

Cesty k diagnóze alveolárnej proteinózy: čo je rozhodujúce?

Mária Makovická^{1,2}, Adela Vrbenská³, Brigita Javorská⁴, Barbora Durcová⁴, Peter Makovický^{1,2}, Jozef Škarda⁵, Jozef Muri^{1,6}

¹Ústav histologie a embryologie, Lékařská fakulta v Ostravě, Česká republika

²Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, v.v.i. v Bratislave, Slovenská republika

³Oddelenie patológie, Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie vo Vyšných Hágoch, Slovenská republika

⁴Oddelenie pneumológie a ftizeológie, Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie vo Vyšných Hágoch, Slovenská republika

⁵Ústav klinické a molekulárnej patológie a lekárske genetiky, Lékařská fakulta v Ostravě, Česká republika

⁶Centrum hrudníkovej chirurgie, Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie vo Vyšných Hágoch, Slovenská republika

SŮHRN

V našom článku, na podklade dvoch prípadov z praxe, popisujeme priebeh, diagnostiku a liečbu pľúcnej alveolárnej proteinózy (PAP). V prvom prípade ide o 52-ročnú ženu, v druhom o 34-ročného muža. Obaja pacienti boli vyšetrovaní spádovým pneumológom pre intersticiálne pľúcne ochorenie, v prvom prípade aj s prechodom do pľúcnej fibrózy. V rámci diferenciálnej diagnostiky boli hospitalizovaní v NÚTPCHaHCH vo Vyšných Hágoch. RTG hrudníka ukázalo nález difúzných obojstranných infiltrátov pľúc, ktoré u prvého pacienta vykazovali miestami splývavý charakter. CT hrudníka zobrazilo parenchýmové postihnutie pľúc s obojstrannými areálmi charakteru mliečného skla („ground-glass opacity“/GGO) so zhrubnutými interlobulárnymi septami (crazy paving). U oboch pacientov bolo urobené bronchoskopické vyšetrenie s bronchoalveolárnou lavážou, ktorá mala charakteristický mliečne skalený vzhľad. Pacientom bola dodatočne indikovaná videotorakoskopická biopsia pľúc a histopatologicky potvrdená pľúcna alveolárna proteinóza. Terapeuticky pacienti podstúpili veľkoobjemovú laváž pľúc, po ktorej došlo k zlepšeniu ich klinického stavu a tiež zlepšeniu rádiologického nálezu. Poukazujeme na základné piliere diagnostiky pľúcnej alveolárnej proteinózy, ktorými sú vzor pľúcneho postihnutia v RTG a CT (resp. HRCT) obraze, charakteristický vzhľad bronchoalveolárnej lavážovej tekutiny a dodatočne dokumentujeme aj histopatologický obraz pľúcneho postihnutia pri tomto ochorení. Akcentujeme potrebu centralizácie manažmentu pacientov s pľúcnyimi ochoreniami, ktorá je obzvlášť naliehavou v prípadoch raritných ochorení, kedy umožňuje rýchlu dostupnosť všetkých relevantných diagnostických a terapeutických možností, vrátane veľkoobjemovej laváže pľúc.

Kľúčové slová: makrofágy – pľúcna alveolárna proteinóza (PAP) – pneumológia – veľkoobjemová laváž pľúc (WLL - whole lung lavage) – vzácne ochorenia

The way to the diagnosis of alveolar proteinosis: what is decisive?

SUMMARY

In this article, we describe the course and diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis (PAP) based on two cases from our practice. The first case is a 52-year-old woman, the second a 34-year-old man. Both referred patients were examined by a pulmonologist for interstitial lung disease, in the first case also with transition to pulmonary fibrosis. As part of the differential diagnosis, these patients were hospitalized at the NÚTPCHaHCH in Vyšné Hágy. Chest X-ray showed diffuse bilateral lung infiltrates, in the first patient locally confluent. Chest CT showed parenchymal involvement of the lungs with bilateral ground-glass opacities with thickened interlobular septa (crazy paving). Bronchoscopy examination was performed in both patients with bronchoalveolar lavage, which had a characteristic milky-glazed appearance. Videothoracoscopic lung biopsy was additionally indicated and histopathologically there were pulmonary alveolar proteinosis confirmed. Therapeutically, the patients underwent large volume lung lavage, with clinical condition improvement, including radiological findings improvement. We point out the basic pillars of the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis, which are the pattern of pulmonary involvement in the radiographic and CT (or HRCT) images, the characteristic appearance of the bronchoalveolar lavage fluid, and additionally also the histopathologic pattern of pulmonary involvement in this disease. We emphasize the need for centralized management of patients with lung diseases, which is particularly urgent in cases of rare diseases, where it provides rapid availability of all relevant diagnostic and therapeutic options, including large-volume lung lavage.

