

# Lipoproteínosis Alveolar Pulmonar <sup>(1)</sup>

Hallazgos patológicos y bioquímicos  
del primer caso observado en Costa Rica

JUAN JOSÉ SEGURA F.,\*

LUIS FRANCISCO ROJAS S.\*\*

ALBERTO SIMHON S.\*\*\*\*

ROBERTO VARGAS G.,\*\*\*

## Introducción

La Proteínosis Alveolar Pulmonar (P.A.P.) es una enfermedad poco frecuente, originalmente descrita por Rosen y Col en 1958 (30). Se caracteriza patológicamente por la acumulación en los alveolos pulmonares, de gran cantidad de un material eosinofílico, granular, fuertemente positivo con la tinción de P.A.S. y que se acompaña de descamación de numerosas células originadas en el epitelio alveolar, que contienen en su citoplasma gránulos de material lipídico y que se han caracterizado como pneumocitos granulares tipo II. La causa específica de la enfermedad no se conoce, pero en algunos casos se le ha observado asociada a entidades tales como la nocardiosis, gamopatías monoclonales y formas agudas de silicosis

(2, 16, 24) y existe la evidencia de que formas similares a la proteínosis humana se pueden inducir en animales de experimentación mediante la inhalación de cristales de cuarzo (7, 11, 14, 15). La naturaleza del material acumulado en los alveolos pulmonares ha sido objeto de numerosos estudios bioquímicos (7, 11, 12, 15, 17, 18, 28, 31, 33, 35), aceptándose en este momento que se encuentra formado por sustancias lipoproteicas ricas en fosfolípidos (7, 13, 14, 28) de manera semejante al material surfactante presente normalmente en los pulmones, aunque fisiológicamente no presenta las mismas propiedades (1, 17, 22).

En la literatura se han reportado cerca de 230 casos (31), la mayoría de ellos en pacientes adultos, aunque la enfermedad también se ha observado en niños (5, 31). La enfermedad evoluciona en forma generalmente benigna, observándose un desenlace fatal en 33% de los casos (28). En la actualidad, las técnicas de lavado bronquial iniciadas por Ramírez y Col (1, 25, 31) ofrecen mejores perspectivas de sobrevida. El objeto del presente trabajo es el de informar el primer caso de esta rara enfermedad que se presenta en nuestro país, cuyo diagnóstico se hizo en vida a través de una biopsia pulmonar abierta, confirmándose luego en los hallazgos de la autopsia, así como dar a conocer los resultados preliminares de los análisis bioquímicos efectuados en extractos del tejido pulmonar fijado en formalina.

<sup>1/</sup> Parte de este trabajo se presentó en el XLII Congreso Médico Nacional, San José, Diciembre 1976.

\* Departamento de Patología y Cátedra de Patología, Hospital San Juan de Dios y Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

\*\* Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica y Unidad de Bioquímica, Sección de Medicina, Hospital San Juan de Dios.

\*\*\* Sección de Pneumología y Cátedra de Fisiopatología, Hospital San Juan de Dios y Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.  
Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

### Informe del caso

Paciente del sexo femenino, de raza blanca, de 45 años de edad. Ingresó al Servicio de Pneumología el día 4 de junio de 1975, y refería haber iniciado su enfermedad aproximadamente un año antes, posterior a un cuadro catalogado por la paciente como una gripe. Su sintomatología se caracterizaba por fiebre de predominio vespertino que se precedía de escalofríos, cefalea occipital y pérdida de peso no cuantificada. Posteriormente sufre de tos con expectoración blanquecina espesa y muy viscosa con dificultad en la eliminación, en cantidad abundante y sin sangre. Dos meses antes del ingreso se quejaba de disnea a los grandes esfuerzos y luego a los medianos y pequeños así como ortopnea. No había antecedentes de tabaquismo o exposición a productos químicos ocupacionales ni drogas. En el examen físico del ingreso se anotan: frecuencia del pulso 100 v/m, frecuencia respiratoria 20 v/m, temperatura 37°C, presión arterial 140/80 mm Hg. Presentaba adelgazamiento y polipnea. No había ingurgitación yugular a 45°. La exploración de los pulmones reveló la presencia de crépitos difusos bilaterales sin áreas de matidez; el aparato cardiovascular no evidenció alteraciones. Los ruidos cardíacos eran rítmicos a 100v/m y no se auscultaron soplos. No había edema podálico ni hepato ni esplenomegalia. Los exámenes de laboratorio mostraron los siguientes resultados: hematocrito 54%, leucocitos 13.000/mm<sup>3</sup> con 80% de segmentados, 18% de linfocitos y 2% de monocitos. Plaquetas 385.000/mm<sup>3</sup>, tiempo de protrombina 78%, nitrógeno ureico 11 mg%, creatinina 1,1 mg%, glucosa 90 mg%. V.D.R.L. no reactivo, sodio 129 mEq/L, potasio 4,2 mEq/L. Un examen de orina fue negativo. Proteínas totales de 7,7 gr% con albúmina de 3,9 gr% y globulinas de 3,8 gr%. Dos pruebas para detección de anticuerpos antinucleares fueron negativas. La proteína C reactiva dio una positividad de 1:20 dils y el factor reumatoide 1:40 dils.

