

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA.

PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS: REPORT OF TWO CASES AND UPDATE

Cambursano VH³, Langer MD³, Cazaux A³, Fossati F¹, González Achaval CJ¹, Ezcurra S¹, Mendoza C¹, Schiarolli H¹, Marino M².

Resumen

La Proteinosis Alveolar Pulmonar es una enfermedad infrecuente, caracterizada por lesiones radiológicas y tomográficas típicas y severas, con un cuadro clínico variable desde la insuficiencia respiratoria a la resolución espontánea. Entre sus tres variedades, la llamada forma idiopática o del adulto, representa más del 80% de los casos publicados. La fisiopatología esta dada por un proceso autoinmune dirigido contra el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que condiciona un defecto funcional en los macrófagos que conduce a la acumulación intraalveolar de surfactante y manifestaciones infecciosas, pulmonares y extrapulmonares, a menudo por gérmenes no usuales.

El conjunto de datos aportados por las imágenes, la disociación clínico-radiológica y material de lavado broncoalveolar, en general son suficientes para el diagnóstico, aunque en ocasiones se requiere de la histopatología para su confirmación. La terapéutica recomendada es el lavado pulmonar total. La mortalidad es baja y se relaciona fundamentalmente con las complicaciones infecciosas.

Describimos en este trabajo nuestra experiencia diagnóstica y terapéutica con dos pacientes.

Palabras claves: Proteinosis alveolar pulmonar, Enfermedades pulmonares, Terapia

Abstract

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare disease characterized by extensive radiological and tomographic pulmonary lesions and a variable clinical picture ranging from pulmonary insufficiency to spontaneous remission.

Among its three described forms, the so called Idiopathic or Adult form is responsible for more than 80% of published cases. It's physiopathology depends on an autoimmune process directed against the GM-CSF (Granulocyte Macrophage- Colony Stimulating Factor) that induces a functional defect of the macrophage with consequent intraalveolar accumulation of surfactant.

Pulmonary and extrapulmonary infections, are common, often with unusual pathogens.

Diagnosis can be made from the combination of clinical, radiological and bronchoalveolar lavage data, although sometimes histopathologic material is needed for confirmation.

Total pulmonary lavage is currently the treatment of choice. Mortality is usually low and related mostly to infectious complications.

We hereby describe our experience with two patients.

Keywords: Pulmonary Alveolar Proteinosis, Lung Diseases, Therapy

1) Servicios de Clínica Medica, Anatomía Patológica y Cirugía de tórax, Nuevo Hospital San Antonio de Padua, Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

2) Servicio de Infectología, Hospital Rawson, Córdoba, Argentina.

3) Centro Dr. Lázaro Langer, Servicio de Neumonología, Hospital Rawson, Córdoba, Argentina

Centro Lázaro Langer. Av. Caraffa 2408. C.P. 5009. Córdoba. Argentina Tel /Fax 0543514886713 E-mail:

alexiscazaux@yahoo.com.ar

Fecha de envío: 22-05-08

Fecha de aceptación: 30-06-08

Introducción

Esta próximo a cumplirse medio siglo de la descripción en 1958 por tres grandes patólogos, Rosen, Castleman, Liebow, de una fascinante como poco frecuente entidad llamada Proteinosis Alveolar Pulmonar (PAP)¹.

Está caracterizada por la acumulación intraalveolar de un material lipoproteínico, escasa reacción inflamatoria tisular, pobreza de síntomas y hallazgos físicos para imágenes torácicas desproporcionadamente severas, deterioro del intercambio gaseoso y predisposición a infecciones respiratorias y neurológicas.

No más de 500 casos han sido descritos hasta la fecha².

Su fisiopatología, sobre la que se han hecho enormes progresos en los últimos años, describe una alteración en el metabolismo del surfactante, el cuál es producido normalmente, pero no adecuadamente removido, lo que determina su acumulación en el espacio alveolar.

