

Autoimmun patogenezis a pulmonalis alveolaris proteinosis háttérében

Losonczy György

A pulmonalis alveolaris proteinosis az intersticiális tüdőbetegségek egy ritka és sok tekintetben tisztázatlan patogenezisű formája. A patológiai folyamat lényege, hogy surfactant árasztja el az alveolaris teret, ezáltal romlik az oxigén diffúziója, csökken a tüdőszövet tágíthatósága, és az érintett betegekben krónikus légzési elégtelenség alakul ki. A hagyományos kezelés az alveolaris tér többszörös átöblítéséből (egésztüdő-mosás) áll.

Az utóbbi években felfedezték, hogy fiziológiai körülmények között az alveolaris macrophagok jelentős szerepet játszanak a surfactant eltávolításában, és működésüket a granulocyta-monocyta kolóniastimuláló faktor serkenti. A betegség leggyakoribb, úgynevezett idiopathiás formájában granulocyta-monocyta kolóniastimuláló faktor elleni autoantitestek jelennek meg, amelyek leállítják a macrophagok surfactantot eltávolító funkcióját. Klinikai vizsgálatok szerint immun-suppresszív terápiával nem, de hosszú távon és megfelelően nagy adagban adott granulocyta-monocyta kolóniastimuláló faktorról megszüntethető a légzési elégtelenség, és elkerülhető a nem veszélytelen egésztüdő-mosás.

**surfactant, légzési elégtelenség,
GM-CSF, alveolaris macrophag**

AUTOIMMUNE PATHOGENESIS IN THE BACKGROUND OF PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare form of interstitial lung disease. The etiology and pathogenesis of PAP has remained uncertain. It is characterized by the accumulation of surfactant in alveolar space, which leads to impaired oxygen diffusion and lung restriction. Patients develop chronic respiratory failure. Traditional treatment of the disease has been whole-lung lavage.

In recent years the role of alveolar macrophages in the removal of surfactant has been discovered with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) triggering this function of macrophages. In the most frequent "idiopathic" subtype of this disease autoantibodies against GM-CSF have been shown to be present in blood. These autoantibodies block GM-CSF-induced surfactant removal by the alveolar macrophages. Clinical studies indicated that long-term, high dose therapy with GM-CSF can be effective in the cleaning the alveolar space and treating respiratory failure. This new treatment modality makes high-risk whole-lung lavage avoidable.

**surfactant, respiratory failure,
GM-CSF, alveolar macrophage**

dr. Losonczy György (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem Pulmonológiai
Klinika/Semmelweis University, Department of Pulmonology;
H-1125 Budapest, Diósárok u. 1/C. E-mail: losonczy@pulm.sote.hu

Érkezett: 2005. május 3. Elfogadva: 2005. augusztus 16.

A pulmonalis alveolaris proteinosis (PAP) első leírása (1958) Rosen és munkatársai nevéhez fűződik (1). E ritka kórképben lipopoliszacharid szaporodik fel az alveolusokban, ennek következtében légzési elégtelenség lép fel, de néha spontán gyógyulás is megfigyelhető. Csökken a pulmonalis fertőzésekkel, különösen az opportunisták kórokozók-kal (például a *Nocardia* species) szembeni védekező-képesség. A pulmonalis alveolaris proteinosis három formáját különböztetik meg: congenitalis, szekunder és idiopathiás.

A congenitalis formában valószínűleg receptorzavar állhat fenn (2). Hiányzik a granulocita-monocita kolóniastimuláló faktor (GM-CSF) receptora például az alveolaris macrophagokon, ezáltal károsodik a surfactant eltávolításának mechanizmusa a tüdőből, és a lipoprotein-összetételű surfactant el-
 árasztja az alveolaris teret.

Igazolták, hogy a GM-CSF-nek gyakran valóban döntő szerepe van a pulmonalis alveolaris proteinosis patogenezisében.

Az alveolaris macrophagállomány másodlagos betegsége kialakulhat leukaemiás megbetegedések, immunszuppresszív kezelések, silicosis vagy pulmonalis fertőzések következtében (3, 4).

