

Alveolarproteinose

H. Teschler
T. E. Wessendorf

Pulmonary Alveolar Proteinosis

Definition

Die Alveolarproteinose ist ein seltenes alveoläres Füllungssyndrom, das 1958 von Rosen und Mitarbeitern beschrieben wurde [52]. Bei der Alveolarproteinose akkumulieren große Mengen von Phospholipiden und Lipoproteinen in den Azini und angrenzenden peripheren Lufträumen (Abb. 1).

Das angereicherte Material enthält Bestandteile des pulmonalen Surfactant in pathologischer Zusammensetzung [22]. Von der primären (idiopathischen) wird die sekundäre Alveolarproteinose bei bösartigen Erkrankungen, Infektionen, nach Behandlung mit Zytostatika und nach Inhalation von Chemikalien, Metall- oder Quarzstäuben unterschieden [7,11,36,39,53]. Die kongenitale Form der Alveolarproteinose ist die häufigste Lungenparenchymerkrankung des Neugeborenen, wird autosomal rezessiv vererbt und ist auf das Fehlen des Surfactant-Protein B (SP-B) oder eine verminderte Expression des β c-Rezeptors für GM-CSF zurückzuführen [15,35,50,54,61].

Epidemiologie

Die Inzidenz der Alveolarproteinose wird mit 0,5–1,5 pro 100000 beziffert [21,45,52]. Der Altersgipfel bei Erstdiagnose einer idiopathischen Alveolarproteinose liegt im 30. bis 50. Lebensjahr, doch können auch Kinder und Greise betroffen sein [17,52] (Tab. 1). Die ältere Literatur gibt das Verhältnis von Männern zu Frauen mit 3 : 1 an [45,52]. Der höhere Anteil von Frauen in neueren Serien ist möglicherweise auf den zunehmenden Tabakkonsum des weiblichen Geschlechts zurückzuführen: Wie

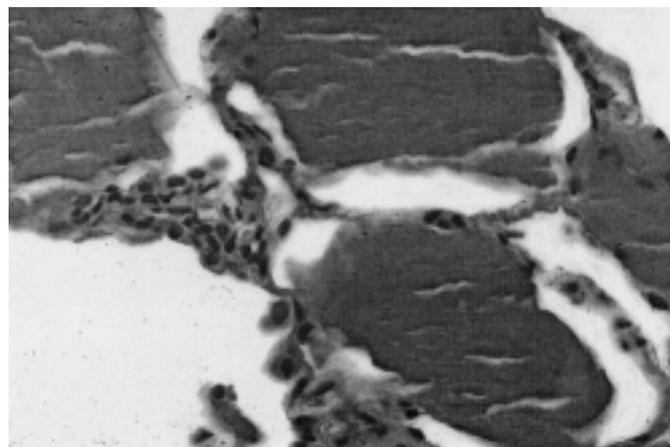


Abb. 1 Histologisches Bild der Alveolarproteinose (PAS-Färbung).

bei der Histiozytosis X gilt auch für die Alveolarproteinose, dass der Anteil von Zigarettenrauchern erhöht ist [52].

Klinik

Von den Erkrankten berichten 52–79% über allmählich zunehmende Atemnot bei körperlicher Belastung und bis zu 79% über trockenen Husten [21,52]. Einige Patienten klagen erst im Rahmen eines Atemwegsinfektes über Beschwerden, andere dagegen berichten über plötzlichen Beginn mit rasch progredienter Symptomatik. Thoraxschmerzen, Hämoptysen und Fieber sind selten und weisen auf eine komplizierende pulmonale Infektion

Serienherausgeber: D. Kirsten, U. Costabel

Institutsangaben

Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Ruhrlandklinik, Essen

Widmung

Herrn Prof. Dr. Karl-Heinz Rühle zum 60. Geburtstag gewidmet

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. H. Teschler · Ruhrlandklinik, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie · Tüschener Weg 40 · 45239 Essen · E-mail: Helmutt@t-online.de

Bibliografie

Pneumologie 2002; 56: 448–456 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Tab. 1 Basisdaten von publizierten Serien [21] und eigenen Patienten mit Alveolarproteinose

	Rosen	Prokash	Asamoto	Goldstein	Eigene
Anzahl (n)	27	34	68	24	14
Alter (Jahre)	34	41	44	43	39
Geschlecht (m, %)	78	71	75	71	61
Raucher (%)	–	–	–	75	71
Dyspnoe (%)	63	79	52	79	78
Husten (%)	33	59	24	79	64
VC (% Soll)	–	79	31	76	69
DLCO (% Soll)	–	52	62	47	–
PaO ₂ (mm Hg)	–	63	67	66	62

hin [3,9,58]. Bei der körperlichen Untersuchung finden sich über den befallenen Lungenabschnitten feinblasige Rasselgeräusche. Bei jedem zweiten Patienten sind Uhrglasnägel, seltener auch Trommelschlägelfinger nachweisbar. Zyanose und Cor pulmonale sind seit Einführung der Ganzlungenlavage (siehe unten) kaum noch anzutreffen [17,31,45,52].

Lungenfunktion

Die regional unterschiedliche Füllung der terminalen Lufträume mit Lipoproteinen und der teilweise Kollaps betroffener Lungenabschnitte erklären, warum sich bei Alveolarproteinose eine leichte Restriktion (Tab. 1) findet [17,31]. Wenn eine Obstruktion nachweisbar ist, korreliert das Ausmaß mit dem Tabakkonsum. In Ruhe findet sich bei einem Drittel der Patienten eine arterielle Hypoxämie und als Zeichen der Hyperventilation eine Hypokapnie. Unter ergometrischer Belastung steigt der Anteil von Patienten mit Hypoxämie auf über 80% an. Der oft bereits in Ruhe erhöhte alveolo-arterielle O₂-Gradient (AaDO₂) nimmt unter Belastung zu. Ursachen sind die Diffusionsstörung und der Rechts-Links-Shunt infolge der Auskleidung der Alveolareinheiten. Die Shuntfraktion beträgt gewöhnlich über 20%. Die Blutgase haben prognostische Bedeutung: Mit spontaner Besserung der Alveolarproteinose ist bei einem Sauerstoffpartialdruck > 70 mm Hg und einem alveolo-arteriellen O₂-Gradienten < 40 mm Hg zu rechnen [31].

Labor

Im Serum ist die Laktatdehydrogenase (LDH) bei 60–75% der Patienten im Durchschnitt um 25% erhöht [37]. In kleinen Serien und Fallberichten wurde über erhöhte Tumormarker (u. a. CEA, CA 19–9, Cyfra) sowie über erhöhte Spiegel von „mucine like glycoprotein“ (KL 6), den Surfactant-Proteinen A (SP-A) und D (SP-D) im Blut oder der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit berichtet [26,42,55]. Bei Spontanremission und nach effektiver therapeutischer Lavage normalisieren sich die Laborbefunde. Keine der genannten Parameter sind spezifisch für die Alveolarproteinose. Kürzlich wurde jedoch ein Latextest mit hoher diagnostischer Zuverlässigkeit (Sensitivität 100%, Spezifität 98%) beschrieben [33]. Der Test weist spezifische neutralisierende Antikörper gegen GM-CSF in der BAL-Flüssigkeit von Patienten mit

idiopathischer Alveolarproteinose nach. Bei allen Patienten mit primärer Alveolarproteinose war der Test positiv, bei sekundären Alveolarproteinosen, anderen Lungenparenchymerkrankungen und gesunden Probanden dagegen negativ.