El P.P.D. fue negativo, así como una intradermoreacción a la histoplasmina. Las radiografías antero-posteriores del tórax fueron informadas como pulmones con infiltrados de tipo alveolar en ambos campos, con predominio de los vértices e hilios por probable tuberculosis con diseminación broncogena debiendo descartarse edema pulmonar agudo (Fig. N° 1). Los exámenes del esputo y de la secreción alveolar fueron nega-

tivos para bacilos tuberculoso en cinco exámenes. Los cultivos de ambos a los 36 días fueron también negativos. Uno de los cultivos mostró crecimiento de *Candida albicans*. En una muestra citológica del esputo se apreciaron algunos histiocitos con material P.A.S. positivo en gránulos citoplásmicos. Los análisis de los gases arteriales mostraron los siguientes resultados: pCO<sub>2</sub> 30 mm Hg., pH 7,45, pO<sub>2</sub> 44 mm Hg con un porcentaje de saturación de O<sub>2</sub> de 81,8%, (HCO<sub>3</sub>), 20,2 mEq/L. Las pruebas de la función pulmonar mostraron un defecto restrictivo severo sin evidencia de factor obstruido de las vías aéreas. El diagnóstico inicial fue de fibrosis pulmonar y el tratamiento se inició a base de Septrán y Oradexón, observándose leve mejoría con disminución de la secreción bronquial. Se decidió efectuarle una biopsia del pulmón a cielo abierto, procedimiento que se llevó a cabo el día 4 de julio. La biopsia se tomó del lóbulo inferior izquierdo; el cirujano describió el pulmón como muy endurecido y con la salida de abundante secreción viscosa al efectuar el corte.

El diagnóstico histológico fue de proteinosis alveolar. La paciente evolucionó en regulares condiciones después del procedimiento, pero 24 horas después se agravó observándose cianosis distal, polipnea y broncoespasmo generalizado. Un análisis de gases arteriales durante este episodio reveló los siguientes resultados: pCO<sub>2</sub> 27 mm/Hg, pH 7,41, PO<sub>2</sub> 41 mm Hg y saturación de O<sub>2</sub> de 77%. Se mantuvo en malas condiciones por espacio de varias horas y falleció en franca insuficiencia respiratoria en la madrugada del día 6 de julio, aproximadamente un mes después de su ingreso al hospital.

### Material y métodos

*Hallazgos de la autopsia:* A N° 26.075. La autopsia se efectuó seis horas después de la muerte, encontrándose las principales alteraciones patológicas en el tórax. En la cavidad pleural izquierda había adherencias pleuropulmonares laxas que se despegaron fácilmente. Los pulmones se encontraron muy aumentados de peso. El derecho pesó 980 gr. (nl: 625) el izquierdo 900 gr (nl: 567). Ambos presentaron hipocrepitancia y se encontraban muy consolidados, con un color rosado grisáceo en las superficies pleurales. En el corte se aprecia que la consolidación se extiende de los hilios hacia la peri-

fería y a ambos lóbulos basales, tal como se puede observar en la figura N° 2. En la región mediastinal se observaron varios ganglios linfáticos aumentados de tamaño con marcada antracosis al corte. El corazón pesó 190 gr y presentaba dilatación de la aurícula derecha. El resto de la autopsia no mostró otros hallazgos de patología.

Para el estudio microscópico se efectuaron las tinciones de rutina con hematoxilina y eosina, así como también la de ácido periódico Schif (P A S) y PAS azul alciano; tinciones de Grocott y de Zeel-Nielhlsen, que fueron negativas para microorganismos. En los alveolos se apreció un material de aspecto granular con numerosos cristales de colesterol, fuertemente P.A.S. positivo, acompañado de marcada hiperplasia de los tabiques alveolares (Fig. 3 y 5). Esta hiperplasia septal se debe a la marcada hiperplasia de los pneumocitos granulares que contienen numerosos gránulos citoplásmicos P.A.S. positivos, otorgándoles una configuración redonda, las cuales al descamarse, rompen sus membranas y liberan el material lipídico en el alveolo, observándose entonces una mezcla de restos celulares y material granular, como se aprecia en la figura N° 5. El proceso no se acompaña de respuesta inflamatoria, y en algunas zonas se aprecia que la hiperplasia de pneumocitos es tan severa que prácticamente estas células llenan la luz alveolar (figura N° 4), siendo imposible diferenciarlas de macrófagos alveolares.

#### **Análisis bioquímicos**

Para efectuar los estudios bioquímicos, se utilizó tejido pulmonar del paciente con proteinosis, el cual había sido previamente fijado en formalina, y como control, tejido pulmonar normal de una paciente fallecida sin evidencias de enfermedad pulmonar.

El tejido fue reducido a trozos pequeños y luego sometido a desecación sobre cloruro de calcio y pentóxido de fósforo durante 72 horas. Posteriormente el material se pulverizó en un mortero de porcelana y luego fue sometido de nuevo a desecación, esta vez hasta peso constante.