Az idiopathiás forma eredete 1994-ig ismeretlen volt. Ebben az évben azonban azt figyelték meg, hogy génkiütött egerekben GM-CSF gén hiánya következtében nem hematológiai zavarok alakulnak ki, hanem a humán pulmonalis alveolaris proteinosisnak megfelelő tüdőfolyamat (5, 6). Pár év elteltével igazolták, hogy a GM-CSF-nek

gyakran valóban döntő szerepe van a pulmonalis alveolaris proteinosis patogenezisében.

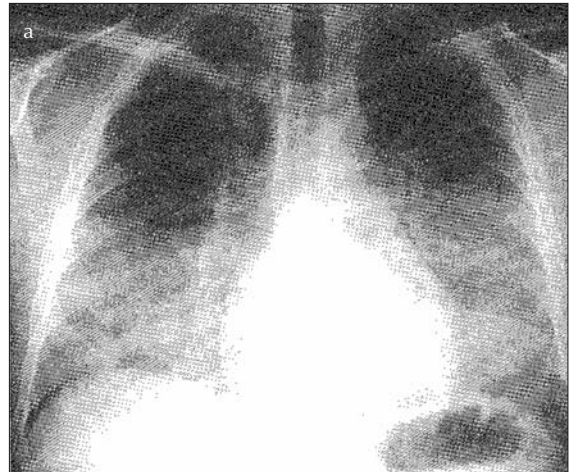
Japán szerzők közölték 1999-ben, hogy az idiopathiás csoportba sorolható pulmonalis alveolaris proteinosisban szenvedő betegekben kivétel nélkül IgG típusú, GM-CSF elleni autoantitestek detektálhatók (7). Az érintett betegekben normális, sőt, fokozott koncentrációban mutatható ki GM-CSF, de csak kötött, ezáltal hatástalan formában.

Előfordulás, diagnózis, jelenlegi kezelés

A pulmonalis alveolaris proteinosis prevalenciája az USA-ban 0,37 100 000 lakosra számítva (8), ezt az arányt Magyarországra vetítve, hozzávetőlegesen kevesebb mint száz beteggel lehet számolni. A betegség több mint 90%-ban az idiopathiás formában jelenik meg. A diagnosztizált betegek több mint 70%-a fiatal férfi (életkoruk mediánja 39 év) és rendszerint erős dohányosok (9). Fő tüneteik, mint a köhögés és légszomj, lassan fejlődnek ki. A betegek felénél a belégzés alatt szörtyözörejek hallhatók, 25%-uknál már a diagnózis felállítása idején cianózis figyelhető meg, körülbelül 10%-uknál dobverőujj fejlődik ki. A mellkas-röntgenfelvételen kétoldali nodularis vagy konfluáló árnyék látszik, gyakran perihilaris elhelyezkedéssel, amely a

1. ÁBRA

Mellkas-röntgenfelvétel alveolaris proteinosisban. a) Posteroanterior felvételen kiterjedt kétoldali, denevérszárnyszerű infiltráció látható cardiomegalia, bilaris lymphadenomegalia és pleuralis folyadék nélkül. b) A HRCT foltos, tejüvegszerű interstitialis rajzolatot mutat az interlobaris septumok megvastagodásával, amely a képet macskakőszzerűvé teszi (10)

