

*Małgorzata Sobiecka

Proteinoza pęcherzyków płucnych

Pulmonary alveolar proteinosis

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Kuś

Streszczenie

Proteinoza pęcherzyków płucnych (ang. *pulmonary alveolar proteinosis* – PAP) zaliczana do „chorób sierocych” charakteryzuje się gromadzeniem w pęcherzykach płucnych i niekiedy drobnych drogach oddechowych nadmiernych ilości fosfolipidów i białek surfaktantu. Pierwsza publikacja dotycząca PAP pochodzi z 1958 r., jednak przez wiele lat patogeneza choroby pozostawała nieznana. Wyróżnia się trzy klinicznie i etiologicznie różne postaci PAP (wrodzona, wtórna i samoistna), jednak najczęściej występuje samoistna postać PAP (90%). Samoistna PAP uważana jest za chorobę wywołaną obecnością przeciwciał przeciwko czynnikowi stymulującemu kolonie granulocytów/makrofagów (GM-CSF), który neutralizują, upośledzając w ten sposób różnicowanie makrofagów pęcherzykowych. Przebieg kliniczny choroby jest zmienny od samoistnej remisji do niewydolności oddechowej i zgonu z powodu postępującej choroby lub współistniejącego zakażenia. Tomografia komputerowa płuc techniką wysokiej rozdzielczości (TKWR) uwidacznia charakterystyczny dla tej choroby obraz „kostki brukowej” (pogrubienie przegród międzyzrakowych widoczne na tle obrazu matowej szyby) o geograficznym rozmieszczeniu zmian. Standardowo stosowanym leczeniem PAP jest płukanie całych płuc dużymi objętościami 0,9% chlorku sodu. Podawany w iniekcjach podskórnych lub wziewnie GM-CSF może mieć korzystny wpływ na przebieg choroby u niektórych chorych, ale stanowi nadal leczenie eksperymentalne.

Słowa kluczowe: proteinoza pęcherzyków płucnych, płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe, płukanie całych płuc, czynnik stymulujący kolonie granulocytów/makrofagów

Summary

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is an “orphan lung disorder” characterized by abundant accumulation of surfactant-derived phospholipids and protein components in the alveoli and distal airways. PAP was first described in 1958, and for many years the pathogenesis of the disease was unknown. Three clinically and etiologically distinct forms of PAP have been recognized (congenital, secondary and idiopathic), but more than 90% of the cases are idiopathic. Idiopathic PAP is considered to be caused by an autoantibody to the granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), which neutralizes GM-CSF and therefore impairs the differentiation of alveolar macrophages. The condition has a variable clinical course from spontaneous resolution to respiratory failure and death due to disease progression or superimposed infection. The diagnosis of PAP may be strongly supported by high-resolution computed tomography (HRCT) of the chest, which reveals diffuse ground-glass opacification superimposed on septal thickening (commonly referred to as “crazy paving”) with geographical distribution.

No specific therapy exists for PAP and whole lung lavage remains the standard of care. Exogenous therapy with GM-CSF may improve the lung disease in some patients with PAP but this therapy is still experimental.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, bronchoalveolar lavage, whole lung lavage, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor

Proteinoza pęcherzyków płucnych (ang. *pulmonary alveolar proteinosis* – PAP), zaliczana do tzw. „chorób sierocych”, charakteryzuje się nadmiernym gromadzeniem w świetle pęcherzyków płucnych i dystalnych dróg oddechowych fosfolipidów i białek surfaktantu, co prowadzi do zaburzeń wymiany gazowej, a czasami niewydolności oddechowej (1). Choroba po raz pierwszy została opisana przez trzech wybitnych patologów Rosena, Castelmana i Liebową w 1958 r. (2). Od czasu

tej pierwszej publikacji patogeneza PAP prawie przez 4 dekady pozostawała nieznana. Jednak wyniki badań ostatnich 10 lat dostarczyły wiedzy na temat kluczowej roli czynnika stymulującego kolonie granulocytów/makrofagów (GM-CSF) w homeostazie surfaktantu, reakcjach obronnych układu oddechowego, wrodzonej odporności oraz patogenezie chorób zapalnych i autoimmunologicznych (3). GM-CSF jest niezbędny do końcowego różnicowania makrofagów pęcherzyko-

wych w płucach oraz do regulowania podstawowych funkcji krążących granulocytów obojętnochłonnych (4, 5). PAP obejmuje niejednorodną grupę schorzeń, różniących się etiologią, patogenezą, przebiegiem klinicznym, rokowaniem i możliwościami leczenia, w których dochodzi do zaburzeń produkcji surfaktantu lub jego usuwania.