#### *a) Determinación de lípidos totales.*

Los lípidos totales fueron determinados por el micro método de Jatzkewitz (6) en muestras de material desecado.

#### *b) Cromatografía de capa fina de lípidos tisulares.*

Muestras del tejido pulmonar desecado fueron homogenizadas en un homogenizador tipo Potter-Elvehjem, con una mezcla de cloroformo-metanol (2:1) cambiándose el disolvente varias veces durante la operación. Después de filtrar el extracto con papel filtro deslipidizado, la solución se llevó hasta 10 ml por cada gramo de tejido seco, con la misma mezcla de solventes. De esta solución se colocaron 10 microlitros en las placas de cromatografía. Se utilizaron láminas de sílica gel G, de 20 x 20 cm, las cuales fueron activadas por calentamiento a 120°C durante 15 minutos. Conjuntamente con las muestras obtenidas de los extractos de tejido pulmonar (control y proteinosis) se aplicaron muestras de lecitina, esfingomielina, colesterol y triglicéridos. Como solvente de irrigación se utilizó una mezcla de hexano-éter etílico-ácido acético (90:12:1). A cada tanque de cromatografía se agregaron 350 ml de solvente, con el objeto de obtener una adecuada saturación en el momento de efectuarse la cromatografía. Una vez que el frente de los solventes alcanzó el borde superior de la lámina, éstas fueron retiradas de la cámara y pasadas a la estufa en donde se calentaron a 120°C durante 5 minutos. Después de este tiempo, las láminas fueron retiradas de la estufa y luego atomizadas con una solución de ácido fosfomolibdico al 10% en etanol. Posteriormente las láminas fueron colocadas en la estufa de nuevo, por otros 5 minutos, tiempo suficiente para que se desarrollen manchas suficientemente oscuras.

#### *c) Determinación de colesterol total.*

El mismo extracto lipídico utilizado en los estudios cromatográficos fue utilizado en la determinación de colesterol total, por el método de Ferro-Ham directo (10).

#### *d) Determinación de proteínas totales.*

La determinación de proteínas totales se efectuó en el material pulverizado seco, por el método clásico de Kjeldahl.

#### **Resultados**

En la tabla 1, aparecen los resultados del análisis de proteínas y lípidos del tejido pulmonar.

TABLA 1

Porcentaje de proteínas y lípidos totales en pulmón con proteinosis y en pulmón control

	Pulmón normal	Pulmón con proteinosis
Proteínas	68.1%*	58.1%
Lípidos	2.2%	23.4%

\* Porcentaje por peso de tejido seco.

El análisis cromatográfico de los lípidos pulmonares reveló la presencia de cantidades elevadas de fosfoglicéridos y triacilglicéridos, pero sobre todo de colesterol libre y esterificado, en el tejido pulmonar del paciente con proteinosis, en comparación con el pulmón normal, como se aprecia en la figura N° 6.

Los análisis de lípidos tisulares se resumen en la tabla 2.

Uno de los autores (L.F.R.S.) se encuentra en el presente momento, trabajando en la separación y cuantificación de los constituyentes de la fracción denominada "otros lípidos".

#### Discusión

La etiología de la proteinosis alveolar pulmonar permanece todavía desconocida. Rosen y Col (30) al describir por primera vez esta rara entidad patológica, propusieron que la alteración y degeneración de las células que tapizan los alveolos dan lugar al material que se acumula en los pulmones de los pacientes. Por otro lado, Stansifer (33) postuló que ese material es el producto de un trasudado pasivo de los constituyentes plasmáticos, Según Ramírez y Col (26), en la proteinosis alveolar ocurre una retención prolongada de los productos metabólicos y de desecho en la superficie alveolar, como consecuencia de una disfunción adquirida del

TABLA 2

Contenido de lípidos del pulmón con proteinosis y del pulmón control.

	Pulmón control	Pulmón con proteinosis
Colesterol	8.5 mg*	38.5 mg
Otros lípidos	13.5 mg	195.5 mg

\* Miligramos por ciento de tejido seco.

mecanismo encargado de eliminar esos productos, de una disfunción del material surfactante o de ambos. Corrin y King (7), observaron en casos experimentales, un defecto en la movilización y migración de los histiocitos encargados de la degradación de los productos metabólicos. El problema básico reside en saber qué factores y a través de qué mecanismos se inicia el estímulo que acarrea la hiperplasia de los pneumocitos y por ende la sobreproducción de fosfolípidos.

Otra posible explicación la ofrecen Rupp y Col (31) al postular que en esta condición ocurre una sobreproducción de material lipoproteico desprovisto de propiedades surfactantes. Además, estos investigadores encontraron niveles aumentados de IgG e IgA en los lavados broncopulmonares de los pacientes con proteinosis alveolar. El significado de estos hallazgos es sin embargo, todavía incierto. Podría tratarse de una producción de anticuerpos al material lipoproteico alterado o de una sobreproducción inespecífica.

