

©Borgis

*Małgorzata Sobiecka

Proteinoza pęcherzyków płucnych

Pulmonary alveolar proteinosis

I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Kuś

Słowa kluczowe

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

Keywords

pulmonary alveolar proteinosis,
bronchoalveolar lavage, whole lung
lavage, granulocyte-macrophage
colony-stimulating factor, rituximab

Adres/address:

*Małgorzata Sobiecka
I Klinika Chorób Płuc
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa
tel. +48 (22) 431-21-47
fax +48 (22) 431-24-43
m.sobiecka@igichp.edu.pl

WSTĘP

Proteinoza pęcherzyków płucnych (ang. *pulmonary alveolar proteinosis* – PAP), po raz pierwszy opisana

Streszczenie

Proteinoza pęcherzyków płucnych (ang. *pulmonary alveolar proteinosis* – PAP), zaliczana do „chorób sierocych”, charakteryzuje się gromadzeniem w pęcherzykach płucnych i końcowych oskrzelach lipidów i białek surfaktantu z upośledzeniem wymiany gazowej. Wyróżnia się trzy postaci PAP: wrodzoną, wtórną i autoimmunologiczną. Najczęściej występuje autoimmunologiczna PAP (90% przypadków), która spowodowana jest obecnością przeciwciał przeciwko czynnikowi stymulującemu kolonie granulocytów/makrofagów (GM-CSF).

Choroba ma zmienny przebieg kliniczny, od spontanicznej remisji zmian do zgonu z powodu niewydolności oddechowej lub nakładającego się zakażenia. Tomografia komputerowa techniką wysokiej rozdzielczości (TKWR) ma istotne znaczenie w postępowaniu diagnostycznym u chorych na PAP, uwidaczniając charakterystyczny dla tej choroby obraz „kostki brukowej” (pogrubienie przegród międzyzrakowych widoczne na tle obrazu matowej szyby) o geograficznym rozmieszczeniu zmian. Połączenie typowego obrazu klinicznego i radiologicznego w badaniu TKWR z dodatnim wynikiem barwienia płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego i wycinka z biopsji przezoskrzelowej płuc pozwala zazwyczaj ustalić pewne rozpoznanie PAP. Dodatkowo wysokie miano autoprzeciwciał w klasie IgG przeciwko GM-CSF jest wysoce czułym i specyficznym markerem choroby. Przez dekady standardowym leczeniem PAP było płukanie całych płuc. Nie wszyscy pacjenci odpowiadają jednak na to leczenie. W autoimmunologicznej postaci PAP zostały zaproponowane nowe metody leczenia, jak podanie GM-CSF podskórnie lub wziewnie, leczenie przeciwciałem anti-CD20 – rituximabem czy plazmaferezą.

Summary

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is an “orphan lung disorder” characterized by accumulation of surfactant lipids and proteins in the alveoli and terminal airways with resultant impairment in gas exchange. There are three distinct clinical forms: hereditary, secondary and autoimmune. Autoimmune PAP accounts for the vast majority of cases (more than 90%) and is caused by autoantibodies to granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF).

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 (“crazy paving”) with geographical distribution. A combination of typical clinical and imaging features with periodic acid-Schiff (PAS)-positive material on bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy is usually sufficient to provide a definitive diagnosis. In addition, a high titer of IgG anti-GM-CSF autoantibodies is highly sensitive and specific for the diagnosis.

For decades, the standard treatment of PAP has been whole lung lavage. However, not all patients respond to this treatment. Thus, in autoimmune PAP new treatment modalities, such as subcutaneous or inhaled GM-CSF, the CD20 antibody – rituximab, and plasmapheresis, have been proposed.

w 1958 roku przez trzech patologów, jest zaliczana do „chorób sierocych” i charakteryzuje się nieprawidłowym gromadzeniem w świetle pęcherzyków płucnych

i dystalnych dróg oddechowych fosfolipidów i białek surfaktantu, co prowadzi do zaburzeń wymiany gazowej, a czasami niewydolności oddechowej (1, 2).