Obecnie wyróżniamy trzy różne postaci PAP. Najczęściej obserwujemy schorzenia związane z zaburzeniem usuwania surfaktantu: postać nabytą lub typu dorosłych, zwaną także idiopatyczną (90% przypadków), spowodowaną zakłóceniami przekazywania sygnałowego GM-CSF lub postaci wtórną, również zazwyczaj występującą u osób dorosłych, a rozwijającą się w przebiegu innych chorób lub ekspozycji wpływających na zmniejszenie liczby lub zaburzenia czynności makrofagów pęcherzykowych (mniej niż 10% przypadków) (1, 6, 7). Znacznie rzadziej mamy do czynienia z zaburzeniami produkcji surfaktantu, jak w postaciach wrodzonych PAP, spowodowanych mutacjami w genach kodujących białka surfaktantu SP-B, SP-C lub białko transportujące lipidy ABCA3, a rozwijających się w okresie noworodkowym i prowadzących do poważnych zaburzeń oddychania (ok. 2% przypadków) (6, 7).

W dalszej części artykułu omówiona zostanie przede wszystkim postać idiopatyczna PAP, związana z zaburzeniem przekazywania sygnałowego GM-CSF.

PATOGENEZA

Surfaktant, będący mieszaniną fosfolipidów (90%) i towarzyszących białek surfaktantowych (hydrofobowych – SP-B i SP-C oraz hydrofilowych SP-A i SP-D), jest syntetyzowany i wydzielany przez pneumocyty typu II. Jego rola w płucach polega na zmniejszeniu napięcia powierzchniowego, co zapobiega zapadaniu się pęcherzyków płucnych i przesiąkaniu osocza z naczyń włosowatych do światła pęcherzyków. Surfaktant także odgrywa rolę w odpowiedzi obronnej w płucach poprzez zdolność białek SP-A i SP-D do opsonizacji i bezpośredniego niszczenia patogennych drobnoustrojów. Usuwanie surfaktantu zachodzi poprzez przetwarzanie i degradację w makrofagach pęcherzykowych i pneumocytach typu II (3).

Niedobór GM-CSF

W licznych wcześniejszych doniesieniach sugerowano defekt czynnościowy makrofagów pęcherzykowych w zakresie chemotaksji, fagocytozy i zabijania wewnątrzkomórkowej bakterii oraz obecność czynników hamujących w płucach u chorych na PAP. Jednak pierwszą istotną wskazówką było nieoczekiwane odkrycie w 1994 r., że u myszy pozbawionych czynnika GM-CSF spontanicznie rozwija się schorzenie podobne do PAP (8). Postępujące gromadzenie się surfaktantu w płucach rozpoczynało się u tych myszy zaraz po urodzeniu i objawiało typowymi dla PAP zmianami w badaniu histopatologicznym w ciągu 6 miesię-

cy. Ponadto u myszy pozbawionych czynnika GM-CSF stwierdzono zaburzenia funkcji granulocytów obojętnochłonnych i zwiększoną wrażliwość na zakażenia różnymi drobnoustrojami oraz związaną z tym zwiększoną śmiertelność. Stosując znakowane składniki surfaktantu, wykazano, że nadmierne gromadzenie surfaktantu w płucach badanych myszy wynikało z zaburzeń jego katabolizmu w makrofagach pęcherzykowych, a nie zwiększonego wytwarzania (7).

Ekspresję receptora GM-CSF stwierdzono na pneumocytach typu II i makrofagach pęcherzykowych, a źródłem tej cytokiny w układzie oddechowym są komórki nabłonka oddechowego. Dowiedziono, że miejscowe podanie GM-CSF może skorygować patologiczne zmiany w płucach przypominające PAP, obserwowane u myszy pozbawionych tego czynnika (7).

Zmiany o typie PAP obserwowano nie tylko u myszy pozbawionych czynnika GM-CSF, ale także u myszy z brakiem łańcucha β c receptora wspólnego dla GM-CSF, interleukiny 3 i interleukiny 5 (3).