Keywords: macrophages – pulmonary alveolar proteinosis (PAP) – pneumology – whole lung lavage (WLL) – rare diseases

Cesk Patol 2025; 61(1): 36–42

Pľúcna alveolárna proteinóza (PAP) bola, ako samostatná nozologická jednotka, po prvý krát opísaná v roku 1958 (1). Ide o ochorenie pľúc, ktoré je charakteristické nadmernou akumuláciou fosfolipidového a proteínového materiálu v alveolách v centrál-

nejších oblastiach respiračného oddielu pľúc. Týmto materiálom sú zložky surfaktantu, ktoré sa hromadia v dôsledku poruchy fyziologických mechanizmov ich odbúravania, predovšetkým v dôsledku dysfunkcie makrofágov. V minulosti bol histopatologický nález PAP veľmi pravdepodobne popisovaný ako súčasť nálezu pri iných toho času známych pľúcnych ochoreniach. PAP preto ako samostatné ochorenie unikala pozornosti. S rozvojom diagnostických metód nastal posun v interpretácii PAP a boli identifikované štyri formy ochorenia, líšiace sa kľúčovým patomechanizmom svojho vzniku (2). Tu sa jedná o primárnu autoimunitnú PAP, primárnu hereditárnu PAP, sekundárnu PAP a kongenitálnu PAP. Prípady, ktoré nespĺňajú diagnostické kritéria žiadnej z uvedených foriem sú označované ako neklasifikovaná PAP. Viac ako

✉ Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Jozef Muri, Ph.D.

