



Proteinosi alveolare polmonare: caratteristiche cliniche della casistica raccolta da un centro nazionale di riferimento

Isabella Nobili, Elena Paracchini, Maurizio Luisetti

*Sezione di Pneumologia, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Proteinosi alveolare polmonare: caratteristiche cliniche della casistica raccolta da un centro nazionale di riferimento

La proteinosi alveolare polmonare (PAP) è una patologia caratterizzata dall'accumulo a livello degli spazi alveolari di materiale lipoproteico, eosinofilo, PAS positivo. La PAP è un disordine estremamente raro; dal punto di vista eziopatologico se ne possono distinguere tre diverse forme: autoimmune, secondaria e congenita. La sua evoluzione clinica è variabile, spaziando dalla risoluzione spontanea all'insufficienza respiratoria grave. Al momento attuale il lavaggio polmonare massivo (WLL) viene considerato il trattamento standard. I risultati post-WLL possono variare dalla completa risoluzione alla persistenza della malattia, comunque controllabile con ulteriori WLL. Scopo di questo lavoro è stato analizzare i dati relativi agli 81 pazienti che afferiscono al nostro Centro, che è Istituto di riferimento nazionale, valutando gli aspetti clinici, laboratoristici, funzionali e radiologici e fornendo in questo modo una visione globale di questa rara patologia respiratoria.

Pulmonary alveolar proteinosis: clinical characteristics of the case histories collected by a national reference Institute

Pulmonary alveolar proteinosis is a disorder characterized by the accumulation of lipoproteinaceous, eosinophilic, PAS-positive material within the alveolar spaces. PAP is an extremely rare disorder; it occurs in three distinct clinical forms: autoimmune, secondary and congenital. The clinical course of PAP is variable, ranging from spontaneous remission to serious respiratory insufficiency. Whole lung lavage (WLL) is the gold standard treatment. The post-WLL outcomes may range from complete recovery to persistent disease, however well controlled by the WLL which eventually follow. The aim of this work was to analyze data regarding the 81 patients who turn to our Centre, which is considered the national reference Institute, by evaluating the clinical, laboratory, functional and radiological aspects. In this way our work provides a global vision of this rare respiratory disorder.

Introduzione

La proteinosi alveolare polmonare (PAP) è una rara patologia respiratoria caratterizzata da accumulo di materiale lipoproteico negli alveoli [1] associata ad un decorso clinico variabile, che spazia dalla

risoluzione spontanea all'insufficienza respiratoria grave. Caratteristica della malattia è la presenza di una maggiore suscettibilità alle infezioni polmonari, talora sostenute da microrganismi opportunisti. La PAP si presenta in tre forme, clinicamente distinte: primitiva, secondaria e congenita, ognuna con una propria storia naturale e con caratteristiche cliniche e istologiche distinte.

1. La PAP primitiva, detta anche acquisita o idiopatica si riscontra in individui nei quali apparentemente non sono identificabili condizioni patologiche note sottostanti; in letteratura veniva spesso indicata come idiopatica. Recenti osservazioni su topi transgenici, su primati non umani e nell'uomo hanno dimostrato che questa forma è una malattia autoimmune, strettamente correlata alla presenza di alti livelli di autoanticorpi contro il granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), in grado di neutralizzarne l'azione. Importante caratteristica è la maggiore suscettibilità alle infezioni polmonari, talora sostenute da microrganismi opportunisti.
2. La PAP secondaria si sviluppa in associazione a condizioni che comportano una disfunzione o una diminuzione numerica dei macrofagi alveolari. Tali condizioni comprendono disordini ematologici benigni e maligni, sindromi infiammatorie croniche, malattie genetiche del metabolismo, come l'intolleranza proteica con lisinuria, immunosoppressione farmacologica ed inalazione di polveri inorganiche o fumi tossici [2-5].
3. La forma congenita comprende un gruppo eterogeneo di alterazioni [6] causate da mutazioni nei geni che codificano le proteine del surfactante B o C (SP-B, SP-C), la catena α [7] e β c del recettore per il GM-CSF e ABCA3 [8-9].

Scopo del lavoro

Scopo del presente lavoro è il recupero, la riorganizzazione critica e la descrizione delle principali caratteristiche al momento della diagnosi dei pazienti affetti da PAP che sono stati osservati dal 1989 ad oggi presso la Sezione di Pneumologia, Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università degli Studi di Pavia – Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo.

