

PLICNÍ ALVEOLÁRNÍ PROTEINÓZA

MUDr. Pavlína Lisá

Pneumologická klinika 2. Lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha

Plicní alveolární proteinóza je vzácné onemocnění poprvé popsáno v roce 1958. Postupně bylo v literatuře popsáno kolem 500 případů, zahrnujících 240 jednotlivých případů nebo malých sérií. Pro onemocnění je charakteristická akumulace surfaktantových komponent v alveolech s minimálním intersticiálním zánětem nebo fibrózou. Plicní alveolární proteinóza má variabilní průběh, od spontánní remise po smrt, způsobenou pneumonií či respirační insuficiencí. Nejefektivnější osvědčená terapie – laváž plic – byla popsána brzy po poznání onemocnění. **Klíčová slova:** plicní alveolární proteinóza, laváž plic, faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů.

PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare disease that was first described in 1958. Subsequently, over 240 case reports and small series have described at least 500 cases in the literature. Characterized by the alveolar accumulation of surfactant components with minimal interstitial inflammation or fibrosis, pulmonary alveolar proteinosis has a variable clinical course ranging from spontaneous resolution to death with pneumonia or respiratory failure. The most effective proven treatment – whole lung lavage – was described soon after the first recognition of this disease.

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

Interní Med. 2007; 4: 167–169

Úvod

Plicní alveolární proteinóza (PAP) je vzácné onemocnění plic charakterizované hojnou akumulací fosfolipidového a bílkovinného materiálu v alveolech a terminálních bronchiolích. Intraalveolární materiál tvoří převážně plicní surfaktantové proteiny a fosfolipidy. PAP má relativně krátkou historii. Onemocnění bylo poprvé popsáno Rosenovým týmem v roce 1958 na sérii 26 pacientů. Dosud zůstává nejlépe popsaným souborem (13). Rosen et al. se domnívali, že tak charakteristický histologický obraz PAS-pozitivních proteinových depozit v alveolech s absencí buněčných infiltrátů a normálních interalveolárních sept musel být popsán již dříve. Retrospektivně našel Rosenův tým pouze dvě dřívější publikace pravděpodobně popisující PAP. Linell et al. publikovali případ 57letého muže, který měl příznaky onemocnění od roku 1946 a zemřel na diseminovanou kryptokokózu v červnu 1951 (17). Při pitvě byly nalezeny změny v plicích charakteristické pro PAP, ale byly přičítány kryptokokóze. Druhé pozorování bylo popsáno v roce 1957 u ženy s výraznou trombocytózou, způsobenou nejasným myeloproliferativním onemocněním, kde bylo nalezeno acelulární eosinofilní „intra-alveolární koagulum“, chybně přičítané destičkovým depozitům (10, 11). Při zpětném pohledu byly tyto příznaky přehodnoceny jako první popsaný případ sekundární PAP při hematologické malignitě. Doyle et al. poprvé v roce 1963 stanovili, že toto spojení není čistě náhodné (3), a důkladné hematologické studie poukázaly na možnou asociaci s PAP. Současný výskyt PAP a hematologických onemocnění se vysvětluje snížením funkce nebo počtu alveolárních makrofágů (19). Nejvíce pacientů se objevuje mezi 30. a 50. rokem života, ale může se vyskytovat od věku novorozeneckého až do 7. dekády života. Onemocnění se objevuje převážně

u mužů, poměr muži : ženy činí 3:1. Prozatím bylo ve světě popsáno asi 500 případů. Odhadovaná roční incidence a prevalence je 0,36 až 3,70 případů na 1 milion obyvatel. Pro klinické lékaře je velmi obtížné získat přímou zkušenost s tímto onemocněním pro malý počet případů (2). Byl zaznamenán zvýšený výskyt PAP u kuřáků. Rodinný výskyt je vzácný, ale byl popsán.

Onemocnění může být primární (idiopatické), nebo sekundární, sdružené se systémovým zánětlivým onemocněním, malignitou (nejčastěji hematologickou) nebo inhalační expozicí (oxid křemičitý, kovový prach, chemikálie). Sekundární formy jsou vzácnější než primární. U 7 pacientů se vyskytla koexistence s autoimunitním onemocněním (21), zejména revmatoidní artritidou. Velmi zřídka se PAP vyskytne jako komplikace imunodeficitních onemocnění, jako jsou těžké kombinované imunodeficitní stavy, deficit imunoglobulinu A, iatrogenní imunosuprese. Primární a sekundární formy jsou nerozpoznatelné histopatologicky, ale mohou se odlišit s ohledem na barvení vzorků na surfaktantový apoprotein (1). U primárních forem se intraalveolární materiál barví uniformně, v kontrastu s fokálním nebo slabým barvením u sekundární PAP. Kongenitální forma PAP se objevuje u donošených novorozenců a je nejčastěji způsobena vrozeným deficitem surfaktantového proteinu B (SP-B). Je to autosomálně recesivní onemocnění způsobené mutacemi na SP-B genu. Děti s tímto onemocněním umírají během prvního roku života, navzdory maximální léčbě.