Autoimmunizacja a PAP

Odkrycie w surowicy i w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) pacjentów chorych na PAP przeciwciał przeciwko GM-CSF ujawniło związek między czynnikiem GM-CSF a idiopatyczną postacią PAP występującą u ludzi (9). Obecność przeciwciał neutralizujących GM-CSF w tej postaci choroby wyjaśniła także patogenezę choroby, która rozwijała się u ludzi, u których nie stwierdzono żadnych genetycznych zaburzeń dotyczących czynnika GM-CSF czy jego receptora (7). Przeciwciała neutralizujące GM-CSF mogą być także obecne u zdrowych ludzi, ale w znacznie niższym mianie niż u chorych na samoistną PAP. Ponadto nie wykazano dotychczas, aby miano tych przeciwciał korelowało z ciężkością choroby (10). Na podstawie dostępnych danych wysunięto hipotezę, że samoistna postać PAP może być wywołana utratą tolerancji immunologicznej, prowadzącej do wzrostu stężenia przeciwciał anti-GM-CSF powyżej poziomu wystarczającego do całkowitego unieczynnienia GM-CSF. To stężenie, zwane krytyczną wartością progową, zostało określone w oparciu o analizę korelacji poziomu przeciwciał anti-GM-CSF u zdrowych ochotników oraz chorych na PAP w okresie aktywności choroby (3). Ponadto w ostatnim czasie wykazano, że przeniesienie wysokooczyszczonych przeciwciał anti-GM-CSF od chorych na samoistną postać PAP zdrowym naczelnym odtworzyło cechy patologiczne choroby, włącznie z ich krytyczną wartością progową (3). **Idiopatyczna postać PAP może zatem zostać zaklasyfikowana do chorób z autoimmunizacji.**

EPIDEMIOLOGIA

Na podstawie wcześniejszych opracowań zapadalność na PAP szacowano na ok. 0,36/1 000 000 osób, a chorobowość na 3,7/1 000 000 osób w populacji (1). Natomiast wg opublikowanych w 2008 r. danych z Narodowego Rejestru PAP w Japonii **zapadalność**

i chorobowość na PAP związaną z autoimmunizacją, stanowiącą 90% przypadków, wyniosły odpowiednio 0,49 i 6,2 na milion osób w ogólnej populacji (11). Choroba dwa razy częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet, jak również częściej dotyczy palaczy papierosów lub osób narażonych na różne wziewne substancje. Pierwsze objawy na ogół występują między 3. a 6. dekadą życia. Nie stwierdzono żadnych zależności z warunkami klimatycznymi; w populacji japońskiej występowanie choroby było rozłożone proporcjonalnie do ogólnej populacji we wszystkich regionach geograficznych (11).

Odpowiadająca za ok. 8-9% przypadków wtórna postać PAP rozwija się w przebiegu różnych chorób, jak choroby nowotworowe układu krwiotwórczego, zespoły mielodysplastyczne, przewlekłe zakażenia (HIV, CMV, *Pneumocystis jiroveci*, mikobakteriozy), pod wpływem stosowanych leków (chlorambucyl, busulfan, amiodaron, imatinib, leflunomid) czy w wyniku ekspozycji na pyły krzemionki, pył cementu, aluminium, dwutlenku tytanu i włókna celulozy (1, 7). Zapadalność na tę postać PAP szacuje się na ok. 0,05 na milion, natomiast chorobowość na 0,5 na milion osób (3).

OBRAZ KLINICZNY

Objawy choroby są niecharakterystyczne, a PAP rozwija się na ogół podstępnie, wywołując stopniowo narastającą duszność wysiłkową (54% chorych) i przewlekły nieproduktywny kaszel (24% przypadków). Skąpoobjawowy przebieg choroby często prowadzi do kilkumiesięcznego lub kilkuletniego opóźnienia w ustaleniu rozpoznania, jak również zwraca uwagę dysproporcja między nasileniem zmian w badaniach radiologicznych a łagodnymi objawami klinicznymi (3, 11). W ostatnio opublikowanym opracowaniu z 223 chorych na autoimmunizacyjną postać PAP ponad jedna trzecia badanych nie miała żadnych objawów, a schorzenie zostało wykryte w oparciu o rutynowo wykonywane badania radiologiczne (11).

