

لاواژ کامل ریه تحت بای پس کامل قلبی ریوی جهت درمان پولمونری آلوئولار پروتئینوزیس در کودکان (گزارش دو مورد - برای اولین بار در ایران)

بدیع الزمان رادپی (M.D.)⁺ طاهره پارسا (M.D.)^{**} شیده دبیر (M.D.)^{**}
سید سعید حسینی (M.D.)^{***} عوض حیدرپور (M.D.)^{****} محمدرضوان نوبهار (M.D.)^{*****}
سید احمد طباطبائی (M.D.)^{*****}

چکیده

پولمونری آلوئولار پروتئینوزیس (PAP) یک بیماری نادر ریه است که در آن سورفاکتانت به طور غیرمعمول در جدار آلوئول‌های ریه تجمع یافته و سبب بروز علائم و مشکلات تنفسی می‌گردد. درمان‌های متعدد برای این بیماری پیشنهاد شده است، اما تنها درمان مفید و موثر، لاواژ کامل ریه‌ها (WLL) تحت بیهوشی عمومی است. در بزرگسالان این کار با برقراری تهویه یک ریه و شستشوی متوالی ریه‌ها صورت می‌گیرد اما در کودکان کم‌سن این کار به دلیل اشکالات تکنیکی و فنی ممکن نمی‌باشد. این گزارش به شرح دو مورد لاواژ کامل ریه در کودک مبتلا به PAP تحت بای پس کامل قلبی عروقی که برای اولین بار در ایران و منطقه انجام می‌شود پرداخته است. لاواژ کامل ریه تحت بای پس کامل قلبی عروقی CPB در موارد لازم در ایران کاملاً مقدور و موفق می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: پولمونری آلوئولار، پروتئینوزیس، لاواژ کامل ریه، بای پس کامل قلبی - عروقی

مقدمه

می‌گردند. درمان‌های نگه‌دارنده گوناگونی جهت این بیماری مطرح است. اما تنها درمان شناخته شده واقعی که می‌تواند روی سیربیماری تاثیر قاطعی داشته باشد و سبب جلوگیری از پیشرفت علائم بیماری و بهبود بیمار گردد شستشوی کامل ریه‌ها می‌باشد (3-6). مشکلات متعددی

پولمونری آلوئولار پروتئینوزیس یک بیماری نادر ریه است که در آن تجمع غیرعادی سورفاکتانت در داخل آلوئول‌ها سبب بروز تنگی نفس، سرفه‌های خشک و پنومونی‌های مکرر می‌گردد (1،2). حدود یک سوم این بیماران در صورت عدم درمان صحیح دچار فیبروز ریوی

* متخصص بیهوشی، استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، رئیس بخش بیهوشی، مراقبت‌های ویژه و سرویس درمان درد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
+ * تهران: نیاوران دارآباد - مرکز آموزش پژوهش و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بخش بیهوشی و مراقبت‌های ویژه و سرویس درمان درد
** متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه و سرویس درمان درد، مرکز آموزش، پژوهشی و درمانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
*** فوق تخصص جراحی قلب و عروق، مرکز تحقیقاتی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
**** مدیر گروه بیهوشی قلب و مراقبت‌های ویژه مرکز تحقیقاتی قلب و عروق شهید رجایی دانشگاه علوم پزشکی ایران
***** متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه - مرکز پزشکی شهید مدرس - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

***** فوق تخصص بیماریهای کودکان، مرکز پزشکی کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

E تاریخ دریافت: 83/10/26 تاریخ تصویب: 84/7/27

ریه‌ها حین بیهوشی تاکنون گزارشی از انجام لاواژ ریه‌ها تحت بیهوشی عمومی در ایران وجود نداشته است و گزارش اولین مورد لاواژ موفق در یک بیمار مبتلا به PAP تحت بیهوشی عمومی در دو سال گذشته توسط بخش بیهوشی و ریه این مرکز ارائه شد (10) و هم‌چنین گزارش عمل کرد 23 مورد لاواژ کامل ریه در سال گذشته در کنگره بین‌المللی پاریس - فرانسه ارائه گردید (11). آن‌چه در این گزارش آمده است، انجام دو مورد لاواژ کامل ریه تحت بیهوشی عمومی و تحت بای پس کامل قلبی - عروقی در کودکان است که برای نخستین بار در ایران انجام شده است.