Bildgebende Diagnostik

Röntgenthoraxbild

Das klassische Röntgenthoraxbild ist gekennzeichnet durch azinäre Einzelschatten, die beidseits schmetterlingsförmig um den Hilus angeordnet sind (Abb. 2) [52].

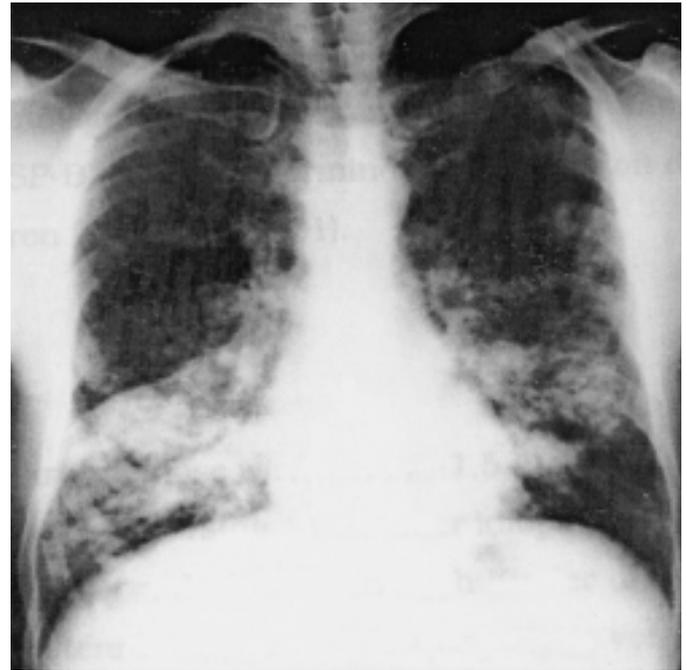


Abb. 2 Typisches Röntgenthoraxbild bei Alveolarproteinose.

Diese von den Erstbeschreibern als pathognomonisch bezeichnete Verschattungsfigur (so genanntes „butterfly“- oder „bat wing“-Muster) ist nur bei 30 bis 50% der Fälle nachweisbar [52,69]. Bei den übrigen Patienten findet sich eine äußerst variable Anordnung der Infiltrate, die in 20% asymmetrisch verteilt sind, in 15% peripher oder basal betont vorkommen und selten auf einen Lungenlappen oder -flügel begrenzt sind [45,69]. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Füllung der peripheren Lufträume kommen azinäre Verschattungen oder milchglasartige Trübungszonen vor. Luftbronchogramme sind nur bei ausgedehnten Konsolidierungen anzutreffen. In Spätstadien werden retikulonoduläre Verschattungen, Honigwabennetze und Kerley-B-Linien beschrieben. Als Rarität gelten hiläre Lymphknotenvergrößerungen und Pleuraergüsse. Einschmelzungen weisen auf Superinfektion insbesondere durch Mykobakterium avium hin. Die radiologischen Differenzialdiagnosen der Alveolarproteinose umfassen insbesondere das kardiale und nicht-kardiale Lungenödem, die Sarkoidose, die Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP), das multilokuläre bronchiolo-alveoläre Karzinom, die Bergarbeiterpneumokoniose und verschiedene infektiöse Lungenkrankheiten.

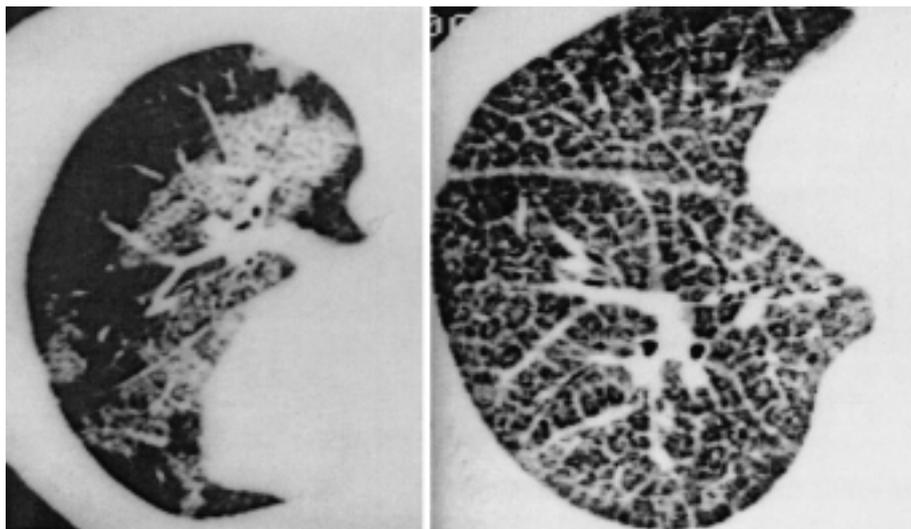


Abb. 3 Charakteristisches HRCT bei Alveolarproteinose mit scharf demarkierten milchglasartigen Trübungszone („Geographisches Muster“) (links) und Pflastersteinrelief („crazy paving“) (rechts).

Hochauflösendes Computertomogramm des Thorax (HRCT)

Das hochauflösende Thorax-CT hat einen hohen diagnostischen Stellenwert. Nach Holbert und Mitarbeitern finden sich in 100% milchglasartige Trübungszone, die in 77% mit alveolären Konsolidierungen gekoppelt sind (Abb. 3). Nur selten sind Luftbronchogramme nachweisbar. Die intralobulären Septen sind in 7% und die interlobulären Septen in 85% verdickt (Abb. 3). In Verbindung mit den zwischengelagerten Trübungsarealen entsteht so ein polygonal begrenztes Pflastersteinrelief („crazy paving“) [18,25]. Die milchglasartig getrübbten Zonen grenzen sich vom übrigen Lungengewebe scharf ab und erzeugen dadurch ein „geographisches“ Muster [18,25]. Die Kombination aus Pflastersteinrelief und geographischem Verteilungsmuster ist charakteristisch, doch nicht pathognomonisch für die Alveolarproteinose.

In der Studie von Holbert fand sich in 65% ein homogenes Verteilungsmuster, in 8% waren betont die Oberlappen, in 2% der Mittellappen und in 23% überwiegend die Unterlappen befallen [25]. Bei Einschätzung des klinischen Schweregrades anhand von HRCT und konventionellem Röntgenthoraxbild ergab sich kein relevanter Unterschied [34]. Obwohl Pflastersteinrelief und geographisches Muster zunächst als spezifisch für die Alveolarproteinose beschrieben wurden, finden sich ähnliche Verschattungsbilder bei der Lipidpneumonie (Anamnese?), dem bronchioalveolären Karzinom (Tumorzellen nachweisbar?) und sehr selten bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie oder chronischer Pneumonie [55,59].

Sputumdiagnostik

Der Stellenwert der Sputumdiagnostik bei Alveolarproteinose ist unklar. Bereits 1966 wurde über den lichtmikroskopischen Nachweis von PAS-positivem Material in Sputumausstrichen von Patienten mit Alveolarproteinose berichtet. Doch fanden sich sowohl falsch negative wie positive Sputumproben auch bei anderen Erkrankungen wie der chronischen Bronchitis, Bronchiektasen, Pneumonie, Lungenkrebs und Lungenmetastasen. Wesentlich spezifischer für das Vorliegen einer Alveolarproteinose ist der hochtitrige Nachweis von SP-A im Sputum, der außer bei der Alveolarproteinose nur noch bei der idiopathischen Lun-

genfibrose gelingt [64]. Der Wert der Sputumdiagnostik ist aber auch deshalb beschränkt, weil zahlreiche Patienten mit Alveolarproteinose keine adäquate Sputumprobe abliefern können.

Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Liegt eine Alveolarproteinose vor, werden bei Durchführung der diagnostischen BAL vermehrt Surfactant-Bestandteile aus dem alveolären Kompartiment gewaschen, die eine milchig-trübe Färbung der Spülflüssigkeit verursachen [13,40,62]. In der PAS-(Periodsäure-Schiff-Reaktion) Färbung von Ausstrichpräparaten des Zellsediments der BAL zeigen sich extrazellulär und im Zytoplasma der Makrophagen ziegelrot gefärbte Lipoproteinkorpuskel. Die Makrophagen sind groß und ihr Zytoplasma ist schaumig aufgelockert. In der Umgebung findet sich reichlich Zelldebris. Der Nachweis der geschilderten Befunde erlaubt mit hoher diagnostischer Zuverlässigkeit die Abgrenzung der Alveolarproteinose von anderen Lungenparenchymkrankungen mit ähnlichem klinischem und radiologischem Bild (Abb. 4).

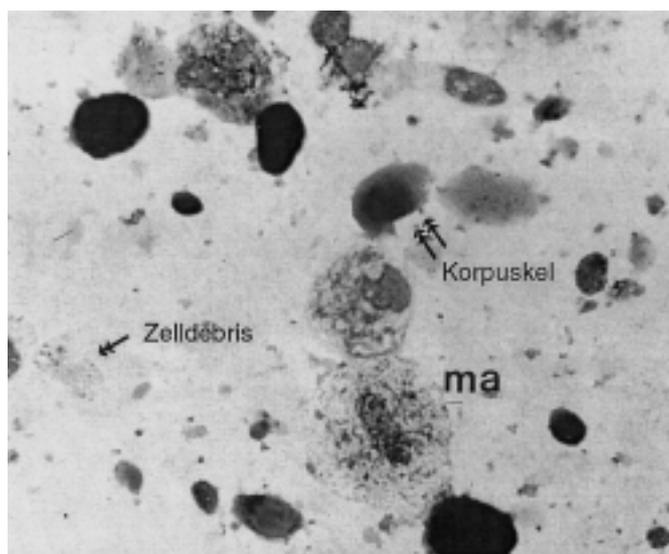


Abb. 4 BAL-Differenzialzellbild mit Zelldebris, azellulären Korpuskeln und lipidspeichernden Makrophagen.

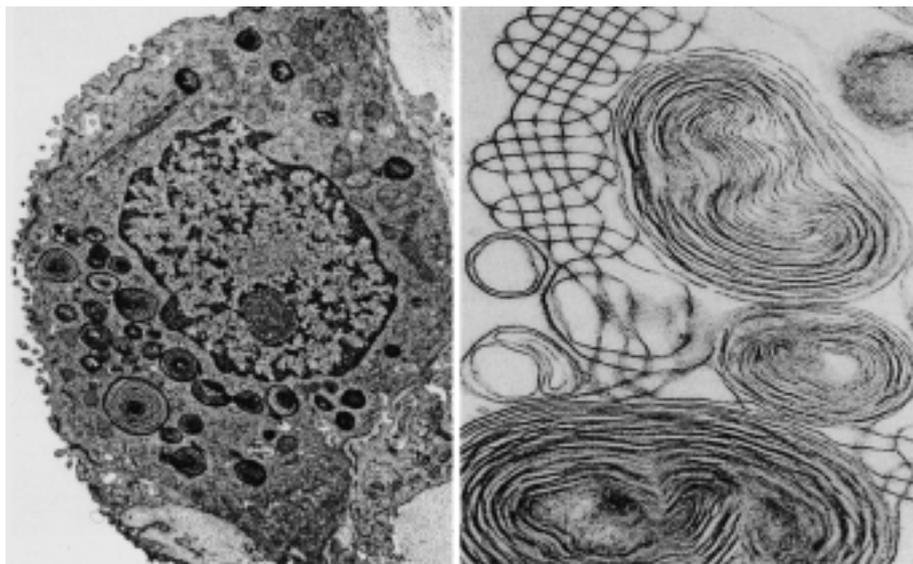


Abb. 5 Pneumozyt Typ II mit dicht gepackten Lamellenkörperchen im histologischen Schnittpräparat (links). Im Alveolarlumen erfolgt die Transformation der Lamellenkörperchen (rechts, unterer Rand) in tubuläres Myelin.

Über immunzytologische Untersuchungen der Lymphozyten-subpopulationen in der BAL-Flüssigkeit liegen nur wenige Untersuchungen vor. Unsere Arbeitsgruppe konnte bei Patienten mit Alveolarproteinose eine variable Vermehrung der Lymphozyten und eine mäßige Plasmozytose nachweisen [40,62]. Ferner fanden sich bei 7 Patienten mit erstmals diagnostizierter Alveolarproteinose immunzytologisch Hinweise auf Aktivierung der Lymphozyten, die vermehrt HLA-DR-Antigene und IL-2-Rezeptoren exprimierten [62].

Bei der biochemischen Aufarbeitung des Lavagematerials sind sämtliche Phospholipide nachweisbar, die im normalen Surfactant auch vorkommen, wobei Lecithin die Hauptkomponente darstellt. Daneben sind verschiedene Serumproteine und die Surfactant-spezifischen Proteine SP-A (hydrophil) und SP-D (hydrophob) in erhöhter Konzentration vorhanden [1,22]. Eines der SP-A-Oligomere bildet große Aggregate, die zwar mit Phospholipiden binden, aber die Fähigkeit verloren haben, tubuläres Myelin (Abb. 5) zu formen. Eine aktuelle Studie deutet darauf hin, dass der Nachweis hoher SP-D-Spiegel in der BAL pathognomonisch für die Alveolarproteinose ist. Bei Alveolarproteinose waren die SP-D-Spiegel in der BAL-Flüssigkeit im Mittel 20fach höher als bei Sarkoidose, idiopathischer Lungenfibrose und Systemerkrankungen mit Lungenbeteiligung [27].

Elektronenmikroskopisch lassen sich in der Spülflüssigkeit konzentrisch angeordnete Lamellenkörperchen zum Teil mit osmophilen Kernen nachweisen [21].

Die Lamellenkörperchen bestehen aus Phospholipiden, die identisch sind mit der Speicherform von Surfactant in den Pneumozyten Typ II (Abb. 5). In der BAL-Flüssigkeit findet sich bei Alveolarproteinose statt tubulärem vermehrt pseudotubuläres Myelin, das in den Alveolen aus eingeschleusten Lamellenkörperchen entsteht [12,22].

Pathologie

Lichtmikroskopisch sind die Alveolen und terminalen Bronchiole mit einer lipoproteinreichen Substanz gefüllt, die sich in der May-Grünwald-Giemsa-Färbung basophil und in der PAS-Färbung rot darstellt (Abb. 1) [52]. Bei inkompletter Füllung können in den peripheren Lufträumen zudem azelluläre, rundliche bis ovale Elemente nachweisbar sein. Vereinzelt finden sich große Makrophagen mit schaumigen Zytoplasmaveränderungen, daneben gelegentlich Lymphozyten und seltener Plasmazellen. Außerdem kann im Alveolarlumen reichlich Zelldebris akkumulieren, der sich in der PAS-Färbung rosarot anfärbt. Die alveolare septale Textur ist lange Zeit nicht verändert, allenfalls leicht ödematös aufgetrieben und von Lymphozyten infiltriert. Nur in Spätstadien lässt sich eine alveolare septale Fibrosierung beobachten, die auf eine reaktive Fibroblastenaktivierung als Folge von Hypoxie und Sekundärinfektionen zurückgeführt wird [10].