PAP obejmuje niejednorodną pod względem patogenezy, przebiegu klinicznego, rokowania i możliwości leczenia grupę schorzeń. Obecnie uznaje się, że można ją podzielić na dwie kategorie: autoimmunologiczną PAP (dawniej zwaną samoistną), stanowiącą około 90% wszystkich przypadków PAP, i nieautoimmunologiczną PAP, w której wyróżniamy postać wtórną i wrodzoną (3).

Postać wtórna PAP stanowi mniej niż 10% przypadków i rozwija się głównie u dorosłych w przebiegu schorzeń hematologicznych (zespół mielodysplastyczny, białaczka, chłoniak czy szpiczak), przewlekłych zakażeń (*Pneumocystis jiroveci* lub *cytomegalovirusem* – CMV), pod wpływem stosowanych leków (chlorambucyl, busulfan, amiodaron, imatinib, leflunomid) lub w wyniku ekspozycji na pyły metali (aluminium, tytan, indium), pyły nieorganiczne (krzemionka, talk, cement) lub organiczne (włókna celulozy, trociny) (2).

Znacznie rzadziej występuje postać wrodzona (ok. 2% przypadków), rozwijająca się u dzieci, spowodowana mutacjami w genach kodujących białka surfaktantu, podjednostki α lub β receptora dla czynnika wzrostu kolonii makrofagów/granulocytów (ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF) lub genie kodującym białko transportujące lipidy ABCA3 (2).

Autoimmunologiczna PAP jest najczęstszą postacią choroby, a jej patogeneza wiąże się z obecnością autoprzeciwciał przeciwko cytokinie GM-CSF i tej postaci zostanie poświęcona dalsza część artykułu.

EPIDEMIOLOGIA

Na podstawie obszernych opracowań dużych grup chorych i przekrojowych badań krajowych oszacowano zapadalność na PAP na ok. 0,36-0,49/milion osób, a chorobowość na 3,7-6,2/milion osób w populacji (4, 5).

Pierwsze objawy choroby na ogół występują między 3. a 6. dekadą życia. Dwukrotnie częściej od kobiet chorują mężczyźni, a palacze papierosów (nawet do 79%) oraz osoby narażone na różne pyły stanowią istotny odsetek pacjentów (2).

PATOGENEZA

PAP jest spowodowana nadmiernym gromadzeniem się surfaktantu w świetle pęcherzyków płucnych. Surfaktant, będący mieszaniną fosfolipidów (90%) i towarzyszących białek surfaktantowych (hydrofobowych: SP-B i SP-C oraz hydrofilowych: SP-A i SP-D), syntetyzują i wydzielają pneumocyty typu II. Jego rola w płucach polega na zmniejszaniu napięcia powierzchniowego, co zapobiega zapadaniu się pęcherzyków płucnych i przesiąkaniu osocza z naczyń włosowatych do światła pęcherzyków (2). Surfaktant odgrywa także rolę w odpowiedzi obronnej w płucach poprzez zdol-

ność białek SP-A i SP-D do opsonizacji i bezpośredniego niszczenia patogennych drobnoustrojów. Dzięki zrównoważonej produkcji i usuwaniu surfaktantu utrzymywana jest homeostaza. Pneumocyty typu II i makrofagi pęcherzykowe odgrywają istotną rolę w wychwycie, degradacji, recyklingu i usuwaniu surfaktantu (2). W patogenezie PAP kluczową rolę przypisuje się cytokinie GM-CSF, która jest niezbędna do końcowego dojrzewania makrofagów i usuwania przez nie surfaktantu (3, 6).

