

Proteinosi alveolare polmonare

Recenti indicazioni terapeutiche

Ilaria Campo

Introduzione

La proteinosi alveolare polmonare (PAP) è una rara sindrome respiratoria caratterizzata dall'accumulo di surfattante negli spazi alveolari, il quale interferisce con gli scambi gassosi, causando un ampio spettro di manifestazioni cliniche, dall'intolleranza allo sforzo all'insufficienza respiratoria¹.

Il decorso della malattia è molto variabile e può passare dalla risoluzione spontanea alla malattia stabile, ma non persistente, fino al deterioramento progressivo che può portare a morte.

A seconda dell'eziopatogenesi si riconoscono la PAP congenita, secondaria e primaria (Figura 1).

La PAP primaria può essere autoimmune (aPAP) o ereditaria: la forma autoimmune rappresenta il 90% di tutti i casi di PAP ed è caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi neutralizzanti contro il GM-CSF (fattore di crescita dei granulociti e dei macrofagi). La forma ereditaria è causata dall'interruzione della trasmissione del se-

gnale dipendente dal GM-CSF ed è clinicamente, fisiologicamente e istologicamente indistinguibile dalla PAP autoimmune.

La PAP secondaria è conseguenza di alterazioni nel numero e/o nella funzione dei macrofagi alveolari. Infine, la PAP congenita è determinata da mutazioni che interferiscono con la produzione del surfattante (Tabella 1).

Diverse forme di PAP, diverse terapie

L'approccio terapeutico per la PAP è strettamente legato alla forma patologica e alla gravità della malattia. Le opzioni di trattamento vanno dalla vigile attesa per i pazienti con PAP autoimmune asintomatica alla terapia con lavaggio polmonare massivo (*whole lung lavage* - WLL), l'attuale standard di cura.

Lavaggio polmonare massivo

Il WLL è una procedura invasiva che viene eseguita in Centri specializzati. È l'attuale standard di trattamento per i pazienti affetti da PAP primaria e in alcuni casi di PAP secondaria (ma non nella PAP congenita).

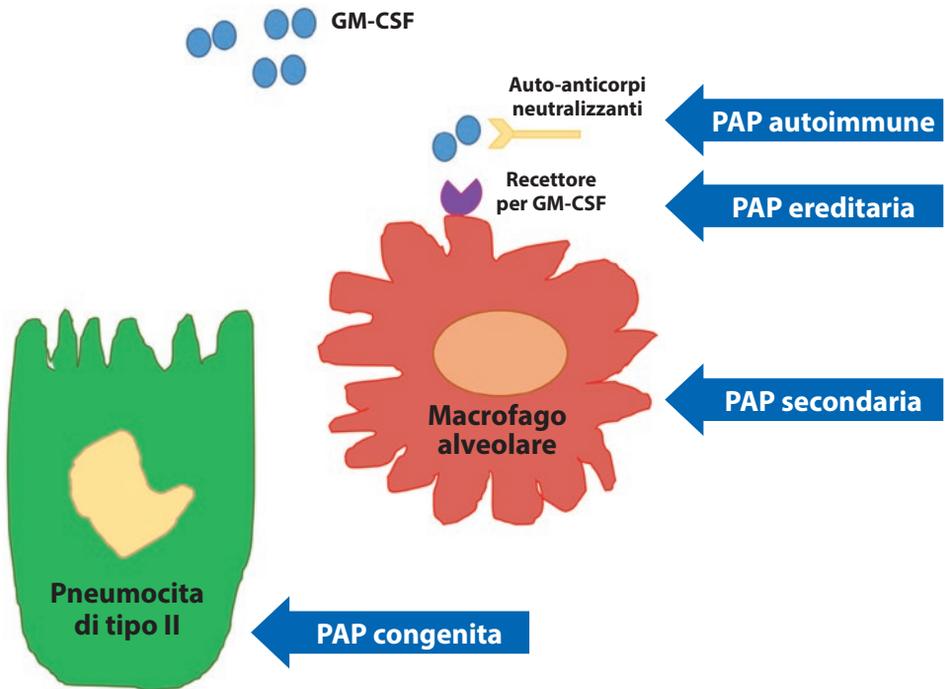


Figura 1. Basi molecolari della proteinosi alveolare polmonare (PAP). La PAP autoimmune è mediata da autoanticorpi neutralizzanti che hanno come bersaglio il GM-CSF. La riduzione della capacità di degradazione del surfattante da parte dei macrofagi alveolari, come conseguenza dell'inibizione dell'attività biologica del GM-CSF, porta all'accumulo di surfattante e alla conseguente insufficienza respiratoria. Inoltre, la neutralizzazione del GM-CSF si traduce in una ridotta attività antimicrobica dei neutrofili, con un aumento del rischio di infezioni. La forma ereditaria è causata dall'interruzione della trasmissione del segnale dipendente dal GM-CSF, a causa di mutazioni nei geni per il recettore del GM-CSF (CSF2RA e CSF2RB). L'eterogeneità della gravità della malattia tra i membri della famiglia con mutazioni identiche suggerisce che possano essere coinvolti anche altri fattori. La PAP secondaria deriva da varie condizioni di base che possono influenzare il numero e/o la funzione dei macrofagi alveolari; è prevalentemente una conseguenza di disordini ematologici, ma è stata anche riportata in associazione a immunosoppressione farmacologica, tumori maligni, condizioni infiammatorie croniche o esposizione ambientale a sostanze tossiche. La PAP congenita è determinata da mutazioni nei geni che codificano le proteine del surfattante (SFTPB, SFTPC) o le proteine coinvolte nella produzione del surfattante (ABCA3, TTF1).