Se han descrito 3 variedades: la congénita, responsable del 2% de los casos, la secundaria, del 10% y la idiopática, adquirida o del adulto el 88% restante.

La variedad congénita incluye un grupo heterogéneo de entidades, originadas en mutaciones genéticas.

La PAP secundaria aparece asociada a patologías que producen una alteración cualitativa o cuantitativa de los macrófagos alveolares³.

La forma adquirida o del adulto es a la que nos referiremos particularmente.

Es una enfermedad de distribución universal. El 75 % de los casos se registra en fumadores. La relación hombre/mujer es 2.6 a 1, pero la diferencia desaparece si consideramos solo no fumadores.

La incidencia se calcula en 0,36 casos por 100.000 habitantes con una prevalencia de 3,7 por millón.

La edad promedio al diagnóstico es de 40 años si bien se la ha encontrado desde el recién nacido hasta en mayores de 70 años³.

Datos clínicos y exámenes complementarios

Los síntomas, de presentación lenta y progresiva, son fundamentalmente disnea y

tos seca, los cuales pueden además por lo inespecíficos, estar presentes durante meses o hasta años sin generar estudios que sugieran el diagnóstico.

Es característica la disociación entre la escasez de síntomas y hallazgos físicos con las manifestaciones radiológicas, de compromiso extenso y bilateral.

Es propio de la enfermedad la asociación con infecciones pulmonares y extrapulmonares, particularmente del sistema nervioso central, por los patógenos habituales, aunque de manera llamativa por oportunistas, entre los que se destaca *Nocardia spp.*, lo que sugiere un defecto inmune sistémico⁴.

La radiografía (Rx) directa de tórax, revela imágenes algodonosas, bilaterales, difusas, con distribución predominante en los lóbulos inferiores, sin compromiso de los senos costofrénicos, el aspecto puede ser alvéolo-intersticial o incluso nodular.

En la Tomografía Computada del Tórax (TAC) se confirma la consolidación del espacio aéreo, con o sin broncograma aéreo y es característico, si bien inespecífico, una imagen en la cual coexisten, consolidación o vidrio esmerilado, con engrosamiento de los septos interlobulillares y zonas de parénquima indemne, con límites netos, que se describe como "crazy paving".

La extensión de estas lesiones guarda correlación con las alteraciones gasométricas y funcionales⁵.

La espirometría muestra un defecto ventilatorio restrictivo de severidad variable.

Los gases arteriales revelan hipoxemia de moderada a severa⁶. Los hallazgos del laboratorio son inespecíficos. Títulos elevados de anticuerpos neutralizantes del GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), tanto en el plasma como en el LBA, resultan útiles para el diagnóstico, pronóstico y el seguimiento⁷.

Por otra parte el lavado broncoalveolar (LBA) resulta de utilidad en el diagnóstico de las infecciones pulmonares⁷.

Evolución

El curso de la enfermedad es muy variable y oscila entre la resolución espontánea, en un 8% de los casos (24

de 303 pacientes publicados y seguidos), estabilidad con persistencia de síntomas, hasta la insuficiencia respiratoria progresiva. La sobrevida a 5 años fue del 75% en un estudio retrospectivo de 343 casos, pero si sólo se consideran los casos diagnosticados en vida del paciente, la sobrevida a 5 años era del 88%.

Para los pacientes diagnosticados con posterioridad a 1997, sin embargo, la sobrevida es prácticamente del 100% a los 5 años.

La mortalidad obedece en la mayoría a la insuficiencia respiratoria relacionada a la PAP y en un 20% a las infecciones.

En niños menores de 5 años, sin embargo, la sobrevida parece ser muy diferente ya que de 7 diagnosticados antes de esa edad, solo 1 sobrevivió hasta los 10 años de vida².

Diagnóstico

La biopsia pulmonar a cielo abierto era requerida para el diagnóstico en los casos reportados inicialmente.

