

Plicní alveolární proteinóza – minulost a přítomnost – editorial

M. Doubková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednostka prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

Hutyrová B. Plicní alveolární proteinóza. Vnitř Lék 2007; 53(10): 1077–1084 .

Již na začátku minulého století se předpokládala existence faktoru, který snižuje povrchové napětí malých a elastických struktur plicních sklípků cyklicky měnících svoje rozměry. Plicní surfaktant vystylající vnitřní povrch plicních alveolů má význam ve snižování povrchového napětí, antiedematózní funkci, účastní se obranyschopnosti a působí lokální imunomodulaci. Řada plicních onemocnění je spojena s poruchou surfaktantu. Mezi ně můžeme řadit i plicní alveolární proteinózu (PAP).

Při hledání možné etiologie nemoci se uvažovalo mimo jiné i o bakteriálním, mykotickém, virovém a parazitárním původu nemoci. Původní představa Rosena et al z roku 1958 [9] byla, že alveolární hmoty mají původ v tzv. „septálních buňkách“, které se po abnormální proliferaci oddělily od lumina alveolů a rozpadly se. Velká pozornost se věnovala možnému vztahu mezi PAP a zvýšenými hladinami krevních bílkovin, zejména globulinů a jejich exsudaci do plicních alveolů. Na možnou souvislost mezi PAP a hemoblastózami upozornili u nás a možná i ve světě poprvé Prokš et al [8]. Ve své práci popisoval případ pacienta s myelomem a plicní paraproteinózou.

V současnosti je PAP charakterizována jako vzácné onemocnění s nadměrným hromaděním fosfolipidů a proteinů surfaktantu v distálních dýchacích cestách a plicních alveolech. Podkladem PAP je porucha homeo-

stázy surfaktantu, na níž se podílejí zejména pneumocyty II. typu a alveolární makrofágy. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že onemocnění je způsobeno spíše porušenou degradací surfaktantu než jeho neadekvátní sekrecí [12].

Ve světové lékařské literatuře bylo dosud publikováno přibližně 500 případů této nemoci [8]. Přesné epidemiologické údaje v České republice nejsou známy. Přestože se jedná o méně časté onemocnění, bylo v české a slovenské literatuře publikováno již několik případů nemoci. V naší lékařské literatuře se o PAP jako o nové plicní chorobě poprvé zmiňuje Kruml [5]. Ve své práci z roku 1961 referuje o prvním popisu nemoci ve světě Rosenem et al [9], kteří zaznamenali 27 případů tohoto onemocnění. První pozorování nemoci v bývalém Československu publikovali Šanda et al také roku 1961 [11]. Jednalo se o případ 54letého muže, u něhož byla diagnóza stanovena pitvou. V roce 1970 zaznamenali další případ PAP Tříška a Neuwirth u 63letého muže s chronickou lymfatickou leukémií. PAP byla také prokázána až při pitvě [13]. Altman et al v roce 1972 popsali PAP u 44letého muže, u něhož byla diagnóza stanovena z plicní biopsie. Vzhledem k stabilizovanému průběhu nemoci bez progresu nebyl pacient léčen [1]. Volejník et al v roce 1984 publikovali případ 5letého chlapce, u kte-

rého byla diagnóza PAP stanovena podle kliniky, RTG nálezu a výsledku histologického vyšetření plicní tkáně získané při torakotomii. Od léčebné plicní laváže se upustilo vzhledem k do té doby nepříznivým léčebným výsledkům této metody u dětí [15]. V roce 1985 popsal Horáček případ PAP u 46letého muže, u kterého byla diagnóza stanovena na základě histologického vyšetření plicní excize [3]. V roce 2001 Homolka et al [2] a v roce 2002 Jansa et al [4] popsali první případ úspěšné celkové léčebné plicní laváže u PAP v ČR. Ta byla provedena v roce 1999 u 69leté pacientky s diagnózou PAP postavenou na základě kliniky, nálezů zobrazovacích metod a vyšetření bronchoalveolární lavážní tekutiny. Podle Homolky et al na jejich pracovišti v letech 1972–2000 stanovili diagnózu PAP u 4 nemocných. V roce 2001 Marel et al publikoval kazuistiku 46leté ženy s diagnózou PAP stanovenou na základě výsledku z plicní biopsie. Vzhledem k dobrému klinickému stavu s dobrými hodnotami funkčního vyšetření a stacionárnímu nálezu na HRCT hrudníku (výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností) nebyla nemocná indikována k celkové léčebné plicní laváži [6].

V etiopatogenezi PAP hraje roli porušená funkce GM-CSF (růstový faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů), podrobněji popsáno v práci Hutyrové [17]. Zdá se, že GM-CSF

ovlivňuje terminální diferenciaci a funkci alveolárních makrofágů, ale nikoliv makrofágů z jiných tkání. To může být vysvětlením, proč je PAP primárně plicní nemocí [7].

Průběh nemoci je často komplikován závažnými sekundárními infekcemi, převážně oportunními patogeny. Infekce se podílí až v 18 % případů na příčině úmrtí [10]. Nejedná se vždy jen o plicní infekce, ale je zde obecně predispozice i k systémovým infekcím. Rovněž u myší, které neprodukují GM-CSF (GM-CSF^{-/-}), se infekce podílí na mortalitě. Jsou zvýšeně vnímavé vůči bakteriím, houbám a mykobakteriím. Tato pozorování vedou k domněnce, že PAP je charakterizována poruchou imunity a GM-CSF má důležitou úlohu v obranyschopnosti [16].