Histologie

PAP je charakterizována alveoly vyplněnými hustým eosinofilním materiálem. Materiál je PAS-pozitivní a amyláza-rezistentní a také je pozitivně barvení na tuky. Uvnitř tohoto materiálu jsou eosi-

nofilní tělíska, pěnové makrofágy a buněčný odpad. Typicky je zde ostrá hranice mezi postiženou a nepostiženou plicní tkání, často interlobulárními septy. Intraalveolární eosinofilní materiál může vyplňovat i bronchioly. Stěny alveolů vykazují mírnou hyperplázii pneumocytů II. typu a malou zánětlivou infiltraci. Mimo zónu typických změn jsou viděny shluky obrovských buněk, pěnové makrofágy v alveolech a mírné infiltráty v intersticiu s prominencí buněk II. typu. Intersticiální fibróza je vidět hlavně v chronických případech. Intraalveolární materiál může být získán ze sputa, z tekutiny z bronchoalveolární laváže (BAL) a vyšetření těchto vzorků může být diagnostické. Cytologicky je materiál amorfni a zrnitý, s několika alveolárními makrofágy a množstvím eosinofilních tělísek (6).

Elektronová mikroskopie odhalila, že intraalveolární materiál se skládá převážně z neobvyklých tubulárních, myelinu podobných, vícemamelových struktur, které se podobají tubulárnímu myelinu nacházejícímu se v normálních plicích. Jsou nacházeny i komponenty reprezentující buněčný odpad a lamelární tělíska.

Biochemická analýza BAL odhaluje, že u PAP je obsah fosfolipidů zvýšen, s relativně sníženým fosfatidylcholinem a fosfatidylglycerolem a relativním zvýšením sfingomyelinu a fosfatidylinositolu. Koncentrace surfaktantového proteinu A, B a D je také zvýšena. Relativní hojnost izoform surfaktantového proteinu A je rozdílná od normální bronchoalveolární laváže, a je též rozdílná od pacienta k pacientovi.

Patofyziologie

Patogeneza onemocnění není známá. U PAP jsou v alveolech nahromaděné složky surfaktantu, které jsou nedostatečně odstraňovány. Fyziologicky

jsou surfaktant (směs fosfolipidů a proteinů tvořená pneumocyty II. typu) a odpovídající apoprotein syntetizovány a vylučovány ve formě lamelárních tělísek pneumocyty II. typu. Většina surfaktantu je zpět vychytána pneumocyty II. typu, což je pravděpodobně zprostředkováno receptory pro surfaktantový apoprotein A na pneumocytech II. typu. Zbytek surfaktantu je zneškodňován fagocytózou a degradací makrofágy, nebo méně často je degradován lymfatickou cestou nebo ciliárním aparátem. V současnosti je spíše preferován předpoklad, že akumulace surfaktantu u PAP je následkem poruchy snížené clearance surfaktantu z alveolárního prostoru než zvýšené produkce surfaktantu. Alveolární makrofágy ukazují několik sekundárních funkčních defektů, jako jsou oslabená mobilita, zhoršená adherence a chemotaxe, snížená fagocytóza a snížená schopnost zabíjet pohlcené mikroorganismy. Tyto funkční změny přispívají ke zvýšenému riziku infekcí u postižených pacientů. V nedávné době zvířecí model PAP naznačil roli faktoru stimulujícího kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF) v patogeneze tohoto onemocnění. GM-CSF je nutný pro normální odstraňování surfaktantu aktivovanými alveolárními makrofágy a zvyšuje jejich rychlost v odstraňování surfaktantu. U myši, kterým chybí GM-CSF nebo receptor pro GM-CSF, se vyvinou plicní abnormality, které se podobají lidské PAP. Lokální exprese GM-CSF na plicních epitelálních buňkách, transplantace kostní dřeně nebo aerosolová inhalace GM-CSF vyléčí PAP u GM-CSF deficitních myši. U kongenitální PAP byl pozorován defekt v expresi receptoru pro GM-CSF. V bronchoalveolární tekutině a séru pacientů s PAP byl nalezen faktor, který inhibuje GM-CSF, a předpokládá se, že je to autoprotilátka. Na druhé straně, jiné studie ukazují zvýšené hladiny GM-CSF v séru a v bronchoalveolární tekutině a normální odpověď alveolárních makrofágů na GM-CSF. Tato data téměř vylučují, že by nedostatek produkce GM-CSF byl etiologickým faktorem onemocnění. Někteří dospělí pacienti s idiopatickou PAP se při podávání GM-CSF zlepšili. Tato pozorování by mohla nasvědčovat tomu, že idiopatická PAP dospělých je heterogenní onemocnění, které je způsobené u některých pacientů sníženou dostupností GM-CSF v důsledku blokujících protilátek proti GM-CSF (1).