Actualmente se acepta con las características clínico-radiológicas, la obtención de un material "lechoso" en el LBA, de alta viscosidad, que contiene macrófagos cargados de vacuolas lipídicas, la ausencia de hallazgos microbiológicos y la información de la biopsia transbronquial (BTB) (ver histopatología).

El diagnóstico se complementa con el hallazgo de los llamados "cuerpos lamelares", estructuras descritas en el microscopio electrónico, constituidas por lamina fosfolipídicas concéntricas, resultantes de fusión de membranas celulares.

El dosaje de anticuerpos anti GM-CSF, en el plasma o LBA, podría servir como un dato diagnóstico⁶.

Los hallazgos patológicos característicos consisten en el relleno de los alvéolos y bronquiolos distales, con un material acidófilo, constituido en un 90% por fosfolípidos, 10% proteínas y un 1% carbohidratos. Habitualmente es estéril.

La estructura parenquimatosa se conserva y solo se describe actividad inflamatoria ocasional y tenue.

En los espacios alveolares se describen macrófagos grandes y espumosos⁸.

Fisiopatología

En 1994 se publicó la observación de que, en ratones homocigotos, deficientes en el

gen del GM-CSF, se desarrollaba una enfermedad semejante a la PAP, sin alteraciones hematopoyéticas.

Fisiológicamente, el GM-CSF, unido a un complejo receptor celular de alta afinidad, produce estimulación de la hematopoyesis mieloide, que resulta en neutrofilia, monocitosis y eosinofilia.

Además, los ratones deficientes en GM-CSF, presentaron anomalías extrapulmonares, como disfunción de macrófagos, propensión a las infecciones sistémicas, disfunción de células T, menor fertilidad y sobrevida^{9,10}.

En 1999 se describieron autoanticuerpos neutralizantes contra el GM-CSF tanto en el suero como en el LBA de pacientes con PAP¹¹.

A diferencia de los modelos animales, en la forma adquirida del humano, no se han hallado defectos en la expresión de genes de GM-CSF o de su receptor.

Los procesos generados a partir de la unión del GM-CSF con su receptor celular, se verifican a través de un factor de transcripción llamado PU-1, que modula la expresión de numerosos genes, decisivos en la diferenciación final de los macrófagos alveolares. Entre las funciones reguladas por estos genes se encuentra la degradación del surfactante, además de la expresión de receptores reconocedores de patrones de patógenos, receptores tipo peaje (toll-like), fagocitosis y eliminación bacteriana.

El GM-CSF regula asimismo la función de otro factor de transcripción conocido como receptor y activado por proliferador peroxisoma (PPAR γ) que a su vez regula varias funciones celulares, entre las que se encuentra el metabolismo lipídico intracelular.

Resulta así aparente, que la inhibición del acoplamiento del GM-CSF a su receptor por la acción de los anticuerpos neutralizantes, inducen un estado de déficit funcional del macrófago alveolar para la remoción del surfactante y la actividad antibacteriana.

La identificación de los anticuerpos explica a su vez la recidiva de la PAP en casos de doble trasplante pulmonar⁴.

Además de los efectos sobre los macrófagos, se han investigado las consecuencias de la inhibición del GM-CSF por autoanticuerpos, en otras células que poseen receptores para el mismo, como los polimorfonucleares neutrófilos,

describiéndose defectos *in vitro*, particularmente en la actividad fagocítica¹².

Tratamiento

Varía según se trate de PAP congénita, secundaria o idiopática.

La forma congénita, requiere de soporte hasta que se hace necesario un trasplante pulmonar doble.

La forma secundaria, del tratamiento de la enfermedad o factor de exposición identificados.

La forma idiopática en cambio, es tributaria del lavado pulmonar total (LPT), terapia con GM-CSF o plasmaféresis.

