

Autoimmuunne pulmonaalne alveolaarne proteinoos kahe haigusjuhu näitel

Kaarel Kisant¹, Sulev Meriste¹, Kristofer Rajasalu², Kristjan Tropp², Kai Kisand², Alan Altraja^{1,3}

Autoimmuunne (ehk primaarne) pulmonaalne alveolaarne proteinoos on haruldane autoimmuunne kopsuhaigus, mis avaldub surfaktanditekkese lipoproteinoosse materjali kogunemises kopsualveoolidesse, põhjuseks alveolaarmakrofaagide düsfunktsioon. Artiklis on analüüsitud kahte haigusjuhtu ning antud ülevaade haiguse olemusest, diagnostikast ja raviga seonduvast. Esimese haigusjuhu kirjelduses on antud ülevaade Eestis esimest korda tehtud kogu kopsu lavaaži protseduurist.

Eesti Arst 2025; 104(5):267–274

Saabunud toimetusse: 05.11.2024
Avaldamiseks vastu võetud: 10.01.2025
Avaldatud internetis: 23.05.2025

ESIMENE HAIGUSJUHT

51aastasel meesterahval tekkis 2017. aasta novembris aeglaselt süvenev hingamisraskus, mille tõttu pöördus ta jaanuaris 2018 perearsti vastuvõtule. Kaasuvatest haigustest oli teada segatüüpi astma ning nikotiinisõltuvus (suitsetamise staaž 35 pakkaastat, pöördumise ajal jätkas suitsetamist). Rindkere röntgeniülesvõttel ilmestused mõlemal pool ulatuslikud, peaaegu sümmeetrilised varjustusalad, mida tõlgendati kui kahepoolsele kopsupõletikule sobivat leidu. Põletikunäitajad olid normi piires. Alustati antibakteriaalset ravi amoksitsilliiniga, mis toime puudumisel vahetati amoksitsilliini ja klavulaanhappe kombinatsiooni vastu.

Kui ka ravimi vahetuse järel paranemist ei toimunud, suunati patsient elukohajärgse pulmonoloogi vastuvõtule. Diagnoosi täpsustamiseks tehtud kõrglahutuslikul kompuutertomograafilisel (KT) uuringul täheldati mõlemas kopsus kõiki sagaraid haaravat nn munakivisillutise (ingl *crazy paving*) tüüpi muutust (vt joonis 1a). Kuna tegemist oli mittespetsiifilise leiuga, suunati patsient Põhja-Eesti Regionaalhaiglasse, kus tehtud uuringute alusel jäi kahtlus eelkõige autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosi (aPAP) suhtes. Tehti ka bronhoskoopia, mille leiuks oli difuusselt põletikuline bronhilimaskest koos rohke purulentse sekreediga (bronhoalveolaarset lavaaži (BAL) ei õnnestunud toona patsiendi süveneva hüpokseemia tõttu teha).

Märtsis 2018 torakoskoopial tehtud kopsubiopsia (parema ülasinga atüüpiline resektsioon) alusel oli alveolaarne kopsukude säilinud. Alveoolide valendikud olid difuusselt täitunud PAS- (Schiffi reaktsioon perijoodhappega) positiivse valgulise materjaliga, milles esines kohati PAS-positiivseid kämme. Interstitsiaalses koes muutusi ei olnud. Kliiniline diagnoos kinnitati Tartu Ülikooli molekulaarpatoloogia uurimiskeskuses määratud granülootsüütide-makrofaagide kolooniat stimuleeriva faktori (GM-CSF) vastaste antikehade tiitri alusel – 314 kokkuleppelist ühikut (*arbitrary unit*, AU), referentsväärtus < 5 AU – ning tuginedes lutsiferaasil põhineval immuunpretsipitatsiooni meetodil määratud poolele maksimaalsest luminestsentsiväärtusest vastavale seerumi tiitrile (EC50) 622, referentsväärtus < 10.

Patsient hospitaliseeriti aprillis aPAP-i diagnoosiga TÜ Kliinikumi kopsukliiniku pulmonoloogia osakonda kogu kopsu lavaažiks. Protseduuri eel oli patsiendi SpO₂ väärtus rahuolekus ruumiõhu hingamisel vahemikus 70–80%, hingamissagedus püsis seejuures vahemikus 18–22 x/min, mis viitas hüpokseemiaga kohanemisele. Lisahapniku manustamisel (kuni 6 L/min) olulist SpO₂ näidu paranemist ei täheldatud, SpO₂ väärtus sõltus rohkem patsiendi asendist ja mõõtmisajast.