Duży postęp w badaniach nad patogenezą PAP dokonano się w 1994 roku, kiedy to przypadkowo odkryto, że u myszy pozbawionych genu kodującego GM-CSF spontanicznie rozwija się schorzenie podobne do PAP (3, 6). Ponadto dowiedziono, że patologiczne zmiany w płucach przypominające PAP można usunąć, przywracając działanie GM-CSF poprzez miejscowe podanie zewnątrzpochodnego GM-CSF, odtworzenie brakującego genu czy przeszczepienie szpiku. W kolejnych latach wykryto w surowicy i w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (ang. *bronchoalveolar lavage* – BAL) chorych na tzw. „samoistną” postać PAP przeciwciała neutralizujące przeciwko GM-CSF, które powodowały zaburzenie czynności GM-CSF i jego względny niedobór, prowadząc do zaburzenia funkcji makrofagów pęcherzykowych (2, 3). W postaci wrodzonej i nabytej PAP nie stwierdzono tych przeciwciał. Ponadto w ostatnim czasie wykazano, że przeniesienie wysokooczyszczonych przeciwciał anti-GM-CSF od chorych na „samoistną” postać PAP zdrowym naczelnym odtworzyło cechy patologiczne choroby (3). Wszystkie powyższe dane sugerują, że „samoistna” postać PAP jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, w której rozwoju biorą udział przeciwciała skierowane przeciwko GM-CSF.

Obraz kliniczno-radiologiczny

Objawy choroby są niecharakterystyczne. Najczęściej chorzy zgłaszają stopniowo narastającą duszność wysiłkową i przewlekły nieproduktywny kaszel (39-79%), znacznie rzadziej osłabienie, stany podgorączkowe, utratę masy ciała. Przebieg bezobjawowy obserwuje się u ok. 1/3 chorych, a schorzenie zostaje wykryte w oparciu o rutynowo wykonywane badania radiologiczne (4, 5). W badaniu fizykalnym najczęściej stwierdza się trzeszczenia na szczycie wdechu (50%), obecność palców pałeczkowatych (29-40%) i sinięc (20%) (2, 4, 5). 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.

Radiogram klatki piersiowej zazwyczaj pokazuje obustronne, symetryczne zagęszczenia pęcherzykowe, o największym nasileniu zmian w obszarach przywnękowych, co czasami przypomina „obraz skrzydeł motyla” spotykany w obręku płuc (ryc. 1). 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 niejednolite, plamiste rozmieszczenie zmian rozsianych (2, 7).

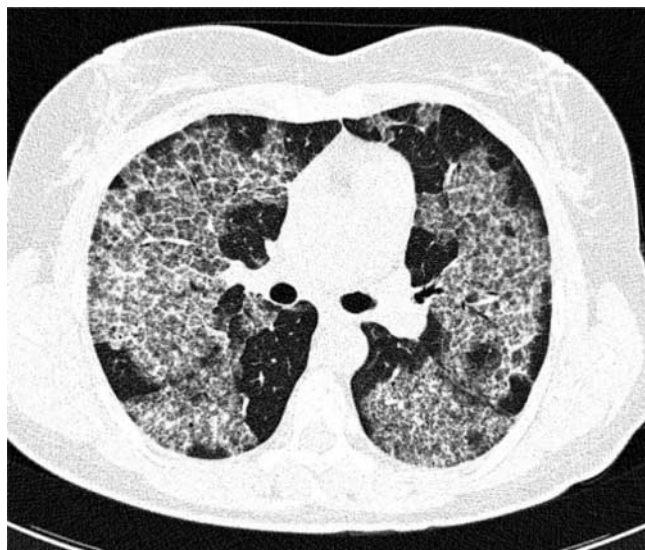


Ryc. 1. Radiogram kobiety chorej na proteinozę pęcherzyków płucnych. Obustronne i symetryczne zagęszczenia pęcherzykowe o największym nasileniu w płatach górnych i środkowych płuc

Tomografia komputerowa techniką wysokiej rozdzielczości (TKWR) ma istotne znaczenie w postępowaniu diagnostycznym u chorych na PAP. Obraz zmian jest na tyle charakterystyczny, chociaż nie patognomiczny, że powinien skłonić do oceny płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego pod kątem PAP. W badaniu TKWR najczęściej obserwujemy obszary matowej szyby, o geograficznej dystrybucji zmian, obraz zmian siateczkowatych, czasami zagęszczenia miększe (na ogół bez bronchogramu powietrznego). Zmiany siateczkowate, imitujące pogrubiałe przegrody międzyzrazikowe, nakładają się na obszary matowej szyby, dając obraz tzw. „kostki brukowej”, charakterystyczny dla PAP (ryc. 2). Podobny obraz „kostki brukowej” może występować w innych schorzeniach, takich jak kardiogeny obrzęk płuc, krwawienie do pęcherzyków płucnych, zakażenia układu oddechowego (pneumocystoza), zewnątrzpochodne lipidowe zapalenie płuc, niektóre podtypy raka płuc (2, 7).