El LPT es utilizado desde su descripción en 1964, si bien desde entonces sufrió una serie de modificaciones técnicas que le aportaron seguridad y eficacia.

Brevemente, consiste en la irrigación secuencial, habitualmente en una misma sesión, de ambos pulmones, con solución fisiológica tibia, bajo anestesia general e intubación selectiva.

Se logra de esta manera la remoción del material lipoproteínico que inunda los espacios alveolares, con una significativa mejoría en la capacidad vital forzada (CVF), capacidad pulmonar total (CPT), PaO₂ en reposo y ejercicio, DLCo (difusión de monóxido de carbono) y en los síntomas (disnea).

Puede esperarse un intervalo libre de síntomas de unos 15 meses, luego de los cuales suele ser necesario repetir el procedimiento.

A falta de estudios prospectivos, la evidencia parece indicar una mayor sobrevida en los pacientes sometidos a LPT.

Se le indica cuando la disnea interfiere con las actividades de la vida diaria, con hipoxemia < de 60 mmHg o una fracción de shunt mayor del 10-12%.

El procedimiento es bien tolerado, aunque se describen infecciones respiratorias, sepsis, neumotórax y distress respiratorio agudo del adulto, como complicaciones posibles^{7,13}.

A partir del hallazgo de los anticuerpos neutralizantes del GM-CSF, se comenzó a utilizar preparados de GM-CSF por vía subcutánea o recientemente en aerosol.

Este tratamiento presenta algunos efectos

secundarios entre los cuales se describen una reacción a la primera dosis consistente en enrojecimiento, taquicardia, hipotensión, náuseas, vómitos, espasmos musculares en las piernas, disnea y síncope; estas manifestaciones no se producen más allá de los primeros 10 minutos y no se repiten con dosis subsiguientes

La tasa de respuesta es de alrededor del 50%, restando aún definir las dosis, duración y vías de administración óptimas. El reporte de un caso, sugirió beneficio con plasmaféresis^{14,15,16}.

La sospecha de una infección debe ser investigada y tratada agresivamente.

La indicación de oxigenoterapia responde a los lineamientos clásicos. La rehabilitación respiratoria puede ser beneficiosa. La vacunación antigripal y antineumocócica está indicada.

El trasplante pulmonar tiene indicación en la PAP congénita, cuando los LPT no resultan eficaces o cuando la PAP se asocia a otra patología difusa pulmonar como silicosis (secundaria); como se mencionó, es posible la recurrencia en los casos relacionados con anticuerpos anti GM-CSF².

Proteinosis Alveolar. Caso 1.

Un paciente de sexo masculino consulta por insuficiencia respiratoria hipoxémica.

Se trata de un hombre de 50 años, previamente saludable, que se ocupaba de tareas administrativas y tenía como actividad recreativa la práctica de motociclismo aventura. Consulta hace 2 años por un síndrome febril que se acompañaba de lesiones pulmonares consolidativas bilaterales y progresivas (Fig. 1 y 2).

Se agregan cefalea y trastornos de la conciencia que rápidamente progresan hasta el coma.

En base a las imágenes de TAC e IRM cerebrales (Fig. 3 y 4), se programa una punción transcraneana, cuyo material permite establecer el diagnóstico de nocardosis cerebral. Se obtiene además, material de una adenopatía supurada cervical, con el mismo hallazgo microbiológico.