Diagnostik

Die Diagnose „Alveolarproteinose“ kann mit großer Sicherheit bei Vorliegen der charakteristischen Befunde im HRCT (geographisches Muster, bizarr gestaltetes Pflastersteinrelief) und der bronchoalveolären Lavage (zurückgewonnene Flüssigkeit milchig, im differenzialzytologischen Ausstrichpräparat Makrophagen mit schaumigen Zytoplasmaveränderungen, in der PAS-Färbung azelluläre Korpuskel und reichlich Zelldebris) gestellt werden [8,34,38]. Auf den elektronenmikroskopischen Nachweis von pseudotubulärem Myelin kann in der Routinediagnostik verzichtet werden. Zur Diagnosestellung ist heutzutage nur selten eine transbronchiale Biopsie (in bis zu 25% negativ!) oder eine offene Lungenbiopsie erforderlich [38]. Wenn dennoch aus differenzialdiagnostischen Erwägungen eine invasive Diagnostik angestrebt wird, sollten die ergiebigsten Biopsiestellen vorab anhand des Computertomogramms ausgewählt werden, da aufgrund des inhomogenen Befallsmusters der Alveolarproteinose andernfalls mit falsch negativen Befunden zu rechnen ist [34].

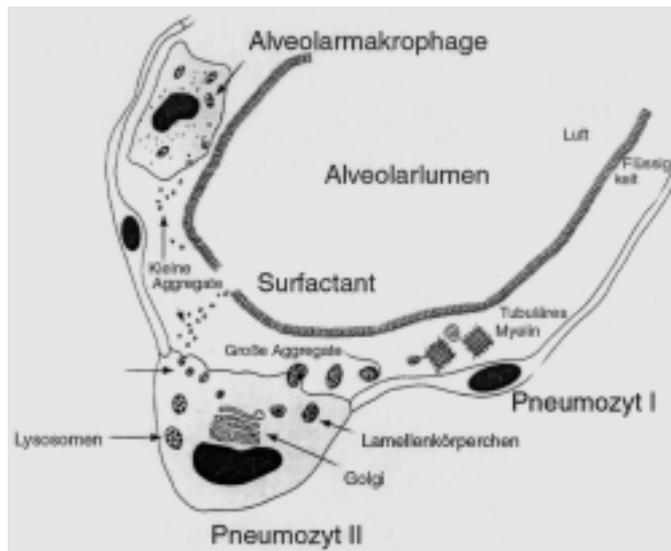


Abb. 6 Surfactant-Metabolismus (modifiziert nach Referenz [50]): Die Synthese findet in Pneumozyten Typ II statt. Nach Passage des Golgi-Apparates werden die Phospholipide und anderen Bestandteile in Form dicht gewickelter zweischichtiger Membranen im Zytoplasma der Typ-II-Zellen als Lamellenkörperchen gespeichert. Mittels Exozytose gelangen die Lamellenkörperchen in den Alveolarraum. Hier werden sie in größere, oberflächenaktive Aggregate aus tubulärem Myelin umgewandelt, die in den einschichtigen Film eingebaut werden, der die Oberflächenspannung reduziert. Aus diesem Film lösen sich kleine, oberflächeninaktive Aggregate heraus. Zirka 70% dieser kleinen Aggregate werden primär von Pneumozyten Typ II aufgenommen, zerlegt und wieder verwendet. Die restlichen 20 bis 30% werden von Makrophagen phagozytiert und metabolisiert.

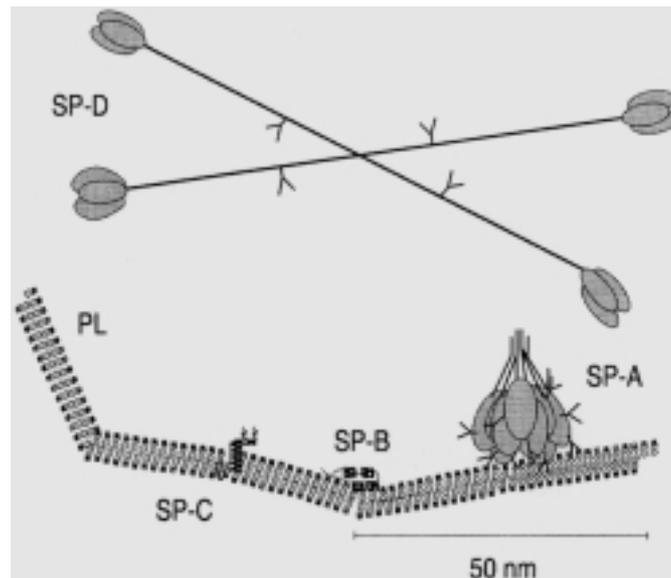


Abb. 7 Die Ausschnittvergrößerung stellt die Struktur und Größenverhältnisse der verschiedenen Surfactant-Bestandteile unter besonderer Berücksichtigung der Surfactant-Proteine dar. Phospholipide (PL) bilden den oberflächenaktiven Film. Die typische Lokalisation der Surfactant-Proteine A, B, C und D in der Alveole und in Beziehung zum Oberflächenfilm ist ebenfalls dargestellt (nach Referenz [22]).

Pathogenese

Normale Surfactant-Homöostase

Der Lungensurfactant setzt sich aus annähernd 90% Phospholipiden und 10% Surfactant-Proteinen zusammen, daneben aus verschiedenen Proteinen, die dem Serum entstammen [22]. Die Regulierung der Surfactant-Homöostase ist ein komplexer Prozess, an dem Pneumozyten Typ II und Alveolarmakrophagen beteiligt sind [12,22,55] (Abb. 6). Alveolarmakrophagen synthetisieren und sezernieren verschiedene Surfactant-Proteine. Die Bedeutung der hydrophilen Surfactant-Proteine B und C (SP-B und SP-C) für die Surfactant-Regulierung ergibt sich aus ihrer Fähigkeit, die Einbaugeschwindigkeit der Lipoproteine in den oberflächenaktiven Film zu beschleunigen, der die Alveolaroberfläche benetzt (Abb. 7) [22]. Die Rolle der hydrophoben Surfactant-Proteine SP-A und SP-D für den Surfactant-Kreislauf ist bislang unklar. Vorstufen des Surfactant werden in den Pneumozyten Typ II synthetisiert und intrazellulär in Form der Lamellenkörperchen gespeichert (Abb. 5 u. 6) [12,22,68]. Von dort werden die Lamellenkörperchen durch Exozytose in die Alveolen ausgeschleust [22,55]. Hier erfolgt die Umwandlung von Bestandteilen der Lamellenkörperchen in tubuläres Myelin [12,22]. Größere Aggregate des biochemisch weiter veränderten tubulären Myelins werden in den aktiven Oberflächenfilm eingebaut. Dadurch wird die Oberflächenspannung der Alveolen reduziert und ein Kollaps der peripheren Lufträume verhindert.

Surfactant ist ein biologisch hochwertiges Material, das der Organismus im Rahmen eines Recyclingprozesses wiederverwertet

[22]. An diesem Prozess sind Alveolarmakrophagen und Typ II Pneumozyten maßgeblich beteiligt [67]. Auch die Surfactant-Proteine (insbesondere SP-A), der Lipidfilm selbst und die Menge an gesättigten Phospholipiden spielen eine wesentliche Rolle [22,30]. Nach wie vor sind die Einzelschritte des Recyclings nur bruchstückhaft aufgedeckt.

