

Proteinosis alveolar pulmonar en mujer embarazada tratada con lavado pulmonar total

Pulmonary alveolar proteinosis in a pregnant woman treated with whole-lung lavage

Iván Baños Álvarez⁽¹⁾; Gabriel Ibarra Jimenez⁽¹⁾

RESUMEN

Una mujer de 24 años se presentó con disnea progresiva hasta el reposo, tos con expectoración blanca escasa, durante el segundo trimestre de embarazo. Con antecedentes de pericarditis, sin historia previa de tabaquismo. Durante su hospitalización fue desembarazada, previa maduración fetal; seguidamente fue sometida a biopsia pulmonar abierta, con diagnóstico de proteinosis alveolar pulmonar (PAP). Finalmente, se sometió a lavado pulmonar total secuencial, con notable mejoría de la disnea. Este caso es otro ejemplo de la seguridad y eficacia del lavado pulmonar total en el manejo de la proteinosis alveolar pulmonar.

Palabras claves: proteinosis alveolar pulmonar, embarazo, lavado pulmonar total.

ABSTRACT

A 24-year-old woman presented with dyspnea that had progressed to dyspnea at rest and cough with scarce white sputum during the second trimester of pregnancy. Her medical history was relevant only for pericarditis, and she denied smoking. During her hospitalization, the fetus was delivered after lung maturation. Open lung biopsy was then performed, and the patient was diagnosed with pulmonary alveolar proteinosis (PAP). She then underwent sequential whole-lung lavage, and the dyspnea improved significantly. This case is another example of the safety and efficacy of whole-lung lavage in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, pregnancy, whole-lung lavage.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(2): 78-83.

INTRODUCCIÓN

La proteinosis alveolar pulmonar es un desorden clínico raro, en el cual un material lipoproteínico se acumula dentro de los alveolos; se caracteriza por una incapacidad progresiva del paciente, siendo la disnea el síntoma más frecuente. Ocurre en tres formas clínicamente distintas: congénita, secundaria o adquirida. La forma congénita representa 2% de todos los casos y comprende un grupo heterogéneo de enfermedades causada por mutaciones en los genes que codifican las proteínas B o C del surfactante o la cadena *Be* del receptor para el factor estimulante de colonias Granulocito-Monocito (GM-CSF). La forma secundaria representa 5%-10% de todos los casos y se asocia con enfermedades que comprometen al macrófago alveolar en su funcionalidad y en su número. Tales en-

fermedades incluyen: neoplasias hematológicas, inmunosupresión farmacológica, exposición a polvos inorgánicos (p.e. sílice) o humos tóxicos y ciertas infecciones (neumonía por *P. carinii*). La forma adquirida o idiopática representa 90% de los casos. Descrita desde 1958, es una enfermedad enigmática y fascinante, con una prevalencia tan baja como 0,37 casos por 100.000 habitantes y un claro predominio en hombres con una historia de tabaquismo (1). Desde su aparición, se han publicado 240 reportes de casos y pequeñas series con 410 casos a nivel mundial, sólo dos casos de proteinosis alveolar pulmonar en mujer embarazada han sido reportados (2-3). En Colombia, dos series han sido publicadas: una con 10 casos en el hospital San José de Bogotá y la otra en la ciudad de Medellín, con tres casos publicados en 2004 y 2005 respectivamente (4,5).

(1) Servicio de Neumología, Clínica Universitaria San Juan de Dios. Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Dr. Iván Baños Álvarez, Correo electrónico: iba622002@gmail.com

Recibido: Junio 9 de 2009. Aceptado: Julio 14 de 2009.

El lavado broncoalveolar (pulmonar) total, descrito por primera vez hace más de 30 años, continúa siendo el tratamiento de elección de la proteinosis alveolar (6). Sin embargo, después de un reporte inicial de ratones carentes de factor estimulante de colonias de granulocito-monocito (GM-CSF) que desarrollaron PAP, el GM-CSF ha sido estudiado en esta patología y ha sido subsecuentemente evaluado en varias series (7).