11. aprillil 2018 tehti patsiendile Eestis esimest korda kogu kopsu lavaaž. Protseduur viidi läbi operatsioonitoas üldnarkoosis

¹ Tartu Ülikooli Kliinikumi kopsukliinik,

² Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna bio- ja siirdemeditsiini instituut,

³ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna kliinilise meditsiini instituudi kopsukliinik

Kirjavahetajaautor: Kaarel Kisant
kaarel.kisant@kliinikum.ee

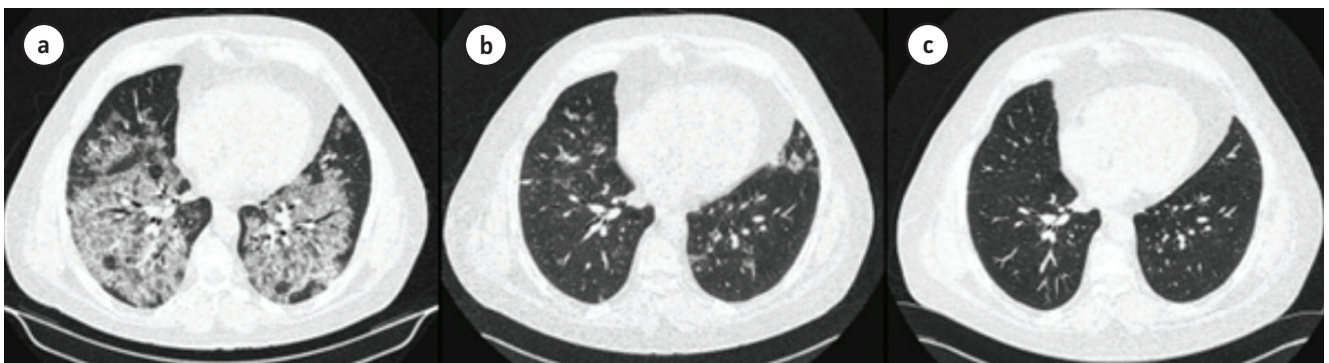
Võtmesõnad: autoimmuunne pulmonaalne alveolaarne proteinoos ehk aPAP, kogu kopsu lavaaž

Michaud' ja teiste 2009. aastal avaldatud juhiste alusel (1). Esimesel päeval tehti vasema kopsu, järgmisel päeval parema kopsu lavaaž. Vahetuid tüsistusi ei esinenud. Protseduuri-devahelisel ajal viibis patsient intensiivra-viosakonnas analgosedatsioonis, rakendati kõhulipõetust. Pneumoonia profülaktikaks kasutati amoksitsilliini klavulaanhappega. Parema kopsu lavaažile järgnenud päeval narkoos lõpetati ning patsient ekstubeeriti, alustati füsioteraapiaga. Omahingamisel püsis esimestel päevadel lisahapniku vajadus kuni 6 L/min. 16.04.2018 viidi patsient üle pulmonoloogia osakonda, kus õnnestus lisahapniku püsimanustamine lõpetada. Püsima jäi siiski lisahapniku manustamise vajadus 2 L/min kergel füüsilisel koormusel. Hapniku osarõhk arteriaalses veres (PaO_2) paranes protseduurist taastumise järel 10 mm Hg võrra, vastavalt 35 ja 45 mm Hg. Suitsetamise tõttu oli kodune hapnikravi siiski vastunäidustatud.

Kuu aega hiljem, mais 2018 toimunud korduval hindamisel oli patsiendi seisund taas halvenenud. Kogu kopsu lavaaži soovitud raviefekti puudumisel otsustati autoantikehade taseme langetamiseks rakendada plasmafereesi. Protseduuri eel ja järel määratud GM-CSFi autoantikehade tiiter vähenes ligi kolm korda – 4119 ja 1279 lutsiferaasiühikut, millele vastas EC_{50} vähenemine 837-lt 319-le, mis aga kliiniliselt üldseisundis ei kajastunud. Seega ei muutnud ka püüd autoantikehi verest eemaldada kopsuhaiguse kulgu ega pakkunud patsiendile sümptomite leevendust. Patsient jäeti jälgimisele, korduv hindamine planeeriti 2018. aasta augustisse. Selleks ajaks oli

üldseisund oluliselt halvenenud. Tehti taas mõlema kopsu lavaaž, millega sel korral head toimet oksügenisatsiooni paranemisenäenam ei saavutatud. Kuna senised ravimeetodid soovitud tulemust polnud andnud, otsustati lähtuvalt haiguse patogeneetilisest mehhanismist rakendada ravi rituksimabiga. Patsient vastas jätkuvalt koduse hapnikravi kriteeriumitele ning oli suutnud loobuda suitsetamisest, mistõttu alustati ka koduse hapnikraviga (pealevool vahelduvalt 5–10 L/min).

Augustist 2018 kuni juunini 2019 manustati rituksimabi ühegrammist annustena kahekuuse vahega, premedikatsiooniks määrati metüülprednisoloon 62,5 mg veenisisesi. Aprilliks 2019 oli selge positiivne dünaamika tuvastatav nii funktsionaal-diagnostiliselt, radioloogiliselt (vastaval perioodil jälgiti röntgeniülesvõtete abil) kui ka sümptomaatikas – õhupuudus, rögaeritus ja koormusel tekkiv hingeldus olid oluliselt leevenenud. Kopsude difusioonivõime (DLco) oli oluliselt paranenud (vastavalt 40% ja 58% eeldatavast eakohasest normist), spirograafial olid forsseeritud vitaalkapatsiteet (FVC) ja forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht (FEV_1) suurenenud, vastavalt 2,49 L (47% eeldatavast) ja 3,07 L (59% eeldatavast) ning FEV_1 2,24 L (53% eeldatavast) ja 2,42 L (58% eeldatavast). Juunis 2019 õnnestus PaO_2 näitude paranemisel (aasta lõikes vastavalt 45 ja 84 mm Hg) lõpetada kodune hapnikravi. Radioloogilise leiu dünaamika hindamiseks tehti juunis 2019 KT-uuring, kus ilmestus diagnoosimise hetkega võrreldes oluline positiivne dünaamika (vt joonis 1a ja 1b).