Makrophagen von Patienten mit Alveolarproteinose weisen unter anderem Defekte bezüglich Chemotaxis, Phagozytose und phagolysosomaler Fusion auf. Diese Funktionsstörungen sind erworben, da mit BAL-Flüssigkeit von Alveolarproteinose-Patienten inkubierte Makrophagen gesunder Probanden in der Zellkultur ähnliche Defekte entwickeln [55]. Die Phagozytosefähigkeit der Alveolarmakrophagen wird durch Bindung mit SP-A und SP-D erhöht. Surfactant-Proteine binden ferner mit verschiedenen Bakterien, Viren und *Cryptococcus neoformans* und erleichtern so die Phagozytose dieser Erreger durch Makrophagen. Die Häufung opportunistischer Infektionen bei Patienten mit Alveolarproteinose dürfte mit einer Störung dieser Mechanismen in Zusammenhang stehen [47,52,58].

Genetische Prädisposition

Die Alveolarproteinose des Neugeborenen ist eine genetisch determinierte Erkrankung mit breitem Spektrum phänotypischer Varianten [35,61]. Am bekanntesten ist die autosomal rezessiv vererbte Mutation des SP-B-Gens, entweder mit Substitution (121ins2) oder Deletion (122delT) eines Basenpaares, die ein Fehlen des Surfactant-Proteins SP-B im Alveolarraum zur Folge hat [35,55]. Bei anderen kongenitalen Alveolarproteinosen mit normalen SP-B-Spiegeln wurde eine verminderte Expression des β c-Rezeptors für GM-CSF/IL-3/IL-5 (siehe unten) und bei einem Säugling eine Punktmutation im β c-Rezeptorgen nachgewiesen [55]. Neugeborene mit den genannten Gendefekten versterben in den ersten Lebensjahren an den pulmonalen Komplikationen.

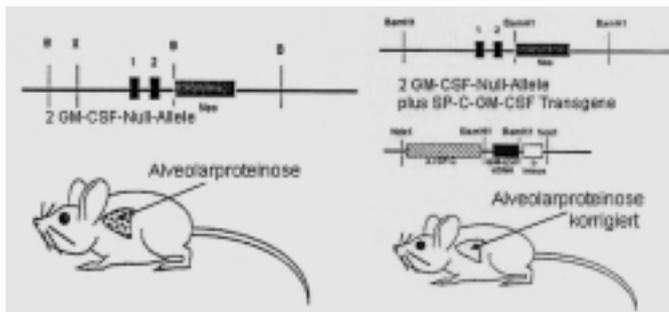


Abb. 8 Im Mausmodell findet sich bei Ablation des GM-CSF-Gens eine klassische Alveolarproteinose (links), die sich gentechnisch durch lokale Induktion der GM-CSF-Produktion in bronchoalveolären Epithelzellen verhindern lässt (rechts) (modifiziert nach Referenz [50]).

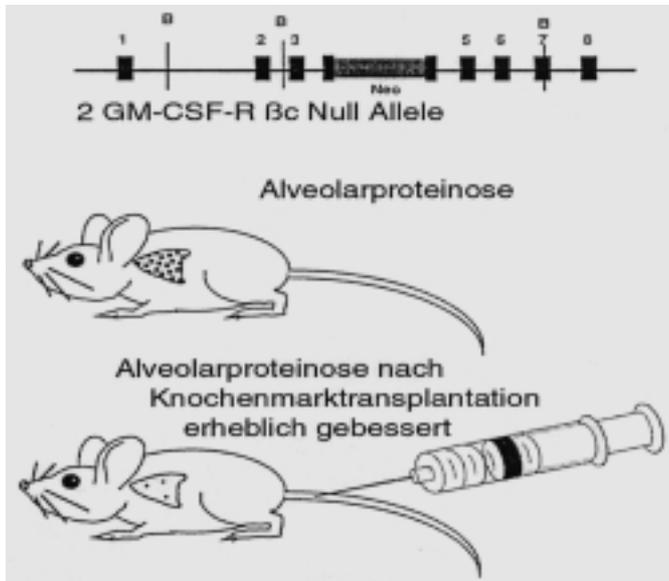


Abb. 9 Bei fehlender Expression der intakten β -Kette des GM-CSF-Rezeptors entwickelt die Maus eine Alveolarproteinose, die durch Knochenmarkstransplantation korrigiert werden kann (modifiziert nach Referenz [50]).

Tiermodelle

Mögliche Ursachen der Akkumulation von Surfactant bei Alveolarproteinose und des gehäuften Vorkommens bei hämatologischen Erkrankungen wurden in Tiermodellen erforscht [16, 28, 43, 44, 56, 57, 68]. Überraschende Hinweise ergaben sich Mitte der 90er Jahre im Mausmodell (Abb. 8 u. 9).

In den Lungen von Knockout-Mäusen mit Ablation des GM-CSF-Gens (GM-CSF $-/-$) fand sich eine Alveolarproteinose, die lichtmikroskopisch alle Kriterien der beim Menschen beschriebenen Erkrankung erfüllt [16, 56]. Ähnliche Befunde zeigten sich in transgenen Mäusen mit Ablation der β -Kette des GM-CSF-Rezeptors (die identisch ist mit der β -Kette des Interleukin-3 und Interleukin-5-Rezeptors) [43]. Im GM-CSF-Mausmodell ist die Surfactant-Biosynthese in Pneumozyten Typ II intakt, der Surfactant-Metabolismus durch Alveolarmakrophagen aber gestört [68]. In der transgenen Maus mit chimärer Genkonstruktion (GM- $-/-$, SP-C-GM $+/+$) kann die Entstehung einer Alveolarproteinose dadurch verhindert werden, dass die pulmonalen Epithelzellen nach Einschleusung des Genkonstruktes (SP-C-GM-CSF) zur lokalen Bildung von GM-CSF befähigt sind (Abb. 9) [28].

In zwei Laboratorien ist es im transgenen Mausmodell zunächst gelungen, durch Unterbindung der Synthese des β c-Rezeptors eine Alveolarproteinose zu erzeugen und im Anschluss daran durch Knochenmarkstransplantation die Akkumulation von Lipoproteinen in den Alveolen, nicht aber die Ausbildung einer lymphozytären Infiltration des Lungeninterstitiums zu beheben [43, 44].

Ableitung neuer Behandlungskonzepte aus Tiermodellen

Aus den molekularbiologischen Erkenntnissen, dass sich die Alveolarproteinose in der GM-CSF- $-/-$ Knockout-Maus durch GM-CSF-Inhalation bessern lässt, wurden experimentelle Behandlungskonzepte für Patienten mit Alveolarproteinose entwickelt [32, 49, 54]. Bei einem Patienten mit progredienter Alveolarproteinose trotz Ganzlungenlavage führte die Applikation von rekombinatem GM-CSF zur Rückbildung der Infiltrate und Besserung von Belastungstoleranz und Oxygenierung. Nach Beendigung der GM-CSF-Therapie verschlechterte sich das klinische Bild, besserte sich aber prompt bei erneuter Behandlung [54]. In einer anderen Studie besserte sich lediglich einer von drei Patienten nach Applikation von GM-CSF. Kavuru und Kollegen berichteten über vier Patienten mit Rezidiv einer histologisch gesicherten Alveolarproteinose, die im Rahmen einer Studie täglich 12 Wochen lang subkutan GM-CSF in steigender Dosis (3 bis 9 μ g/kg/Tag) injizierten. Drei Patienten besserten sich subjektiv und objektiv und ein Patient konnte dauerhaft von der Warteliste zur Lungentransplantation gestrichen werden [32]. Der variable Therapieeffekt von GM-CSF bei Alveolarproteinose steht im Einklang mit Ergebnissen von Tchou-Wong sowie Bewing und Mitarbeitern, die bei Erwachsenen mit dieser Erkrankung meist eine normale GM-CSF-Genexpression und nur selten eine Mutation der β -Kette des GM-CSF/IL3/IL5-Rezeptors nachweisen konnten [5, 60]. Japanische Autoren fanden als mögliche Erklärung für den ausbleibenden Effekt der GM-CSF-Substitution neutralisierende Antikörper gegen GM-CSF in der BAL-Flüssigkeit von Patienten mit Alveolarproteinose [33]. In einer Studie wurden erhöhte IL-10-Spiegel – ein potenter Suppressor der Zytokinsekretion auf Transkriptionsebene – für den Mangel an GM-CSF verantwortlich gemacht. Die Applikation von Antikörpern gegen IL-10 hatte einen Anstieg der GM-CSF-Spiegel zur Folge [60]. Ein gegenläufiger Effekt zum IL-10 wurde kürzlich tierexperimentell für Interleukin 4 (IL-4) beschrieben. Die vermehrte Expression von IL-4 steigert die Lipoproteinsynthese und -clearance und führt zu einem Anstieg der SP-D-Spiegel [29]. Diese jüngsten experimentellen Befunde unterstreichen einmal mehr die bislang unvollständig geklärte, wahrscheinlich jedoch wichtige Rolle einzelner Zytokine für die Regulierung der Surfactant-Homöostase und damit indirekt in der Pathogenese der Alveolarproteinose.