Klinický obraz

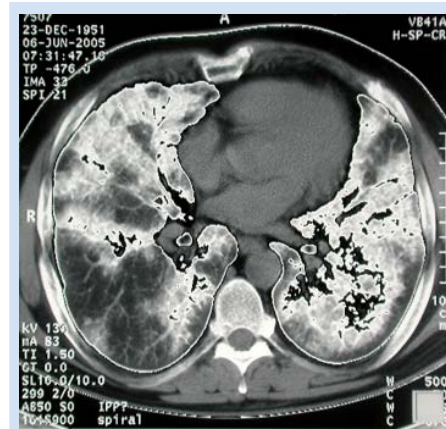
Hlavní obtíží u PAP je pomalu progredující dušnost při námaze (80 %) a kašel (60 %). Méně obvyklé (20–30 %) jsou teplota, úbytek na váze, únava, bolest na hrudi a hemoptýza. Při fyzikálním vyšetření zjišťujeme krepitus u 40–80 % a paličkovité prsty u 30–50 % pacientů. Méně obvyklá je cyanóza a cor pulmonale (5). Angličtí autoři ve své práci uvádějí, že podle jejich zkušeností je teplota příznakem infek-

ních komplikací (14). Z analýzy 500 publikovaných případů je průměrná doba od prvních příznaků do doby diagnózy 7 měsíců (15). Snímek hrudníku ukazuje obvykle oboustranné symetrické infiltráty. Zastínění může být obláčkovitého nebo motýlového tvaru jako výsledek nejvíce postižených oblastí kolem plicních hilů. Méně časté jsou jednostranné infiltráty nebo retikulonodulace. Zvětšení uzlin a postižení pleury je vzácné. Dutiny nebyly u alveolární proteinózy popsány, objevují se pouze u infekčních komplikací. HRCT prokazuje variabilní a nepravidelnou distribuci změn. Charakteristické rysy jsou: obraz mléčného skla ostře ohraničený od normální plice, vytvářející mapovitý obraz; ztlustění intra a interlobulárních sept, často v polygonálních tvarech, obrazně se popisuje jako obraz zpřeházených dlažebních kostek (7); velké oblasti konsolidace se vzdušným bronchogramem, obklopené obrazem mléčného skla (obrázek 1). Funkční vyšetření plic ukazuje restriktivní ventilační poruchu se snížením difúzní kapacity plic. Hypoxie v klidu se objevuje u jedné třetiny pacientů a během námahy u více než jedné poloviny pacientů. V laboratorním vyšetření najdeme v séru zvýšenou laktátdehydrogenázu (LDH), která se snižuje po terapeutické laváži nebo po spontánní resorpci. Poměr izoenzymů LDH je v normě. Zvýšení hladin LDH v séru je ukazatelem tíže onemocnění (15). Dále nacházíme zvýšení tumor markerů, zvláště sérového karcinoembryonálního antigenu (CEA). Zvýšený CEA je navrhován jako ukazatel aktivity onemocnění. Hladiny surfaktantového proteinu A a D v séru bývají zvýšené (16), ale nejsou pro onemocnění specifické. Vysoké hladiny nacházíme také u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou. Sérové hladiny KL-6 u PAP jsou extrémně vysoké, vyšší než u ostatních intersticiálních plicních onemocnění (1). Sérologická diagnóza PAP průkazem protilátek proti GM-CSF se prozatím rutinně neprovádí, ale v budoucnosti možná bude používána.