En donde si hay consenso entre los investigadores es en el hallazgo de que el material acumulado en los pulmones de los pacientes se encuentra alterado, por razones aún desconocidas, pues no presenta efecto surfactante. El hecho de que la lecitina se encuentre significativamente aumentada en los pulmones y lavados broncopulmonares de pacientes con proteinosis alveolar, parece indicar que el problema no depende de la presencia o ausencia de este fosfolípido, sino probablemente, de que el complejo fosfolípido-proteína resultante, es el que se encuentra de alguna manera alterado. Más recientemente, el estudio de las alteraciones localizadas a nivel del alveolo pulmonar, tanto en los casos humanos como en las formas experimentales inducidas por la inhalación de cristales de cuarzo (13, 14, 15) revelan que el material acumulado en los alveolos pulmonares es producido en el pneumocito granular (célula alveolar tipo II). Los estudios enzimáticos y ultraestructurales llevados a cabo en la forma experimental en la rata, demuestran cómo, en el estadio temprano de la enfermedad, esta célula se convierte en una célula enzimáticamente activa, con gran aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina, enzima normalmente presente en las inclusiones osmiofílicas que caracterizan al pneumocito tipo II Kuhn (17) observó fenómenos similares al efec-

tuar análisis histoquímicos en un caso de proteinosis alveolar humana. El análisis de casos experimentales en ratas (14, 15) y humanos (9, 16, 17) con el microscopio electrónico, demuestra que la hiperplasia de los tabiques alveolares ocurre principalmente a expensas de un gran aumento en el número de pneumacitos granulares, en los que aumenta la cantidad de inclusiones y cuerpos osmiofílicos, así como la de estructuras laminares concéntricas, densamente osmiofílicas y de variable periodicidad. Esto se acompaña de aumento y actividad del retículo endoplásmico y otras organelas, evidenciando así que el material es secretado a la luz alveolar, en donde es parcialmente fagocitado por histiocitos que migran de la pared alveolar. Ultraestructuralmente, el material acumulado es acelular, caracterizado por formas laminares de disposición concéntrica y hexagonal, densamente osmiofílicas y de tamaño y periodicidad variables, similares a las estructuras que caracterizan a las membranas artificiales constituidas en base a fosfolípidos. Estos hallazgos ultraestructurales se han convertido en una excelente técnica diagnóstica. En efecto, Costello y Col (4) emplean el microscopio electrónico para identificar así las estructuras laminares y hexagonales de material osmiofílico, que corresponden a los fosfolípidos, ya sea extracelularmente o en el interior de fagolisozomas de histiocitos presentes en el aspirado bronquial o en el esputo.

En los casos humanos causados por silicosis, los hallazgos han sido similares a los observados en las formas experimentales producidos por idénticas causas en animales de experimentación (2, 14, 16).

En el paciente descrito en el presente trabajo, los análisis llevados a cabo en tejido pulmonar fijado en formalina revelaron un aumento en la cantidad de lípidos de 10 veces lo normal, lo que representa un aumento más notable que los encontrados por Rosen y Col (30) en dos casos de proteinosis alveolar. Esta fracción lipídica resultó ser anormalmente rica en colesterol, lípido que constituía el 16.5% de los lípidos totales (ver tabla 2). Un contenido tan alto de colesterol no ha sido reportado previamente, pues en los casos reportados por Ramírez y Harlam (28) este esteroles constituía el 5.86%. En cambio, a diferencia de lo reportado por estos investigadores, el tejido pulmonar de nues-

tro paciente, no tenía cantidades tan elevadas de fosfolípidos, a pesar de que su contenido era mayor que el del pulmón control (ver figura N° 6). En este paciente y en otros reportados en la literatura (28, 39), el contenido de proteínas del tejido pulmonar era más bajo que el del pulmón control. Este hallazgo unido al hecho de que los lípidos si se encuentran en concentraciones anormalmente elevadas, ha inducido a muchos investigadores a cambiar el nombre de esta entidad patológica por lo cual actualmente se prefiere llamarla "Lipoproteinosis alveolar pulmonar" (14, 15).

#### SUMMARY

In this paper the authors report on the first case of pulmonary alveolar proteinosis observed in Costa Rica. The patient, an adult woman, underwent a fatal evolution of the disease and died a month after admission to the hospital. The diagnosis of this uncommon pathological entity was based upon pathological findings. The preliminary biochemical studies, which were carried out on pulmonary tissue fixed in formaldehyde revealed abnormally high amounts of cholesterol and other lipids in the lungs of the patient in comparison with normal pulmonary tissue. The proteins, however, were found to be lower than normal. The authors also include a review of the literature related to this disease and analyze the reasons why this entity is now known as pulmonary alveolar lipoproteinosis.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ASKIN, F. B., AND KUHN, C.: The cellular origin of the pulmonary surfactant. *Lab. Invest.* 25: 260, 1975.
2. BUECHER, H.A., AND ANSARI, A.: Acute silico-proteinosis. *Dis Chest.* 55: 274, 1969.
3. CARLSON, D.J., AND MASON, E. W.: Pulmonary alveolar proteinosis: Diagnosis of a probable case by examination of sputum. *Am J. Clin. Path.* 33:48, 1960.
4. COSTELLO, J.F., MORIARTY, D.C., AND BRANTHWAITE, M.A.: Diagnosis and management of alveolar proteinosis: The role of electron microscopy. *Thorax* 30: 121, 1975.
5. COLON, A. R., LAWRENCE, R. D. MILLS, S. D., AND O'CONNEL, E. J.: Childhood pulmonary alveolar proteinosis (P.A.P.) Report of a case and review of the literature. *Am. J. Dis Child.* 121:481, 1971.