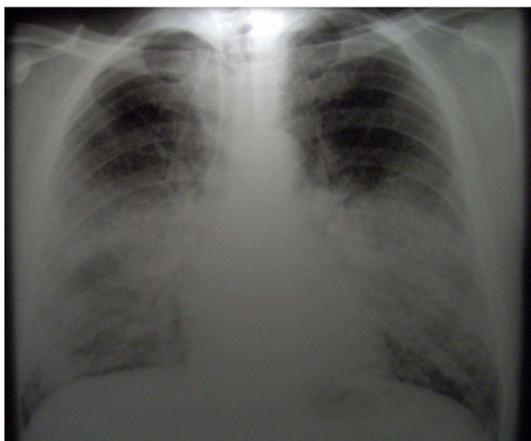


Fig. 1

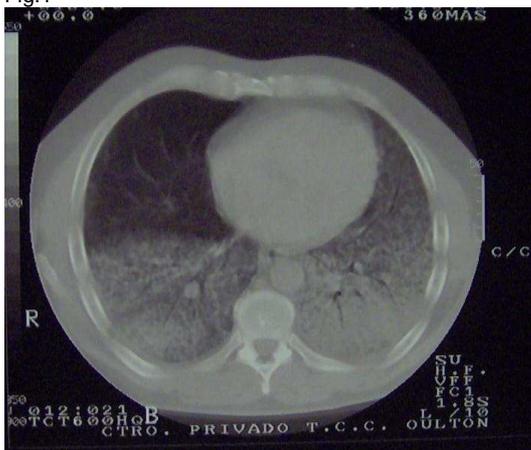


Fig. 2

Rx y TAC del tórax durante las primeras etapas de la enfermedad. Lesiones consolidativas que predominan en áreas declive, sin compromiso mediastinal ni pleural



Fig. 3

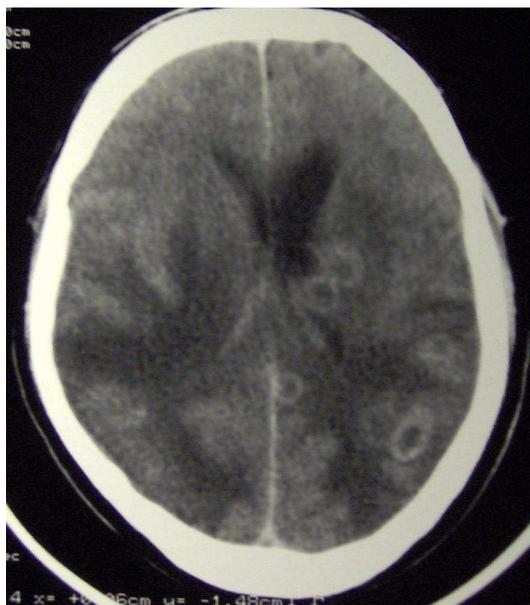


Fig. 4

TAC cerebral en el comienzo de la enfermedad. Lesiones bilaterales cuya punción arroja el diagnóstico de *Nocardia spp.*

Se inicia tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol y amoxicilina que se continúa a lo largo de seis meses con buena respuesta neurológica, resolución completa de los síntomas y del síndrome febril.

Desde hace 18 meses nota disnea de esfuerzo progresiva, con identificación hace alrededor de 8 meses de hipoxemia, que motivo la indicación de oxigenoterapia domiciliaria.

El examen muestra un paciente en muy buen estado general, con taquipnea y cianosis en reposo y respirando aire ambiente, la auscultación pulmonar ofrece un MV de características normales y no hay ruidos agregados.

Desde hace alrededor de diez días el paciente registra temperatura de 38°C.

La espirometría muestra un defecto ventilatorio restrictivo moderado (CVF 3.56 L, 66% del valor teórico) con flujos espiratorios medios elevados (FEF_{25.75%} 6.20 L/s, 140% del valor teórico), La SaO₂ en reposo y respirando aire ambiente era 85%.

Las imágenes radiológicas del tórax mostraban lesiones consolidativas bilaterales, progresivas, con compromiso predominante de la mitad inferior de ambos pulmones y reducción volumétrica moderada; la TAC (Fig. 5 y 6) evidenciaba lesiones consolidativas, bilaterales, con predominio en los lóbulos inferiores, que evolucionaron al patrón descrito como

crazy paving, atenuación acinar de la magnitud del vidrio esmerilado enmarcada por tabiques de atenuación mas intensa claramente distinguibles, en grandes parches que están nítidamente separados de zonas vecinas, de parénquima respetado. El mediastino no mostraba imágenes anormales y no había derrame pleural.