Tuttavia, non si tratta di una procedura standardizzata e mancano linee guida internazionali. Nel 2016, è stata condotta un'indagine a livello internazionale sulla pratica clinica del WLL, includendo 27 Centri che eseguono questo trattamento in pazienti adulti e/o pediatrici affetti da PAP².

Il WLL è una procedura invasiva quasi universalmente eseguita in anestesia generale, in Terapia Intensiva, utilizzando un'intuba-

zione endobronchiale a doppio lume. Durante la procedura, un polmone è sottoposto al lavaggio, mentre l'altro viene ventilato selettivamente. L'intervallo tra il primo lavaggio e la seconda sessione varia tra i Centri. Esiste concordanza sull'utilizzo di soluzione salina riscaldata a 37° C, il drenaggio del liquido di lavaggio polmonare per gravità e le indicazioni per il WLL. Queste ultime comprendono: calo della PaO₂ a riposo, peggioramento della

PAP primaria (interruzione della segnalazione GM-CSF-dipendente)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ PAP autoimmune (autoanticorpi anti-GM-CSF) ▶ PAP ereditaria (mutazioni nei geni che codificano il recettore del GM-CSF)
PAP secondaria (riduzione della funzione e/o del numero di macrofagi alveolari)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Disturbi ematologici ▶ Tumori maligni ▶ Sindromi da immunodeficienza ▶ Sindromi infiammatorie croniche ▶ Infezioni croniche ▶ Sindromi da inalazione tossica ▶ Altre sindromi
PAP congenita (alterata produzione di surfattante)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mutazioni nei geni per le proteine del surfattante (SFTPA, SFTPB, SFTPC) ▶ Mutazioni in geni per trasportatori (ABCA3) ▶ Mutazioni che influenzano lo sviluppo polmonare (TTF1)

Tabella 1. Classificazione della proteinosi alveolare polmonare (PAP).

gravità della malattia polmonare, in base alla valutazione radiologica, e diminuzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO), della capacità vitale forzata (FVC) e della saturazione di ossigeno a riposo misurata tramite pulsossimetria (SpO_2) o aumento dei sintomi respiratori. Per la scelta del primo polmone da lavare, il 50% dei Centri si basa sul quadro radiologico, mentre il 50% inizia sempre con il polmone sinistro, in ragione delle minori dimensioni. Per quanto riguarda la posizione del paziente durante la procedura, nel 50% dei Centri il paziente giace in posizione supina, mentre altre posizioni possibili sono: laterale completa a 90° o laterale moderata, con un'inclinazione da 30° a 45° . La quantità di fluido utilizzata per eseguire il WLL è ancora oggetto di discussione; esiste un consenso generale sulla singola aliquota di fluido per il lavaggio (~800 ml di soluzione salina calda, negli adulti), ma la quantità totale di soluzione salina infusa per polmone varia da 5 a 40 litri, con una media di 15,4 litri/polmone. Per migliorare l'effetto terapeutico, la maggior

parte (14 su 20) dei Centri utilizza la percussione toracica per emulsionare il sedimento PAP, ma non esiste un consenso generale né sul metodo (manuale o meccanico) né sui tempi. Altre questioni ancora in discussione includono: controindicazioni, metodi e tempi di *follow-up*, tempi di estubazione, isolamento polmonare e metodi di lavaggio per i pazienti pediatrici. Nonostante le diverse opzioni procedurali, l'indagine internazionale sul WLL ha trovato questa pratica sicura ed efficace come terapia per la PAP, con un basso tasso di morbilità legata alla procedura (~18%, tra cui, in ordine di frequenza decrescente, febbre, versamento di soluzione fisiologica nel polmone ventilato, peggioramento dell'ipossiemia, sovrainfezioni e pneumotorace).

