakkında güvenilir bilgiler sağlar⁽²³⁾. Bilindiği gibi özellikle DPAH da diğer invaziv yöntemlere göre uygulama kolaylığı, iyi tolere edilebilmesi ve rutin bronkoskopi sırasında 15 dakikalık bir süre alması nedeniyle BAL tekniği yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte az da olsa morbiditesi vardır, tekrarlanabilir özelliği çok fazla değildir ve bazen hasta uyumu kolaylıkla sağlanamaz. İndüklenmiş balgam incelemesi çok daha kolay uygulanabilir ve non invaziv bir teknik olup tedavinin etkinliğini ve hastalığın seyrini izlemede kullanılabilir. Çok nadiren bronkokonstrüksiyona ve oksijen satürasyonunda düşmeye neden olabilir. Günümüze kadar obstrüktif akciğer hastalıklarında indüklenmiş balgam incelemesi ile ilgili yaklaşık 800 araştırma yapılmasına rağmen, bu tekniğin DPAH'da kullanımına ait daha az veri vardır⁽²³⁾. Özellikle sarkoidozda BAL ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda T lenfosit yüksekliği ve CD4 predominansı benzer özelliklerde bulunmuş ve her iki tekniğin bulgular açısından korele olduğu saptanmıştır⁽²⁴⁾. Benzer olarak hipersensitivite pnömonisi ve İPF'de her iki teknik karşılaştırılmış, hipersensitivite pnömonisinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında lenfosit yoğunluğu ve total hücre miktarı aynı bulunmuştur⁽²⁵⁾. İPF de ise eozinofil sayısı ve CD4/ CD8 oranlarında her iki teknikle korelasyon tespit edilmiştir⁽²⁶⁾. Aynı çalışmada indükte balgamda makrofaj sayısı, BAL da nötrofil sayısı düşük gözlenmiş bu nedenle her iki tekniğin birbirini tamamlayıcı olduğu sonucuna varılmıştır. Bir başka çalışmada İPF de indükte balgamın özellikle nötrofiller başta olmak üzere inflamatuvar hücre akümüülasyonunu iyi bir şekilde yansıttığı, bunun yanı sıra IL8 seviyelerinin nötrofil sayısı ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir⁽²⁷⁾. İndüklenmiş balgam incelemesinin çevresel ve mesleki akciğer hastalıklarında da önemini vurgulayan çalışmalar vardır. Silika ve ağır metal maruziyetinde BAL ve indükte balgam benzer kalitatif ve kantitatif sonuçlar vermiştir⁽²⁸⁾. Aynı şekilde alüminyum maruziyetine bağlı sarkoid benzeri granümatöz hastalıkta, chron hastalığının akciğer tutulumunda, berilyum maruziyetinde tanı aşamasında yararlı olduğuna dair anekdotal yayınlar mevcuttur⁽²³⁾. Son zamanlarda transplant alıcılarında

kronik rejeksiyon tanısında indükte balgamın noninvaziv bir girişim olarak değerine ait çalışmalar mevcuttur⁽²⁹⁾.

Sonuç olarak günümüzde indükte balgam incelemesi, DPAH da tanı ve tedavi takibinde giderek daha fazla önem kazanmaya başlamıştır.

Difüz parankimal akciğer hastalıklarında tanı için çok çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Göğüs hastalıkları ile ilgili en iyi merkezlerde bile bu stratejilerle her zaman doğru tanıyı koymak mümkün olmamaktadır. Yardımcı tanı algoritmalarından biri Şekil 1' de verilmiştir⁽³⁰⁾.

DİFÜZ PULMONER AKCİĞER HASTALIKLARINDA TANI



Şekil 1: Difüz pulmoner akciğer hastalıklarında tanı algoritması⁽³⁰⁾

NSİP: Nonspesifik interstiyel pnömoni, RB: respiratuar bronşiyolit, DIP: Deskuamatif interstiyel pnömoni, DAH: Diffüz alveoler hasar, OP: Organize pnömoni, LİP: Lenfositik interstiyel pnömoni, PLHH: Pulmoner langerhans hücreli histiyositoz, İPF: İdyopatik pulmoner fibroz, YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

Difüz parankimal akciğer hastalığında tanısal algoritma; öykü, fizik muayene, göğüs radyografisi ve akciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ile başlar. Bu bilgiler ışığında hastalar idiyopatik interstiyel pnömoni (İİP) ve bu özellikte olmayanlar olarak iki guruba ayrılır. İİP öngörülen grupta YRBT tetkiki değerlendirilir ve hastalar dört grupta incelenir. İlk grupta İPF / UIP için uygun radyolojik ve klinik özelliğe sahip hastalar yer alır. İkinci grupta radyolojik özellikleri İPF için atipik bulunan olgular vardır. Üçüncü grup PLHH gibi farklı özelliklere sahip DPAH nı içerir. Son grupta ise DPAH nın farklı formlarına ait hastalar yer alır. Hastaların bir çoğunda son basamakta açık akciğer biyopsisi uygulamasına

rağmen bazı hastalarda TBAB ve BAL tanıda yardımcı olabilir. Eğer yapılan bütün tetkikler tanısal özellikte değilse AAB ayırıcı tanı için gereklidir⁽³⁰⁾.