Fig. 5

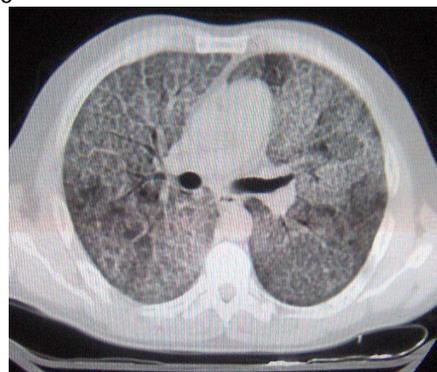


Fig. 6
TAC de tórax 18 meses después del inicio de los síntomas. Lesiones descritas como "crazy paving" con mediastino y pleuras sin lesiones.

La broncofibroscopía permitió obtener un líquido de LBA de aspecto lechoso, muy viscoso, cuyo examen microbiológico fue negativo. La BTB describe una estructura parenquimatosa conservada, con escasos signos de inflamación, sin malignidad y con relleno alveolar de un material acidófilo proteináceo.

Las características clínicas, el aspecto de las imágenes tomográficas, la ausencia de agentes infecciosos, el aspecto del líquido de lavado broncoalveolar y el aspecto de la muestra de BTB, resultaron suficientes para el diagnóstico de PAP. Programamos, entonces, el procedimiento de lavado pulmonar total.

El procedimiento programado, de acuerdo a lo establecido en la bibliografía consultada,

comprendía la intubación con tubo de doble luz y el lavado selectivo de un pulmón mientras se mantiene la ventilación y la oxigenación del otro.

De resultar posible lavaríamos sucesivamente ambos pulmones.

El lavado consiste en la inundación del pulmón en cuestión, con porciones de alrededor de 1 litro de solución fisiológica, en 10 sesiones consecutivas.

Lavamos adecuadamente el pulmón izquierdo y dimos por finalizado el procedimiento, respetando el tiempo de alrededor de cuatro horas que requirió y las dificultades que ofrecía el manejo del tubo de doble lumen. Se envió material de lavado a estudio por microscopía electrónica (ME), mostrando Imagen de ME de un macrófago alveolar con el citoplasma cargado de lípidos. Entre las vacuolas se distingue un cuerpo lamelar (fig.7)

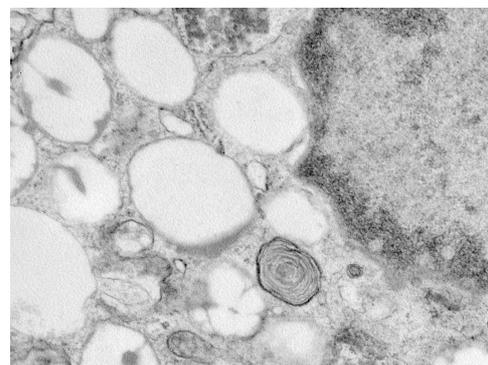


Imagen de ME de un macrófago alveolar con el citoplasma cargado de lípidos. Entre las vacuolas se distingue un cuerpo lamelar

Recogimos datos de una moderada mejoría en la evaluación inmediata en la disnea, oxigenación y aspecto radiológico.

De acuerdo a la información recogida, deberíamos repetir el procedimiento, alrededor de una vez al año.