Los reportes de PAP en mujeres embarazadas son raros, probablemente debido a la predominancia de la PAP en hombres y a su baja incidencia general. Presentamos el caso de una paciente embarazada con proteinosis alveolar pulmonar, diagnosticada y tratada exitosamente con la técnica de lavado broncoalveolar total en la Clínica San Juan de Dios de la ciudad de Cartagena.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 24 años de edad, procedente de Cartagena, quien ingresa a la clínica San Juan de Dios de Cartagena el 22 de agosto de 2006, remitida del Hospital San Pablo. Había consultado a ese centro remitida de la Clínica de Maternidad Rafael Calvo, por estado de embarazo y en franca insuficiencia respiratoria. El cuadro clínico se había iniciado 6 meses antes de la consulta con tos, expectoración blanca y disnea progresiva hasta el reposo. Como antecedentes de importancia: pericarditis aguda 12 años antes, tratada con pericardiocentesis, sin etiología clara. Sin historia de tabaquismo. Al ingreso se encontró TA: 110/60; P: 110 x min.; R: 30 x min. con signos de dificultad respiratoria dados por alteo nasal y tirajes supraesternales. Cianosis orolabial y acorcionosis; crepitantes finos en ambos campos pulmonares, sin soplos cardíacos, abdomen globoso por útero grávido e hipocratismo digital. El resto del examen completamente normal. Radiografía de tórax reveló infiltrado alveolar difuso (Figura 1). TACAR de tórax infiltrado en vidrio esmerilado, acentuado en las regiones centrales, con áreas quísticas hacia las bases y engrosamiento de los septos interlobulillares (Figura 2).

Ecocardiograma: insuficiencia tricuspídea leve con hipertensión pulmonar leve, no cortocircuitos intracavitarios; FE: 70%. Hemograma con leucocitosis y neutrofilia. Gases arteriales con oxígeno suplementario (FiO₂: 50%): pH: 7,34; PaO₂: 64 mmHg; PaCO₂: 58 mmHg; HCO₃⁻: 31,6 mEq/L. Espirometría y curva flujo volumen mostró defecto ventilatorio restrictivo severo FVC: 1,15 L (38% de lo predicho) y FEV₁: 1,12 (41% de lo predicho). Se le practicó cesárea segmentaria transperitoneal el 14 de septiembre de 2006 y biopsia pulmonar a cielo abierto, que mostró

espacios aéreos ocupados por abundante material eosinofílico granular, fuertemente positivo al PAS y negativo a la tinción con Gomori y metenamina de plata; moderado infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, plasmocitos y algunos PMN, compatible con proteinosis alveolar (Figuras 3 y 4).

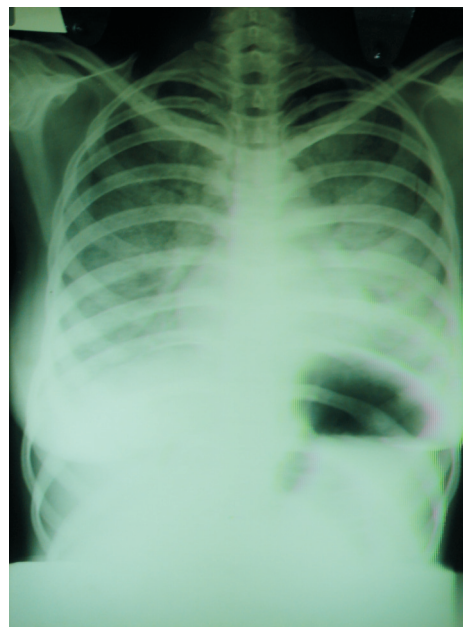


Figura 1. Radiografía de tórax que muestra infiltrado alveolar difuso.