Bei dem oben geschilderten Szenario ist davon auszugehen, dass die exogene GM-CSF-Substitution – egal, ob intravenös oder inhalativ – bei allen Patienten mit Alveolarproteinose unwirksam sein muss, die ausreichend viel GM-CSF sezernieren, stark erhöhte IL-10-Spiegel oder einen defekten GM-CSF-Rezeptor aufweisen beziehungsweise über neutralisierende Antikörper gegen GM-CSF verfügen. Generell erscheint die Behandlung der Alveolarproteinose mit GM-CSF vorläufig nur im Rahmen kontrollierter Studien und nach Versagen der Standardtherapie mit wiederholter Ganzlungenlavage gerechtfertigt.

In Zukunft könnte die Gentherapie bei Patienten mit Alveolarproteinose auf dem Boden eines spezifischen Gendefektes Bedeutung erlangen. Prinzipiell ist die Gentherapie beim kongenitalen SP-B-Mangel oder GM-CSF-Rezeptordefekt in ferner Zukunft denkbar. Diese Hoffnung stützt sich auf die ermutigenden Ergebnisse der oben zitierten Mausmodelle, bei denen in der GM-CSF-defizitären Maus durch Gentransfer die selektive Expression von GM-CSF in pulmonalen Epithelzellen realisiert und dadurch die obligate Ausbildung einer Alveolarproteinose verhindert werden konnte [28].

Standardtherapie bei Alveolarproteinose

Bei bis zu 25% der Patienten mit Alveolarproteinose kommt es zu einer Spontanremission [17,31,45,66]. Die Indikation zur Behandlung ist bei Zunahme der assoziierten Symptome wie Belastungsdyspnoe und Husten, bei progredienter Ausbreitung der pulmonalen Verschattungen sowie bei Verschlechterung der Lungenfunktion (Restriktion oder Gasaustauschstörung) oder Superinfektion mit Problemkeimen (Aspergillus, Nocardia, Mykobakterien, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Pneumocystis carinii u.a.) generell indiziert [3,9,24,33,46,47,58,65]. Bei abwartender Haltung sollten Röntgenbefund und Lungenfunktion unter Einschluss der Shuntfraktion bei 100%iger Sauerstoffatmung engmaschig kontrolliert werden [17,65].

Ganzlungenlavage

Bei Alveolarproteinose ist die therapeutische bronchoalveoläre Lavage (Ganzlungenlavage) Behandlungsmethode der Wahl. Sie wurde 1965 von Ramirez beschrieben und von Wassermann und Mitarbeitern 1968 in modifizierter Technik als Standardtechnik etabliert (Abb. 10) [46,65].

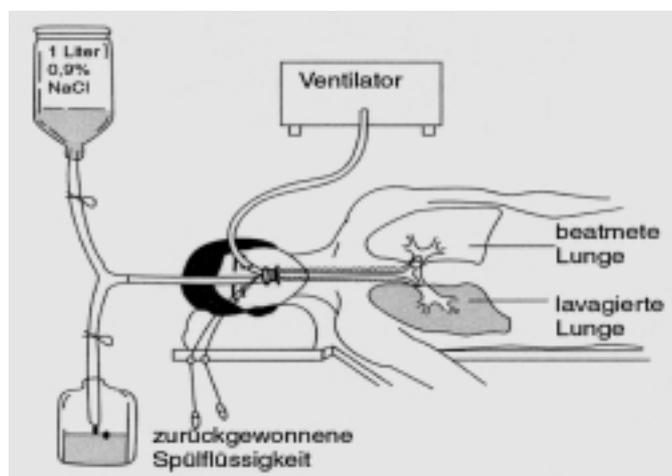


Abb. 10 Prinzip der Ganzlungenlavage (modifiziert nach Referenz [62]).

In unserer Klinik wird der Patient dabei in der Drehwanne eines kippbaren Durchleuchtungstisches gelagert. In Vollnarkose wird ein doppelläufiger Tubus in das Tracheobronchialsystem eingelegt. Nach Blocken beider Cuffs wird getrennt getestet, ob beide Lungen isoliert beatmet sind und keine Leckagen vorliegen. Um den Stickstoff aus der Lunge auszuwaschen, wird sodann beid-

seits 20 bis 30 Minuten mit reinem Sauerstoff beatmet. Anhand von HRCT und Lungenperfusionsszintigramm wurde vor Beginn der Lavage entschieden, welche Seite am stärksten betroffen ist. Die geringer veränderte Seite wird weiter beatmet und die Ventilation der zu lavagierenden Seite nun endexpiratorisch beendet. Die therapeutische Lavage kann beginnen, sobald der verbliebene Sauerstoff aus der nicht beatmeten Lunge resorbiert ist. Unter Durchleuchtung kann die Ausbildung einer Atelektase beobachtet werden.

Um das Risiko der Flüssigkeitsüberladung des Organismus zu minimieren, wird eine exakte Bilanz der Lavageflüssigkeit erstellt. In die nicht ventilierte und entgaste Lunge werden unter Ausnutzung der Schwerkraft Volumina von 1000 ml steriler, körperwarmer isotoner Kochsalzlösung instilliert. Dazu wird die Kochsalzflasche zirka 75 cm oberhalb des Hilusniveaus an einem Infusionsständer befestigt und über ein Y-Stück mit dem entsprechenden Schenkel des doppelläufigen Tubus verbunden. An dem zweiten Ansatz des Y-Stücks wird ein Ablaufschlauch angebracht, der zunächst abgeklemmt ist. Nachdem die Kochsalzlösung über den geöffneten Schenkel des Y-Stücks eingelaufen ist, wird dieser Schenkel nun abgesperrt und der abführende Schlauch durch Lösen der entsprechenden Klemme freigegeben. Der Ablaufschlauch endet in einem Auffanggefäß, das auf dem Boden steht. Während der horizontal gelagerte Patient vor dem Einfüllen der Kochsalzlösung auf die zu lavagierende Seite gedreht wird, erfolgt der passive Rücklauf der Spülflüssigkeit nach Rotation der Wanne um ca. 160 Grad und Kippung des Tisches in Kopftieflage. Von der ersten Portion Kochsalzlösung werden meist weniger als 80% zurück gewonnen. Die Rückklafrate steigt von Fraktion zu Fraktion an und beträgt spätestens ab der 3. Portion mehr als 90% des eingefüllten Volumens. Initial fließt eine trübe bis milchig gefärbte Spülflüssigkeit zurück. Der Spülvorgang wird solange fortgesetzt, bis die zurücklaufende Flüssigkeit wässrig klar erscheint. Dazu ist im Regelfall ein Spülvolumen zwischen 15 und 30 Liter erforderlich. Die gesamte Spülung dauert durchschnittlich 2 bis 3 Stunden. Am Ende der Ganzlungenlavage wird die verbliebene Kochsalzlösung so komplett wie möglich aus der Lunge abgesaugt und die zunächst abgeklemmte Lunge erneut mit 100% Sauerstoff beatmet. Wenige Minuten später wird auf einen einlumigen Tubus umintubiert und die Beatmung je nach Situation für zirka 1 Stunde fortgesetzt.