Joonis 1. Vasakul kompuutertomograafilisel kõrglahutuslikul natiivuuringul bilateraalne „crazy-paving“-muster autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosi (aPAP) diagnoosimisel. Keskel leid 10 kuud pärast rituksimabiga ravi alustamist. Kõige parempoolsemal ülesvõttel on rituksimabiga ravi alustamisest möödunud 4 aastat ja 2 kuud, mil kopsuleid on peaaegu normaliseerunud.

Hea raviefekti saavutamise järel jätkus ravi 1000 mg rituksimabiga 6kuuse intervalliga. Ravi foonil on seni esinenud vaid üks haiguse ägenemise episood – mais 2020 (20 kuud pärast rituksimabravi alustamist), mil tekkis valkja röga eritus ja koormusel esineva düspnoe süvenemine. Vastava episoodi tõttu manustati järgnevat rituksimabi annus ühekuise vahega ning sellega saavutati positiivne ravivastus. COVID-19-pandeemiaga seondult (juunist 2020 kuni oktoobrini 2022) oli manustamiskordade vaheline periood kohati 10 kuud, kuid sümptomaatika ägenemist ei tekkinud ka intervalli pikendamise aegu. Alates oktoobrist 2022 on ravimi manustamine toimunud taas regulaarselt 6kuulise vahega. Oktoobrist 2022 pärineb ka joonisel 1 kujutatud parempoolne KT-ülesvõte (vt joonis 1c).

TEINE HAIGUSJUHT

Mais 2021 pöördus 42aastane mees perearsti poole 4 kuud kestnud ajas süveneva koormusel tekkiva õhupuudustunde ja sitke helekollase röga erituse tõttu. Suitsetamise staaž oli tal 25 pakkaastat, suitsetamisest loobuda polnud patsient seni suutnud. Rindkere röntgeniülesvõttel ilmestusid mõlemas kopsus infiltraadid, põletikunäitajad olid normi piires. Patsient suunati täpsustavateks uuringuteks TÜ Kliinikumi pulmonoloogi ambulatoorsele vastuvõtule, kus kopsufunktsiooni uuringul leiti restriksioon ning kopsude difusioonivõime langus (DLco 42% eeldatavast). Rahuolekus ruumiõhul arteriaalsest verest võetud analüüsis ilmestus hüpokseemia (PaO₂ 56 mm Hg). Interstitsiaalse kopsuhaiguse kahtluse tõttu hospitaliseeriti patsient täpsustavateks uuringuteks kliinikumi kopsukliinikusse.

Kompuutertomograafial ilmestus mõlema poole alasagarates difuusselt nn munakivisillutise tüüpi muster (vt joonis 2).

Diagnostiline BAL tehti kesksagara mediaalsesse segmenti. BALi materjal, mis oli välimuselt normipärasest veidi vähem läbipaistev ja valkjam, saadeti kliinikumi patoloogiateenistuse laborisse ja TÜ molekulaarpatoloogia uurimisrühma laborisse GM-CSFi tiitri määramiseks. Tuvastati kõrge GM-CSFi autoantikehade tiiter nii seerumis kui ka BALi vedelikus (vastavalt 356,7 ja 99,4 AU), mille alusel kinnitati aPAP-i diagnoos.

Juunis 2021 manustati esimene doos rituksimabi, ravimi valik johtus varasemast positiivsest kogemusest esimese patsiendiga ja hingamispuudulikkuse kergemast raskusastmest (rahuolekus SpO₂ 88–93%). Kõrvaltoimeid ei täheldatud, järgmine ravisessioon planeeriti 6 kuu pärast. 2021. aasta detsembris plaanilisel hospitaliseerimisel tehtud kopsufunktsiooni uuringutel ilmnes sama aasta maikuu andmetega võrreldes oluline positiivne dünaamika: DLco vastavalt 42% ja 62% eeldatavast, FVC vastavalt 4,08 L (73% eeldatavast) ja 4,69 L (84% eeldatavast). Rutiinse kontrolli käigus leiti hospitaliseerimisel võetud ninaneelukaape materjalist SARS-CoV-2-ga nakatumine (infektsiooni tunnusteta, patsient oli varem kahe doosi mRNA-tüüpi vaktsiiniga vaktsineeritud). Võimaliku algava infektsiooni kartuses otsustati rituksimabi manustamine edasi lükata. Patsient suunati koju isolatsiooni ja soovitati võtta raviarstiga isolatsiooni lõppedes ühendust.

Kuna esimese ravikuuri järel oli patsiendi hinnangul tervis oluliselt parem, lükkas ta järgmist ravikuuri erinevate põhjendustega pidevalt edasi. 2022. aasta aprilli alguses hospitaliseeriti patsient erakorraliselt



Joonis 2. 42aastane meespatsient autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosiga (aPAP), põhikaebuseks progresseeruv koormusdüspnoe. Põhileid on nn munakivisillutise tüüpi muster. Ülasagarates (a) ja kesksagaras (b) on leid tagasihoidlikum, kopsude alumistes osades on leid intensiivsem (c).

kliinikumi intensiivravi osakonda *Klebsiella pneumoniae* tekkese kopsupõletiku foonil kujunenud septilise šoki ja hulgielundipuudulikkusega. Hingamispuudulikkuse süvenemisel rakendati muu hulgas ekstrakorporaalse membraanoksügenisatsiooni tuge. Vaatamata rakendatud ravile suri patsient teisel ravipäeval infektsiooni fulminantse kulu tõttu. Patoanatomilisel lahangul kliiniline ja patoanatomiline diagnoos kattusid (bilateraalne bronhopneumoonia, pulmonaalne alveolaarne proteinoos ja septiline šokk hulgielundipuudulikkusega).