معرفی بیمار

مورد اول

بیمار کودک 4 ساله، مذکر که با علایم سرفه مزمن، تنگی نفس در استراحت و فعالیت و سیانوز مراجعه نموده بود. بیماری از حدود 2 سال پیش به دنبال یک حمله سرماخوردگی شروع و سیر پیشرونده داشت به نحوی که بیمار کاملاً وابسته به اکسیژن بوده و با دریافت اکسیژن، از راه بینی به میزان 5 لیتر در دقیقه، حداکثر SPO_2 حدود 78 ایجاد می‌شد. بیمار فرزند اول خانواده و نتیجه حاملگی ترم طبیعی بود اما زایمان مشکل و باسر (سفالیک) به دنیا آمد. سایر افراد خانواده نرمال بوده و این مشکل در آنان وجود نداشته است. بیمار از نظر نمودار رشد مرکز کنترل بیماری‌ها (ایالات متحده) در محدوده زیر 10 درصد نرمال قرار داشته بود و قبلاً جهت بررسی به یکی از مراکز تخصصی کودکان مراجعه نموده که پس از بررسی‌های بالینی با احتمال P.A.P مورد CT Scan و سپس بیوپسی ریه قرار گرفت. در اسکن ریه بیمار نمای Crazy-paving گزارش شد و گزارش پاتولوژی بیمار نیز تشخیص PAP را تایید نمود. به دلیل وخامت

در مورد شستشوی کامل ریه‌ها وجود دارد که تاکنون موجب عدم استفاده معمول آن در ایران شده است زیرا باید دو ریه به صورت فیزیولوژیک از یکدیگر جدا گشته و تا در زمانی که یک ریه به طور کامل تحت شستشو قرار می‌گیرد ریه دوم وظیفه تبادل گاز را به عهده داشته باشد و برعکس. این امیر مستلزم اجرای روش‌های دقیق و تخصصی بیهوشی، انتوباسیون بیمار با لوله‌های دو مجرای¹ و برقراری تهویه یک‌ریه² می‌باشد (7و8).

این مسئله در کودکان نمود بیشتری دارد زیرا به دلیل اندازه کوچک‌تر راه‌های هوایی کودکان عدم وجود لوله‌های تراشه دو مجرای مناسب جهت آنان، امکان انجام این امر مشکل‌تر می‌گردد (9). در کودکان کم‌سن به دلایل تکنیکی امکان انتوباسیون یک ریه و جداسازی دو ریه (تهویه یک ریه) در بسیاری موارد وجود ندارد و همین مسئله انجام لاواژ را در کودکان کوچک مشکل و تصمیم‌گیری در زمینه انجام آن را مشکل‌تر کند. در بسیاری موارد بای پس قلبی ریوی تنها راه انجام لاواژ در کودکان بصورت منسجم و مداوم است که با توجه به سختی تکنیک و مشکلات زمینه‌ای اخذ تصمیم در مورد انجام آن بسیار مشکل می‌باشد و این مسئله سبب شده است که انجام لاواژ در کودکان محدودتر از بالغین باشد. به همین دلیل، تاکنون لاواژ کامل ریه نه در بالغین و نه در کودکان در ایران انجام نشده بود. با پیشرفت علم بیهوشی و ایجاد روش‌های جدید و تکنیک‌های جداسازی ریه‌ها، امروزه در ایران انجام این عمل به عنوان یک پدیده قابل اجرا و روتین در مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی (بیمارستان مسیح دانشوری) انجام می‌شود. به دلیل مشکلات اجرایی و دقت لازم در مورد جداسازی کامل

1. Double lumen tubes
2. One lung ventilation

پیش از بیهوشی (درمان با آنتی بیوتیک و ...) جهت بهبود شرایط بیمار و طی زمان NPO در هر مورد، بیماران به اتاق عمل آورده شدند، مانیتورینگ لازم شامل EKG، SPO₂، ETCO₂، NIBP، IBP و CV Line برقرار گردید.