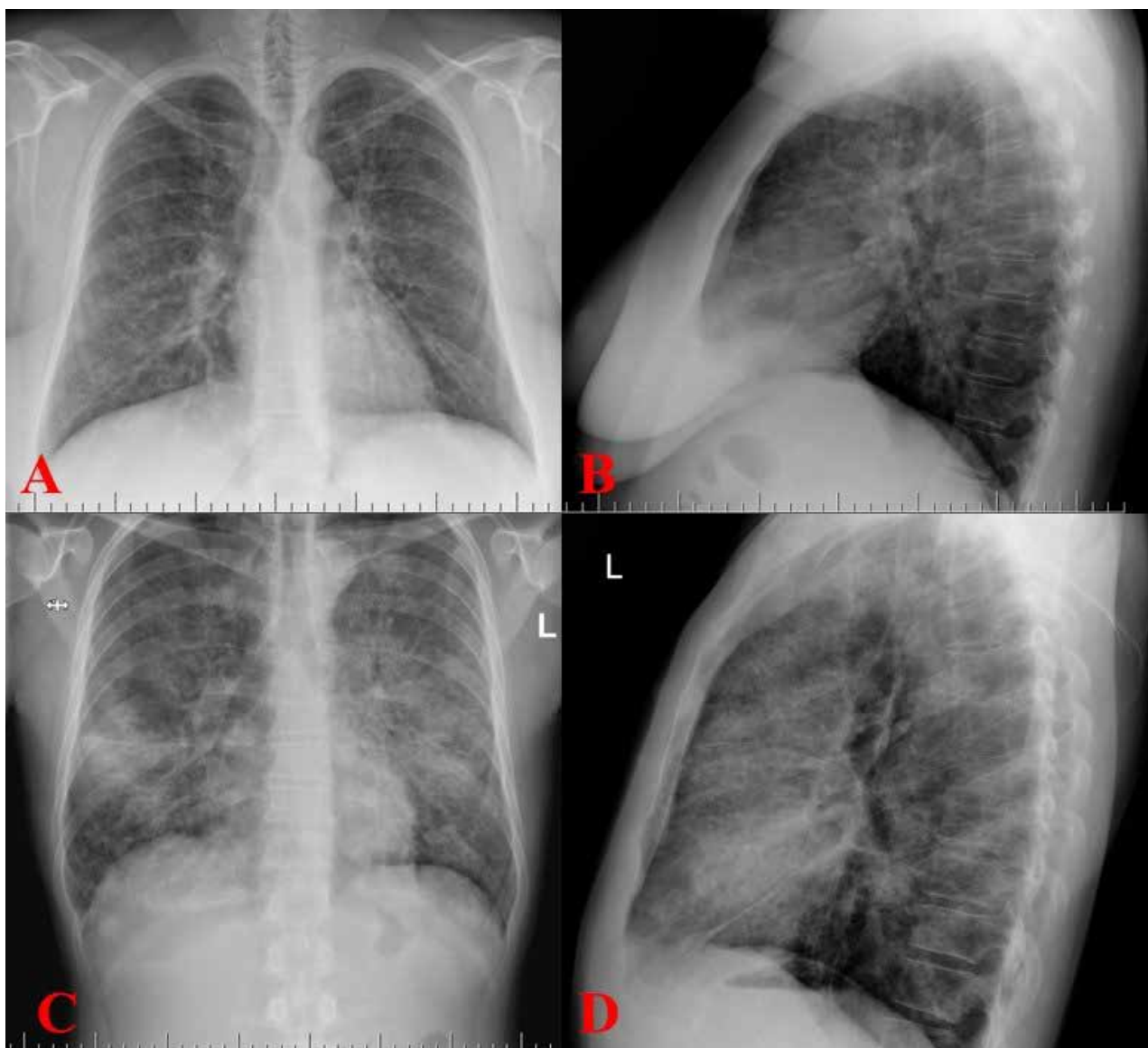
Centrum hrudníkovej chirurgie

Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb

a hrudníkovej chirurgie vo Vyšných Hágoch

Slovenská republika

e-mail: muri.jozef@gmail.com



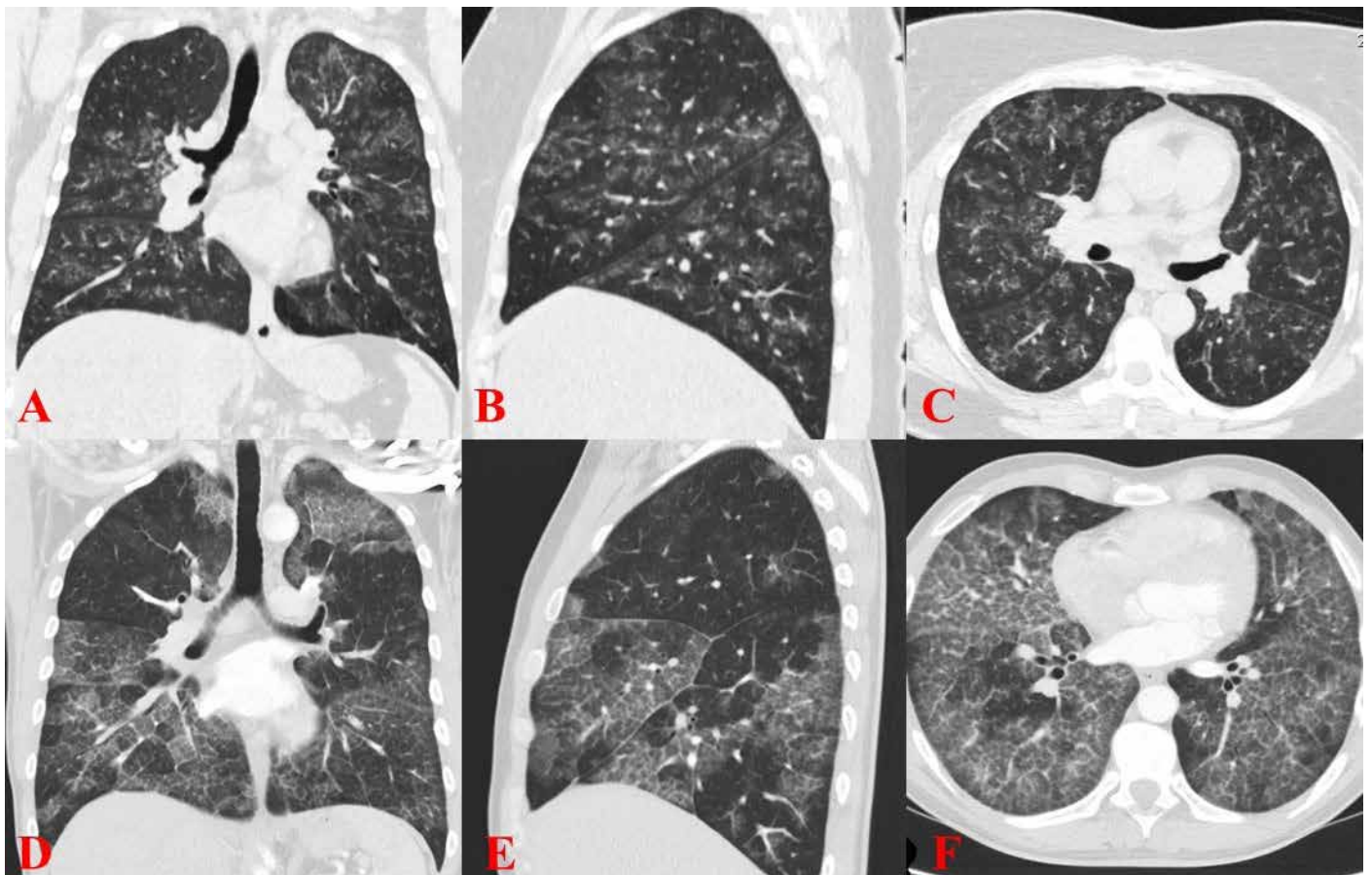
Obrázok 1. Na RTG hrudníka vidieť difúzne zmožnenú drobnoskvrnitú pľúcnu kresbu (A, B, C, D).