ARUTELU

Pulmonaalne alveolaarne proteinoos (PAP) on haruldane haigus, mis on tingitud surfaktandi homöostaasi häirumisest, põhjustades mainitud aine langenum katabolismi ning akumulatsiooni. Tagajärjeks on lipoproteinoosse materjali kogunemine alveoolidesse ning alveolaarmakrofaagidesse (2). Protsessi tõttu halveneb alveolaartasandil toimuv gaasivahetus. Haigust kirjeldasid esimest korda 1958. aastal Samuel H. Rosen jt kui lipiidirikka proteinoosse aine kuhjumist alveoolidesse (3).

PAP jaguneb primaarseks (autoimmuunne), sekundaarseks ja pärilikuks vormiks (2, 4). Autoimmuunne vorm (aPAP) moodustab ligikaudu 90% kõigist PAPI juhtudest (5). Epidemioloogilised uuringud on hinnanud aPAP-i esinemissageduseks rahvastikus 6–7 juhtu miljoni inimese kohta (5, 6). Soolist eelsoodumust ei ole täheldatud, esinemissagedus suureneb vanusega.

Surfaktanti toodetakse kopsudes II tüüpi alveolaarepiteeli rakkude (pneumotsüütide) poolt ning see koosneb peamiselt fosfolipiididest (90%) ja valkudest (10%) (2, 3). Toodetud molekulid sekreteeritakse alveolaarruumi, kus alveoolide seinu vooderdades väheneb pindpinevus ning välditakse alveoolide kokkuvajumist väljahingamise lõpus ja suurendatakse kopsude venitatavust. Surfaktandi lagundamine ja ümbertöötlus toimub II tüüpi alveolaarepiteeli rakkude ning alveolaarmakrofaagide osalusel (2, 3).

Oluliseks sammuks haiguse patogeneesi mõistmisel osutus 1994. aastal avaldatud uuring, milles tuvastati GM-CSFi suhtes *knock-out*-hiirtel PAPile iseloomulik surfaktandi kuhjumine alveoolidesse (7). 5 aastat hiljem avaldatud uuring kinnitas GM-CSFi vastaste antikehade olemasolu idiopaatilise PAPiga patsientidel (8). Lähtuvalt muutus

ka haiguse nimetus autoimmuunseks (primaarseks) PAPIks (8). 2009. aastal näidati GM-CSFi signaalraja häirumist haiguse põhjusena. Inimestelt kogutud GM-CSFi-vastaseid antikehi süstiti makakidele, kellel tekkis antikehade manustamise järel PAPile sarnase kliinilise pildiga kopsu haarav haigus (2, 3). Inimeste ja närilistega tehtud uuringud viitavad asjaolule, et GM-CSF-*PU.1-PPAR γ -ABCG1* telje (*PU.1* – transkriptsioonifaktor *PU.1*; *PPAR γ* – peroksüsoomi proliferaatori poolt aktiveeritud retseptor γ ; *ABCG1* – ATPga seonduva kassett-transportija alaperekonna G liige 1) häirumine alveolaarmakrofaagides (oluline roll vastava rakutüübi küpsemisel ja funktsioneerimisel) põhjustab surfaktandi homöostaasi häire, mille tulemusel kujuneb PAP. Vastava telje aktiveerimisel on oluline roll GM-CSFi (9). GM-CSFi puudulikkusest ning sellest johtuvast alveolaarmakrofaagide düsfunktsioonist tulenevalt akumuleerub alveoolides lipiidirikas surfaktant, mis lisaks hingamispuudulikkusele võib otseselt mõjutada ka immuunrakkude lokaalset toimet kopsudes (10). GM-CSFi defitsiidi tingimustes alveolaarmakrofaagides ekspresseeruv *PU.1* transkriptsiooni faktor suurendab mannoosretseptori ning Tollilaadse retseptori 2/4 ekspressiooni, mis omakorda soodustab proinflammatoorsete signaaliradade aktivatsiooni, muu hulgas toodetakse tavapärasest rohkem tsütokiine IL-6 ja TNF- α . Mainitud protsessid omavad rolli kopsudes immunoloogilise tasakaalu häirumisel (11).