6. COROMINAS, V. A.:  
Métodos cromatográficos p. 145. Los lípidos. Editorial Toray, 1973.
7. CORRIN, B., AND KING, E.:  
Pathogenesis of experimental pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 25: 230, 1970.
8. DANIGELIS, J. A. AND MARKARIAN, B.:  
Pulmonary alveolar proteinosis. *Amer. J. Diseases of Children* 118: 871, 1969.
9. DIVERTIE, M. B., BROWN, A. L. JR. AND HARRISON, E. G. JR.:  
Pulmonary alveolar proteinosis. Two cases studied by electron microscopy. *Amer. J. Med.* 40: 351, 1966.
10. FERRO, P. V. AND HAM, A. B.:  
Rapid determination of total and free cholesterol in serum. *Amer. J. Clin. Path.* 33: 71, 1960.
11. GROSS, P., AND DE TREVILLE, R. T. P.:  
Alveolar proteinosis: Its experimental production in rodents. *Arch. Path.* 86: 255, 1968.
12. HAWKINS, J. E., SAVARD, E. V., AND RAMÍREZ, R. J.:  
Pulmonary alveolar proteinosis: Origin of proteins in pulmonary washings. *Am. J. Clin. Path.* 48: 14, 1967.
13. HEPPLESTON, A. G.:  
Pulmonary alveolar lipoproteinosis. *Amer. J. Path.* 78: 171, 1975.
14. ——— AND YOUNG, A. E.:  
Alveolar lipoproteinosis: an ultrastructural comparison of the experimental and human forms. *J. Pathol* 107: 107, 1972.
15. ——— AND WRIGHT, N. A., AND STEWART, J. A.:  
Experimental alveolar lipoproteinosis following the inhalation of silica. *J. Path* 101: 293, 1970.
16. HOFFMAN, E. O., LAMBERT, J., PIZZOLATO, P., AND COOVER, J.:  
The ultrastructure of acute silicosis. *Arch. Pathol* 96: 104, 1973.
17. KUHN, C., GYORKEY, F., LEVINE, B. E., AND RAMÍREZ, R. J.:  
Pulmonary alveolar proteinosis. A study using enzyme histochemistry, electron microscopy and surface tension measurements. *Lab. Invest.* 15: 492, 1966.
18. LARSON, R. K., AND GORDINIER, R.:  
Pulmonary alveolar proteinosis: Report of six cases, review of the literature and formulation of a new theory. *Ann. Intern. Med.* 62: 292, 1965.
19. LENNARZ, W. J.:  
Lipid metabolism. *Ann. Rev. Biochem.* 39: 359, 1970.
20. MARKERT, C., MOLLER, F.:  
Hemolysis by snake venoms. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 45: 753, 1959.
21. MCCLENAHAN, J. B.:  
Pulmonary alveolar proteinosis. *Clin. Res.* 20: 242, 1972.
22. ———, AND MUSSENDEN, R.:  
Pulmonary alveolar proteinosis. *Arch. Intern. Med.* 133: 284, 1974.
23. MCMURRAY, W. C., AND MAGEE, W. L.:  
Phospholipid metabolism. *Ann. Rev. Biochem.* 41: 129, 1972.
24. MORK, J. N., JOHNSON, J. R., ZINNEMAN, H. H., AND BJØRGEN, J.:  
Pulmonary alveolar proteinosis, associated with IgG monoclonal gammopathy. *Arch. Intern. Med.* 121: 278, 1968.
25. RAMÍREZ, R. J., SCHULTZ, R. B., AND DUTTON, R. E.:  
Pulmonary alveolar proteinosis: A new technique and rationale for treatment. *Arch. Intern. Med.* 112: 419, 1963.
26. ———, NYKA, W. AND McLAUGHLIN, J.:  
Pulmonary alveolar proteinosis: Diagnostic techniques and observations. *New Engl. J. Med.* 268: 165, 1963.
27. ———, LIEBMAN, M., AND BARTOVE, J. C.:  
Pulmonary alveolar proteinosis. Diagnostic and pathologic implications of pulmonary washings. *Amer. J. Clin. Path.* 45: 415, 1966.
28. ———, AND HARLAN, W. R.:  
Pulmonary alveolar proteinosis. Nature and origin of the alveolar lipid. *Am. J. Med.* 45: 502, 1968.
29. ———, SCHWARTZ, B., DOWELL, A. R., LEE, S. D.:  
Biochemical composition of human pulmonary washings. *Arch. Intern. Med.* 127: 395, 1971.
30. ROSEN, S. H., CASTLEMAN, B. AND LIEBOW, A. A.:  
Pulmonary alveolar proteinosis. *New Engl. J. Med.* 258: 1123, 1958.
31. RUPP, G. H., WASSERMAN, K., OKAGAWA, M. AND HEINER, D.:  
Bronchopulmonary fluids in pulmonary alveolar proteinosis. *J. Allerg and Clin. Imm.* 51: 227, 1973,
32. SNIDER, T. H., WILMER, F. M. AND LEWIS, B. M.:  
Cardiopulmonary physiology in a case of pulmonary alveolar proteinosis. *Ann. Int. Med.* 52: 1318, 1960.
33. STANSIFER, P. D., AND BOURGEOIS, C.:  
Pulmonary alveolar proteinosis. Histochemical observations. *Ann. J. Clin. Path.* 44: 539, 1965.
34. TAXARY, E. P., MONTGOMERY, R. D., AND WILDISH, D. M.:  
Studies of pulmonary alveolar microlithiasis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Clin. Path.* 24: 532, 1960.
35. WASSERMAN, K., BLANK, N., AND FLETCHER, G.:  
Lung lavage (Alveolar washing) in alveolar proteinosis. *Am. J. Med.* 44: 611, 1968.