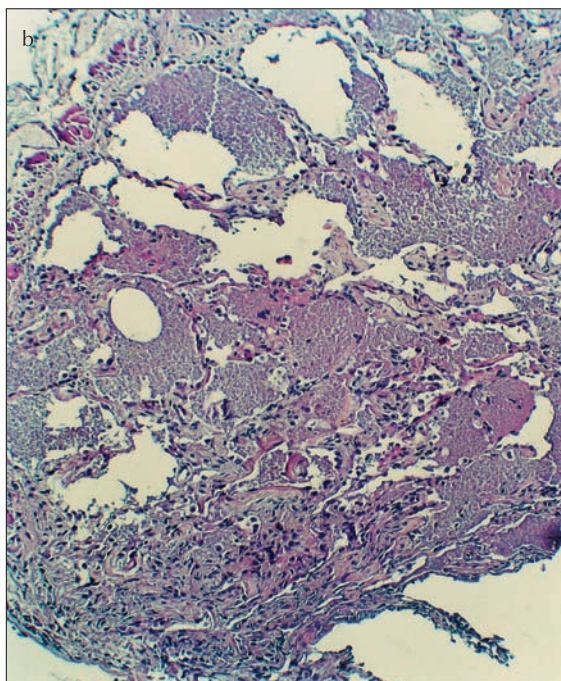
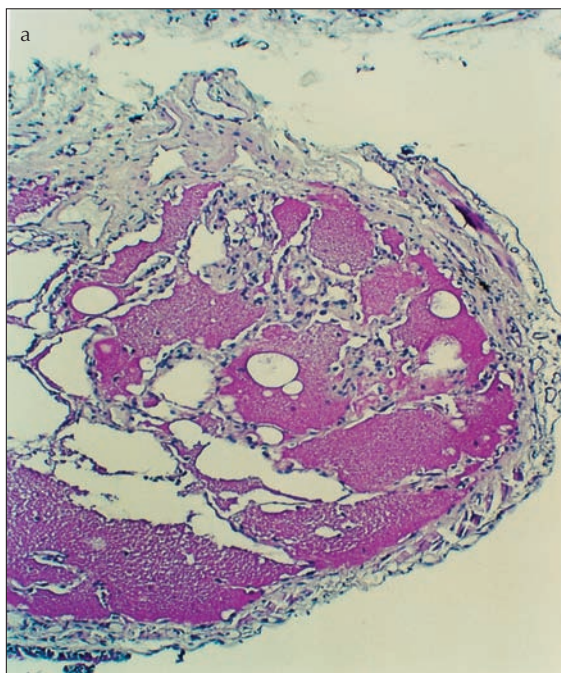


tüdőoedema denevérszárnyszerű röntgenképéhez hasonlíthat (a bal kamra funkciója azonban normális) (1. ábra). A betegek klinikai állapotához képest jelentős a röntgeneltérés. A HRCT-n (nagy felbontású, high resolution CT) foltos, tejüvegszerű rajzolatfokozódást figyelhetünk meg interlobularis és intralobularis septalis megvastagodással (ezt hívják crazy pavement, azaz macskakőszzerű rajzolatfokozódásnak) (1. ábra).

A rutin laboratóriumi vizsgálatokban viszonylag kevés eltérést tapasztalunk, de a szérum-LDH-aktivitás fokozott, valamint szekunder – hypoxaemia által indukált – erythrocytosis látható. Leírták már a carcinoembrionális antigén, a citokeratin 19, a mucin KL-6 és a surfactant protein A (SPA), SPB és SPD plazmaszintjének emelkedését is (10). Légzésfunkciós vizsgálattal restriktív jellegű ventilációs zavar észlelhető, valamint kifejezett diffúziós zavar is kialakul. A nyugalmi hypoxaemia a ventilációs-perfúziós egyenletlenség és az

2. ÁBRA

Transbronchialis tüdőbiopszia alveolaris proteinosisban. a) PAS- és b) eozinpozitív folyadék az alveolaris térben. Az alveolocapillaris membrán ép (dr. Appel Judit és dr. Nagy Andrea anyagából, Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika)



intrapulmonalis jobb-bal söntkeringés következtében alakul ki.

A bronchoszkópos technikával kivitelezett bronchoalveolaris lavage-zsal tejszerű, opaleszkáló, sűrű, szürke üledéket adó folyadékot kapunk. A mosófolyadék tele van habos plazmájú, részben degenerált alveolaris macrophagokkal és lymphocytákkal. Emellett

amorf szemcsés törmelékanyag nyerhető, amely eozinnal és perjódsvav-Schiff-reakció (PAS) alkalmazásával festhető. Elektronmikroszkóppal myelinhüvelyre emlékeztető, fuzionált membránstruktúrák azonosíthatók. Biztos diagnózist hisztológiai vizsgálattal nyerhetünk, a szövettani képen ép tüdőparenchyma (gracilis alveolocapillaris membránok), és az alveolusokat teljesen kitöltő PAS- és eozinpozitív szemcsés, törmelékes folyadék látható (2. ábra).

Természetes lefolyás esetén a diagnózis utáni ötéves túlélés 75% (9). A halál oka általában légzési elégtelenség, de nemritkán szekunder fertőzés. Szövődményes fertőzés kialakulhat az agyban is (11).

A szekunder formákban a kiváltó betegség (például leukaemia) hatékony kezelésének hatására a tüdőfolyamat is gyógyul.