Materiali e metodi

Dal 1989 all'ottobre 2011 sono stati valutati presso il nostro Centro complessivamente 81 pazienti affetti da PAP [10]. Alcuni di essi sono andati incontro ad una remissione spontanea della malattia, altri hanno ottenuto una remissione completa dopo il primo lavaggio polmonare massivo, altri invece a persistenza della malattia, tale, in alcuni casi, da richiedere ulteriori WLL. Il presente lavoro descrive le caratteristiche cliniche della malattia e le terapie effettuate, così come sono state osservate nella casistica afferente presso la nostra Clinica. Per quanto riguarda la diagnosi di PAP si sono registrate due circostanze principali: formulazione della diagnosi direttamente nella nostra Clinica; conferma di diagnosi posta in altro Ospedale. In quest'ultimo caso è sempre stata richiesta copia dettagliata degli accertamenti effettuati; inoltre, le immagini radiologiche e gli allestimenti di eventuali preparati citostologici sono stati sottoposti a revisione critica da parte dei Radiologi e degli Anatomico-Patologi di questo Policlinico. I pazienti sono stati osservati in occasione di visite ambulatoriali oppure di ricoveri in regime ordinario o di Day Hospital. In tali occasioni i dati sono stati raccolti nelle cartelle cliniche e, parzialmente, su supporti informatici. Tutti i pazienti sono stati inseriti in regolari programmi di follow-up che, abitualmente, prevedono, dopo una valutazione iniziale, periodici controlli clinici, laboratoristici, funzionali e radiologici. In particolare i pazienti sottoposti a lavaggio polmonare massivo, in

assenza di complicanze che giustifichino un monitoraggio più serrato, sono rivalutati dopo 3 e 6 mesi, quindi annualmente. Tale frequenza è stata spesso adottata anche per i pazienti non trattati con WLL. Le visite di controllo prevedono: anamnesi, valutazione ed esame obiettivo da parte di un Medico della Clinica esperto nel trattamento della PAP; controllo degli esami ematochimici routinari, della lattico-deidrogenasi (LDH), dell'autoimmunità, di CEA, CYFRA 21.1, NSE e, dal 2005, determinazione almeno una volta, in genere alla prima visita, degli autoanticorpi anti GM-CSF; esecuzione di una HRCT del torace (o di una radiografia del torace, a seconda del giudizio clinico); esecuzione di una spirometria completa, di una emogasanalisi arteriosa a riposo in aria ambiente (o valutazione della saturazione ossiemoglobinica), di un test di tolleranza allo sforzo (nei primi periodi test al cicloergometro, negli ultimi anni treadmill test secondo protocollo di Bruce modificato), determinazione della diffusione alveolo-capillare per il monossido di carbonio. Il programma di follow-up in atto presso il nostro Centro è volto a seguire costantemente i pazienti, anche quelli con malattia in remissione, con almeno un controllo annuale della spirometria e della radiografia del torace. Alcuni pazienti sono stati persi al follow-up, generalmente perché non si sono più presentati ai controlli prenotati.

Risultati

Dal 1989 all'ottobre 2011 sono stati osservati presso il nostro Centro un totale di 81 pazienti affetti da PAP, di cui 54 maschi (67%) e 27 femmine (33%). Di questi 81 pazienti, 73 sono affetti da PAP idiopatica (42% dei quali positivi agli anticorpi anti GM-CSF), 4 correlati ad alterazione di ABCA3, 1 da PAP genetica e 3 da PAP secondaria. In quest'ultimo gruppo rientrano una PAP secondaria a intolleranza proteica con lisinuria, una secondaria a sindrome mielodisplastica tipo anemia refrattaria con eccesso di blasti e l'ultima a dismielopoiesi trilineare. L'unico caso di PAP genetica è correlato ad un deficit della catena alfa del recettore macrofagico per il GM-CSF.

L'età media dei pazienti alla diagnosi è di 40 ± 13.6 anni (media \pm SD) considerando i casi totali di PAP mentre è di 41 ± 12.8 anni (media \pm SD) se indaghiamo solo i casi a patogenesi idiopatica.

Al momento della diagnosi 52 pazienti (64%) riferivano di essere fumatori e nello specifico 18 attuali e 34 pregressi; per 29 pazienti (36%) invece l'anamnesi tabagica era negativa.

Per i pazienti fumatori (attuali o pregressi) è disponibile il dato dei pack-years (p.y.) che è risultato in media di 30.79 ± 33.24 p.y. (media \pm SD).