Hematopoeetiliste tüvirakkude jagunemist ja diferentseerumist stimuleeriva tsütokiinina osaleb GM-CSF alveolaarmakrofaagide küpsemises. Samuti tõhustab GM-CSF makrofaagide antigeeni presenteerimise võimet ja antikehade vahendatud fagotsütoosi komplemendisüsteemi abil. Vähenenud GM-CSFi aktiivsuse puhul on täheldatud ka neutrofiilide funktsiooni (sh fagotsütoosi) osalist häirumist. Eelnevast lähtuvalt võivad aPAP-i haigetel immuunfunktsiooni häirumise tõttu infektsioonid kulgeda oluliselt raskemalt ja tüsikumalt (10), nagu on kirjeldatud ka teise haigusjuhu puhul. Kuigi valdavalt seostatakse GM-CSFi-vastaste antikehade esinemist ebatüüpiliste infektsioonidega (nt krüptokokkoos ja nokardioos) (12), määras käsitletud juhul negatiivse lõpptulemi *Klebsiella pneumoniae* tekkene kopsupõletik, mis tüsistus

septilise šoki ja hulgielundipuudulikkusega patsiendi halvast ravisoostumusest tingituna puudulikult ravitud aPAP-i progresseerumise foonil. Teoreetiliselt oleks ravi rituksimabiga taganud anti-GM-CSFi tiiri languse ja GM-CSFi funktsiooni taastumise, millel oluks positiivne efekt nii lokaalsele immuunsusele kopsudes kui ka kopsufunktsioonile ja sellest lähtuvalt poleks ehk sedavõrd raske kuluga pneumooniat tekkinud. Tuleb siiski arvestada ka mainitud ravimi immuunsupressiivse toimega, mille tulemusel võib samuti suurenedas raske kuluga infektsioonide esinemissagedus. Riskid oleks meie hinnangul põhihaiguse adekvaatse raviga tõenäoliselt madalamad olnud.

Autoimmuunne PAP avaldub enamasti kolmandal kuni viiendal elukümnendil ning seda ilmestavad ka kirjeldatud haigusjuhud. Eristatavad on kaks ealise haigestumise kõrgpunkti – vanuses 45–54 aastat ning vanuses 75 aastat või enam (13). Üks võimalik põhjus võib olla immuuntolerantsi häirumine. Võime kehaomaste valkude vastu antikehi sünteesida on olemas kõigil inimestel, probleemseks võib see muutuda viiendast elukümnendist alates, kui vastavate kloonide supressioon nõrgeneb. Haigus on valdavalt hiiliva algusega, kuni kolmandik aPAP-iga patsientidest on diagnoosimise ajal asümptomaatilised. Peamisteks vaevuseks on koormusdüsnoe, millele haiguse kulgedes lisanduvad muud mittespetsiifilised kaebused, mis on seotud hingamisteedega (köha, valkja vahutava röga eritus), ning süsteemsed sümptomid (jõuetus, kaalulangus) (5). Palavik ilmneb eelkõige sekundaarse infektsiooni lisandumisel (9).

aPAP-i diagnoosimisel on oluline autoantikehade tuvastamine. ELISA-meetodil määratuna, kasutades GM-CSFi-vastaste autoantikehade piirväärtuseks seerumis 5,0 µg/ml, on vastava testi tundlikkus ja spetsiifilisus aPAP-i suhtes 100% (14). Tartu Ülikooli molekulaarpatoloogia töörühmas kasutatakse kirjeldatud autoantikehade tiitri vereseerumist määramiseks lutsiferaas-immuunpretsipitatsioonisüsteemi (LIPS) meetodit. Mainitud meetodil leitakse seerumite lahjenduskõverate alusel antikehade tiiter EC50, mis väljendab poolele maksimaalsest LU (lutsiferaasiühiku) väärtusest vastavat seerumi lahjendustegurit (15, 16). Autoantikehade puhul on oluline ka nende bioloogiline aktiivsus ehk võime neutraliseerida GM-CSFi toimet. Selleks on TÜ

molekulaarpatoloogia töörühmal kasutusel firmast InvivoGen soetatud rakuliin *GM-CSF Reporter HEK 293 Cells*, mille abil õnnestus tõestada mõlema patsiendi autoantikehade neutraliseerimispotentsiaal.

Alveolaarruumi täitumise tõttu lipiidirikka vedelikuga on funktsionaaldiagnostiliselt iseloomulikud restriktioonile ehk kopsumahu langusele viitavad muutused ja/või difusioonivõime langus *transfer*-testil (2), nagu ilmnes ka kirjeldatud patsientidel. Röntgeniülesvõttel ilmestuvad mõlemat kopsu haaravad laatuva infiltraadid, mis haiguse progresseerudes haaravad kopsud täies ulatuses. Haigusele iseloomulik, ent mitte ainuomane leid on kõrglahutusega KT-uuringul visualiseeruv nn munakivisilutise muster – interlobulaarse septide tihenemine ja laiguti esinev mattklaasvarjustus (vt joonised 1a ja 2). Pleuraefusioon, keskseinandi lümfisõlmede suurenemine ja õhulõksustumisele viitav leid ei ole PAPile iseloomulikud (5). Bronhoskoopial kogutav BAL vedelik on läbipaistmatu, piimjas, esineb rohkelt sadet. Materjali mikroskoopilisel hindamisel, PASi ja May-Grünwaldi-Giemsa värvingul, võib täheldada basofiilseid atsellulaarseid gloobuleid. Vahtmakrofaagid ilmestuvad värvingul õlipunase O-ga. Lisaks leidub materjalis rohkelt lagunenu rakke (9).