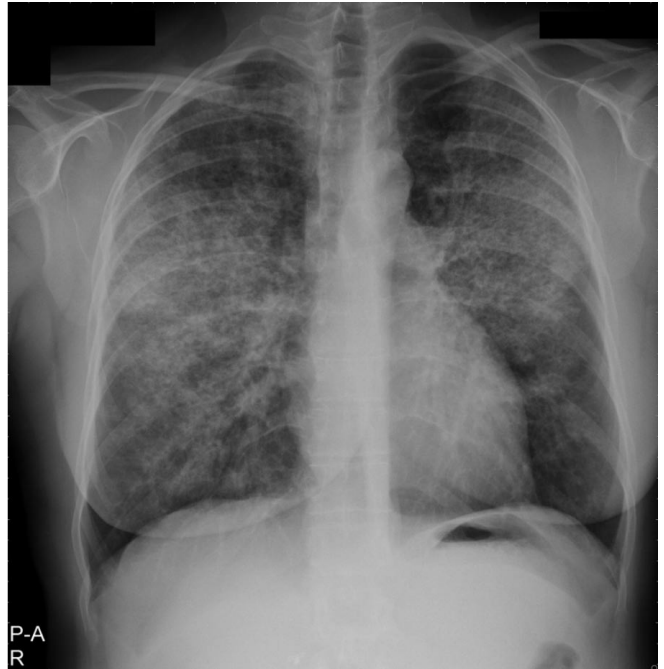
Choroba może także rozpocząć się ostro gorączką, kaszlem i dusznością, spowodowanymi towarzyszącym zakażeniem dolnych dróg oddechowych. Do innych rzadziej występujących objawów klinicznych PAP należą: utrata masy ciała, ogólne osłabienie, ból w klatce piersiowej, stany podgorączkowe oraz krwioplucie (6).

W badaniu przedmiotowym rzadko stwierdza się istotne nieprawidłowości. Najczęściej występują trzeszczenia słyszalne na szczycie wdechu (około 50% chorych) oraz palce pałeczkowate lub sinica (do 1/4 chorych w starszych doniesieniach) (1, 3).

OBRAZ RADIOLOGICZNY

Obecność w pęcherzykach płucnych składników surfaktantu daje w badaniu radiologicznym klatki piersiowej (radiogram PA i boczny) zazwyczaj obraz obustronnych i symetrycznych zagęszczeń pęcherzykowych, które wydają się być niewspółmierne w stosunku do łagodnych objawów choroby (ryc. 1). Największe nasilenie zmian obserwuje się na ogół w obszarach

przywnękowych, z zaoszczędzeniem kątów przeponowo-żebrowych, co czasami przypomina „obraz skrzydeł motyla” spotykany w obrzęku płuc.

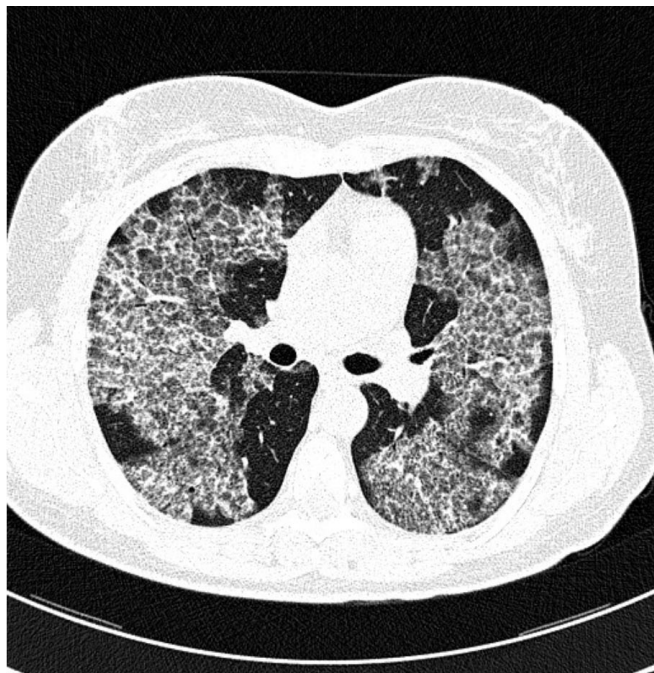


Ryc. 1. Radiogram kobiety chorej na proteinozę pęcherzyków płucnych. Obustronne i symetryczne zagęszczenia pęcherzykowe o największym nasileniu w płatach górnych i polach środkowych płuc.