L'incidenza annuale relativa alla diagnosi di PAP è aumentata, ma probabilmente questo dato è correlato al miglioramento delle tecniche diagnostiche e alla miglior conoscenza della patologia più che ad un reale aumento di incidenza nella popolazione. Le indagini a cui si è ricorso per porre diagnosi di PAP sono il lavaggio broncoalveolare (BAL), la TAC ad alta risoluzione del torace (HRCT torace), la biopsia polmonare, la positività su siero o su BAL degli anticorpi anti GM-CSF. Tutti gli 81 pazienti presentavano alterazioni, più o meno tipiche, sia della radiografia che della HRCT del torace.

Valutando nello specifico i 73 pazienti affetti da PAP idiopatica presenti nella nostra casistica, di questi 21 (29%) sono di sesso femminile e 52 (71%) sono di sesso maschile.

Al momento della diagnosi 49 pazienti (67%) riferivano di essere fumatori e nello specifico 16 attuali e 33 pregressi; per 24 pazienti (33%) invece l'anamnesi tabagica era negativa. Riguardo agli accertamenti diagnostici il BAL è stato eseguito in 39 pazienti (53%), confermando le tipiche caratteristiche di opalescenza. La biopsia è stata impiegata in 41 pazienti (56%).

È interessante osservare come il ricorso alla biopsia chirurgica sia stato molto più frequente nei primi anni della casistica, quando tale procedura era considerata imprescindibile per la diagnosi di PAP.

Con l'individuazione degli anticorpi anti GM-CSF, dotati di alta sensibilità (100%) e specificità (98%) [11], dal 2004 si è ricorso sempre meno alla biopsia chirurgica, ricorrendo per la conferma diagnostica all'insieme dei dati radiografici, laboratoristici e citologici su BAL. Per 27 (37%) dei 31 pazienti dei quali si ha a disposizione il dosaggio degli anticorpi anti GM-CSF, tale determinazione risale al momento della diagnosi.

Dal punto di vista sierologico, quando possibile sono stati raccolti i livelli di LDH, NSE, CYFRA 21.1, CEA e Ab anti GM-CSF. In alcuni casi tali valori corrispondono al momento della diagnosi di malattia; per tutti i parametri il valore medio è sempre risultato superiore all'intervallo di riferimento.

Per quanto riguarda i sintomi che hanno condotto alla diagnosi di PAP idiopatica possiamo affermare che la dispnea più o meno associata alla tosse è il sintomo iniziale più frequentemente riportato (rispettivamente dal 34 e 25% dei pazienti); la febbre, espressione in genere di una complicanza infettiva, era presente prima della diagnosi nel 3% dei pazienti; alcuni pazienti hanno riportato sintomi estremamente variabili e poco tipici (come per esempio disturbi neurologici correlati alla presenza di ascessi cerebrali); 4 pazienti (5%) sono giunti alla diagnosi asintomatici, in seguito ad un riscontro occasionale di anomalie radiografiche del torace.

Visto il possibile maggior rischio infettivo associato alla PAP, si è andati a valutare l'incidenza delle sovrapposizioni infettive al momento della diagnosi all'interno del nostro gruppo di 73 PAP idiopatiche. In 14 pazienti è stato possibile isolare il microrganismo patogeno responsabile dell'infezione, in particolare in 4 pazienti è stato isolato *Staphylococcus Aureus* e in 3 pazienti *Streptococcus Pneumoniae*.

Per quanto riguarda la valutazione dello stato funzionale basale, ai fini del presente lavoro sono stati considerati i volumi dinamici, quali FEV1 ed FVC, la misurazione della capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) e i dati emogasanalitici, quali PaO₂ e PaCO₂. Ove disponibili ed attendibili sono stati utilizzati dati relativi a prove funzionali eseguite in altra sede. Per alcuni pazienti non sono disponibili i dati funzionali iniziali in quanto giunti alla nostra osservazione a più di 6 mesi dalla diagnosi e/o in una fase di attività della malattia tale da necessitare di un immediato lavaggio polmonare massivo. Fra tutti i parametri funzionali valutati la DLCO è risultato essere il parametro più significativamente compromesso.