Wir lavagieren den zweiten Lungenflügel prinzipiell in einer getrennten Sitzung zirka 3 bis 4 Tage später. Andere Autoren führen die zweite Waschung unmittelbar im Anschluss durch, wenn der Verlauf der ersten Sitzung problemlos war. Dabei muss allerdings mit einer höheren Komplikationsrate gerechnet werden.

Mehrere Modifikationen der von Ramirez beschriebenen Ganzlungenlavage wurden beschrieben, so unter anderem die manuelle Ventilation der zu lavagierenden Seite mittels Beatmungsbeutel nach Instillation der Hälfte des Spülvolumens zur Verbesserung der Surfactant-Clearance [6], die Brustwandperkussion nach Instillation jeder Einzelfraktion [23] und bei Patienten mit schwerster Gasaustauschstörung infolge der Alveolarproteinose die Durchführung der therapeutischen Lavage unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine [19].

Auch die Durchführung der Lavage mit Zusätzen in der Kochsalzlösung (Bicarbonat, Heparin etc.) zur Pufferung des Säure-Basen-Haushalts bzw. zur Verbesserung der Surfactant-Auswaschung wurde beschrieben [17,46,55]. Da klar erkennbare Vorteile dieser Modifikationen nicht ersichtlich sind und für verschiedenste Zusätze gravierende Nebenwirkungen berichtet wurden, sollte nach wie vor die geschilderte Standardtechnik verwendet werden.

Resultate der Ganzlungenlavage

Bei 30–50% der Patienten mit Alveolarproteinose kommt es spätestens nach der zweiten Lavage zu einer lang anhaltenden Remission, doch bei einigen Patienten tritt die gewünschte Remission erst nach bis zu 6 Spülungen ein. Bei weniger als 15% der Patienten muss die Ganzlungenspülung regelmäßig im Abstand von 6 bis 18 Monaten wiederholt werden. Ein ungenügendes Ansprechen auf die therapeutische Lavage gilt als Rarität [17,31,45]. Bei mehr als 50 in unserer Klinik mit der oben beschriebenen Technik durchgeführten Lungenspülungen wurden keine schwerwiegenden Komplikationen beobachtet. Diese Erfahrungen decken sich mit Ergebnissen internationaler Studien unter Einschluss von mehr als 80 Patienten, bei denen im Behandlungsintervall von bis zu 15 Jahren keine Todesfälle beschrieben wurden. Infektiöse Komplikationen durch Erreger wie *Nocardia*, *Aspergillus*, *Mykobakterien*, *Pneumocystis carinii* und andere sind seit Einführung der therapeutischen Lavage extrem selten geworden [17,31,45].

Andere Behandlungsmodalitäten

Auf die neuesten Ergebnisse der medikamentösen Behandlung mit GM-CSF wurde bereits hingewiesen [4,32,54]. Die medikamentöse Therapie mit Kortikosteroiden, Streptokinase, Ambroxol oder Trypsin ist unwirksam oder risikoreich und aus heutiger Sicht obsolet [2,13,14,51].

Auch die multiple Segmentlavage über das flexible Bronchoskop ist keine echte Alternative zur Ganzlungenlavage. Sie ist nur dann zu erwägen, wenn die Lipoproteinablagerungen im Computertomogramm auf wenige, endoskopisch gut lavagierbare Segmente beschränkt sind und das Risiko einer Allgemeinnarkose hoch einzuschätzen ist [13,41].

Bei progredientem Verlauf trotz multipler Ganzlungenlavage kommt als weitere Therapieoption die Lungentransplantation infrage [20,48]. Das in einem publizierten Fallbericht nach beidseitiger Transplantation bei einem Patienten beobachtete Rezidiv der Alveolarproteinose könnte auf das Vorliegen eines genetischen Defektes als Ursache hinweisen [48]. Bei geplanter Lungentransplantation wegen Alveolarproteinose ist es deshalb ratsam, bekannte genetische Defekte auszuschließen.

Generell sollten Patienten mit Alveolarproteinose nur in spezialisierten Zentren betreut werden, die über umfangreiche Erfahrung mit dieser seltenen Erkrankung und der Behandlung mittels Ganzlungenlavage verfügen.

Literatur

- 1 Alberti A, Luisetti M, Braschi A et al. Bronchoalveolar lavage fluid composition in alveolar proteinosis. Early changes after therapeutic lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 817–820
- 2 Arora PL, Rogers RM, Mayock RL. Alveolar proteinosis. Experience with trypsin therapy. *Am J Med* 1968; 44: 889–899
- 3 Bakhos R, Gattuso P, Arcot C et al. Pulmonary alveolar proteinosis: an unusual association with *Mycobacterium avium*-intracellulare infection and lymphocytic interstitial pneumonia. *South Med J* 1996; 89: 801–802
- 4 Barraclough RM, Gillies AJ. Pulmonary alveolar proteinosis: a complete response to GM-CSF therapy. *Thorax* 2001; 56: 664–665
- 5 Bewig B, Wang XD, Kirsten D et al. GM-CSF and GM-CSF beta c receptor in adult patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2000; 15: 350–357
- 6 Bingisser R, Kaplan V, Zollinger A et al. Whole-lung lavage in alveolar proteinosis by a modified lavage technique. *Chest* 1998; 113: 1718–1719
- 7 Buechner HA, Ansari A. Acute silico-proteinosis. A new pathologic variant of acute silicosis in sandblasters, characterized by histologic features resembling alveolar proteinosis. *Dis Chest* 1969; 55: 274–278
- 8 Burkhalter A, Silverman JF, Hopkins MB et al. Bronchoalveolar lavage cytology in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 504–510
- 9 Clague HW, Harth M, Hellyer D et al. Septic arthritis due to *Nocardia asteroides* in association with pulmonary alveolar proteinosis. *J Rheumatol* 1982; 9: 469–472
- 10 Clague HW, Wallace WC, Morgan WKC. Pulmonary interstitial fibrosis associated with alveolar proteinosis. *Thorax* 1983; 38: 865–866
- 11 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
- 12 Corrin B, King E. Pathogenesis of experimental pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 1970; 25: 230–236
- 13 Danel C, Israel-Biet D, Costabel U et al. Therapeutic applications of bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1992; 5: 1173–1175
- 14 Diaz JP, Manresa-Presas F, Benasco C et al. Response to surfactant activator (ambroxol) in alveolar proteinosis. *Lancet* 1984; 5: 1023
- 15 Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P et al. 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: 2211–2217
- 16 Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994; 264: 713–716
- 17 duBois RM, WAC AC, Branthwaite MA. Alveolar proteinosis: diagnosis and treatment over a 10 years period. *Thorax* 1983; 38: 360–363
- 18 Franquet T, Gimenez A, Bordes R et al. The crazy-paving pattern in exogenous lipoid pneumonia: CT-pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 315–317
- 19 Freedman AP, Pelias A, Johnston RF et al. Alveolar proteinosis lung lavage using partial cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1981; 36: 543–545
- 20 Gaine SP, O'Marraig AS. Pulmonary alveolar proteinosis: lung transplant or bone marrow transplant? *Chest* 1998; 113: 5–4
- 21 Goldstein LS, Kavuru MS, McCarthy PC et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Clinical features and outcomes. *Chest* 1998; 114: 1357–1362
- 22 Griese M. Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art. *Eur Respir J* 1999; 13: 1455–1476
- 23 Hammon WE, McCaffree DR, Cucchiara AJ. A comparison of manual to mechanical chest percussion for clearance of alveolar material in patients with pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest* 1993; 103: 1409–1412
- 24 Hartung M, Salfelder K. Pulmonary alveolar proteinosis and histoplasmosis: report of three cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1975; 28: 281–287
- 25 Holbert JM, Castello P, Wei L et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR* 2001; 176: 1287–1294
- 26 Honda Y, Takahashi H, Shijubo N et al. Surfactant protein-A concentration in bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1993; 103: 496–499
- 27 Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1860–1866