W badaniach laboratoryjnych najczęściej obserwuje się podwyższone stężenie dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH), antygenu karcinoembrionalnego (CEA), białek surfaktantu SP-A, SP-B i SP-D. Zarówno w surowicy, jak i w BAL-u stwierdza się wyraźny wzrost stężenia mucynopodobnej glikoproteiny KL-6, który koreluje z ciężkością choroby (7).

Hipoksemia z towarzyszącym zwiększeniem różnicy pęcherzykowo-wołniczkowej (ang. *alveolar-arterial O₂ gradient* – A-a D O₂), nasilająca się w czasie wysiłku fizycznego, spowodowana wewnątrzplucnym przeciekami w wyniku wypełnienia pęcherzyków płucnych



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”

surfaktantem, jest głównym zaburzeniem obserwowanym u chorych na PAP w badaniach oceniających czynność płuc. Wśród 410 opublikowanych przypadków PAP, średnie ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (PaO₂) wyniosło 58,6 mmHg (4). Najczęściej obserwowanym zaburzeniem w badaniach czynnościowych układu oddechowego, korelującym z ciężkością choroby, jest upośledzenie zdolności dyfuzji dla tlenu węgla (ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide* – DLCO); w ciężkiej postaci choroby można także obserwować zaburzenia wentylacji o typie restrykcji z obniżeniem całkowitej pojemności płuc (ang. *total lung capacity* – TLC) oraz pojemności życiowej (ang. *vital capacity* – VC).

BAL i biopsja płuc – obraz histopatologiczny

Pewne potwierdzenie rozpoznania PAP ustalone jest obecnie w oparciu o wynik badania płynu z BAL i/lub biopsji płuc. BAL zwykle ma wygląd mętnej, o mlecznym zabarwieniu, opalizującej substancji, chociaż w przypadku płukania obszarów płuc o małej zawartości surfaktantu makroskopowo może także przedstawiać się prawidłowo. W preparatach mikroskopowych stwierdza się obecność bezpostaciowych, ziarnistych, kwasochłonnych złogów barwiących się dodatnio (na różowo) odczynnikiem PAS (Periodic acid-Schiff), a opornych na diastazę oraz dużych piankowatych makrofagów pęcherzykowych, zawierających kwasochłonne ziarnistości (7). W przypadku niediagnostycznego badania BAL wykonuje się przezoskrzelową biopsję płuca, co w większości przypadków pozwala na ustalenie rozpoznania PAP. 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 i/lub biopsji przezoskrzeło-

wej płuc są na ogół wystarczające, aby ustalić pewne rozpoznanie PAP (4, 5, 8). W badaniu mikroskopem świetlnym preparatów z biopsji płuc widoczna jest ziarnista substancja, barwiąca się na różowo 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 (2, 4).