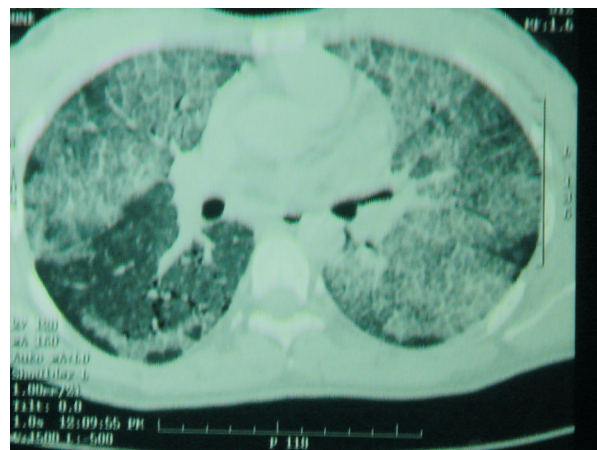


Figura 2. TACAR de tórax: infiltrado en vidrio esmerilado, acentuado en las regiones centrales, con áreas quísticas hacia las bases y engrosamiento de los septos interlobulillares.

La paciente se trató con lavado broncoalveolar secuencial en salas de cirugía, siguiendo la técnica de lavado broncoalveolar total utilizada en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid (España). Se realizó primero en el pulmón izquierdo, por ser el lado más comprometido,

el 4 de diciembre de 2006, con 8 litros de solución salina; el lavado del pulmón derecho se realizó el 13 de diciembre de 2006, con 6 litros de solución salina. En ambos casos el líquido recuperado aclaró de manera significativa (Figuras 5 y 6). En el primer lavado se presentó como complicación broncoespasmo, manejado con broncodilatador de acción corta por IDM a través del tubo de ventilación. En el segundo caso se presentó hipotermia leve, que obligó a terminar precozmente el lavado.

Después de los lavados pulmonares, la paciente experimentó una notable mejoría de los síntomas. La radiografía de tórax posprocedimiento mostró importante aclaramiento de los infiltrados (Figuras 7 y 8). Egresó el viernes 22 de diciembre con examen físico normal y en clase funcional I de la NYHA, con control por la consulta externa de neumología en 15 días.

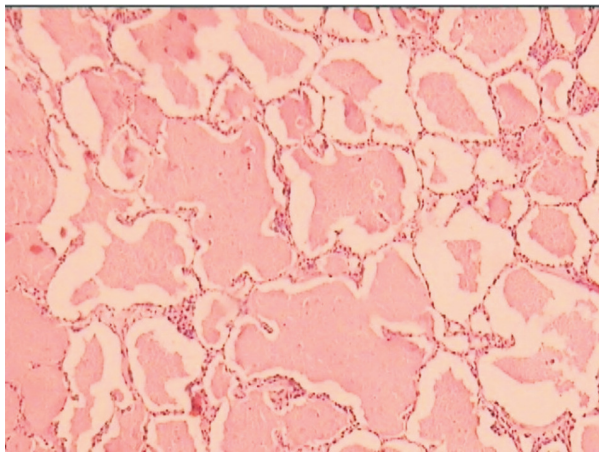


Figura 3. Biopsia pulmonar que muestra espacios aéreos ocupados por material eosinofílico granular, PAS positivo.

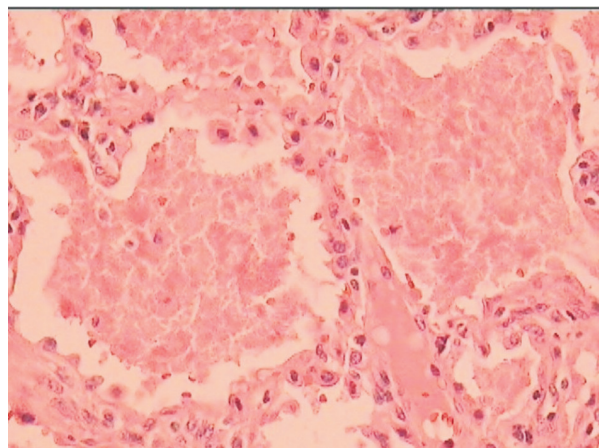


Figura 4. Biopsia pulmonar a mayor aumento que muestra espacios aéreos ocupados por material eosinofílico con moderado infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario.