KAYNAKLAR

1. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE. Idiopathic pulmonary fibrosis: current concepts. Mayo Clin Proc 1998;73:1085-101.
2. Crapo J. Respiratory structure and function. In: Goldman L, Bennet JC, eds. Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia. WB Saunders Company, 2000;382-7.
3. Schwarz MI. Approach to understanding diagnosis and management of interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TE, eds. Interstitial lung disease. London. BC Decker Inc. Hamilton 1998;3:30.
4. Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. Chest 1998;113:192-202.
5. Ertürk A, Çapan N. Diğer tanı yöntemleri. In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, eds. İnterstiyel akciğer hastalıkları: Genel yaklaşım. Ankara. Öncü basımevi 2002;175-85.
6. King TE, Schwarz MI. Infiltrative and interstitial lung diseases. In: Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2005;1571-85.
7. Raghu G. Interstitial lung disease: A clinical overview and general approach. In: Fishman AP, eds. Pulmonary Diseases and Disorders. New York. Mc Graw Hill. 1998;1037-57.
8. Moder KG. Use and interpretation of rheumatologic tests: A guide for clinicians. Mayo Clin Proc 1996;71:391-96.
9. Du Bois RM, Wells AU. The lungs and connective tissue diseases. In: Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2005;1609-34.
10. Swaak AJ, Husyen V, Smeenk RJ. Antinuclear antibodies in routine analysis the relevance of putative clinical associations. Ann Rheum Dis 1993;52:110-4.
11. Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The latex test revisited. Rheumatoid factor testing 8.287 rheumatic disease patients. Arthritis Rheum 1991;34:951-60.
12. Moder KG, Gaffey TA, Matteson EL. Idiopathic inflammatory myopathy of the antisynthetase (Jo1) type associated with noncaseating granulomas. Arthritis Rheum 1993;36:1743-7.
13. Scanobel A, Hauschild S, Gross WL. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in generalised autoimmune diseases. Int Arch Allergy Immunol 1996;109:201-6.
14. Kelly PT, Haponik EF. Goodpasture's syndrome: Molecular

- and clinical advances. *Medicine* 1994;73:171-85.
15. Trout DB, Seltzer JM, Page EH et al. Clinical use of immunoassays in assessing exposure to fungi and potential health effects related to fungal exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:483-91.
 16. Hanky ME, King TE, Schwarz MI et al. The impact of smoking on properties of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1992;144:1102-6.
 17. Hansen JE, Wesserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1996;109:1566-76.
 18. Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, Hayes JA. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:280-5.
 19. Kvak PA. Bronchoscopic biopsies via the fiberoptic bronchoscope diagnosis of diffuse pulmonary disease. *Chest* 1975;67:532-5.
 20. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N et al. The diagnostic value of bronchoalveolar and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 1996;9:2513-6.
 21. Bensard DD, Mc Intyre RC, Waring BJ, Simon JS. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993;1003:765- 70.
 22. Raghu G. Interstitial lung disease. A diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated every patients?. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:909-14.
 23. Fireman E, Lerman Y. Induced sputum in interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:318-22.
 24. Fireman E, Toplisky I, Greif J et al. Evaluation of interstitial lung diseases by induced sputum compared to bronchoalveolar lavage. *Respir Med* 1999;93:827-34.
 25. D'Ippolito R, Chetta AForesi A et al. Induced sputum and bronchoalveolar lavage from patients with hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med* 2004;98:977-83.
 26. Antoniou KM, Alexandrakis M, Tzanakis N et al. Induced sputum versus bronchoalveolar lavage fluid in the evaluation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2005;72:32-8.
 27. Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Buhl R. Neutrophilic inflammation in induced sputum of patient with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20:138-43.
 28. Fireman E, Greif J, Bologovov E, et al. Evaluation of occupational lung diseases by induced sputum compared to bronchoalveolar lavage. *Chest* 1999;111:1720-8.
 29. Allen DJ, Fides JE, Yonan N, Leonard CT. Changes in induced sputum in the presence of bronchiolitis obliterans syndrome and correlation with spirometry in single and bilateral lung transplant recipients. *J Hearth Lung Transplant* 2005;24: 88-91.
 30. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Concensus Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.