Jednak nie stwierdza się innych radiologicznych cech lewokomorowej niewydolności serca, jak powiększenie sylwetki serca, linie Kerleya B czy obecność płynu w jamach opłucnowych. Rzadziej obserwuje się niesymetryczne lub wręcz jednostronne rozmieszczenie zmian, jak również siateczkowo-guzkowy obraz zmian rozsianych (1, 6, 7, 12).

Badaniem, które ma bardzo duże znaczenie w ustaleniu rozpoznania choroby ze względu na dość charakterystyczny obraz zmian w PAP jest tomografia komputerowa techniką wysokiej rozdzielczości (TKWR). Najczęściej spotykanymi zmianami w TKWR są obszary matowej szyby, nakładające się na pogrubiałe przegrody międzyzrazikowe, co daje obraz tzw. „kostki brukowej”, z uwagi na podobieństwo do kamienia brukowego, leżącego w nieregularny i nieprzewidywalny sposób (ryc. 2). Zagęszczenia pęcherzykowe są na ogół ostro odgraniczone od sąsiadującego prawidłowego mięszu płucnego i lokalizują się bez anatomicznej dystrybucji, tworząc wzór geograficzny (7, 12, 13). Taki obraz zmian nasuwa podejrzenie PAP, jednak nie jest patognomiczny dla tego schorzenia, bowiem podobne zmiany opisywano w przypadku raka oskrzelikowo-pęcherzykowego, zapalenia płuc wywołanego zakażeniem *Pneumocystis jiroveci*, krwawienia pęcherzykowego, sarkoidozy, organizującego się zapalenia płuc, lipidowego zapalenia płuc czy reakcji polekowych (7). U części chorych

TKWR uwidacznia obraz zagęszczeń mięszzowych z bronchogramem powietrznym, otoczonych obszarami matowej szyby (6).



Ryc. 2. TKWR chorej na proteinozę pęcherzyków płucnych. Widoczne zmiany rozsiane o geograficznej dystrybucji pod postacią ognisk matowej szyby zlokalizowanych wśród jednorodnie pogrubiałych przegród tworzących obraz „kostki brukowej”.

BADANIA CZYNNOŚCIOWE UKŁADU ODDECHOWEGO

W PAP możemy obserwować zaburzenia wentylacji o typie restrykcji z obniżeniem całkowitej pojemności płuc (*total lung capacity* – TLC) oraz pojemności życiowej (*vital capacity* – VC), jednak wskaźniki te często są prawidłowe z wyjątkiem najcięższych postaci choroby (14). W badaniu 223 chorych na PAP przeprowadzonym przez Inoue i wsp. średnia natężonej pojemności życiowej (FVC – *forced vital capacity*) i VC wyniosła odpowiednio 88 i 89% wartości należnej (11). Natomiast najczęściej obserwowanym zaburzeniem, korelującym z ciężkością choroby jest upośledzenie zdolności dyfuzji dla tlenu węgla (*diffusion lung capacity for carbon monoxide* – DLCO) (14). Wobec zaburzeń wymiany gazowej spowodowanych obecnością składników surfaktantu w świetle pęcherzyków płucnych często występuje hipoksemia z towarzyszącym zwiększeniem różnicy pęcherzykowo-włośniczkowej, nasilająca się w czasie wysiłku fizycznego (7).

ROZPOZNANIE PROTEINOZY PĘCHERZYKÓW PŁUCNYCH

Badania laboratoryjne

Większość badań laboratoryjnych w PAP jest prawidłowa. Do najczęściej występujących zaburzeń należą podwyższone stężenia dehydrogenazy kwasu mleko-

wego (LDH), jak również białek surfaktantu SP-A, SP-B i SP-D, jednak nie są one specyficzne dla PAP i występują także w innych schorzeniach (7, 10). Zarówno w surowicy, jak i w BAL-u stwierdza się wyraźny wzrost stężenia mucynopodobnej glikoproteiny KL-6. Badania te nie mają jednak znaczenia diagnostycznego w PAP, natomiast stężenia KL-6 mogą jedynie korelować z aktywnością choroby (7).