Figura 5. Procedimiento de lavado pulmonar total por el servicio de neumología de la Clínica Universitaria San Juan de Dios.

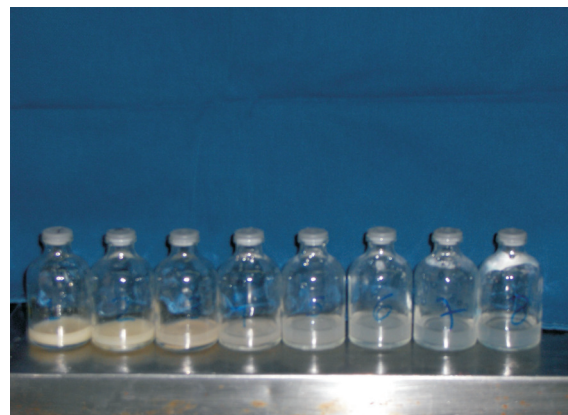


Figura 6. Aclaramiento progresivo del material de lavado pulmonar recuperado durante el procedimiento.

DISCUSIÓN

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad pulmonar huérfana, caracterizada por la acumulación intra-alveolar de material lipoproteínico, con la consecuente alteración del intercambio gaseoso y síntomas respiratorios de severidad variable. Ocurre en tres formas clínicamente distintas: congénita, secundaria o adquirida. La forma congénita representa 2% de todos los casos y comprende un grupo heterogéneo de enfermedades, causadas por mutaciones en los genes que codifican las proteínas B o C del surfactante o la cadena *Be* del receptor para el factor

estimulante de colonias granulocito-monocito (GM-CSF). La forma secundaria representa 5%-10% de todos los casos y se asocia con enfermedades que comprometen al macrófago alveolar en su funcionalidad y en su número. Tales enfermedades incluyen: neoplasias hematológicas, inmunosupresión farmacológica, exposición a polvos inorgánicos (p.e. sílice) o humos tóxicos y ciertas infecciones (neumonía por *P. carinii*). La forma adquirida o idiopática representa 90% de los casos. Descrita desde 1958, es una enfermedad enigmática y fascinante, con una prevalencia tan baja como 0,37 casos por 100.000 habitantes y un claro predominio en hombres con una historia de tabaquismo. Descrita inicialmente por tres eminentes patólogos (Rosen, Castleman y Liebow) en 1958, hasta la fecha se han reportado menos de 500 casos en la literatura (1).



Figura 7. Radiografía de tórax posterior al primer lavado en el pulmón izquierdo con aclaramiento del infiltrado.



Figura 8. Radiografía de tórax después del segundo lavado con aclaramiento casi completo de los infiltrados.

Por más de 30 años, desde su descripción inicial, la patogénesis de la PAP permaneció poco clara; sin embargo, en los últimos 8 años nuevas luces en la patogénesis de esta enfermedad han conducido a una mejor comprensión del espectro de procesos patológicos que pueden conducir a este síndrome clínico. La forma idiopática de PAP, de lejos la más frecuente, ocurre como un desorden adquirido primario, de etiología desconocida (1). El primer paso acerca de la posible etiología de esta forma de PAP vino inesperadamente en 1994, desde el campo de la hematología experimental, a través del desarrollo de ratones genéticamente carentes de factor estimulante de colonias de granulocito-monocito (GM-CSF)(8). Esta citocina purificada químicamente en los 70 y clonada en 1984 ha sido objeto de numerosas aplicaciones clínicas (9). Sus acciones farmacológicas requieren el acoplamiento a un complejo receptor de alta afinidad, compuesto de una cadena alfa específica de GM-CSF y una cadena beta común (Bc). En humanos y ratones la cadena Bc es compartida por los receptores para interleucina 3 y 5 y es expresada tanto en el macrófago alveolar como en las células epiteliales tipo II (9). Para explorar el papel innato de (GM-CSF) se crearon ratones carentes de GM-CSF y de la cadena Bc; sorprendentemente, estos animales no tienen alteraciones en su hematopoyesis basal, pero tienen un aclaramiento alterado del surfactante por el macrófago alveolar, lo que conduce a una condición que semeja la PAP, incluyendo un infiltrado linfocitario prominente (10). Por contraste, la producción de surfactante se mantenía inalterada, lo cual supone que la carencia de actividad de GM-CSF conduce a una disfunción del macrófago alveolar, mientras la actividad de las células epiteliales tipo II permanece inalterada y, por lo tanto, la producción normal del surfactante (11).