Per quanto riguarda il trattamento, sono stati esaminati i dati relativi ai provvedimenti terapeutici adottati nei primi 6 mesi dalla diagnosi. In particolare 29 pazienti non hanno ricevuto alcun trattamento specifico, viste le buone condizioni cliniche ed hanno seguito il programma di follow-up, mentre 44 pazienti sono stati sottoposti a lavaggio polmonare massivo entro 6 mesi dalla diagnosi.

Ai fini della nostra analisi statistica sono stati presi in considerazione solo i pazienti per i quali erano disponibili la determinazione della DLCO e il dosaggio dell'LDH, parametri noti in letteratura per essere associati a stadi di malattia più avanzati. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo dei trattati (pazienti sottoposti a uno o più lavaggi polmonari massivi) e gruppo dei non trattati. Il gruppo dei trattati ha presentato livelli sierologici dei biomarcatori superiori rispetto al gruppo di confronto. Nello specifico fra i biomarcatori dosati si è ottenuta una differenza statisticamente significativa ($p=0.001$) nel gruppo dei trattati per l'LDH. Come per i dati sierologici, è stata condotta un'analisi statistica anche dei parametri funzionali. Nello specifico si è ottenuta significatività statistica per quanto riguarda la percentuale dei valori della DLCO ($p=0.004$), del gradiente di diffusione A-aO₂ ($p=0.032$), per i livelli della PaO₂ ($p=0.012$), i valori % della Capacità Vitale ($p=0.007$) e della Capacità Vitale Forzata ($p=0.025$). Tutti questi parametri erano significativamente compromessi nei pazienti sottoposti a lavaggio polmonare massivo (WLL) e la loro significatività statistica potrebbe essere ritenuta un importante indice di predittività. Il WLL ha determinato un miglioramento immediato delle condizioni respiratorie nella maggior parte dei pazienti; a tale miglioramento in alcuni casi sono seguite recidive di malattia tali da richiedere nuovi WLL.

Il paziente della nostra casistica che è andato incontro ad un maggior numero di recidive significative, dopo 3 WLL eseguiti nell'arco di 2 anni, è stato sottoposto a sedute di plasma exchange, sulla base di una segnalazione favorevole riportata in letteratura [12]. Nella nostra esperienza, nonostante la plasmaferesi sia stata fatta seguire da un WLL adiuvante, la procedura è stata clinicamente inefficace, tanto che il paziente è andato incontro nel breve termine ad un ulteriore WLL (il 5° nella sua storia).

Discussione

Le caratteristiche all'esordio della malattia esaminate e descritte in questo lavoro si riferiscono alla più vasta casistica italiana di questa rara patologia respiratoria. Rispetto all'analisi effettuata da Seymour e Presneill [13] relativa a 400 pazienti, provenienti da numerose pubblicazioni differenti presenti in letteratura, i nostri dati non mostrano sostanziali differenze per quanto riguarda l'età media alla diagnosi, l'intervallo temporale fra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi, la proporzione di soggetti fumatori, la predominanza maschile della malattia, i valori di LDH superiori al range di riferimento, i valori medi di PaO₂ alla diagnosi e la sproporzione fra severa riduzione della DLCO e la modesta compromissione dei volumi polmonari statici. Anche il confronto tra i due gruppi nei quali abbiamo suddiviso i nostri pazienti, ovvero quello dei non trattati con WLL e quello dei trattati, considerando solo pazienti in cui erano disponibili la misura della DLCO ed il dosaggio della LDH ha fornito dati in accordo con la letteratura internazionale. Sono infatti risultati statisticamente più compromessi nel gruppo dei trattati la riduzione del valore % della DLCO (p=0.004), i livelli relativi al gradiente di diffusione A-aO₂ (p=0.032) e della PaO₂ (p=0.012), i valori % della Capacità Vitale (p=0.007) e quelli della Capacità Vitale Forzata (p=0.025).

Fra le note caratteristiche della nostra casistica segnaliamo la provenienza geografica rappresentativa di tutta l'Italia. È verosimile che buona parte dei casi di PAP diagnosticati nel nostro Paese afferiscano al nostro Centro, essendo il centro in Italia con la più ampia casistica di pazienti sottoposti a WLL. Probabilmente una quota di pazienti affetti da PAP rimane non diagnosticata, per scarsa confidenza dei clinici con questa rara malattia o per errori diagnostici o per la presenza di remissioni spontanee. L'intervallo temporale tra i primi sintomi e la diagnosi è troppo lungo, indice di diagnosi errate o di misconoscimento della malattia. Negli ultimi anni i casi da noi osservati presentano in generale una latenza temporale minore, indice della diffusione di una maggiore consapevolezza della malattia che, benché rara, presenta caratteristiche patognomiche facilmente riconoscibili, almeno nei casi tipici.