Nejčastěji se u pacientů s PAP tvoří autoprotilátky proti GM-CSF (tzv. primární forma PAP). Zda tyto autoprotilátky ovlivňují funkci i jiných buněk exprimujících receptory GM-CSF, nejen alveolární makrofágy, je v současnosti předmětem výzkumu. Je známo, že GM-CSF posiluje antimikrobiální funkci neutrofilů. Prostřednictvím vazby GM-CSF na receptor dochází ke zvýšení hladiny adhezivních molekul neutrofilních granulocytů CD11b, což umožňuje adhezi těchto buněk k endotelu a jejich migraci do tkání. GM-CSF se podílí i na fagocytóze, oxidativních procesech a antibakteriální aktivitě neutrofilů. Práce Uchida et al [14] z roku 2007 se zabývá výzkumem neutrofilních granulocytů u 12 pacientů s PAP a GM-CSF^{-/-} myší. Studie testuje hypotézu, zda jsou neutrofilní funkce zhoršeny u pacientů s PAP a zda jsou autoprotilátky proti GM-CSF příčinou případné dysfunkce. Výsledkem studie je poznatek, že neutrofily mají u pacientů s PAP normální ultrastrukturu a expresi povrchových diferenciačních markerů, ale zhoršenou adhezi, tvorbu kyslíkových radikálů a antibakteriální aktivitu. U GM-CSF^{-/-} myší byla redukována bazální funkce neutrofilů, ale funkce neutrofilů ovlivňovaná GM-CSF zhoršeny nebyly. Neutrofilní

dysfunkce charakteristická pro PAP byla zjistitelná i ve vzorcích krve zdravých osob, která byla inkubována s puřifikovanými GM-CSF autoprotilátkami izolovanými od pacientů s PAP. Závěry studie ukazují, že antimikrobiální funkce neutrofilů u pacientů s PAP je zhoršená z důvodu přítomnosti GM-CSF autoprotilátek a že GM-CSF je důležitý regulátor funkce neutrofilních granulocytů. Je třeba podotknout, že uvedené defekty neutrofilních funkcí byly zjištěny na základě studie in vitro, a není stále zcela jasné, jak autoprotilátky přispívají k defektům obranyschopnosti in vivo. Rovněž je ze závěrů studie patrné, že GM-CSF nehraje podstatnou roli v diferenciaci neutrofilů tak, jak je to známo u alveolárních makrofágů. V této studii neměli pacienti s PAP a nedostatečnou neutrofilní funkcí zvýšené počty neutrofilů a v krvi zvýšenou hladinu růstového faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF). To vede k domněnce, že obranyschopnost vůči běžným patogenům je u těchto pacientů dostatečná.

Na základě výsledků studií se jeví, že terapie GM-CSF by mohla v budoucnu posílit obranyschopnost pacientů s PAP a snížit u nich incidenci infekčních komplikací.

PAP je nemoc nejasného původu s nejistou prognózou. Při těžkém průběhu se stav komplikuje infekcemi a často dochází k respiračnímu selhání. Jindy bývá průběh stabilizovaný a rovněž jsou popisovány kompletní remise navozené spontánně nebo po léčebné bronchoalveolární laváži. PAP bývá často spojena například s hematologickými malignitami či HIV infekcí. Pokud na toto onemocnění při diferenciálně-diagnostické rozvaze pomyslíme, nemusí být stanovení diagnózy PAP snadné.

Literatura

1. Altmann V, Jirásek V, Řehák F et al. Plicní alveolární proteinóza. *Stud Pneumol Phthiseol Čechosl* 1972; 32: 252–255.
2. Homolka J, Jansa P, Striteský M et al. První úspěšná léčebná plicní laváž u plicní alveolární proteinózy v České republice. *Čas Lék Čes* 2001; 140: 406–408.

3. Horáček J. Alveolární lipoproteinóza. *Česk Patol* 1985; 21: 186–190.
4. Jansa P, Striteský M, Homolka J. Plicní alveolární proteinóza a její léčba celkovou plicní laváží v ČR. *Vnitř Lék* 2002; 48: 34–37.
5. Kruml J. Plicní alveolární proteinóza – nová plicní choroba. *Rozhl Tuberk* 1961; 21: 654–655.
6. Marel M, Stachová I, Soukup J. Alveolární proteinóza. *Stud Pneumol Phthiseol* 2001; 61: 219–222.
7. Nakata K, Kanazawa H, Watanabe M. Why does the autoantibody against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor cause lesions only in the lung? *Respirology* 2006; 11(Suppl): S65–S69.
8. Prokš C, Zamrazil V, Kuzma J. Kahler's myeloma with kryoglobulinaemia and pulmonary alveolar paraproteinosis. *Neoplasma* 1996; 13: 217–222.
9. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123–1142.
10. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215–235.
11. Šanda E, Vagunda Š, Ilčík M. Alveolární plicní proteinóza. *Vnitř Lék* 1961; 7: 1362–1367.
12. Trapnell BC, Whitsett JA. GM-CSF regulates pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage-mediated innate host defense. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 775–802.
13. Tríska J, Neuwirth J. K otázce tzv. plicní alveolární proteinózy. *Bratisl Lék Listy* 1970; 53: 225–229.
14. Uchida K, Beck DC, Yanamoto T et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 567–579.
15. Volejník J, Dušek J, Zapletalová J et al. Plicní alveolární proteinóza. *Česk Pediatr* 1984; 39: 172–174.
16. Zhan Y, Lieschke GJ, Grail D et al. Essential roles for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and G-CSF in the sustained hematopoietic response of *Listeria monocytogenes*-infected mice. *Blood* 1998; 91: 863–869.
17. Hutýřová B. Plicní alveolární proteinóza. *Vnitř Lék* 2007; 53(10): 1077–1084.

MUDr. Martina Doubková

www.fnbrno.cz

e-mail: doubkovamartina@seznam.cz

Doručeno do redakce: 14. 3. 2007