Estas observaciones proveen un potencial papel de la administración exógena de GM-CSF en el tratamiento de la PAP; de hecho, experimentos realizados en 1995, utilizando GM-CSF, demostraron poco efecto en la hematopoyesis sistémica (leve efecto eosinofílico), pero una disminución importante en la severidad de la PAP, efectos que han sido reproducidos en estudios posteriores (12). Una posible explicación a la ausencia de respuesta hematopoyética periférica es la presencia de anticuerpos neutralizantes de GM-CSF. Observaciones experimentales por Nakata, en Tokio, demostraron la presencia de tales anticuerpos en pacientes con PAP adquirida y no en las formas congénitas y secundarias de esta enfermedad (13-15).

La PAP adquirida se presenta con disnea progresiva, de inicio gradual, a veces asociada con tos minimamente productiva; otros síntomas incluyen: pér-

dida de peso, fiebre de bajo grado (la fiebre alta usualmente refleja infección asociada) (16,17). El examen físico usualmente es normal o revela pocos hallazgos relativamente inespecíficos, el hipocratismo digital es inusual (18). Los hallazgos de laboratorio revelan niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) y este puede ser útil como un marcador de severidad. De hecho, hay una correlación importante entre el nivel de LDH y la PaO_2 . Otros productos proteínicos del epitelio alveolar (antígeno carcinoembrionario, citokeratina y otros) pueden estar elevados; sin embargo, todos son inespecíficos (19-21). La presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) es de $58,6 \pm 15,8$ mmHg al momento del diagnóstico, sin grandes diferencias según el género.

De los más de 400 casos publicados en la literatura, la duración media de los síntomas al momento del diagnóstico fue de 7 meses, la edad promedio de 37 años, con variaciones importantes según el género (39 años en hombres y 35 en mujeres); además, entre las mujeres se demostró un patrón bimodal, con unos picos de frecuencia a los 25 y 40 años de edad, tal distribución podría reflejar mecanismos patogénicos diferentes entre estos grupos de edad o, alternatively, una protección relativa contra un mecanismo común en el rango comprendido entre los 25 y 40 años; de hecho, sólo dos casos de PAP han sido reportados en mujeres embarazadas. La mayoría de pacientes fueron hombres (relación hombre: mujer = 2,65:1), la mayoría de pacientes fueron fumadores, aunque esto tuvo variaciones con el género (85% entre los hombres y 39% entre las mujeres), lo cual refleja que la predominancia en el sexo masculino se debe a la mayor proporción de hombres fumadores en nuestras sociedades (22,23).

Inicialmente, la mayoría de casos requirieron de biopsia pulmonar abierta para el diagnóstico y esta continúa siendo el estándar de oro (25). Sin embargo, el diagnóstico puede establecerse con un cuadro clínico apropiado y la presencia de un efluente lechoso en el líquido de lavado broncoalveolar (BAL); este líquido contiene grandes cantidades de material proteínico eosinofílico acelular, con macrófagos espumosos embebidos de inclusiones lamelares, PAS positivo resistente a diastasa (24,25). Los hallazgos característicos a la microscopia de luz de la PAP incluyen el llenamiento alveolar casi completo y de los bronquiolos terminales con surfactante acelular, fuertemente positivo al PAS. Puede haber un infiltrado linfocítico intersticial leve, sin embargo, este no es un rasgo prominente y la arquitectura pulmonar usualmente está bien preservada (26,27).