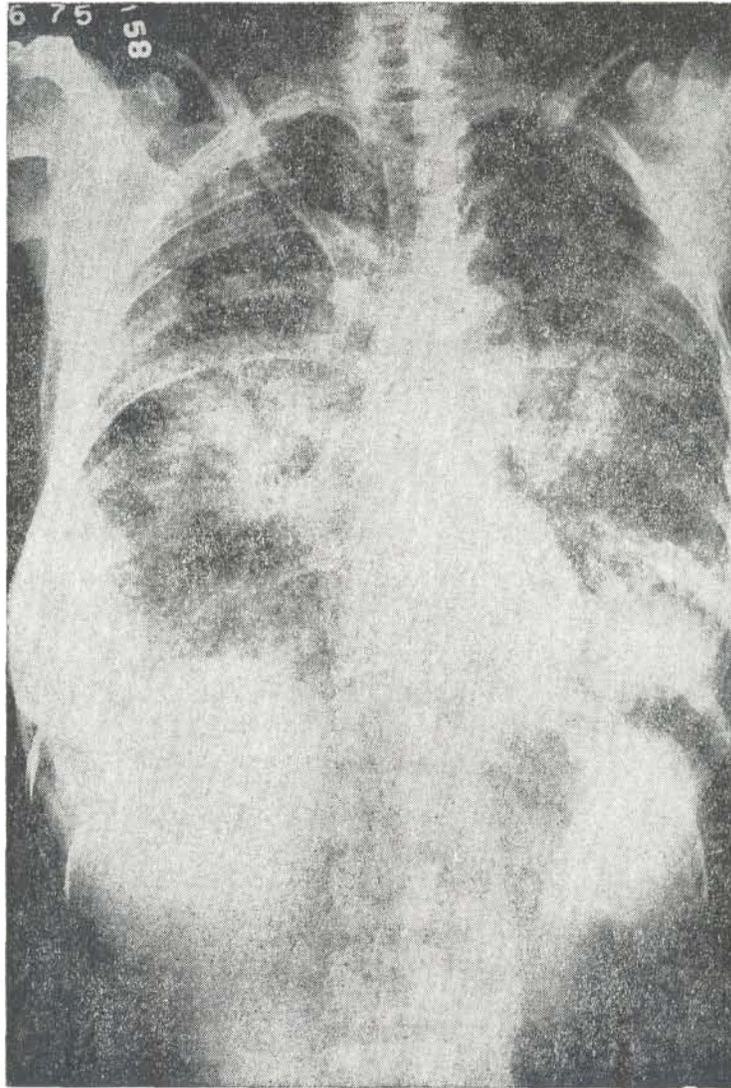


FIGURA N° 1 Radiografía antero-posterior del tórax, en donde se aprecia el infiltrado bilateral de predominio hiliar con extensión basal.