I sintomi alla diagnosi sono aspecifici e comuni a molte affezioni respiratorie e non.

Tra gli esami strumentali utilizzati per la diagnosi, quelli radiologici sono risultati alterati nel 100% dei nostri pazienti; il sospetto di PAP deve pertanto nascere già da un esame attento di una TC del torace. I reperti tomografici tipici della PAP, associati ad un BAL lattescente, ad una elevazione sierica dell'LDH e alla positività degli autoanticorpi anti GM-CSF, nonché ad un quadro clinico compatibile, consentono la definizione diagnostica della proteinosi alveolare, rendendo il ricorso alla biopsia chirurgica sempre meno necessario.

Nella nostra casistica, oltre all'attesa conferma di un livello medio di LDH alla diagnosi superiore al range di riferimento, sono stati analizzati anche i livelli medi di tre comuni marcatori di neoplasia polmonare (CEA, CYFRA 21.1, NSE) al momento della diagnosi, riscontrando in entrambe le situazioni valori medi superiori all'intervallo di riferimento.

La positività del dosaggio degli autoanticorpi anti GM-CSF ha confermato la diagnosi di PAP acquisita in 31 dei nostri pazienti data l'elevata sensibilità e specificità di questo test.

È stata confermata la predisposizione dei pazienti affetti da PAP a sviluppare infezioni, non solo opportunistiche polmonari, ma anche in apparati diversi da quello respiratorio.

Il lavoro di riorganizzazione sistematica dei dati clinici dei pazienti affetti da PAP osservati dal 1989 ad oggi nel nostro Centro ha consentito il recupero di numerose informazioni su pazienti persi al follow-up ed ha fornito un quadro d'insieme della nostra casistica al momento dell'esordio della malattia allineato con i dati presenti in letteratura [13]. Sono state scoperte caratteristiche poco note del nostro campione di pazienti e si è costituito un utile registro informatico che consentirà un agevole recupero di numerosi dati relativi a tutti i pazienti, con significative implicazioni sulla qualità dell'assistenza che potranno ricevere. Caratteristiche della nostra casistica che erano implicitamente note hanno trovato conferma e sono state riorganizzate in dati numerici oggettivi.

Infine vogliamo ricordare che è stato istituito il registro europeo EUPAPnet che raccoglie i dati provenienti da Italia, Germania e Olanda, fortemente voluto da chi si occupa di questa malattia. Si è creato così il presupposto per una migliore comprensione di questa rara ed enigmatica malattia, con lo scopo ultimo di offrire a chi ne è affetto opportunità terapeutiche sempre più efficaci.

Bibliografia

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958;258:1123-1142.
2. Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E et al. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:788-794.
3. Dirksen U, Hattenhorst U, Schneider P et al. Defective expression of granulocytemacrophage colony-stimulating factor/interleukin-3/interleukin-5 receptor common beta chain in children with acute myeloid leukemia associated with respiratory failure. *Blood* 1998;92:1097-1103.
4. Shoji N, Ito Y, Kimura Y et al. Pulmonary alveolar proteinosis as a terminal complication in myelodysplastic syndromes: a report of four cases detected on autopsy. *Leukemia research* 2002; 26(6):591-595.
5. Carnovale R, Zornoza J, Goldman AM et al. Pulmonary alveolar proteinosis: its association with hematologic malignancy and lymphoma. *Radiology* 1977;122(2):303-306.
6. Teja K, Cooper PH, Squires JE et al. Pulmonary alveolar proteinosis in four siblings. *N Engl J Med* 1981;305:1390-1392.
7. Suzuki T, Sakagami T, Young LR et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis. Pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1292-1304.
8. Noguee LM, Garnier G, Dietz HC et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest* 1994;93:1860-1863.
9. deMello DE, Lin Z. Pulmonary alveolar proteinosis: a review. *Pediatr Pathol Mol Med* 2001;20:413-432.
10. Campo I, Mariani F, Rodi G et al. Assessment and management of pulmonary alveolar proteinosis in a reference center. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013;8:40.
11. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:658-662.
12. Kavuru MS, Bonfield TL, Thomassen MJ. Plasmapheresis, GM-CSF, and alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1036.
13. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215-235.