Kirurgilist biopsiat peeti varem PAPi diagnoosimise kuldstandardiks, tänapäeval ei ole see siiski diagnoosi püstitamiseks vajalik (17). Sellest lähtuvalt kinnitati diagnoos ka meie teise patsiendi puhul ilma biopsiata. Keerukamatel juhtudel ning väiksemate kogemustega keskustes (esimene patsient) võib kopsubiopsia osutada siiski vajalikuks. Kindlaim viis on vastava kahtlusega patsiendid suunata suurematesse kompetentsikeskustesse, kus diagnostika- ja ravisammude kaalumisteks rakendatakse multidistsiplinaarseid arutelusid pulmonoloogide, radioloogide ja vajaduse korral ka patoloogide osavõtul. Biopstaadis on iseloomulikuks tunnuseks kopsu struktuuride säilimine (v.a. hilistüsistusenatekkiva kopsufibroosi esinemisel). Alveoolid ja terminaalised bronhioolid on täidetud PAS-positiivse atsellulaarse eosinofiilse materjaliga (17). Oluline on kliinilis-konsultatiivsetele eriuuringutele suunamisel piisava kliinilise informatsiooniga saatekiri – näiteks patoloogiliselt võib PAPi leid meenutada ka kopsuturset.

Väheste vaevuste, oluliste haigusest tingitud füüsiliste piirangute puudumisel ja radioloogiliselt piiratud ulatusega haiguse korral võib rakendada jälgimistaktikat, hinnates regulaarselt sümptomaatikat, kopsude funktsionaalset staatust ning radioloogilist leidu (2). Standardraviks on seni peetud kogu kopsu lavaaži – üldnarkoosis kahevalendikulise intubatsioonitoru abil teostatavat protseduuri –, kus ühe kopsu ventileerimise ajal loputatakse küliliasendis patsiendil teist, ülespoole jäävat kopsu kuni 50 liitri füsioloogilise lahusega (3, 9). Keskmiselt jääb kasutatava vedeliku kogus ühe kopsu kohta $15,4 \pm 6,8$ liitri juurde (18). Eesti esimesel protseduuril (esimesel patsiendil) kulus vasema kopsu lavaažiks 14 ning parema kopsu puhul 15 liitrit.

Esmalt loputatakse kopsu, mis on haigusest enam haaratud. Läbivoolusoojendiga kehatemperatuurini soojendatud steriilne füsioloogiline lahus viiakse kopsu 1-liitriste portsjonite kaupa; vastava etapi ajal on patsient tagurpidi Trendelenburgi asendis (1). Kasutasime oma keskuses protsessi kiirendamiseks perfluusorit, sellest lähtuvalt kestis lahuse kopsu viimine ühes etapis keskmiselt 10 minutit. Iga liitri kopsu viimise järel suletakse ventiilid ning rakendatakse rindkerel mehaanilist perkussiooni (kätega või spetsiaalsete vibraatorite või vestidega, kestusega 4–5 minutit), mille järel avatakse ventiil ning lastakse kopsul Trendelenburgi asendis tühjaks joosta (1). Ühe terviktsükli kestuseks oli meie puhul keskmiselt 20 minutit. Kasutatava lavaaživedeliku kogumahu (ja seega lavaažitsüklite koguarvu) otsustamiseks hinnatakse iga loputuse järel ämbritesse kogutava dreenitud vedeliku värvust ja läbipaistvust. Tsükleid korratatakse, kuni väljahutud vedelik muutub selgeks (18). Meie näidete varal muutus algselt beežikas läbipaistmatu vedelik silmanähtavalt selgemaks ja omandas kergelt hallika tooni. Protseduur kestis mõlemal päeval ligikaudu 5 tundi. Vedeliku kadu oli lavaažide käigus kokku 1 liiter. Kahe kopsu lavaaži vaheline periood varieerub mõnest päevast mõne nädalani (2), sõltudes patsiendi üldseisundist ja protseduuri teostatava keskuse praktikast.

Kuigi kogu kopsu lavaaži on PAP-i ravis kasutatud 1960. aastatest, pole seda seni standarditud. Eelkõige on küsitavusi lavaažil kasutatava vedeliku koguse, mehaanilise perkussiooni rakendamise ja tervikprotse-

duuri kordamise sageduse osas. Protseduuri peetakse suhteliselt ohutuks, täheldatud on siiski järgmisi tüsistusi: pneumotooraks, hüdrotoraks, pneumoonia ja äge respiratoorse distressi sündroom (9). Vastava ravi järel on täheldatud eelkõige olulist paranemist PaO_2 ja kopsu funktsionaalsete parameetrite (FEV_1 , FVC ja DLco) osas. Kuni 56%-l juhtudest haigus progresseerub ning vajalikuks osutub protseduuri kordamine (2).

aPAP-i medikamentoosseks raviks on kasutatud rituksimabi, millel kui B-lümfootsüütidel presenteeruva antigeeni CD20 vastasel monokloonsel antikehal on teoreetiliselt aPAP-i progressiooni pidurdav toime – väheneb B-lümfootsüütide arv ning ka GM-CSFi vastaste antikehade hulk organismis (17). Viimasel kümnendil tehtud uuringute tulemused vastava ravi efektiivsuse kohta on siiski vastukäivad (17, 19, 20). Väikesemahulises retrospektiivses uuringus ei leitud rituksimabil piisavat toimet, et kasutada seda refraktaarse aPAP-i ravi teise valiku preparaadina (kogu kopsu lavaaži järel) (19). Samas on varasemas uuringus näidatud rituksimabiga head raviefekti, kusjuures vastavasse uuringusse olid kaasatud tunduvalt raskema oksügenisatsioonihäirega patsiendid (keskmine PaO_2 54 vs 68 mm Hg) (20). Ka meie patsientide puhul oli diagnoosimise ajal tuvastatav väljendunud hüpokseemia (esimesel PaO_2 35 mm Hg, teisel PaO_2 56 mm Hg), ning kuigi neil juhtudel oli ravi regulaarsel rakendamisel segavaks teguriks COVID-19-pandeemiaga seonduv, saavutati mõlemal siiski oluline kliiniline ja radioloogiline paranemine, esimesel patsiendil võiks efekti nimetada koguni haiguse remissiooniks ravi foonil. Sellest lähtuvalt võiks eeldada rituksimabi head raviefekti väljendunuma hüpokseemiaga aPAP-i patsientide puhul. Sarnasele järeldusele on jõutud ka 2024. aastal avaldatud European Respiratory Society (ERS) ravijuhendis, kus mainitud ravimit on soovitatud kasutada teise valiku preparaadina (21).