90% všetkých prípadov predstavuje primárna autoimunitná pľúcna alveolárna proteinóza, ktorá je spôsobená tvorbou IgG protilátok proti rastovému faktoru stimulujúcemu kolónie granulocytov a makrofágov (GM-CSF) s finálnym znížením schopnosti alveolárnych makrofágov odstraňovať surfaktant (3,4). Primárna hereditárna PAP je dôsledkom mutácií receptorov pre GM-CSF. Sekundárna PAP sprevádza iné základné ochorenia, ako sú napríklad niektoré onkologické, hematologické či infekčné ochorenia. Na jej vzniku sa môže podieľať aj kontakt s čistočkami organického prachu, so zlúčeninami kovov, môže sprevádzať aluminózu či silikózu. Tieto prípady sú následne zvlášť riešené pracovným lekárstvom a v rámci terapeutického prístupu sa v prvom rade zvažuje nutnosť ukončenia expozície faktorom vyvolávajúcim ochorenie. Kongenitálna PAP je spôsobená mutáciami génov kódujúcich proteíny surfaktantu. Možno konštatovať, že PAP je vzácne ochorenie, ktorého prevalencia sa uvádza od 3,6 do 40 prípadov na milión obyvateľov. Bol dokázaný vzťah k fajčeniu, častejší výskyt u mužov a medián veku v čase diagnózy sa pohybuje od 39 do 51 rokov (5,6). Diagnostika a liečba PAP spadá do náplne pneumológov, je však pravdepodobné, že sa s týmto ochorením stretne aj širšia odborná verejnosť. Tu na podklade dvoch prípadov z vlastnej praxe dokumentujeme diagnostiku a možnosť liečby PAP.