Algorytm diagnostyczny i ocena ciężkości choroby

W oparciu o kombinację typowych objawów, charakterystycznego obrazu zmian w badaniu TKWR i dodatniego wyniku barwienia BAL odczynnikiem PAS u większości chorych może zostać ustalone rozpoznanie PAP. W części przypadków konieczne jest wykonanie przezoskrzelowej biopsji płuc w czasie bronchoskopii. Biopsja chirurgiczna płuc powinna być obecnie zarezerwowana dla rzadkich, nietypowych przypadków (4, 5). Znaczenie diagnostyki serologicznej, tj. oznaczania miana przeciwciał anti-GM-CSF zamiast potwierdzenia histopatologicznego choroby wciąż pozostaje niepewne. Najczęściej stosowanymi obecnie testami do wykrycia przeciwciał anti-GM-CSF w surowicy i BAL są test immunoenzymatyczny (ELISA) i test aglutynacji lateksowej z rekombinowanym ludzkim GM-CSF (3). Wykazano, że obecność przeciwciał anti-GM-CSF w stężeniu powyżej 19 µg/ml cechuje się 100% czułością i 92-98% swoistością w potwierdzeniu aktywnej postaci PAP (6). Miano przeciwciał u zdrowych ochotników nie przekraczało stężenia 4 µg/ml, natomiast stężenia pomiędzy 4 a 19 µg/ml stwierdzano u chorych na PAP w remisji. Niektórzy autorzy wyrażają przekonanie, że przy obecności typowych lub zgodnych z obrazem choroby objawów i wyników badań radiologicznych, wysokie stężenie przeciwciał (tj. > 19 µg/ml) można uznać za diagnostyczne (6). Niewątpliwie dodatkową wartością oceny histologicznej jest jej znaczenie w wykluczeniu zakażenia (będącego przyczyną PAP lub tylko towarzyszącego), innych chorób płuc, jak też w przypadkach nietypowego kliniczno-radiologicznego obrazu czy w rzadkich przypadkach braku przeciwciał anti-GM-CSF.

W oparciu o dotychczasową wiedzę zasugerowano usystematyzowane podejście do ustalenia rozpoznania autoimmunologicznej postaci PAP w oparciu o zaproponowane kryteria diagnostyczne (tab. 1) (6). Warunkami wstępnymi i obligatoryjnymi są dwa kryteria: wykluczenie wtórnej postaci PAP i wykrycie obecności przeciwciał IgG przeciwko GM-CSF w dużym stężeniu. Autoimmunologiczną postać PAP można rozpoznać po spełnieniu dwóch powyższych warunków i jednego głównego kryterium lub dwóch mniejszych kryteriów.

Pomiar gazów krwi tętniczej, zarówno ciśnienia parcjalnego tlenu, jak i różnicy pęcherzykowo-włośniczkowej, stanowi „złoty standard” w ocenie ciężkości PAP. W oparciu o PaO₂ i objawy kliniczne utworzono skalę ciężkości choroby (ang. *disease severity score* – DSS), która dobrze korelowała z DLCO oraz została przete-

stawiana na dużej grupie chorych na autoimmunologiczną postać PAP (tab. 2) (5, 9).

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne dla autoimmunologicznej postaci PAP zaproponowane przez Ben-Dov i Segel (6)

Kryteria	Kategoria
Typowy obraz BAL	Główne
Typowy obraz histologiczny	Główne
Zgodny obraz kliniczny	Małe
Typowy lub zgodny obraz radiologiczny	Małe
Wysokie miano przeciwciał IgG anti-GM-CSF	Obligatoryjne
Wykluczenie wtórnej postaci PAP	Obligatoryjne

Autoimmunologiczną postać PAP można rozpoznać, jeśli:

- spełnione jest 1 główne kryterium,
- spełnione są 2 małe kryteria,
- w każdym przypadku (a lub b) muszą być spełnione 2 kryteria obligatoryjne.

Tabela 2. Skala ciężkości choroby (DSS) zaproponowana dla PAP w oparciu o objawy kliniczne i ciśnienie parcjalne tlenu (PaO₂) (9)

DSS	Objawy*	PaO ₂ mmHg**
1	Brak	≥ 70
2	Obecne	≥ 70
3	Nie rozpatrywane	≤ 70 i > 60
4	Nie rozpatrywane	≤ 60 i > 50
5	Nie rozpatrywane	≤ 50

*duszność i kaszel związane z PAP; **podczas oddychania powietrzem atmosferycznym w pozycji leżącej na wznak przez 5 minut