ارزیابی عمق بیهوشی نیز با استفاده از نصب سیستم CSM مقدور گردید. بیماران با استفاده از روش TIVA مورد بیهوشی عمومی قرار گرفتند انتوباسیون تراشه توسط لوله تراشه Conventional انجام شد. علائم حیاتی در هر دو بیمار در شرایط قابل قبول قرار داشت، حتی الامکان سعی گردید که از ایجاد تغییرات قابل توجه همودینامیک جلوگیری به عمل آید.

شرح CPB در بیمار اول

توسط تیم جراحی قلب، شریان و ورید فمورال راست مشخص گردید. پس از هپارینیزاسیون با مقدار کیلوگرم میلی گرم 300 هپارین کاتولاسیون شریان و ورید فمورال راست انجام شد و CPB برقرار گردید. بیمار تا درجه حرارت 34^{0c} سرد شد. از آنجا که بازگشت وریدی بیمار کافی نبود، تمام بخش‌های سیستم چک گردید و هیچ گونه نکته غیرعادی یافت نشد بنابراین شکاف دیگری در ناحیه ران چپ داده شد و شریان و ورید فمورال چپ نیز مشخص و کاتوله شد. پس از این اقدام بازگشت وریدی بهتر گردید CPB برای حدود 4 ساعت ادامه یافت و در طی این دوره لاواژ ریه توسط متخصص بیهوشی انجام گرفت. پس از پایان لاواژ بیمار از CPB به تدریج Wean گردید. هپارین اضافه توسط پروتئین خنثی شد و شریان‌ها و وریدهای رانی ترمیم گردیدند.

شرح CPB در بیمار دوم

حال عمومی بیمار، وی در مرکز مذکور مورد برنکو آلوئولار لاواژ (BAL) قرار گرفت و متاسفانه دچار

ایست قلبی (Cardiac arrest) گردید و پس از احیاء و طی دوره مراقبت‌های بحرانی برای لاواژ ریه و مراقبت‌های لازم به این مرکز ارجاع شد.

مورد دوم

کودک 5 ساله مذکر که به دلیل تشدید حمله‌های حاد تنگی نفس مراجعه نمود. سابقه 3/5 ساله سرفه مزمن - Non productive تنگی نفس پیش‌رونده ابتدا در فعالیت و سپس در حالت استراحت و سیانوز داشت بیماری از حدود سه سال پیش آغاز گردیده و سیر پیش‌رونده داشته است. بیمار مکرراً با تشخیص پنومونی تحت درمان بوده و دوره‌های نسبی بهبودی و عود داشت اما سیر کلی بیماری پیش‌رونده بود به نحوی که در هنگام مراجعه قادر به انجام امور شخصی خود نبوده و کاملاً Bed Ridden و وابسته به اکسیژن بود. بیمار تنها فرزند خانواده بود، نوزاد نتیجه حاملگی ترم و زایمان طبیعی بود. از زمان تولد تا 2 سالگی هیچ گونه مشکلی نداشت و سایر افراد خانواده طبیعی بوده و مشکل مشابه در خانواده و بستگان وجود نداشت. پس از مراجعه بیمار به یکی از مراکز تخصصی کودکان و انجام CXR، CTscan ریه و سپس بیوپسی باز ریه، تشخیص PAP تایید گردید و به دلیل وخامت حال بیمار، وی کاندیدای لاواژ کامل ریه تحت بای پس کاردیوپولمونوری گردید.

شرح کامل اقدامات و انجام لاواژ:

پس از انجام بررسی‌های پیش از عمل، انجام آزمایشات لازم و اصلاح نسبی وضعیت تنفسی بیمار

یک از دو بیمار ادامه یافت. علایم حیاتی هنگام پر و خالی شدن ریه‌ها و در فواصل آن ثبت می‌شد. در تمام مدت لاواژ، مانیتورینگ دائم برقرار بود. بین هر دو مرحله لاواژ نیز فیزیوتراپی سینه قرار گرفت (Vibration, Percussion).