Antes de conocerse la naturaleza del material almacenado a nivel alveolar, el tratamiento fue empírico e incluyó: antibióticos, corticoides, yoduro de potasio, estreptoquinasa, tripsina, N-acetilcisteína, en un intento por disolver el material acumulado, todos ellos sin resultados importantes (28). El primer avance en el tratamiento de la PAP se dio en 1960 cuando José Ramírez-Rivera, en Baltimore, utilizó el llenamiento alveolar segmentario para remover el material acumulado, a través de un catéter endobronquial transtraqueal (29,30). Estos primeros intentos resultaron prolongados, incómodos y estresantes para el paciente, pero produjeron mejoría clínica y funcional y sirvieron de base para que, en 1963, el mismo Ramírez utilizara por primera vez el lavado pulmonar total y estandarizara esta técnica como el tratamiento para la PAP (31). Desde entonces, la técnica ha sido refinada con la aplicación del tubo de doble lumen, anestesia general, solución salina en grandes volúmenes, percusión torácica y el lavado de los dos pulmones en una sola sesión (32-35).

Aunque no existen estudios prospectivos, el análisis de la literatura muestra un efecto benéfico del lavado pulmonar total en los pacientes con PAP. Con una tasa de supervivencia a 5 años de $94 \pm 2\%$ en los pacientes sometidos a LPT versus $85 \pm 5\%$ en los pacientes que no recibieron el tratamiento. La duración promedio del beneficio clínico del lavado fue de 15 meses y menos de un 25% de los casos permanecieron libres de recurrencias, después de tres años de seguimiento.

Hay dos estudios prospectivos de fase II con el uso de GM-CSF en el manejo de la PAP. En un estudio estadounidense utilizando 5-9 microgramos/kg/día, iniciado en 1998, 5 de 7 pacientes (71%) mostraron mejoría clínica, radiológica y funcional. Otro estudio multinacional, conducido entre agosto de 1995 y septiembre de 1988, 5 de 14 pacientes (31%) mostraron respuesta con dosis de 5 microgramos/kg/día. Tomados juntos 10/21 (48%) de pacientes mostraron respuesta con el uso de GM-CSF (36-38). Esta tasa de respuesta es mucho menor que la reportada con el lavado pulmonar total, pero mayor que las resoluciones espontáneas de aproximadamente 10% de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-43.
2. Crocker HL, Pfitzner J, Doyle IR, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: two contrasting cases. *Eur Respir J* 2000; 15: 426-9.
3. Matuschak GM, Owens GR, Rogers RM, et al. Progressive intrapartum respiratory insufficiency due to pulmonary alveolar proteinosis. Amelioration by therapeutic whole-lung bronchopulmonary lavage. *Chest* 1984; 86:496-9.