Diagnóza

Diagnóza PAP by měla být zvažována u pacientů s chronickou pomalu progredující dušností, motýlovitým zastřením na snímku hrudníku, charakteristickými změnami na HRCT hrudníku a s elevací LDH v séru. K diagnóze často stačí výsledky z BAL (mléčný vzhled, cytologie). Při rozpacích je nutné provést plicní biopsii s histologickým vyšetřením. Při makroskopickém vyšetření má bronchoalveolární tekutina charakteristický mléčný vzhled. Podle amerických autorů je 75 % klinicky podezřelých případů diagnostikováno z BAL (20). Elektronová mikroskopie se provádí pro potvrzení diagnózy, sediment z BAL je složen z charakteristických myelinu podobných multilamelárních struktur a lamelárních tělísek. Jinou diagnózu podporuje nález lymfadenopatie, pohrud-

Obrázek 1. Typický nález na HRCT hrudníku při plicní alveolární proteinóze. Patrná mapovitá distribuce změn, obraz mléčného skla a obraz zpřeházených dlažebních kostek.



ničních lézí a absence nálezu v BAL. V diferenciální diagnostice PAP je někdy nutno vyloučit i přítomnost nádorového onemocnění plic (18).

Terapie

Spontánní remise se objevují zřídka. Léčba je indikována v případech, kdy respirační symptomy zhoršují kvalitu života, nebo pokud dochází ke zhoršování plicních funkcí. Zlatým standardem léčby je celková laváž plic. Laváž je prováděna zkušeným týmem v celkové anestezii, za stálého monitorování saturace O_2 , krevního tlaku a ekg. Plice, která je více postižená, je lavážována jako první. Pořadí určuje nález na CT skenech hrudníku nebo na perfuzních plicních skenech. Druhá plic je lavážována za 3–7 dnů. Pacient je zaintubován dvojcestným endotracheálním tubusem (obrázek 2). Plice je lavážována fyziologickým roztokem o teplotě 37 °C a objemu 500–1 000 ml, poté je gravitací tekutina vypuštěna nebo odsávána injekční stříkačkou (obrázek 3). Tento postup je opakován tak dlouho, dokud se výplachem nezíská makroskopicky čirá tekutina. K jedné plicní laváži bývá zapotřebí 10–40 litrů lavážní tekutiny. Většího efektu v odstraňování patologického materiálu z plic je možno dosáhnout při použití manuálních vibrací v průběhu výkonu. Někteří pacienti, u kterých

Obrázek 2. Intubace pacienta dvojcestným endotracheálním tubusem za účelem provedení velkoobjemové plicní laváže



Obrázek 3. Navracející se mléčně zkalená tekutina při laváži plic



Obrázek 4. Přehledný snímek hrudníku před celkovou plicní laváží a po ní



by celková anestezie byla riziková, mohou podstoupit alternativní selekční lobární laváž flexibilním bronchoskopem v lokální anestezii. Bronchoskop je zaklíněn do lobárního bronchu a kanálem bronchoskopu je injekční stříkačkou aplikován sterilní fyziologický roztok po 50 mililitrech až do celkové dávky 2000 mililitrů (4). Procedura se ukončuje pokud se navracející tekutina stane čistou, nebo pokud již pacient výkon netoleruje. Výkon se opět opakuje po 2–4 dnech na kontralaterální straně. Postupně je možno provést výplach všech lobárních bronchů v obou plicích.

Díky terapeutické laváži se prognóza pacientů podstatně zlepšila (obrázek 5). Dříve umírala jedna třetina nemocných, dnes je úmrtí vzácné. Ve čty-

řech souborech tvořících 64 pacientů nebylo popsáno úmrtí související s PAP za 10–15 let zkušeností s celkovou plicní laváží. Zlepšení může být dlouhodobé, 25–50% pacientů dosáhne trvalé remise po jedné laváži. U ostatních je nutno proceduru opakovat v intervalech 6–24 měsíců.

Nedávno byly objeveny protilátky proti GM-CSF v bronchoalveolární tekutině. Těto skutečnosti začíná být využíváno i v léčbě, zatím experimentální. Jsou již publikovány prospektivní studie fáze II s léčbou subkutánním GM-CSF u PAP. V jedné americké studii bylo nemocným aplikováno 5–9 µg GM-CSF/kg/den. Tři ze čtyř pacientů vykazovali klinické a radiografické zlepšení po 16 týdnech léčení (8). V jiné větší mezinárodní studii, prováděné v letech 1995–1998, pět ze čtrnácti pacientů ukazovalo odezvu na iniciační terapii 5 µg GM-CSF/kg/den (16), další nemocný se zlepšil až po dávce 20 µg/kg/den. Zlepšení pacientů po podání GM-CSF ale bývá obvykle menší než po celkové plicní laváži. Dále je důležité poznamenat, že nejsou známa data o pozdní toxicitě léčby GM-CSF. Pacienti jsou ohroženi vznikem plicní fibrózy a adenovirovými infekcemi. Léčba GM-CSF je neúčinná u kongenitálních forem. Dále byla publikována práce švýcarských autorů o podávání GM-CSF 8 µg/kg každý den po dobu 12 týdnů s dobrým výsledkem. Autoři zjistili snížení titru protilátek proti GM-CSF a zlepšení funkce makrofágů v BAL (17). V roce 2006 byly publikovány další studie týkající se léčby rekombinantním GM-CSF v parenterální i in-

halační formě. Výsledky nasvědčují tomu, že léčba inhalační terapií je srovnatelná s parenterální.