Przeciwciała anti-GM-CSF, jak wspomniano wcześniej, odgrywają kluczową rolę w patogenezie samoistnej postaci PAP, a jak pokazały badania ostatnich lat mają także znaczenie diagnostyczne. W badaniu przeprowadzonym przez Kitamura i wsp. obecność przeciwciał neutralizujących anti-GM-CSF stwierdzono w surowicy wszystkich chorych na samoistną postać PAP, natomiast nie wykryto ich u żadnej innej badanej osoby, w tym także z wtórną postacią PAP (9). W badaniu opublikowanym przez Bonfield i wsp. wykazano, że wzrost stężenia przeciwciał anti-GM-CSF w surowicy w mianie równym lub wyższym od 400 jest diagnostyczny dla samoistnej postaci PAP i może stanowić nieinwazyjny test w ustaleniu wstępnego rozpoznania PAP (15). Test jest szybki, prosty i wykazuje 100% czułość i specyficzność w autoimmunologicznej postaci PAP (3). Obecnie podejmowane są wysiłki na skalę międzynarodową zmierzające do standaryzacji i wykorzystania testu w rutynowej praktyce klinicznej.

Popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe i biopsja płuc

Pewne potwierdzenie rozpoznania PAP ustalone jest obecnie w oparciu o wynik badania płuczek oskrzelowo-pęcherzykowych i/lub biopsji płuc. Płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego od chorych na PAP ma wygląd mętnej, o mlecznym zabarwieniu, opalizującej substancji. W preparatach mikroskopowych badanego płynu stwierdza się obecność bezpostaciowych, ziarnistych, kwasochłonnych złożeń barwiących się dodatnio (na różowo) odczynnikiem PAS (*Periodic acid schiff*), a opornych na diastazę. Ponadto w płynie z BAL obecne są powiększone piankowate makrofagi pęcherzykowe (7, 14). W obrazie z mikroskopu elektronowego widoczne są pozakomórkowo i w makrofagach pęcherzykowych struktury o wyglądzie rurkowej mieliny, pierścieniowatych lub kulistych tworów o blaszkowatej budowie (6, 7).

Otwarta biopsja płuc, uważana w przeszłości za złoty standard w diagnostyce PAP, obecnie w większości przypadków jest zbędna. Połączenie charakterystycznego obrazu klinicznego, typowych zmian w badaniach radiologicznych i wyniku badania BAL są na ogół wystarczające, aby ustalić pewne rozpoznanie PAP (6, 7, 14). W przypadku dalszych wątpliwości diagnostycznych wykonanie biopsji przezoskrzelowej w trakcie bronchofiberoskopii w większości przypadków pozwala na ustalenie rozpoznania. W badaniu mikroskopem świetlnym preparatów z biopsji płuc widoczna

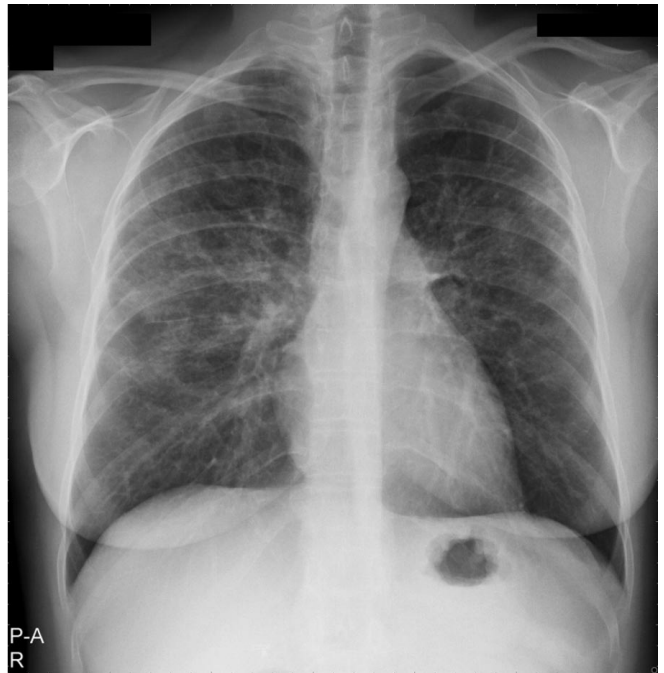
jest ziarnista substancja, barwiąca się żywo odczynnikiem PAS, wypełniająca pęcherzyki płucne i oskrzeliki końcowe. Zmianom tym może towarzyszyć niewielki naciek z limfocytów w przestrzeni śródmiąższowej, a struktura pęcherzyków płucnych jest zazwyczaj bardzo dobrze zachowana (7, 14).