بیمار اول پس از اتمام مراحل لاواژ به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل گردید و با V_T 10 کیلوگرم/

میلی گرم، تعداد تنفس، 14 در دقیقه، $FIO_2 = 1.0$ و همراه با PSV، 10 سانتی‌متر آب تهویه گردید و با کنترل علایم و مانیتورینگ دائم به تدریج تا صبح فردا Wean شد. در بیمار دوم به دلیل مشکلات احتمالی که به دلیل وخامت نسبی حال وی در دوران پیش از لاواژ و حین لاواژ وجود داشت، ابتدا جهت تهویه به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل گردید و تهویه با مشخصات V_T معادل 10 کیلوگرم/ میلی گرم، تعداد تنفس معادل 14 در دقیقه، $FIO_2 = 1.0$ و همراه با PCV معادل 10 سانتی‌متر آب آغاز گردید و جهت تسهیل در روند بازگشت تهویه مناسب و تاثیر خودبه‌خودی برای بیمار، سورفاکتانت صنعتی تجویز گردید و تا عصر روز بعد روند Weaning ادامه یافت و در آن هنگام اکستوباسیون تراشه انجام شد.

هر دو مورد لاواژ برای مدت 2 هفته تحت کنترل دقیق و فیزیوتراپی قرار داشتند و روند بهبودی بازاری را در نحوه تهویه و تنفس، کفایت و بهبودی قابل توجه در متغیرهای پاراکلینیک و بهبودی کیفی در روند زندگی پیدا نمودند به گونه‌ای که وابستگی به اکسیژن مرتفع گردیده و روال عادی زندگی (فعالیت‌های روزمره، فعالیت معمول کودکانه) هر دو آنها فراهم گردید. هر دو مورد برای ششماه پی‌گیری شدند و در هیچ یک در طی این دوره علایمی از نارسایی و ناتوانی تنفسی گزارش نگردید.

تحت بیهوشی عمومی شریان و ورید رانی راست و چپ مشخص گردیدند. پس از هیپارینیزاسیون با مقدار 3 کیلوگرم/ میلی گرم هیپارین کانولاسیون شریان و ورید ران راست و چپ انجام شد و CPB برقرار گردید بیمار تا درجه حرارت $34^{\circ}C$ سرد شد و پس از ثبات وضعیت، لاواژ ریه توسط متخصص بیهوشی آغاز شد. پس از

حدود 45 دقیقه متاسفانه علی‌رغم رعایت همه تمهیدات بیمار دچار افت شدید SPO2 و اشباع اکسیژن خون شریانی گردید که با مشورت با متخصص بیهوشی، نحوه CPB از حالت Pump Roller به دستگاه ECMO که قبلاً تمهیدات لازم برای آماده بودن آن اندیشیده شده بود تغییر یافت. اشباع اکسیژن خون شریانی بیمار به تدریج بهتر شد و در نهایت به شرایط مناسب و قابل قبول رسید. لاواژ توسط متخصص بیهوشی مجدداً شروع و ادامه یافت. در پایان لاواژ بیمار به تدریج از CPB جدا و Wean شد. هیپارین اضافه توسط پروتامین خنثی شد و شریان‌ها و وریدهای فمورال ترمیم گردیدند.

شرح لاواژ:

پس از برقراری CPB، شست‌و شوی ریه‌ها با محلول نرمال سالین $37^{\circ}C$ آغاز گردید. برخلاف روش معمول در بزرگسالان و بیمارانی که لاواژ به صورت متوالی انجام می‌شود (یک‌بار یکی از ریه‌ها و پس از چند هفته ریه مقابل)، در این دو بیمار اولاً به دلیل وخامت حال آن‌ها و ثانیاً به دلیل مشکلات خاص ناشی از CPB، شست‌و شوی هر دو ریه به صورت هم‌زمان توسط تیم بیهوشی انجام گرفت. شست‌و شوی ریه‌ها برای 11 بار در بیمار اول و 9 بار در بیمار دوم انجام شد و مایع حاصله به صورت سوسپانسیون کدر و شیری رنگ خارج می‌شد در ظروف از پیش آماده شده جمع‌آوری گردید. لاواژ تا شفاف شدن کامل محلول بازگشتی در مورد هر