4. Durán R. Alveolar fosfolipoproteinosis (10 cases in 12 years of experience). *Rev Colom de Neumol* 2004; 16: 8-13.
5. Ortega H, Ortega J, Ramirez R, Echeverri F, Restrepo C. Treatment to pulmonary alveolar Proteinosis with total bronchoalveolar lavage. *Rev Colom de Neumol* 2005; 17: 69-78.
6. Selecky PA, Wasserman K, Benfield JR, Lippmann M. The clinical and physiological effect of whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a ten-year experience. *Ann Thorac Surg* 1977; 24: 451-61.
7. Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1924-5.
8. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall JAM, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:5592-6.
9. Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, Ream B, Rashid A, Bronson RT, et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994;264:713-6.
10. Burgess AW, Camakaris J, Metcalf D. Purification and properties of colony-stimulating factor from mouse lung-conditioned medium. *J Biol Chem* 1977; 252: 1998-2003.
11. Bradley TR, Metcalf D. The growth of mouse bone marrow cells in vitro. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1966;44:287-299. 112. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (1). *N Engl J Med* 1992; 327: 28-35.
12. Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1996; 335:1924-5.
13. Tanaka N, Watanabe J, Kitamura T, Yamada Y, Kanegasaki S, Nakata K. Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett* 1999; 442: 246-50.
14. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida K, Kanegasaki S, Yamada Y, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocytemacrophage colony stimulating factor. *J Exp Med* 1999; 190: 875-80.
15. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, Tsuchiya T, Watanabe J, Yamada Y, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 658-62.
16. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcome. *Chest* 1998; 114: 1357-62.
17. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000; 55: 67-77.
18. Mazzone P, Thomassen MJ, Kavuru M. Our new understanding of pulmonary alveolar proteinosis: what an internist needs to know. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 977-84.
19. Minakata Y, Kida Y, Nakanishi H, Nishimoto T, Yukawa S. Change in cytokeratin 19 fragment level according to the severity of pulmonary alveolar proteinosis. *Intern Med* 2001; 40: 1024-7.
20. Takahashi T, Munakata M, Suzuki I, Kawakami Y. Serum and bronchoalveolar fluid KL-6 levels in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1294-8.
21. Nakajima M, Manabe T, Niki Y, Matsushima T. Serum KL-6 level as a monitoring marker in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 1998; 53: 809-11.
22. Births, marriages, divorces, and deaths: provisional data for 1999. *Natl Vital Stat Rep* 2001; 48: 1-2.
23. Crocker HL, Pfitzner J, Doyle IR, Hague WM, Smith BJ, Ruffin RE. Pulmonary alveolar proteinosis: two contrasting cases. *Eur Respir J* 2000; 15: 426-9.
24. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Wasserman K. Evaluation of solutions used for lung lavage in alveolar proteinosis. *Rounds of the Teaching Staff of Wadsworth Hospital Centre* 1968;11: 217-22.
25. Maygarden SJ, Iacocca MV, Funkhouser WK, Novotny DB. Pulmonary alveolar proteinosis: a spectrum of cytologic, histochemical, and ultrastructural findings in bronchoalveolar lavage fluid. *Diagn Cytopathol* 2001; 24: 389-95.
26. Costello JF, Moriarty DC, Branthwaite MA, Turner-Warwick M, Corrin B. Diagnosis and management of alveolar proteinosis: the role of electron microscopy. *Thorax* 1975; 30: 121-32.
27. Gilmore LB, Talley FA, Hook GER. Classification and morphometric quantification of insoluble materials from the lungs of patients with alveolar proteinosis. *Am J Pathol* 1988; 133: 252-64.
28. Davidson JM, Macleod WM. Pulmonary alveolar proteinosis. *Br J Dis Chest* 1969; 63: 13-28.
29. Moertel CG, Woolner LB, Bernatz PE. Pulmonary alveolar proteinosis: report of case. *Proc Mayo Clin* 1959; 34: 152-7.
30. Ramirez RJ, Campbell GD. Pulmonary alveolar proteinosis: endobronchial treatment. *Ann Intern Med* 1965;63:429-441.
31. Ramirez J, Kieffer RF Jr, Ball WC Jr. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med* 1965; 63: 819-28.
32. Wasserman K. Evaluation of solutions used for lung lavage in alveolar proteinosis. *Rounds of the Teaching Staff of Wadsworth Hospital Centre* 1968;11:217-22.
33. Kao D, Wasserman K, Costley D, Benfield JR. Advances in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:361-3.
34. Sunderland WA, Klein RL. Heparin absorption during heparin-saline lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1973; 63: 1033-4.
35. Hammon WE, McCaffree DR, Cucchiara AJ. A comparison of manual to mechanical chest percussion for clearance of alveolar material in patients with pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest* 1993; 103: 1409-12.
36. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 524-31.
37. Mazzone PJ, Sullivan EJ, Piccin R, Stoller JK, Thomassen MJ, Kavuru MS. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor therapy for pulmonary alveolar proteinosis [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A888.
38. Barraclough RM, Gillies AJ. Pulmonary alveolar proteinosis: a complete response to GM-CSF therapy. *Thorax* 2001; 56: 664-5.