LECZENIE

Płukanie całych płuc (*whole lung lavage* – WLL)

Najsukuteczniejszą i bezpieczną metodą leczenia PAP nadal pozostaje wprowadzone w latach 60. ubiegłego wieku przez Ramirezę mechaniczne usuwanie z pęcherzyków płucnych lipidowobiałkowej substancji poprzez płukanie całych płuc (16). Zabieg przeprowadza się w znieczuleniu ogólnym z zastosowaniem rurki dotchawiczej z podwójnym światłem, co umożliwia wentylację jednego płuca i płukanie drugiego (17). Przed zabiegiem stosuje się przez 20 minut wentylację 100% tlenem, aby wypłukać azot. Po oddzieleniu płuca poddawanego zabiegowi i oszacowaniu jego objętości z przedoperacyjnej czynnościowej pojemności zalegającej podaje się ogrzany i zbuforowany roztwór 0,9% chlorku sodu (0,9% NaCl) z szybkością 100 ml/min. Po wypełnieniu czynnościowej pojemności zalegającej do płukanego płuca wlewa się zgodnie z siłą ciężkości porcje 0,9% chlorku sodu odpowiadające objętości oddechowej, która następnie wypływa do zbiornika umieszczonego ok. 20-60 cm poniżej chorego (7). Płukanie odbywa się cyklicznie porcjami, często z wykorzystaniem nawet 10-12 l 0,9% NaCl na płukane płuco, aż do uzyskania czystego, przejrzystego płynu. Niektóre ośrodki stosują w czasie płukania ręczne opukiwanie i drenaż ułożeniowy, aby zwiększyć ilość odzyskiwanego surfaktantu (17). Po odessaniu i zdrenowaniu płynu z płuca przywraca się wentylację 100% tlenem. Zabieg płukania całego płuca zazwyczaj trwa około 2 do 4 godzin i wymaga dobrze wyszkolonego, doświadczzonego zespołu lekarskiego i dobrego wyposażenia sali operacyjnej (7).

Wobec braku perspektywicznych badań dotyczących skuteczności płukania całych płuc trudno jest ocenić wpływ takiego leczenia na rokowanie. Jednak u zdecydowanej większości chorych na samoistną postać PAP, jak wynika z licznych publikacji, obserwuje się kliniczną, radiologiczną i czynnościową poprawę po płukaniu całych płuc (ryc. 3). Po kilku dniach od zabiegu należy spodziewać się poprawy w zakresie PO_2 , pojemności życiowej płuc, całkowitej pojemności płuc czy zdolności dyfuzji dla tlenu węgla. Korzystny efekt płukania płuc obserwuje się u około 85% chorych i wielu z nich wymaga tylko jednego zabiegu (18). Niewielka liczba chorych nie odpowiada na leczenie płukaniem całych płuc, jednak z obserwacji wynika, że mają oni podobne odległe rokowanie jak chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie (przeżycie 5-letnie $87\% \pm 9\%$ vs $92\% \pm 4\%$) (14).



Ryc. 3. Radiogram klatki piersiowej pacjentki leczonej płukaniem całych płuc. W porównaniu do badania sprzed leczenia (ryc. 1) uwidoczniono mniej zagęszczeń w obu płucach, zwłaszcza w polu środkowym lewym.

Leczenie GM-CSF w samoistnej postaci PAP

W oparciu o badania na myszach pozbawionych GM-CSF, u których rozwijała się choroba przypominająca PAP, ustępująca, gdy czynnik GM-CSF był obecny, wysunięto przypuszczenie, że leczenie GM-CSF mogłoby być także skuteczne u ludzi z tym schorzeniem. Pierwsze prospektywne badania nad zastosowaniem GM-CSF w leczeniu chorych na PAP rozpoczęto w 1995 r. W kilku klinicznych próbach wykazano, że leczenie rekombinowanym GM-CSF, podawanym w podskórnych iniekcjach lub inhalacjach, wiązało się z pozytywną odpowiedzią kliniczną u około połowy do dwóch trzecich chorych (3, 4, 7, 14, 19). Pomimo olbrzymiego zainteresowania taką formą terapii, jak dotychczas nie przeprowadzono dokładnych badań określających optymalną dawkę leku, jego drogę podania i długość leczenia, konieczną do całkowitego ustąpienia zmian, jak również badań nad bezpieczeństwem stosowanego leczenia. Określenie optymalnej dawki leku i drogi podania w przypadku terapii rekombinowanym GM-CSF jest niezwykle ważne także z uwagi na duże koszty leczenia i możliwość nawet dwudziestokrotnego zmniejszenia dawki leku w przypadku podania substancji drogą wziewną (3).