Az idiopathiás és congenitalis formákban a 60-as évek óta az úgynevezett egésztestmosás vagy nagy volumenű tüdőmosás a standard kezelési mód (12). A beavatkozást intenzív osztályon, altatásban végzik. A beteget kétlumenű tubussal intubálva az egyik tüdőfelet lélegeztetik, a másik oldalt 15–20 liter előmelegített fiziológiás sóoldattal öblítik át (13). A viszonylag alacsony kockázatú beavatkozást a légzésfunkció, a diffúziós és a vérgázértékek azonnali, de csak átmeneti javulása (hónapok) követi. Az eljárást ismételni kell, évente akár háromszor is, ez javítja az ötéves túlélési arányt (14). A mosás során nemcsak kitisztul az alveolaris tér, hanem a művelet aspecifikus módon stimulálja a macrophagokat, és ezáltal dinamikusabbá válik a surfactanteltávolítás fiziológiás mechanizmusa is.

Az utóbbi években derült ki, hogy az idiopathiás pulmonalis alveolaris proteinosis GM-CSF-kezeléssel is gyógyítható, így elkerülhető az invazív és nem teljesen veszélytelen tüdőmosás (10, 15).

A GM-CSF szerepe a surfactant homeosztázisában

A surfactant lipoprotein-összetételű, felületaktív anyag, képződésének helye a 2-es típusú alveolaris epithelsejt. Szintézise után bevonja az alveolaris felszínt, onnan részben a termelő sejt, részben az alveolaris macrophagok távolítják el és metabolizálják. A képzés és a katabolizmus szabályozott folyamat (16).

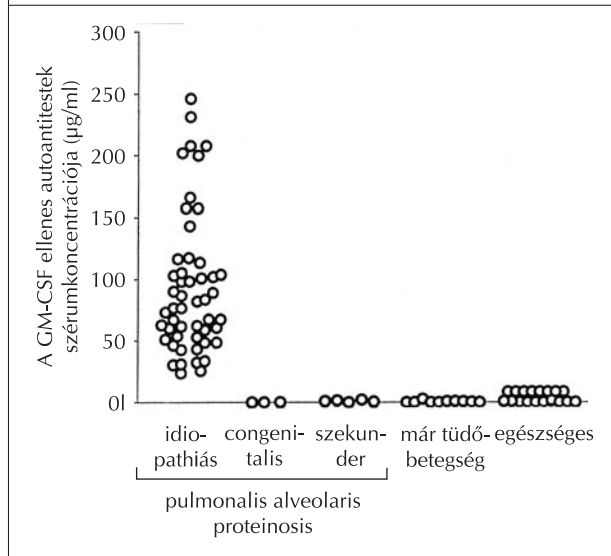
A pulmonalis alveolaris proteinosis első leírói is arra következtettek, hogy a betegség nem a fokozott surfactantképzés, hanem a csökkent eltávolítás következtében alakul ki (1). Körülbelül negyven év kellett ahhoz, hogy feltételezésük bebizonyosodjon.

A granulocita-monocita kolóniastimuláló faktor 23 kDa molekulatömegű hematológiai növekedési faktor, amelynek specifikus receptora megtalálható a hemopoetikus prekursor sejteken, a monocytákon, a mac-

A diagnózis utáni ötéves túlélés 75%. A halál oka általában légzési elégtelenség, de nemritkán szekunder fertőzés.

3. ÁBRA

GM-CSF elleni autoantitest-koncentráció a szérumban az alveolaris proteinosis különféle formáiban (24)



rophagokon és a 2-es típusú alveolaris macrophagokon (17). A granulocytamonocytakolóniastimuláló faktort terápiás megfontolásból eredetileg a kemoterápia következtében kialakuló neutropenia kezelésére, valamint csontvelő-transzplantációt követően általános hematopoetikus serkentőként alkalmazták. Génkiütéssel GM-CSF-hiányossá tett egerekben semmiféle hematológiai zavar nem alakul ki, viszont megjelenik egy, a humán pulmonalis alveolaris proteinosishoz hasonló tüdőbetegség (5, 6). A GM-CSF-terápia új indikációja körvonalazódik azáltal, hogy a GM-CSF-hiányos és pulmonalis alveolaris proteinosisnak megfelelő állapottól szenvedő kísérleti állatokban a GM-CSF pótlása megszünteti a tüdőbetegséget (18).