- ²⁸ Huffman JA, Hull WM, Dranoff G et al. Pulmonary epithelial cell expression of GM-CSF corrects the alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *J Clin Invest* 1996; 97: 649–655
- ²⁹ Ikegami M, Whitsett JA, Chroneos ZC et al. IL-4 increases surfactant and regulates metabolism in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: L75–80
- ³⁰ Ikegami M, Korfhagen TR, Bruno MD et al. Surfactant metabolism in surfactant protein A-deficient mice. *Am J Physiol* 1997; 272: L479–485
- ³¹ Kariman K, Kylstra JA, Spock A. Pulmonary alveolar proteinosis: prospective clinical experience in 23 patients for 15 years. *Lung* 1984; 162: 223–231
- ³² Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R et al. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1143–1148
- ³³ 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
- ³⁴ Lee KN, Levin DL, Webb WR et al. Pulmonary alveolar proteinosis: high-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest* 1997; 111: 989–995
- ³⁵ Lin Z, deMello DE, Wallot M et al. An SP-B gene mutation responsible for SP-B deficiency in fatal congenital alveolar proteinosis: evidence for a mutation hotspot in exon 4. *Mol Genet Metab* 1998; 64: 25–35
- ³⁶ Littler WA, Kay JM, Hasleton PS et al. Busulphan lung. *Thorax* 1969; 24: 639–655
- ³⁷ Martin RJ, Rogers RM, Myers MN. Pulmonary alveolar proteinosis: shunt fraction and lactic acid dehydrogenase concentration as aids to diagnosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 1059–1062
- ³⁸ Maygarden SJ, Iacocca MV, Funkhouser WK et al. Pulmonary alveolar proteinosis: a spectrum of cytologic, histochemical, and ultrastructural findings in bronchoalveolar lavage fluid. *Diagn Cytopathol* 2001; 24: 389–395
- ³⁹ Miller RR, Churg AM, Hutcheon M et al. Pulmonary alveolar proteinosis and aluminum dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 312–315
- ⁴⁰ Milleron BJ, Costabel U, Teschler H et al. Bronchoalveolar lavage cell data in alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1330–1332
- ⁴¹ Nagasaka Y, Takahashi M, Ueshima H et al. Bronchoalveolar lavage with trypsin in pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 1996; 51: 769–770
- ⁴² Nakajima M, Manabe T, Niki Y et al. Serum KL-6 level as a monitoring marker in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 1998; 53: 809–811
- ⁴³ Nishinakamura R, Nakayama N, Hirabayashi Y et al. Mice deficient for the IL-3/GM-CSF/IL-5 beta c receptor exhibit lung pathology and impaired immune response, while beta IL3 receptor-deficient mice are normal. *Immunity* 1995; 2: 211–222
- ⁴⁴ Nishinakamura R, Wiler R, Dirksen U et al. The pulmonary alveolar proteinosis in granulocyte macrophage colony-stimulating factor/interleukins 3/5 beta c receptor-deficient mice is reversed by bone marrow transplantation. *J Exp Med* 1996; 183: 2657–2662
- ⁴⁵ Prakash UB, Barham SS, Carpenter HA et al. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: experience with 34 cases and a review. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 499–518
- ⁴⁶ Ramirez J, Kieffer RF, Ball WC. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med* 1965; 63: 819–828
- ⁴⁷ Ranchod M, Bissell M. Pulmonary alveolar proteinosis and cytomegalovirus infection. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103: 139–142
- ⁴⁸ Parker LA, Novotney DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest* 1997; 111: 1457–1458
- ⁴⁹ Reed JA, Ikagami M, Cianciolo ER et al. Aerosolized GM-CSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *Am J Physiol* 1999; 276: L556–563
- ⁵⁰ Reed JA, Whitsett YA. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor and pulmonary surfactant homeostasis. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110: 321–332
- ⁵¹ Riker JB, Wolinsky H. Trypsin aerosol treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 108–113
- ⁵² Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123–1142
- ⁵³ Ruben FL, Talamo TS. Secondary pulmonary alveolar proteinosis occurring in two patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1986; 80: 1187–1190
- ⁵⁴ Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM et al. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1924–1925
- ⁵⁵ Shah PL, Hansell D, Lawson PR et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000; 55: 67–77
- ⁵⁶ 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* 1994; 91: 5592–5596
- ⁵⁷ Steens RD, Summers QA, Tarala RA. Pulmonary alveolar proteinosis in association with Fanconi's anemia and psoriasis. A possible common pathogenetic mechanism. *Chest* 1992; 102: 637–638
- ⁵⁸ Sunderland WA, Campbell RA, Edwards MJ. Pulmonary alveolar proteinosis and pulmonary cryptococcosis in an adolescent boy. *J Pediatr* 1972; 80: 450–456
- ⁵⁹ Tan RT, Kuzo RS. High-resolution CT findings of mucinous bronchioloalveolar carcinoma: a case of pseudopulmonary alveolar proteinosis. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 99–100
- ⁶⁰ Tchou-Wong KM, Harkin TJ, Chi C et al. GM-CSF gene expression is normal but protein release is absent in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1999–2002
- ⁶¹ Teja K, Cooper PH, Squires JE et al. Pulmonary alveolar proteinosis in four siblings. *N Engl J Med* 1981; 305: 1390–1392
- ⁶² Teschler H, Ragette R. Other interstitial lung diseases. In: Grassi C (ed). *Pulmonary diseases*. McGraw-Hill: Maidenhead, 1999: 259–270
- ⁶³ Teschler H, Ziesche R, Matthys H et al. Nachweis aktivierter alveolärer Lymphozyten bei Alveolarproteinose. *Pneumologie* 1990; 44: 306–307
- ⁶⁴ Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA et al. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1997; 111: 460–466
- ⁶⁵ Wasserman K, Blank N, Fletcher G. Lung lavage (alveolar washing) in alveolar proteinosis. *Am J Med* 1968; 44: 611–617
- ⁶⁶ Wilson DO, Rogers RM. Prolonged spontaneous remission in a patient with untreated pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Med* 1987; 82: 1014–1016
- ⁶⁷ Wright JR, Dobbs LG. Regulation of pulmonary surfactant secretion and clearance. *Annu Rev Physiol* 1991; 53: 395–414
- ⁶⁸ Yoshida M, Ikegami M, Reed JA et al. GM-CSF regulates protein and lipid catabolism by alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L379–386
- ⁶⁹ Zimmer WE, Chew FS. Pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 26