LECZENIE

Wskazania do leczenia

Nie istnieją jednoznaczne kryteria rozpoczęcia leczenia PAP, szczególnie u skąpoobjawowych chorych. Hipoksemia w spoczynku lub w czasie niewielkiej aktywności fizycznej uważana jest przez większość autorów publikacji za wskazanie do leczenia. Niektórzy przyjmują specyficzne kryteria, jak PaO₂ w spoczynku < 65 mmHg lub A-a D O₂ > 40 mmHg. Inni proponują wykorzystanie skali DSS i podział chorych na trzy grupy: DSS 1, DSS 2 i DSS 3 + DSS 4 + DSS 5. W przypadku chorych z niewielkimi objawami zalecają jedynie ścisłą obserwację (DSS 1 i DSS 2) (3). Natomiast chorzy z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami, tj. wymagający tlenoterapii lub ze stwierdzoną w spoczynku hipokseją (DSS 3 + 4 + 5), jak też progresją zmian o charakterze matowej szyby w badaniu TKWR powinni być leczeni (3).

Płukanie całych płuc

Pomimo oczywistych autoimmunologicznych zaburzeń w nabytej PAP nadal standardową metodą leczenia pozostaje wprowadzone w latach 60. ubiegłego wieku przez Ramirezę mechaniczne usuwanie surfaktantu z pęcherzyków płucnych poprzez płukanie całych płuc (ang. *whole lung lavage* – WLL). Zabieg przeprowadza się w trakcie znieczulenia ogólnego z zastosowaniem rurki dotchawiczej z podwójnym światłem, co umożliwia wentylację jednego płuca i płu-

kaniu drugiego (10). W czasie wykonywanego cyklicznego, porcjami płukania, trwającego od 2 do 4 godzin, wykorzystuje się zazwyczaj 10-12 l zbuforowanej soli fizjologicznej (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 (3, 7).

Brak prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań dotyczących leczenia PAP płukaniem całych płuc uniemożliwia dokładną ocenę skuteczności tej metody. W oparciu o liczne publikacje obserwuje się kliniczną, radiologiczną i czynnościową poprawę po płukaniu całych płuc u ok. 2/3 chorych oraz rzadkie występowanie powikłań, do których należą zakażenie, odma opłucnowa, odma opłucnowa z wysiękiem, hipoksemia, ARDS (3). Około 10% chorych nie odpowiada na leczenie płukaniem całych płuc.

GM-CSF w postaci iniekcji podskórnych

Pierwsze prospektywne badania nad zastosowaniem podskórnie GM-CSF w leczeniu chorych na PAP przeprowadzili Seymour i Presneill (4) uzyskując poprawę u 6 na 14 chorych (43%). W kolejnych latach w kilku klinicznych próbach wykazano, że leczenie rekombinowanym GM-CSF, podawanym w podskórnych iniekcjach w dawkach od 3 do 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$, było skuteczne u około 1/2 do 2/3 chorych, którzy ukończyli badanie. Na ogół nie obserwowano poważnych powikłań, a do najczęstszych należały: obrzęk w miejscu iniekcji, rumień, złe samopoczucie i duszność (3).

GM-CSF w postaci inhalacji

Pierwsze doniesienia o skuteczności leczenia PAP rekombinowanym GM-CSF w postaci inhalacji w dawce 125 μg dwa razy dziennie, co drugi tydzień przez 24 tygodnie pochodzą z 2005 roku. W innym prospektywnym badaniu leczono 50 chorych na autoimmunologiczną postać PAP GM-CSF w postaci inhalacji, uzyskując poprawę u 24 z 35 chorych, którzy je ukończyli (62%). W kolejnych latach oceniano w badaniach prospektywnych i retrospektywnych wpływ tej formy leczenia na zaburzenia czynnościowe i zmiany radiologiczne u chorych na PAP, co ostatecznie wykazało skuteczność leczenia GM-CSF w postaci inhalacji u ok. 4/5 pacjentów. Powikłania stosowanej terapii były niewielkie i obejmowały: gorączkę, zapalenie ucha środkowego, zakażenie górnych dróg oddechowych i biegunkę (3).