El paciente fue reevaluado siete meses después. No había asistido a los controles propuestos y había recibido como único tratamiento trimetoprima-sulfametoxazol, durante 4 meses. Se había sentido progresivamente mejor y reanudado sus actividades, incluso deportivas, sin limitaciones. La expectoración se había reducido marcadamente y tenía aspecto mucoso con viscosidad aparentemente normal. La Rx es normal (Fig. 8), la CVF 4.73 L (92% del teórico), el FEF_{25-75%} 2.87 L/s (69% del teórico). La SaO₂ en reposo y

respirando aire es de 98% y luego de un esfuerzo de 50 W durante 6 min. es 94%

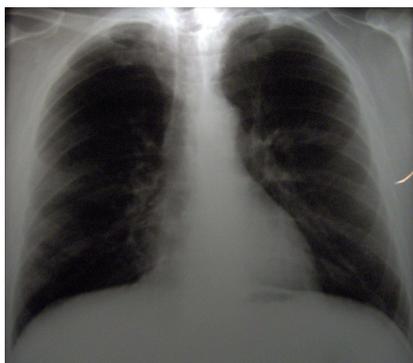


Fig. 8 Rx de tórax del control, siete meses después del lavado pulmonar total.

Proteinosis Alveolar. Caso 2

Una paciente joven y muy poco sintomática, tiene una Rx de tórax anormal, en el postoperatorio de cesárea de emergencia por eclampsia.

Se trata de un paciente de sexo femenino y 22 años de edad que vive en la zona rural del sur de la provincia de Córdoba, en el centro de la republica Argentina. No refiere antecedentes familiares de importancia.

No refiere antecedentes tóxicos como tabaco, alcohol o medicamentos. Refiere un episodio de NAC en 2004, con tratamiento ambulatorio.

Hace seis meses fue hospitalizada por NAC, recibió ampicilina-sulbactam y claritromicina y continuó su tratamiento ambulatorio con amoxicilina y acido clavulánico.

Durante esa hospitalización se solicitó serología para HIV, anti DNA, ANA y ANCA que fueron negativos.

Es hospitalizada actualmente por HTA y embarazo, cursando una gestación de 35 semanas.

Se indica la cirugía con el diagnóstico de preeclampsia y se lleva a cabo una cesárea e histerectomía por atonía uterina. Nace un niño de 2520 g y Apgar 06/08.

La TA se mantiene en 170/90 y la FC en 50 lat/min. El laboratorio muestra plaquetas 103000/ mm³, Hto 37%, Urea 21 gr%, Cr 0,78 gr%, Na 140 mEq/L, K 4.2 meq/L, GOT 23 UI/L, GPT 14UI/L, LDH 419UI/L y fbrinógeno 165 I/L. Recibe sulfato de magnesio, alfa metildopa, nifedipina, clindamicina y amikacina.

Un examen radiológico reveló una imagen alveolointerstitial bibasal (Fig. 9). La TAC evidenció compromiso alveolointerstitial

bibasal con mediastino indemne (Fig. 10). Llama la atención la ausencia de síntomas respiratorios.

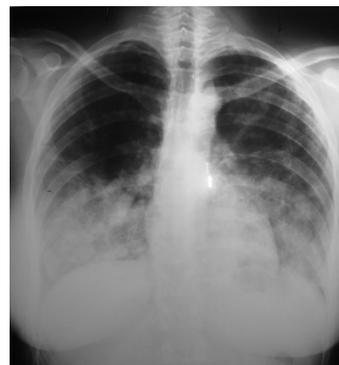


Fig. 9

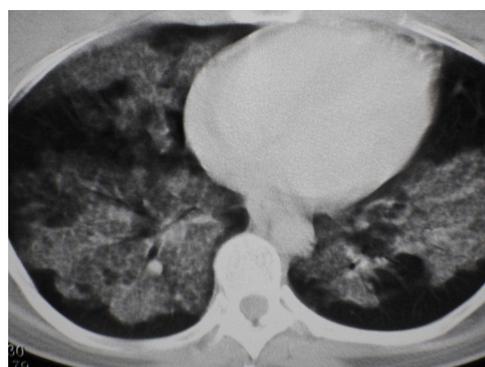


Fig. 10 Rx y TAC de tórax del paciente, que corresponde al postoperatorio inmediato. Se evidencian lesiones consolidativas que comprometen ambos lóbulos inferiores. Imágenes características descritas como crazy paving.