Uuringutes on lootustandvaid tulemusi saavutatud lokaalse asendusraviga, nebuliseeritava rekombinantse GM-CSFi manustamisel (inhaleeritava vormi kasutamine on parenteraalse manustamise ees eelistatum) (22). Oluline positiivne efekt saavutati sargramostiimiga nii sümptomaatika leevendamisel kui ka füüsilise võimekuse parandamisel (6 minuti kõnnitesti). Klii-

niliselt olulisi kõrvaltoimeid ei täheldatud ning 2/3 patsientidest ei vajanud järgneva 30 kuu vältel täiendavat ravi (2). Molgramostiimi inhalatsioonide rakendamisel täheldati gaasivahetuse paranemist ning sümptomaatika leevenemist, kogu kopsu lavaaži teostamise vajaduse sagedus siiski ei muutunud (23). Kuigi haiguse madala esinemissageduse tõttu on hea kvaliteediga uuringuid vähe ning kõik nendest ei ole näidanud ka kliiniliselt olulist raviefekti (24, 25), on 2024. aastal avaldatud ERSi ravijuhendis antud nebuliseeritava rekombinantse GM-CSFi kasutamiseks tugev soovitus (21). Eelmainitu alusel on aga tõenduse kvaliteet väga nõrk. Rõhutatud on asjaolu, et kuna raskeid kõrvaltoimeid esineb harva, on kasu ja kahju suhe esimese poole tugevalt kaldu (21).

Plasmafereesi eesmärk on eemaldada ringlusest GM-CSFi-vastaseid antikehi, mille foonil taastuva GM-CSFi taseme mõjul võiks paraneda alveolaarmakrofaagide kataboolne funktsioon. Kirjanduses avaldatu alusel on efekt haiguse ravis siiski tagasihoidlik (2, 17), seda illustreerib ka meie esimese patsiendi näide.

Viimase võimalusena on maailmapraktikas rakendatud kahe kopsu siirdamist. Eksisteerib siiski oht, et haigus avaldub pärast operatsiooni taas (2, 9, 26–28). Transplantatsiooni eel on oluline välistada haiguse geneetilised vormid (2).

aPAP-i kliinilises kulus eristatakse kolme vormi: süvenev, stabiilne (püsiva sümptomaatikaga) ja spontaanselt lahenev (3, 9). 5 aasta elulemus on erinevate uuringute alusel 75–100% (2). Surma põhjuseks on peamiselt haigusest tingitud hingamispuudulikkuse süvenemine või infektsioon (2, 9). Haigus ise toob kaasa oluliselt suurenenud vastuvõtlikkuse kopsuinfektsioonide suhtes; riski suurendab lisatav immuunmoduleeriv ravi. Haiguse pika kulu korral võib harvadel juhtudel täheldada kopsukoe fibroseerumist (5). Viimase raviks on erijuhtudel, progresseeruva kopsufibroosi korral, võimalik kasutada antifibrootilisi agenseid (nintedanibi), kuigi aPAP-iga patsiente ei ole vastavas küsimuses tõendust pakkuvatesse uuringutesse seni kaasatud (29).

KOKKUVÕTE

Autoimmuunne (primaarne) pulmonaalne alveolaarne proteinoos (aPAP) on haruldane autoimmuunne kopsuhaigus, mida iseloo-

mustab surfaktandist pärineva lipoproteiinse materjali kogunemine kopsu alveoolidesse. Haiguse põhjuseks on granülotsüütide-makrofaagide kolooniat stimuleeriva faktori (GM-CSFi) defitsiidi tagajärjel tekkinud alveolaarmakrofaagide düsfunktsioon, mis tuleneb GM-CSFi-vastaste autoantikehade neutraliseerivast toimest. Käesolevas artiklis analüüsitakse kahte haigusjuhtu ja antakse ülevaade haiguse olemusest, patofüsioloogiast, diagnostikast ning ravimeetoditest, sealhulgas Eestis esmakordselt tehtud kogu kopsu lavaažist. Esimene patsient oli diagnoosimise ajal 51aastane ning tema ravi aPAP-i esimese valiku raviga (kogu kopsu lavaaž, mida tehti Eestis esimest korda) ei andnud piisavat ega püsivat efekti. Samuti ei aidanud plasmavahetus ja hea ravivastus saavutati alles pärast ravi alustamist rituksimabiga, millega on haigus seniajani püsinud remissioonis. Teisel juhul diagnoositi aPAP 42aastasel mehel, kes sai samuti ravi rituksimabiga, saavutades kopsuhaigusele esialgse positiivse efekti, kuid ravi katkestamise järel tekkis raske *Klebsiella pneumoniae* tekkene kopsupõletik, mis tüsistus sepsise ja hulgielundipuudulikkusega. Vaatamata intensiivravile (sealhulgas kehavälisele membraanoksügenisatsioonile) patsient suri.