W ostatnim czasie opisano także poprawę kliniczną u chorego na PAP leczonego przeciwciałem anti-CD-20 w celu zmniejszenia liczby limfocytów B produkujących autoprzeciwciała. W celu zmniejszenia ilości przeciwciał podejmowano także próby leczenia plazmaferezą, które jednak nie były skuteczne (3).

Leczenie wtórnej postaci PAP

W przypadku wtórnej postaci PAP najważniejsze jest leczenie chorób towarzyszących, w przebiegu których doszło do rozwoju PAP lub zaniechanie ekspozycji na podejrzaną o wywołanie choroby czynniki środowiskowe. Konieczne może także być leczenie płukaniem całych płuc, które jest także skuteczne w tej postaci PAP (7).

Leczenie wrodzonej postaci PAP

We wrodzonej postaci PAP, rozwijającej się w wyniku mutacji w genach kodujących białka surfaktantu lub łańcuch β receptora dla GM-CSF, płukanie całych płuc niestety nie przynosi poprawy. Jedynym skutecznym leczeniem w tej chorobie wydaje się być obecnie przeszczepienie płuc (3, 7).

Rokowanie

Na podstawie metaanalizy danych dostępnych w piśmiennictwie światowym na przestrzeni prawie pół wieku stwierdzono, że 5-letnie przeżycie wśród 231 chorych na wrodzoną postać PAP wyniosło $85\% \pm 5\%$, gdy nie byli oni leczeni płukaniem całych płuc i $94\% \pm 2\%$ w grupie chorych leczonych. Śmiertelność związana z PAP w 72% była spowodowana niewydolnością oddechową w przebiegu samej choroby i w 18% w związku z dodatkowym zakażeniem (3, 14). Natomiast w ostatnio opublikowanym badaniu 223 chorych na autoimmunologiczną postać PAP z Japonii nie stwierdzono żadnego zgonu w czasie pięcioletniego badania, a poważne zakażenia obserwowano jedynie u 4% chorych (11).

PIŚMIENNICTWO

1. Ioachimescu OC, Kavuru MS: Pulmonary alveolar proteinosis. *Chronic Respir Dis* 2006; 3: 149-59.
2. Rosen SH, Castelman B, Liebow AA et al.: Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-42.
3. Trapnell BC, Uchida K: Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 208-24.
4. Greenhill SR, Kotton DN: Pulmonary alveolar proteinosis. A Benach-to-bedside story of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor dysfunction. *Chest* 2009; 136: 571-7.
5. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T et al.: GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 567-79.
6. Costabel U, Guzman J: Pulmonary alveolar proteinosis: a new autoimmune disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: S67-S73.
7. Juvet SC, Hwang D, Waddell TK, Downey GP: Rare lung diseases II: Pulmonary alveolar proteinosis. *Can Respir J* 2008; 15 (4): 203-10.
8. Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M et al.: Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994; 264: 713-16.
9. 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.
10. Seymour JF, Doyle IR, Nakata K et al.: Relationship of anti-GM-CSF antibody concentration, surfactant protein A and B levels, and serum LDH to pulmonary parameters and response to GM-CSF therapy in patients with idiopathic alveolar proteinosis. *Thorax* 2003; 58: 252-57.
11. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R et al.: Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 752-62.
12. Sobiecka M, Korzeniewska-Koseła M, Kuś J: Proteinoza pęcherzyków płucnych. *Pneumonol Alergol Pol* 2000; 68: 441-9.
13. Holbert JM, Costello P, Li W et al.: CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR* 2001; 176: 1287-94.
14. Seymour JF, Presneill JJ: Pulmonary alveolar proteinosis. Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-35.
15. Bonfield TL, Russell D, Burgess S: Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 481-86.
16. Ramirez-Rivera J, Schulz RB, Dutton RE: Pulmonary alveolar proteinosis: a new technique and rationale for treatment. *Arch Intern Med* 1963; 112: 419-431.
17. Michaud G, Reddy Ch, Ernst A: Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009; 136: 1678-81.
18. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G et al.: Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 526-31.
19. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL et al.: An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2006; 130: 227-237.

otrzymano/received: 17.02.2011
zaakceptowano/accepted: 16.03.2011

Adres/address:

*Małgorzata Sobiecka

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa
tel.: (22) 431-21-47, fax: (22) 431-24-43
e-mail: m.sobiecka@igichp.edu.pl