Vajon melyik GM-CSF-re érzékeny és a surfactant-eltávolításban szerepet játszó sejtre hatott a kezelés: a II-es típusú epithelsejtre vagy az alveolaris macrophagokra? Szellemes kísérlet adta meg a választ: GM-CSF-receptor-hiányos, vagyis GM-CSF-kezelésre egyáltalán nem reagáló egerekbe egészséges csontvelőt transzplantáltak, és az ezt követő GM-CSF-kezelés nyomán megszűnt a pulmonalis alveolaris proteinosis (19). A transzplantált csontvelőben macrophagprekursorok voltak, alveolaris epithelsejtek nem.

Autoimmun patomechanizmus

Pulmonalis alveolaris proteinosisban szenvedő betegeknél megfigyelhető, hogy az alveolaris macrophagokban lipoprotein halmozódik fel, a sejtek kemo-taktikus, adhézis, fagocitotikus és mikrobicid képessége is csökkent (14, 20). Fény derült arra, hogy pulmonalis alveolaris proteinosisban szenvedő betegek plazmáját ép alveolaris macrophagokhoz adva a fentiekhez hasonló funkciókiesés idézhető elő (21). Ilyen előzmények után Seymour és munkatársai GM-CSF-el-

leni antitest jelenlétét feltételezték ennél az elváltozásnál. Ki is próbálták egy ilyen betegségben szenvedő betegen, hogy nagyobb dózisban adagolt GM-CSF-fel (amely szabad GM-CSF-szintet biztosított) befolyásolható-e a pulmonalis alveolaris proteinosis. A kezelés hatásos volt (15), ezt később más munkacsoportok is megerősítették (22, 23). Igazolták azt is, hogy idiopathiás pulmonalis alveolaris proteinosisban szenvedő betegek tüdőmosó folyadékával blokkolható az ép alveolaris macrophagokon mérhető GM-CSF-hatás (24). Végül kimutatták az IgG típusú, GM-CSF elleni autoantitest jelenlétét idiopathiás pulmonalis alveolaris proteinosisban (3. ábra) (24). A congenitalis és a szekunder típusban autoantitest nem jelenik meg. Mind-ebből azt a következtetést vonták le, hogy idiopathiás pulmonalis alveolaris proteinosisban GM-CSF-et neutralizáló antitestek keringenek a plazmában, ezáltal megszűnik a GM-CSF alveolaris macrophagokra gyakorolt serkentő hatása, leáll a surfactantfelvétel és -metabolizmus, valamint más macrophagfunkciók is gátlás alá kerülnek (10).

Érzékeny laboratóriumi tesztet dolgoztak ki az anti-GM-CSF-autoantitest kimutatására (25). A vizsgálat jelenleg ingyenesen vehető igénybe (bruce.trapnell@cchmc.org), a plazmamintát szárazjégen, gyorspostával kell a Cincinnati Egyetemre küldeni.

GM-CSF-kezelés pulmonalis alveolaris proteinosisban

Eddig két prospektív, 2-es fázisú klinikai vizsgálat eredményeit publikálták (23, 26). Összesen 18, idiopathiás pulmonalis alveolaris proteinosisban szenvedő beteget kezeltek. A GM-CSF-készítményt naponta 5–40 µg/kg dózisban, subcutan, 6–12 héten át adták. A 18 beteg közül 12 esetben egyértelmű javulást értek el, náluk a kiindulási, átlagosan 48 Hgmm-es alveolocapillaris pO₂- (parciális oxigén) differencia 18 Hgmm-re, közel fiziológias értékre csökkent. A dózis megválasztásához három-négy naponta mérni kell az eozinofil sejtek számát a kezelés alatt, és a napi dózist (50%-os emelésekkel) addig kell emelni, amíg a sejtszám 50%-kal nem szaporodik. Ez jelzi ugyanis, hogy a neutralizáló antitestek már telítődtek GM-CSF-fel és marad már szabad, hatékony faktor a keringésben. Ha a kezelés nyomán az összfehérvérsejt-szám 30 G/L fölé emelkedne, akkor a dózist redukálni kell. A hosszan tartó és nagy dózisú GM-CSF-kezelés során nem számoltak be számottevő mellékhatásról (23, 26).