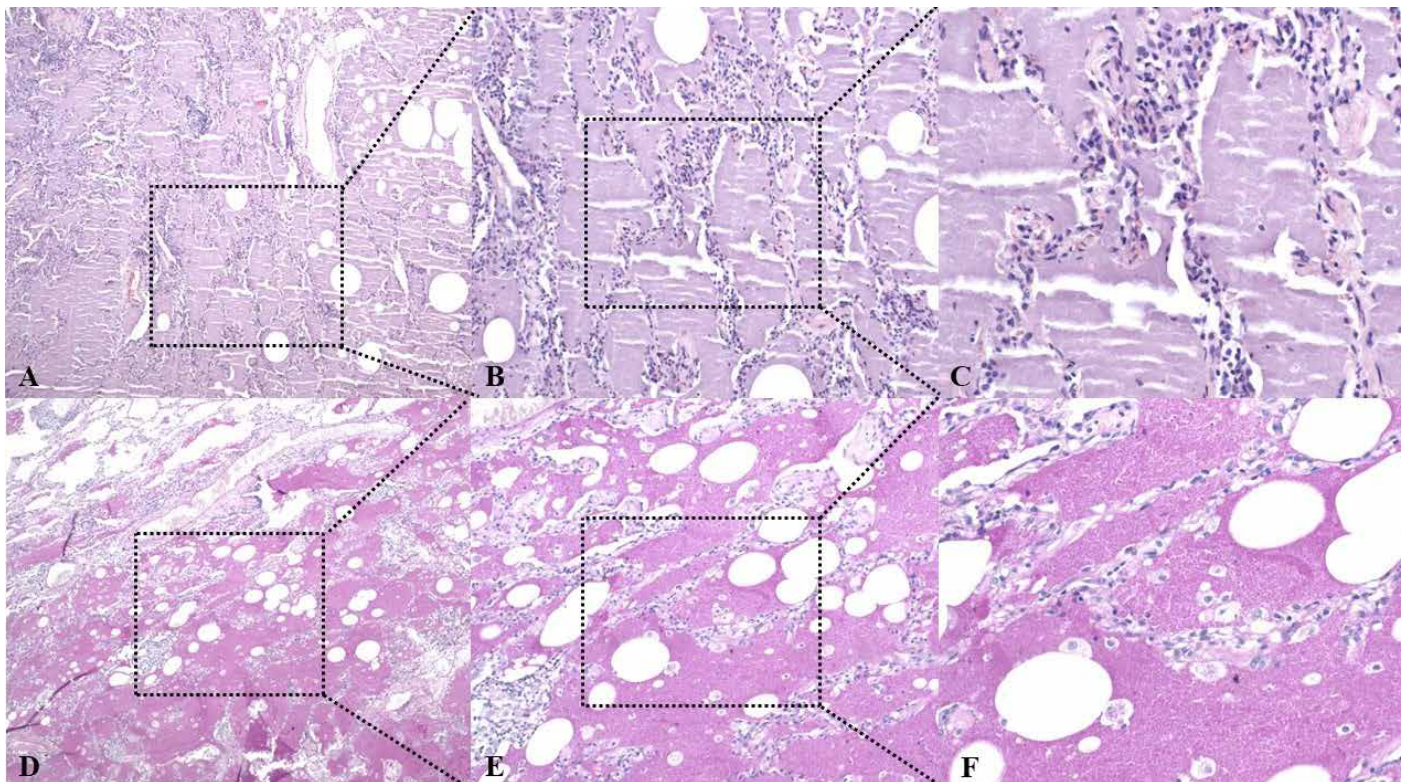
POPIS PRÍPADOV

Prípad 1

V prvom prípade ide o 52-ročnú administratívnu pracovníčku, nefajčiarku. Štyri roky bola v starostlivosti ambulantného pneumológa pre bližšie neurčenú pneumopatiu s neskorším prechodom do pľúcnej fibrózy. Pacientka mala recidivujúce respiračné infekcie, niektoré komplikované respiračnou insuficienciou s nutnosťou hospitalizácie. Ako vyvolávajúci agens bola opakovane zistená *Mycoplasma pneumoniae*. Pre uvedené problémy bola, za účelom bližšej diferenciálnej diagnostiky, poukázaná do NÚTPCHaHCH vo Vyšných Hágoch. Vstupné RTG hrudníka (Obrázok 1A, 1B) zobrazilo obojstranne prítomné drobnoskvrnité diseminácie v celom pľúcnom parenchýme. V CT zobrazení hrudníka (Obrázok 2A, 2B, 2C) boli obojstranne pozorovateľné nepravidelné škvrnité splyvajúce GGO (ground-glass opacities) so zhrubnutými inter a intralobulárnymi septami s rozsahom postihnutia 37,7% (Pravé pľúca: 41,2%; Ľavé pľúca: 34,39%). V blízkosti interlobárnych štrbín sa v parenchýme nachádzali zmožnené drobné mikronodulácie. V oblasti kostálnych, mediastinálnych a bránicových plôch pľúc bol subpleurálny sparing. Ďalej boli v CT obraze viditeľné zhrubnuté steny bronchov.



Obrázok 2. Na CT skenoch hrudníka sú početné disperzné mikronoduly, lokalizované v oboch pľúcnych krídlach, najmä v peribronchovaskulárnej a perilymfatickej distribúcii, vidieť tiež viaceré nepravidelné škvrnité splývajúce GGO a zvýraznené septácie v oboch pľúcnych krídlach (A, B, C). Prítomné ostrovčiky splývavých ložísk zníženej vzdušnosti pľúcneho parenchýmu (GGO), ktoré sa striedajú s normálnym pľúcny parenchýmom, v oboch pľúcnych krídlach vidieť zhrubnuté interlobulárne septá -"crazy paving" (D, E, F).



Obrázok 3. Zväčšujúci sa pohľad na rozvolnené alveolárne septá pľúc s obsahom naružovelého zrnitého PAS pozitívneho materiálu v lúmen alveol s nálezom alveolárnej proteinózy. Legenda: A, B, C (HE); D, E, F (PAS). A, D (40x). B, E: (100x). C, F (200x).

V pľúcnych hiloch a v mediastine boli zväčšené lymfatické uzliny. U pacientky sme indikovali bronchoskopické vyšetrenie rigidným bronchoskopom s bronchoalveolárnou lavážou a transbronchiálnou biopsiou pľúc v celkovej anestézii. Lavážová tekutina mala sivo skalený vzhľad. Kultivačné vyšetrenie zachytilo *Streptococcus viridans* a *Pseudomonas aeruginosa*. Histologicky nález z transbronchiálnej biopsie pľúc nebol diagnostický. Následne indikovaná videotorakoskopická biopsia pľúc viedla k histopatologickému potvrdeniu diagnózy pľúcnej alveolárnej proteinózy. Pacientka bola cielene preliečená antibiotikami podľa citlivosti zachytených agens a v dobrom klinickom stave prepustená do ambulantnej starostlivosti. O tri mesiace, po histopatologickom stanovení diagnózy, bola pacientka hospitalizovaná pre sťažené dýchanie s korelujúcim zhoršením nálezu v RTG a CT vyšetrení hrudníka. Bola indikovaná veľkoobjemová laváž pľúc (WLL), ktorá viedla k zlepšeniu jej klinického stavu aj rádiologického nálezu. Pacientka je v súčasnosti dispenzarizovaná spádovým pneumológom a v stabilizovanom stave.