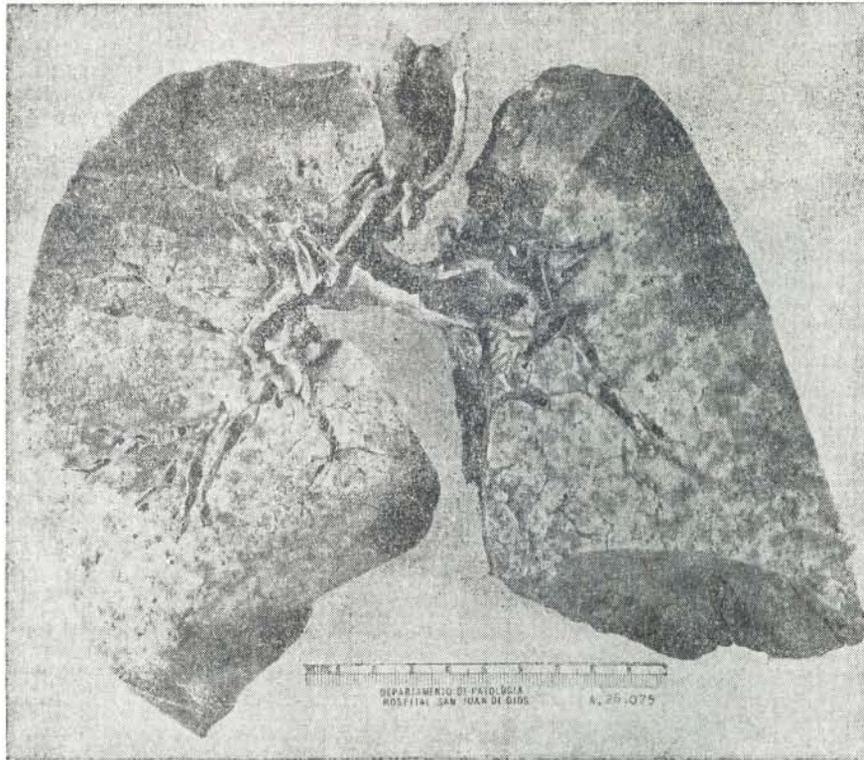


FIGURA N° 2 Lipoproteínosis alveolar. Aspecto macroscópico de ambos pulmones en donde se observa la consolidación de color grisáceo, casi total en ambos lóbulos inferiores, respetando las porciones más periféricas.

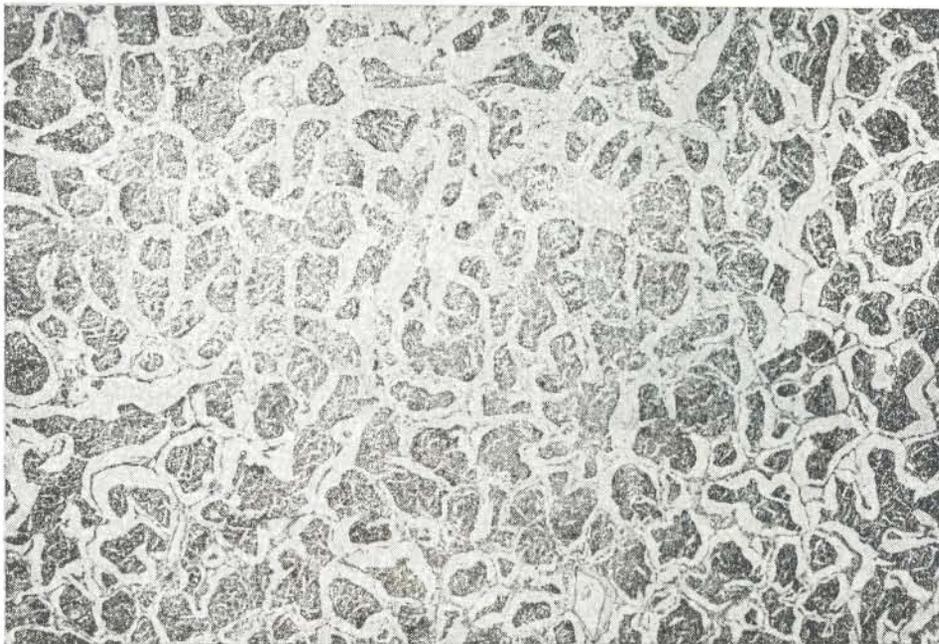


FIGURA N° 3 Material flocular PAS positivo que ocupa prácticamente todos los alveolos. (Tinción de PAS. 4X).

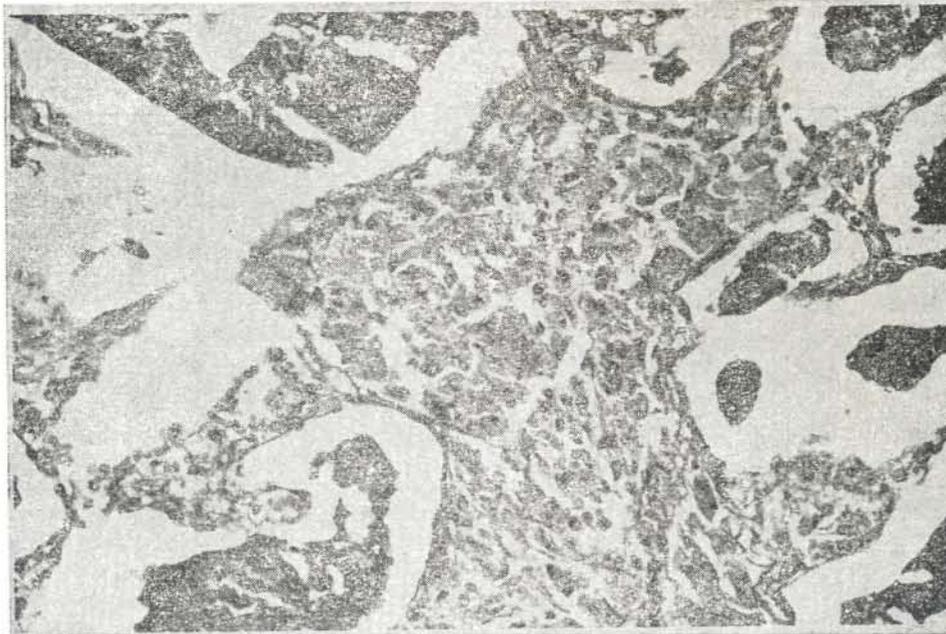


FIGURA N° 4 Alveolos conteniendo numerosas células con citoplasma granular, abundante. (Tinción de P A S 25X).