Hazai tapasztalat a GM-CSF-kezeléssel

Intézményünkben kiküldték egy 44 éves, pulmonalis alveolaris proteinosisban szenvedő férfi beteg plazmáját Cincinnati-ba, ahol kimutatták a GM-CSF elleni autoantitest jelenlétét. Az OGYI hozzá is járult egy kéthetes GM-CSF-kezelés klinikai (fekvőbeteg-gyógy-

intézeti) kipróbálásához. A beteg 5,0–7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{nap}$ adagban két hétig kapott GM-CSF-et (Leukine, Schering). A kezelésnek nem volt semmiféle mellékhatása, de pozitív hatást (eosinophilia) sem tapasztaltunk. Ebből arra következtettünk, hogy nagyobb adagban ($\leq 40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{nap}$) és hosszabb ideig (minimum hat hétig) kellene adagolni a szert. Az OGYI az elnyújtott és adekvát napi dózisu kezelést is engedélyezte. Tekintettel a nagy költségre, egyedi méltányossági kérelemmel fordultunk az Országos Egészségbiztosítási Pénz-

tárhoz, amely azt elutasította, mondván, hogy a szer nem törzskönyvezt az idiopathiás pulmonalis alveolaris proteinosis terápiájában (2004. december). Betegünknel 2004 áprilisa óta három alkalommal végeztünk nagy volumenű, kétoldali tüdőmosást. Az alveolocapillaris gázcsere minden esetben javult, de csak átmenetileg (körülbelül két hónap). A beteg a további hasonló beavatkozásokba nem egyezik bele. A kézirat lezárásakor mért artériás oxigéntenziója 45 Hgmm volt.

IRODALOM

- Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958;258:1123-42.
- Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression. *J Clin Invest* 1997;100:2211-7.
- Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escidier E, Atasi K, Bernaudin JF. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukaemic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:788-94.
- Buechner HA, Ansari A. Acute silicoproteinosis: a new pathologic variant of acute silicosis in sandblasters, characterized by histologic features resembling alveolar proteinosis. *Dis Chest* 1969;55:274-8.
- Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994;264:713-6.
- Stanley E, Lieschke GJ, Grail D. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:5592-6.
- Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999;190:875-80.
- Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel; ethnic clustering. *Isr Med Assoc J* 1999;1:75-8.
- Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215-35.
- Trapnell BC, Whittsett JA, Nakata K. Mechanism of disease: pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003;349:2527-39.
- Oerlemans WG, Jansen EN, Prevo RL, Eijsvogel MM. Primary cerebellar nocardiosis and alveolar proteinosis. *Acta Neurol Scand* 1998;97:138-41.
- Ramirez-R J, Nyka W, McLaughlin J. Pulmonary alveolar proteinosis: diagnostic techniques and observations. *N Engl J Med* 1963;268:165-71.
- Du Bois RM, McAllister WA, Branthwaite MA. Alveolar proteinosis: diagnosis and treatment over a 10-year period. *Thorax* 1983;38:360-3.
- Golde DW, Territo M, Finley TN, Cline MJ. Defective lung macrophages in pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Intern Med* 1976;85:304-9.
- Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1996;335:1924-5.
- Whitsett JA, Weaver TA. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 2002;347:2141-8.
- Armitage JO. Emerging application of recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1998;92:4491-508.
- Reed JA, Ikegami M, Cianciolo ER. Aerosolized GM-CSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GM-CSF deficient mice. *Am J Physiol* 1999;276:L556-L563.
- Nishinakamura R, Nakayama N, Hirabayashi Y. Mice deficient for the IL-3/GM-CSF/IL-5 beta c receptor exhibit lung pathology and impaired immune response, while beta IL-3 receptor-deficient mice are normal. *Immunity* 1995;2:211-22.
- Harris JO. Pulmonary alveolar proteinosis: abnormal in vitro function of alveolar macrophages. *Chest* 1979;76:156-9.
- Müller-Quernheim J, Schopf RE, Benes P, Schulz V, Ferlinz R. A macrophage suppressing 40 kDa protein in a case of pulmonary alveolar proteinosis. *Klin Wochenschr* 1987;65:893-7.
- Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:524-31.
- 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;161:1143-8.
- Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999;190:875-80.
- Kitamura T, Uchida K, Tanaka N. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:658-62.
- Mazzone PJ, Sullivan EJ, Piccin R, Stoller JK, Thomassen JJ, Kavuru MS. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A888 (abstr).