Prípád 2

V druhom prípade ide o 34-ročného manuálne pracujúceho muža, ktorý podľa svojho udania vyfajčí v priemere 30 cigariet denne. Pacient bol riešený ambulantným pneumológom pre stupňujúce sa dýchacie problémy spojené s dráždivým kašľom a teplotami. Mikrobiologické vyšetrenie spúta zachytilo *Chlamydia pneumoniae*. Po preliečení sa cítil lepšie. V priebehu mesiaca však došlo k opätovnému zhoršeniu jeho zdravotného stavu so sťaženým dýchaním, produktívnym kašľom, intoleranciou fyzickej námahy a chudnutím. Pre uvedené problémy bol odoslaný do NÚTPCHaHCH vo Vyšných Hágoch. RTG hrudníka (Obrázok 1C, 1D) zobrazil obojstranne zmnoženú splývajúcu drobno-škvrnitú pľúcnu kresbu, hlavne v stredných a dolných pľúcnych poliach. CT hrudníka (Obrázok 2D, 2E, 2F) ukázalo prítomnosť splývajúcich ložísk zníženej vzdušnosti pľúcneho parenchýmu so zhrubnutými interlobulárnymi septami, ktoré sa striedali s normálnym pľúcny parenchýmom. Nález bol obojstranný, akcentovaný v stredných a dolných pľúcnych zónach. V mediastine a v pľúcnych hiloch sa zobrazili zväčšené lymfatické uzliny. Bronchoskopické vyšetrenie bolo s normálnym nálezom a ani bronchoalveolárna laváž významnejšie k diagnóze neprispela. U pacienta sme naplánovali videotorakoskopickú biopsiu pľúc. Histopatologické vyšetrenie vzorky pľúc odhalilo diagnózu PAP. Pre zvýšené zápalové parametre, bez zachytu vyvolávajúceho agens, bol pacient empiricky preliečený antibiotikami a po zlepšení klinického stavu prepustený do ambulantnej starostlivosti. Po štyroch mesiacoch došlo u pacienta, napriek výraznej redukcii fajčenia, k zhoršeniu jeho zdravotného stavu s výraznou progresiou intolerancie námahy až pokojovou dýchavicou. Po prijatí do NÚTPCHaHCH vo Vyšných Hágoch bola, na základe jeho klinického stavu a výsledkov vykonaných vyšetrení, indikovaná WLL. Po jej uskutočnení pacient uviedol podstatné subjektívne zlepšenie svojho stavu so zmiernením dýchavice a zlepšením tolerancie námahy. Tri dni po laváži sme zaznamenali aj zlepšenie RTG nálezu s parciálnou regresiou vstupne prítomných oblastí zníženej vzdušnosti pľúcneho parenchýmu. Pacient bol v stabilizovanom stave prepustený do ambulantnej starostlivosti pneumológa. V ambulantnej starostlivosti sa klinický stav pacienta udržuje v akceptovateľných medziach s epizodickými zhoršeniami pri interkurentných respiračných infekciách. V závislosti od aktuálneho stavu je u pacienta plánovaná ďalšia WLL so šesť mesačným odstupom od predchádzajúcej.

Histologický obraz vo vzorkách pľúc

Histologicky vidieť vo vzorkách pľúc v oboch prípadoch nález charakteristický pre PAP (Obr. 3A, 3B, 3C, Obr. 4A, 4D, 4E). V za-