Komplikacemi PAP jsou nejčastěji infekce, jako nokardióza, kryptokokóza, aspergillóza, mukormykóza a jiné. Infekce mají zvláštní afinitu k centrálnímu nervovému systému. V éře terapeutické laváže jsou tyto komplikace vzácné. Bylo publikováno ojedinělé sdělení o progredující intersticiální plicní fibróze u pacientů již dříve postižených PAP. Transplantace plic je u těchto pacientů otázná. Nedávno bylo referováno o návratu onemocnění u pacienta, který podstoupil oboustrannou transplantaci plic (1).

Závěr

Typický pacient s PAP je muž, kuřák ve věku 30–50 let a žena ve věku 25–40 let. Na diagnózu upozorní charakteristický nález na HRCT hrudníku a typický mléčný vzhled tekutiny z BAL. Celková plicní laváž zůstává standardní terapií PAP. Přibližně 2/3 pacientů podstoupí plicní laváž v průběhu 5 let od diagnózy. U více než 80% nemocných je po tomto zákroku zaznamenáno signifikantní, ale přechodné zlepšení klinického stavu i rentgenového nálezu. V posledních letech byla v několika malých studiích zkoušena terapie PAP subkutánní aplikací GM-CSF asi s 50% úspěšností.

MUDr. Pavlína Lisá

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, Praha 5, 150 06
e-mail: LisaPavlina@seznam.cz

Literatura

1. Baughman RP, du Bois RM, Lynch JP, Wells AU. Diffuse lung disease. London: Arnold 2004: 213–218 s.
2. Ben Dov I, Kishinevsky Y, Roznman J, Soliman A, Bishara H, Zelligson E, Grief J, Mazar A, Perelman M, Vishnizer R, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering. *Isr Med Assoc J* 1999; 1: 75–78.
3. Doyle AP, Balcerzak SP, Wells CL, Crittenden JO. Pulmonary alveolar proteinosis with hematologic disorders. *Arch Intern Med* 1963; 112: 940–946.
4. Cheng SL, Chang HT, Lau HP, Lee LN, Yang PC. Treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest* 2002; 122: 1480–1485.
5. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest* 1998; 114: 1357–1362.
6. Hasleton PS. Spencer's pathology of the lung. United States of America: Mc Graw-Hill 1996: 773–776 s.
7. Holbert JM, Costello P, Li W, Hoffman RM, Rogers RM. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1287–1294.
8. Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care med* 2000; 161: 1143–1148.
9. Kuroki Y, Takahashi H, Chiba H, Akino T. Surfactant proteins A and D: disease markers. *Biochem Biophys Acta* 1998; 1408: 334–345.
10. Levinson B, Jones RS, Wintrobe MM, Cartwright GE. Thrombocytopenia and pulmonary intra-alveolar coagulum in a young woman. *Blood* 1958; 13: 959–971.
11. Levinson B, Jones RS, Wintrobe MM. Un cas de thrombocythémie avec polyglobulie chez une jeune femme avec envahissement pulmonaire par une substance éosinophile hyaline. *Sang* 1957; 28: 224–225.
12. Linell F, Magnusson B, Nordén A. Cryptococcosis: review and report of a case. *Acta Dermatoven* 1953; 33: 103–122.
13. Rosen SH, Castelman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123–1142.
14. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000; 55: 67–77.
15. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215–235.
16. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, Vincent JM, Nakata K, Kitamura T, Iatong D, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care med* 2001; 163: 524–531.
17. Schoch OD, Schanz U, Koller M, Nakata K, Seymour JF, Russi EW, Boehler A. BAL findings in patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with GM-CSF. *Thorax* 2002; 57: 277–280.
18. Špásová I. Léčba neresekabilní nemalobuněčné plicní rakoviny. *Čas Lék Čes* 2005; 144: 602–612.
19. Trapnell, et al: Pulmonary alveolar proteinosis, *N Engl J Med* 349; 26: 2527–2539.
20. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis: a review and update. *Chest* 1997; 111: 460–466.
21. Warner TFCS, Beirn PO. Pulmonary alveolar proteinosis: report of a case. *J Ir Med Assoc* 1973; 66: 563–566.