بحث

پولمونری آلئولار پروتینوزیس (PAP) یک بیماری نادر ریه‌ها محسوب می‌شود که در آن جداری نازک آلئول‌های ریه به‌طور غیر معمول توسط سورفاکتانت پوشیده می‌شود سورفاکتانت در حالت عادی با کاستن از میزان کشش سطحی برای عملکرد طبیعی آلئول‌ها و باز نگه داشتن آنها ضروری می‌باشد

اما بیماران دچار PAP سورفاکتانت به‌طور غیر عادی تجمع می‌یابد این تجمع غیرطبیعی سورفاکتانت با قدرت انتشار اکسیژن از آلئول‌ها به داخل مویرگ‌های مجاور آلئول‌ها تداخل پیدا کرده سبب بروز عوارض و علائم بیماری می‌گردد. سن بیماران معمولاً بین 20-50 سال بوده و افراد مذکر اندکی بیش‌تر به بیماری مبتلا می‌گردند. بیماری به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می‌گردد در نوع اولیه معمولاً علت نامشخص (ایدیوپاتیک) است و در بیش‌تر موارد ارثی (Hereditary) گزارش گردیده است در نوع ثانویه علت‌های مختلفی می‌تواند سبب ایجاد PAP شوند که مهم‌ترین آنها عبارتند از؛ عفونت ایدز (AIDS)، بیماری‌های لئوپرولیفراتیو، تماس با مواردی مثل سیلیس آلومینیوم یا غبار تیتانیوم، حشره کش‌ها و هم‌چنین بیماری سل (12 و 7).

از نقطه نظر پاتوفیزیولوژیک معمولاً هیچ مدارکی دال بر تولید فسفولیپید آلئولی (سورفاکتانت) غیر عادی موجود نیست اما معمولاً دلایلی حاکی از عدم تعادل بین میزان تولید این فسفولیپید و کلیرانس آن وجود دارد. فونکسیون سلولار ماکروفاژها در فضای آلئولی بیماران دچار PAP غیر عادی هستند در بررسی‌های انجام شده روی موش‌ها نقش ژنتیکی نیز در مورد ایجاد PAP در نظر گرفته شده است و نقش‌های متعددی در این رابطه (مشخصات ژنتیکی، Expression ژن‌ها و...) مطرح شده‌اند اما هیچ یک از این موارد در انسان به اثبات

نرسیده است. علائم بیماری در انسان می‌تواند متغیر باشد و اغلب با پنومونی مزمن قابل اشتباه است معمولاً تنگی نفس خفیف تا متوسط وجود دارد. سرفه خشک مداوم (و گاهی همراه با خلط اندک)، کاهش وزن، تب خفیف و تعریق شبانه از علائم دیگر بیماری هستند. از نظر تشخیص در عکس ساده سینه، کدورت‌های منتشر و پراکنده در هر دو ریه قابل مشاهده است و در سی‌تی‌اسکن ریه‌ها نمای Crazy-paving Appearance که مشخصه PAP است دیده می‌شود (13 و 14) شستشوی برونکوالئولار (BAL) در برنکوسکپی فیبراپتیک می‌تواند مطرح‌کننده PAP باشد. بیوپسی ریه نیز معمولاً تشخیص را مسجل می‌سازد (15 و 16).

اندیکاسیون‌های مطرح شده جهت لاواژ کامل ریه‌ها در بیماران دچار Pap عبارتند از (26).

- بهبود علائم شدید بیماری مثل سرفه مقاوم و تنگی نفس
- هیپوکسمی شدید ($paO_2 < 60 \text{ mmHg}$) یا اشباع اکسیژن کمتر از 90 درصد)
- پیشگیری از بروز عفونت‌های ریوی
- پیشگیری از بروز فیبروز ریوی

از نظر سیر بیماری، حدود یک سوم بیماران بهبودی خودبه‌خودی را بدون انجام هیچ‌گونه درمان خاصی نشان می‌دهند. یک سوم بیماران نیز برای بهبودی نیازمند شستشوی کامل ریه‌ها هستند و یک سوم باقی‌مانده بیماران نیز علی‌رغم انجام لاواژهای مکرر، سیر پیش‌رونده بیماری را نشان می‌دهند و ممکن است دچار فیبروز پولمونری شوند. همه افراد مبتلا به PAP در معرض ابتلا به فرم‌های غیر معمول پنومونی هستند.