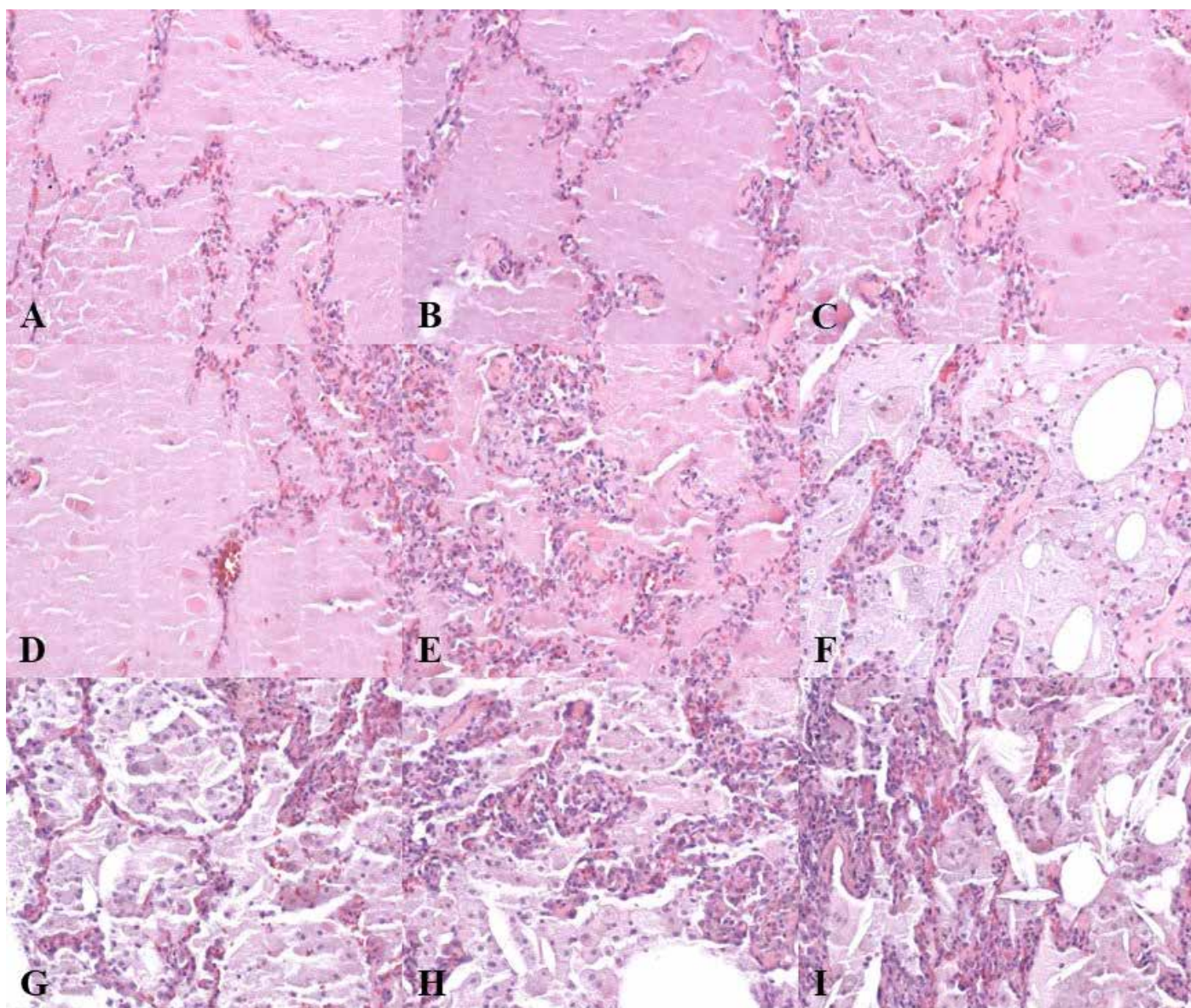
chytenom pľúcnom parenchýme sú oblasti zachovalých *ductus alveolares* s príležitostnou hyperpláziou pneumocytov. V alveolách je amorfný eozinofilný materiál, ktorý histochemicky vykazuje PAS pozitivitu (Obr. 3D, 3E, 3F), ktorý odpovedá akumulácii surfaktantu s cholesterolovými kryštálmi. V zachytenom distribučnom systéme vidieť segmentálnu intimálnu hyperpláziu steny ciev s hypertrofiou (Obr. 4B, 4C). Sú tu prítomné aj alveolárne makrofágy (Obr. 4F, 4G, 4H, 4I).

DISKUSIA

Globalizácia vo vede a medicíne potenciuje spoznávanie raritných ochorení, akým je aj PAP. Narastajú poznatky o symptomatológii, genetickom pozadí aj o možnostiach liečby a hlavne sú tieto poznatky stále prístupnejšie. Za účelom štúdia viacerých ochorení boli v experimentálnych podmienkach vytvorené zvieracie modely umožňujúce komplexné štúdiá patofyziológie a experimentálnej terapie (7,8). PAP je považovaná za raritnejšie ochorenie. Postupne sa vytýčili štyri základné formy PAP so známym kľúčovým patomechanizmom, ale v praxi sa vyskytujú aj také formy, ktoré nespĺňajú diagnostické kritéria žiadnej z predchádzajúcich a sú označované ako neklasifikovaná PAP. Ide o veľmi zriedkavé ochorenia, ktorých etiológia je pravdepodobne multifaktoriálna a v ich rozvoji sa môžu uplatňovať rôznorodé patomechanizmy. Variabilný klinický priebeh PAP vedie ku skutočnosti, že mnohé prípady ochorenia môžu dlhodobo alebo trvalo uniknúť pozornosti. Ochorenie sa tým stáva poddiagnostikované a strácame prehľad o jeho skutočnom výskyte, ako aj možnosť pátrať po jeho možných rizikových faktoroch. Súčasťou prirodzeného vývoja spoločnosti sú aj zmeny životného štýlu a návykov. V súčasnosti významne klesá popularita fajčenia tabaku, avšak do popredia sa dostáva používanie e-cigariet a vaping a s tým asociované poškodenie pľúc označované ako EVALI (E-cigarette or Vaping Use-Associated Lung Injury). Je veľmi pravdepodobné, že takéto zmeny životného štýlu sa premietnu aj do spektra pľúcnych ochorení a niektoré raritné entity naberú na klinickom význame. V nami referovaných prípadoch vystupujú do popredia symptomatológie PAP klesajúca tolerancia námahy, pokojová dýchavica, opakované respiračné infekcie a aj chudnutie. Ide o nešpecifickú symptomatológiu, ktorá môže byť spojená so širokým spektrom respiračných ochorení. V diferenciálnej diagnostike priniesli posun nálezu v RTG a CT vyšetrení hrudníka, ktoré síce nie sú pre PAP špecifické, avšak ich asociácia s týmto ochorením je pravdepodobná. Pri PAP sú najčastejším RTG nálezom obojstranné navzájom splývajúce zatienevia pľúc so striedajúcimi sa areálmi nepostihnutého pľúcneho parenchýmu (9). Literatúra poukazuje na možnosť imitácie nálezu pľúcneho edému v RTG obraze PAP (10). Možnosť takejto zámeny však redukuje anamnéza, predovšetkým zhodnotenie komorbidít a kardiálneho statusu u pacienta. V CT obraze je pre PAP signifikantný nález parenchýmového postihnutia pľúc s obojstrannými areálmi charakteru mliečného skla („ground-glass opacity“/GGO) so zníženou vzdušnosťou pľúcneho parenchýmu a so zhrubnutými inter a intralobulárnymi septami - crazy paving (11,12). V prípade prvého pacienta diagnózu PAP podporil aj charakter lavážovej tekutiny z bronchoalveolárnej laváže, ktorá mala sivo skalený „mliečny“ vzhľad. Vzhľad bronchoalveolárnej lavážovej tekutiny má veľký diagnostický význam a pri zodpovedajúcom klinickom náleze a adekvátnom CT, resp. HRCT obraze významne prispieva k prezumpatívnej diagnóze PAP bez histologickej verifikácie. Mikrobiologické vyšetrenie spúta môže, v počiatočných štádiách diagnostiky, dávať do