Rituximab

Rituximab jest monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko antygenowi CD 20 na limfocytach B, stosowanym w leczeniu schorzeń limfoproliferacyjnych z komórek B. W ostatnich latach znalazł także zastosowanie w leczeniu chorób autoimmunologicznych jak reumatoidalne zapalenie stawów, ziarninikowatość z zapaleniem naczyń, toczeń układowy trzewny. Wykazano, że leczenie rituxima-

bem powodowało zmniejszenie stężenia autoprzeciwciał w większym stopniu niż całkowitego stężenia immunoglobulin czy przeciwciał przeciwko drobnoustrojom. Wobec skuteczności rituximabu w doniesieniach pojedynczych przypadków ostatnio Kavuru i wsp. przeprowadzili otwarte badanie II fazy o charakterze proof-of-concept. W leczeniu dziesięciu włączonych do badania chorych na PAP stosowano rituximab (1000 mg) w dwóch iniekcjach dożylnych w dniu 0 i w dniu 15, uzyskując poprawę u 7 z 9 chorych (78%), którzy ukończyli badanie (3, 11). Wśród powikłań opisywano: ból głowy, zmęczenie, zawroty głowy, nudności, anoreksję, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból w klatce piersiowej.

Plazmafereza

Opierając się na założeniu, że przeciwciała odgrywają kluczową rolę w patogenezie PAP, zastosowanie plazmaferezy w celu zmniejszenia ilości krążących przeciwciał i przywrócenie w ten sposób czynności makrofagów i prawidłowego usuwania surfaktantu ma wiarygodne uzasadnienie. Dotychczas skuteczność tej metody terapii u chorych na PAP z wysokimi stężeniami autoprzeciwciał wykazano jedynie w pojedynczych przypadkach (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 podejrzewane o wywołanie choroby czynniki środowiskowe. Konieczne może także być leczenie płukaniem całych płuc, które może być 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, można podjąć próbę leczenia płukaniem całych płuc i rozważyć przeszczepienie płuc (7).

PRZEBIEG KLINICZNY I ROKOWANIE

Przebieg kliniczny choroby jest zmienny, od spontanicznej remisji zmian do zgonu z powodu niewydolności oddechowej lub zapalenia płuc. Częstość występowania spontanicznej remisji częściowej lub całkowitej szacuje się od ok. 8 do 30% chorych na PAP. W około 50% przypadków obserwuje się długotrwały, względnie stabilny, powolny przebieg choroby, natomiast ok. 25% chorych pogarsza się, a u niektórych dochodzi do rozwoju niewydolności oddechowej i zgonu (6). W wyniku dysfunkcji makrofagów choroby na PAP są podatne na zakażenia wywołane pospolitymi i oportunistycznymi drobnoustrojami. Płukanie całych płuc wydaje się poprawiać rokowanie – 5-letnie przeżycie wśród chorych poddanych tej formie leczenia wyniosło 94% w porównaniu do 85% w grupie chorych bez leczenia (4).

PIŚMIENNICTWO

1. Rosen SH, Castelman B, Liebow AA et al.: Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-1142.
2. Wang T, Lazar CA, Fishbein M, Lynch JP: Pulmonary alveolar proteinosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 498-508.
3. Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O: Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: Treatment options in year 2013. *Respirology* 2013; 18: 82-91.
4. Seymour JF, Presneill JJ: Pulmonary alveolar proteinosis. Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-235.
5. 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: 752-762.
6. Ben-Dov I, Segel MJ: Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: clinical course and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13: 13-17.
7. Borie R, Danel C, Debray M-P et al.: Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 98-107.
8. Bonella F, Bauer PC, Griesse M et al.: Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med* 2011; 105: 1908-1916.
9. Trapnell BC, Uchida K: Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 208-224.
10. Ramirez-Rivera J, Schulz RB, Dutton RE: Pulmonary alveolar proteinosis: a new technique and rationale for treatment. *Arch Intern Med* 1963; 112: 419-431.
11. Kavuru MS, Malur A, Marshall I et al.: An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2011; 38: 1361-1367.

otrzymano/received: 03.12.2015
zaakceptowano/accepted: 30.12.2015