بخش بیهوشی و مراقبت‌های ویژه مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی (بیمارستان مسیح دانشوری) ضمن گزارش این موارد بیماری و یادآوری لاواژهای انجام‌شده پیشین آمادگی خود را جهت انجام لاواژ کامل ریه در این گونه بیماران اعلام می‌دارد.

سپاسگزاری

از کلیه همکاران در بخش‌های جراحی قلب، کودکان، برونکوسکوپی، اتاق عمل، بیهوشی و مراقبت‌های ویژه و هم‌چنین رادیولوژی، پاتولوژی و فیزیوتراپی که در مراحل گوناگون درمان بیماران همکاری داشته‌اند و هم‌چنین از سرکار خانم نغمه نیرومند که زحمت تایپ و اصلاح متن را به‌عهده داشته‌اند سپاسگزاری می‌شود.

نتیجه‌گیری

بیماری PAP بیماری نادر و معمولاً با علت ناشناخته است. بهترین درمان شناخته شده در آن شستشوی کامل ریه‌ها تحت بیهوشی عمومی می‌باشد انجام لاواژ کامل ریه‌ها زیر بیهوشی عمومی با رعایت اصول مربوطه در ایران کاملاً مقدور و موفقیت‌آمیز است و انجام لاواژ کامل ریه‌ها تحت بای پس کامل قلبی-ریوی را نیز می‌توان برای موارد خاص بیماری همچون کودکان بیمار بدون وجود عوارض خطیر انجام داد.

فهرست منابع

- Rosen, S; et al, Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1958, 258: 123-1142.
- Benumof J.L. *Anesthesia for thoracic surgery.* 2th Edition, W.B. Saunders, 1995.
- Mulleron B, Costabel U, et al; Broncho alveolar cell data in alveolar proteinosis. *Am Rev Resp D.S.* 1991; 144: 1330-1332.
- Sosolic R.C, et al, pulmonary alveolar proteinosis a report lavage specimens. *Acta avtol.* 1988: march- April 42(2): 377-83.
- Fukuhara, n rt al, successful treatment of pulmonary alveolar proteinosis by massive broncho alveolar. *Nippon- kyobo-shikkan- Gakhai- Nasshi.* 1996 jul; 34(7): 796- 803.
- James DG, et al, Broncho pulmonary lavage(BAL). A window of the lungs. *Sarcodosis*, 1992 Mar; 9(1): 3- 14.
- Miller RD, *Anesthesia*, 5th edition, churchil livinstone, 2000.
- Hao Q; et al; Anesthesia for lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis the *Internet Journals/ IJA/Vol.*
- Sakai Y, et al pulmonary alveolar proteinosis in infants. *Eur J. pediatric.* 1999 May; 158(5): 424-6.
- Radpay B; Parsa, T; et al whole lung lavage for treatment of pulmonary alveolar proteinosis the first report From IRAN, *TANAFOS*, 2003; 3(9): PP 61-67.

11. Radpay, B; Bani Eghbal B., et al whole lung lavage for treatment of pulmonary alveolar proteinosis report of 9 cases for the first time in IRAN *13th world congress of Anesthesiologists, paris*, 18-23 April 2004.
12. Silicosis and silicate Disease committee. Diseases associated with Exposure to silica and nonfibrous silicate minerals. *Arch pathol Lab Med.* 1988; 112: 673-720.
13. Godwin J, Muller N, takasugi J Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings. *Radiology.* 1988; 169: 609- 613.
14. Ct Scan pattern of pulmonary alveolar proteinosis in children. Albafouille- V; et al: pediatric *Radiology*, 1999 march; 29(3): 147- 52.
15. Chung Wei chou, et al, Diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis Usefulness of papanicolaou stained smears of broncho alveolar fluid. *Archives of internal medicine*, 2001 Feb; 161, 18-26.
16. Gilmore L, Talley F, Hook G. Classification and morphometric quantitation of in soluble materials from the lung of patients with pulmonary Alveolar proteinosis. *AMJ pathol.* 1988; 133: 252- 264.