AUTORITE VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis: Two Case Studies

Kaarel Kisant¹, Sulev Meriste¹, Kristofer Rajasalu², Kristjan Tropp², Kai Kisand², Alan Altraja^{1,3}

Autoimmune (primary) pulmonary alveolar proteinosis (aPAP) is a rare autoimmune lung disease characterized by accumulation of surfactant-derived lipoproteinaceous material in the alveoli, caused by dysfunction of alveolar macrophages due to the deficiency of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) after neutralization by anti-GM-CSF autoantibodies. In this article, we will analyse two cases of the disease and provide an overview of the nature of the disease, its pathophysi-

¹ Lung Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

² Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,

³ Department of Pulmonary Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Kaarel Kisant
kaarel.kisant@kliinikum.ee

Keywords: autoimmune pulmonary alveolar proteinosis, aPAP, whole lung lavage

ology, diagnostics, and related treatments, including Estonia's first whole lung lavage. The first patient was a 51-year-old man at the time of diagnosis, whose first-line treatment for aPAP (whole lung lavage) was ineffective. Plasma exchange was also of no benefit. Only the initiation of rituximab treatment was effective, after which the disease has remained in remission. In the second case, aPAP was diagnosed in a 42-year-old man, who also received treatment with rituximab, achieving an initial positive effect. However, the patient discontinued therapy and subsequently developed severe *Klebsiella pneumoniae*-induced pneumonia, complicated by sepsis and multiple organ failure. Despite intensive care (including the application of extracorporeal membrane oxygenation), the patient died.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009;136:1678–81.
2. Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, Culver DA. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med* 2018;6:554–65.
3. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary Alveolar proteinosis syndrome. *Clin Chest Med* 2016;37:431–40.
4. Palange P, Vaccaro F. Pulmonary alveolar proteinosis. *ERS Handbook: Adult Respiratory Medicine*; 3rd ed. 2019;90:589–91.
5. Salvaterra E, Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy. *Breathe* 2020;16:200018.
6. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:752–62.
7. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, et al. 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.
8. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999;190:875–80.
9. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:16.
10. Ataya A, Knight V, Carey BC, Lee E, Tarling EJ, Wang T. The role of GM-CSF autoantibodies in infection and autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a concise review. *Front Immunol* 2021;12:752856.
11. Huang X, Cao M, Xiao Y. Alveolar macrophages in pulmonary alveolar proteinosis: origin, function, and therapeutic strategies. *Front Immunol* 2023;14:1195988.
12. Salvator H, Cheng A, Rosen LB, et al. Neutralizing GM-CSF autoantibodies in pulmonary alveolar proteinosis, cryptococcal meningitis and severe nocardiosis. *Respir Res* 2022;23:280.
13. McCarthy C, Avetisyan R, Carey BC, Chalk C, Trapnell BC. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:129.
14. Uchida K, Nakata K, Carey B, et al. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *J Immunol Methods* 2014;402:57–70.
15. Bradford HF, Haljasmagi L, Menon M, et al. Inactive disease in patients with lupus is linked to autoantibodies to type I interferons that normalize blood IFNalpha and B cell subsets. *Cell Rep Med* 2023;4:100894.
16. Tulver A, Kisand K, Meriste S, Altraja A. Autoimmuunse pulmonaarse alveolaarse proteinoosi kliiniliste ja immunoloogiliste parameetrite uuring. *Eesti Arst* 2020;99(Lisa 2):30.
17. Jouneau S, Menard C, Lederlin M. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology* 2020;25:816–26.
18. Awab A, Khan MS, Youness HA. Whole lung lavage-technical details, challenges and management of complications. *J Thorac Dis* 2017;9:1697–706.
19. Soye B, Borie R, Menard C, et al. Rituximab for autoimmune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respir Res* 2018;19:74.
20. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2011;38:1361–7.
21. McCarthy C, Bonella F, O'Callaghan M, et al. European Respiratory Society guidelines for the Diagnosis and Management of Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Eur Respir J* 2024;64:2400725.
22. Sheng G, Chen P, Wei Y, Chu J, Cao X, Zhang HL. Better approach for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis treatment: inhaled or subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a meta-analysis. *Respir Res* 2018;19:163.
23. Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. Inhaled mogroestim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2020;383:1635–44.
24. Tian X, Yang Y, Chen L, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for mild-to-moderate autoimmune pulmonary alveolar proteinosis – a six month phase II randomized study with 24 months of follow-up. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:174.
25. Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2019;381:923–32.
26. Takaki M, Tanaka T, Komohara Y, et al. Recurrence of pulmonary alveolar proteinosis after bilateral lung transplantation in a patient with a nonsense mutation in CSF2RB. *Respir Med Case Rep* 2016;19:89–93.
27. Santamaria F, Brancaccio G, Parenti G, et al. Recurrent fatal pulmonary alveolar proteinosis after heart-lung transplantation in a child with lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 2004;145:268–72.
28. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest* 1997;111:1457–8.
29. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718–27.