popredia alternatívu infekčnej pneumónie. U pacientov s PAP sú to predovšetkým oportúnne infekcie, ktoré sa rozvíjajú ľahšie aj vďaka často pridruženému imunodeficitu (13,14). Tento tiež vedie k recidívam respiračných infekcií, k ich protrahovaniu či extenzívnemu priebehu so súčasným postihnutím presahujúcim respiračný systém. Teória vychádzajúca z predpokladu, že infekčný agens by mohol byť spúšťačom samotného ochorenia nebola síce úplne zamietnutá, ale v súčasnosti sú infekcie skôr interpretované ako vedľajšia komplikácia PAP (15). Na druhej strane nemožno prehliadať, že sekundárna forma PAP ostáva v asociácii s viacerými infekciami (16). Túto skutočnosť podporujú aj literárne údaje. Napríklad v jednej štúdii sa uvádza, že v prostredí diseminovanej nokardiózy došlo k stimulácii tvorby anti-GM-CSF-IgG autoprotílátok (17). Podobne iná štúdia uvádza štyroch pacientov s diseminovanou kryptokokózou s pozitívou anti-GM-CSF-IgG (18). Zaujímavé je, že v oboch štúdiách bez rozvoja PAP. Tieto výsledky môžu byť interpretované aj tak, že anti-GM-CSF-IgG by mohli prispievať k rozvoju imunodeficitu a zvýšeniu náchylnosti na

infekcie u zdravých jedincov bez jednoznačného vzťahu s PAP. Ale u časti jedincov by mohli byť tieto autoprotílátky súčasťou komplexnejšieho patomechanizmu navodenia funkčných zmien makrofágov vedúcich k rozvoju imunodeficitu a sekundárnej PAP. Za účelom stanovenia exaktnej diagnózy bola u oboch našich pacientov indikovaná videotorakoskopická biopsia pľúc. Hoci histopatologické vyšetrenie je pre stanovenie diagnózy PAP nevyhnutné len zriedkavejšie, v nami referovaných prípadoch prinieslo jednoznačný diagnostický záver. Dostatočne veľká biopsická vzorka pľúcneho tkaniva znižuje riziko zámény s ochorením s podobným histopatologickým nálezom, ako je napríklad imitácia lipoidnej pneumónie. Podľa medzinárodne akceptovaných doporučených postupov je pre potreby diagnózy PAP postačujúci CT nález, cytologické vyšetrenie bronchoalveolárnej laváže, pričom biopsia sa realizuje len po vyčerpaní menej invazívnych metódik, zatiaľ čo diagnostika špecifických ochorení spôsobujúcich PAP vyžaduje testovanie protílátok GM-CSF alebo genetickú analýzu (19). Hlavným histopatologickým nálezom v mikrosko-



Obrázok 4. Vo vzorkách striedajúce sa úseky rozvolnených tenkých alveolárnych chodbičiek (A) s hypertrofiou steny malých (B), väčších ciev (C) aj s potrhanými alveolárnymi septami (D), ktoré sú v kontakte s koncentrovanejšími úsekmí so zosilnenými alveolárnymi chodbičkami (E). V lúmen alveol homogénny, miestami aj zrážajúci sa naružový materiál (A, B, C, D, E) s prítomnosťou málopočetných (F), alebo viacpočetných alveolárných makrofágov, zahrňujúc prítomnosť cholesterolových kryštálov (G, H, I). Legenda: A, B, C, D, E, F, G, H, I (HE, 200x).