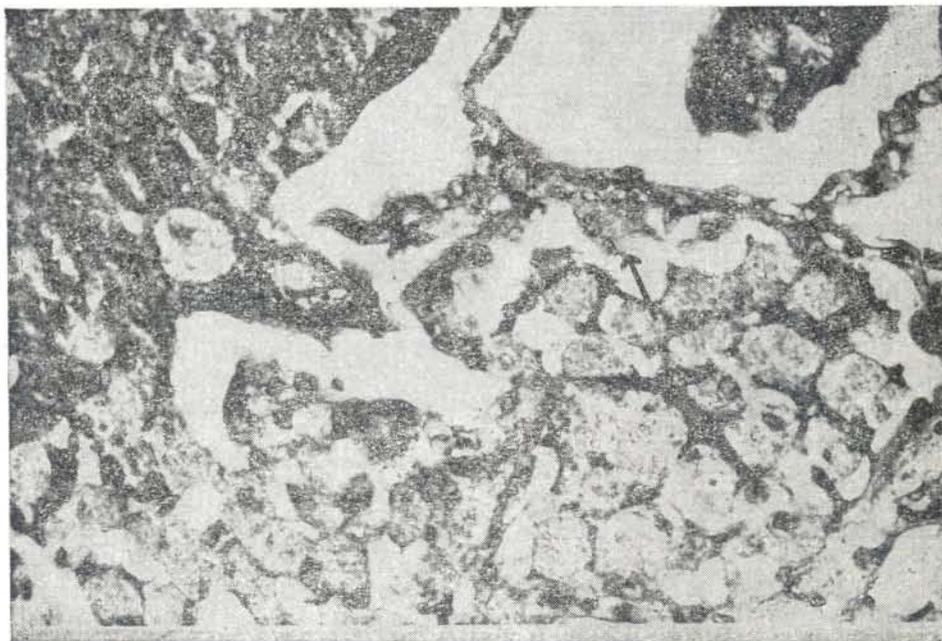


FIGURA N° 5 Numerosos pneumocitos granulares (Tipo II), descamados, con citoplasma abundante y gránulos citoplásmicos. Se aprecia marcada hiperplasia en el tabique alveolar a expensas de estas células (Flecha). En el ángulo superior izquierdo hay material granular, mezclado con pneumocitos que van perdiendo los núcleos. (Tinción de P A S 40X).

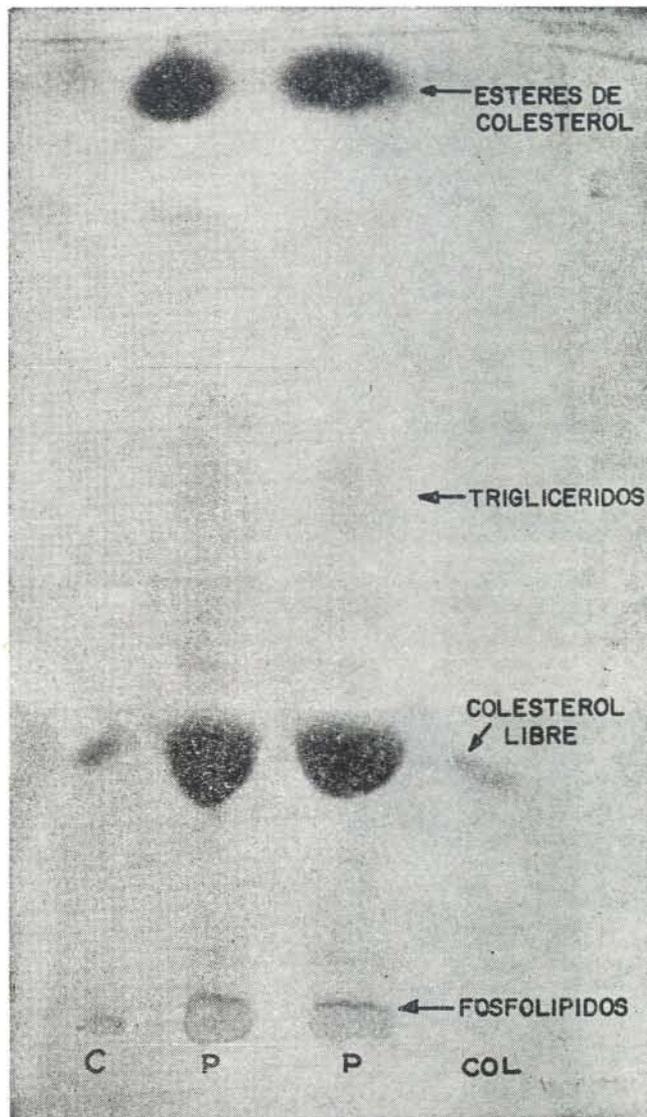


FIGURA N° 6

Cromatograma de capa fina de los lípidos pulmonares P: pulmón del paciente. c: pulmón - control, Col: colesterol. Sistema de solventes: hexano-eter etílico -ácido acético (90: 12:1) Tinción: ácido fosfomolibdico al 10% en etanol.