Laboratorio: pH 7: 34, PCO₂: 36.5 mmHg, PO₂: 70 mmHg, SaO₂: 94%, CO₃H 20 meq/L, EB -5.4. GB 8700/mm³ (N 56%, L 30% , E 6%), Hto: 35%, Hb: 13 g/%, plaquetas: 305000/mm³.

Espirometría: FVC 2.12 L (61% del teórico), FEV₁ 1.87 L (61% del teórico), FEV₁/FVC 89.9 % , FEF_{25-75%} 2,67 L/s (72% del teórico).

Se decide tomar una biopsia pulmonar a cielo abierto. El examen histopatológico evidenció hallazgos compatibles con proteinosis alveolar (Fig. 11 y 12).

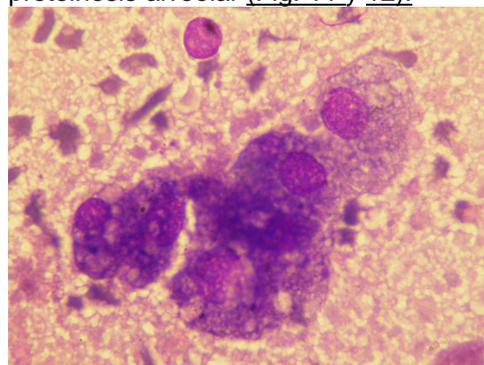


Fig.11 Un macrófago alveolar con su citoplasma ocupado por vacuolas lipídicas.

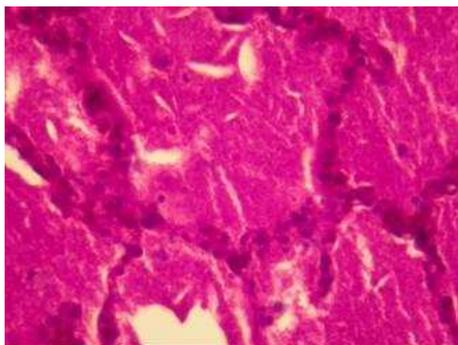


Fig.12 El aspecto del parénquima pulmonar es el de un intersticio sano con alvéolos rellenos de un material acidófilo acelular.

La paciente no asistió a los controles programados. Se desconoce su evolución.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rosen S, Castleman B, Liebow A. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958;258:1123-42.
- 2) Ioachimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chronic Respiratory Disease* 2006; 3:149-159.
- 3) Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003;349:2527-39.
- 4) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215-35.
- 5) Holbert JM, Costello P, Li W, Hoffman RM, Rogers RM. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Roentgenol* 2001;176:1287-94.
- 6) Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest* 1998;114:1357-62.
- 7) Lin FC, Chang GD, Chern MS, Chen YC, Chang SC. Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 2006; 61:528-534.

- 8) Lee KN, Levin DL, Webb WR, Chen D, Storto ML, Golden JA. Pulmonary alveolar proteinosis: high-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest* 1997;111:989-95.

- 9) Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994; 264: 713-16.

- 10) Stanley E, Lieschke GJ, Grail D 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;91:5592-96.

- 11) Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999; 190:875-80.

- 12) Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, Berclaz PY, Abe S, Staudt MK et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2007;356:567-79.

- 13) Ramirez J, Campbell GD. Pulmonary alveolar proteinosis. Endobronchial treatment. *Ann Intern Med* 1965;63:429-41.

- 14) Seymour JF, Ashley R, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1996;335:1924-25.

- 15) Wylam ME, Katzmann JA. Aerosolized GM-CSF improves pulmonary function in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:889.

- 16) Bonfield TL, Kavuru MS, Thomassen MJ. Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Clinical Immunology* 2002; 105(3): 342-50