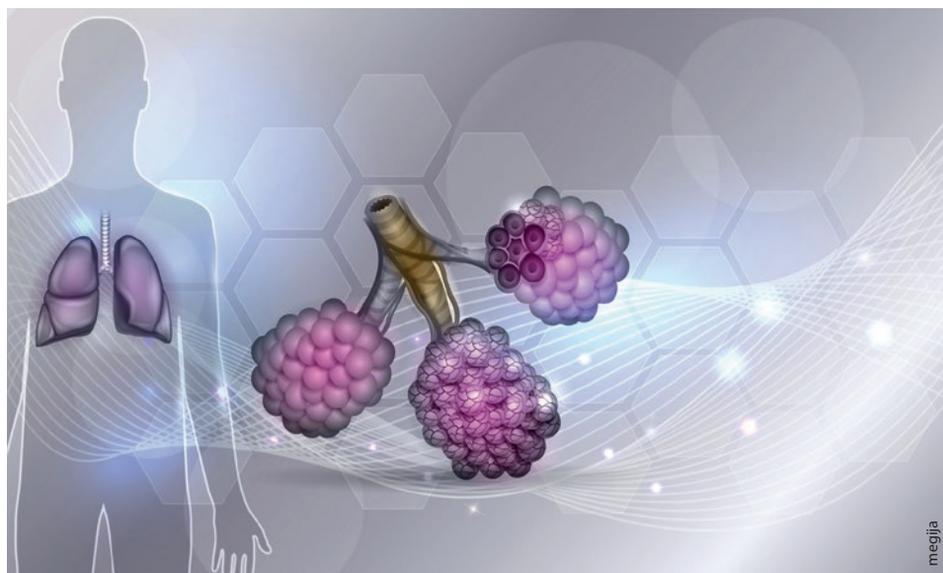
Strategie terapeutiche per la PAP autoimmune Integrazione di GM-CSF

Il primo approccio all'aumento del GM-CSF come terapia per la PAP autoimmune è stato sperimentato per la prima volta alla fine

degli anni Novanta. Con la somministrazione sottocutanea di GM-CSF ricombinante sono stati riportati miglioramenti nel ~50% dei casi, con una risposta variabile tra i pazienti. La somministrazione di GM-CSF ricombinante per via aerosolica ha dimostrato migliori risultati (76,5% vs 48,4%) rispetto alla via sottocutanea, probabilmente in virtù del fatto che la deposizione locale del farmaco negli alveoli permette un'attività diretta contro gli autoanticorpi neutralizzanti. Inoltre, il GM-CSF inalatorio non è stato associato agli effetti sul midollo osseo riportati invece con la somministrazione sottocutanea. Una recente metanalisi degli studi sulla terapia con GM-CSF per via inalatoria e sottocutanea, in pazienti affetti da PAP autoimmune, ha mostrato che il tasso di risposta aggregato della terapia con GM-CSF (81%) non era inferiore alla terapia con WLL, in termini di test di funzionalità polmonare, punteggio di gravità della malattia (DSS) e *6-minutes walking test*. Inoltre, hanno mostrato la superiorità della terapia con GM-CSF inalatorio, rispetto a quello sottocutaneo, in termini di tasso di

risposta (89% vs 71%, $p = 0,023$), aumento della PaO_2 (21,02 mmHg vs 8,28 mmHg; $p < 0,001$) e miglioramento del gradiente alveolo-arterioso d'ossigeno ($A-aDO_2$) (19,63 mmHg vs 9,15 mmHg; $p < 0,001$).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio multicentrico (ClinicalTrials.gov, NCT02702180) condotto in 34 Centri situati in 18 Paesi, in cui 138 pazienti con PAP autoimmune sono stati assegnati in modo casuale a ricevere: GM-CSF ricombinante (molgramostim) (300 μ g una volta al giorno per inalazione), in modo continuo o a settimane alterne o placebo³. I risultati di questa sperimentazione hanno dimostrato che la somministrazione quotidiana di GM-CSF per via inalatoria determina maggiori miglioramenti negli scambi gassosi (-12,8 mm Hg vs -6,6 mmHg; $p = 0,03$) e nello stato di salute funzionale (St. George's Respiratory Questionnaire alla settimana 24: -12,4 punti vs -5,1 punti; $p = 0,01$) nei pazienti con aPAP rispetto al placebo e che il GM-CSF è stato più efficace quando somministrato in modo continuo che a settimane alterne.



Terapia mirata agli autoanticorpi GM-CSF

La scoperta degli autoanticorpi anti-GM-CSF ha portato all'uso di approcci terapeutici che colpiscono la loro produzione e/o i livelli sierici. La plasmateresi per rimuovere gli autoanticorpi e la deplezione dei linfociti B mediante rituximab rappresentano dei tentativi in questo senso; tuttavia, sono necessari ulteriori studi per dimostrare la loro potenziale utilità.

Strategie terapeutiche per la PAP ereditaria

Il WLL è impiegato raramente come trattamento per la PAP ereditaria a causa della difficoltà di eseguire la procedura nei pazienti pediatrici. Sono stati proposti approcci basati sulla terapia genica, ma sono necessari studi preclinici di tossicologia, prima di testare il trasferimento genico nei pazienti affetti da PAP ereditaria. Su modelli murini, è stato tentato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, al fine di ripristinare la trasmissione del segnale GM-CSF-dipendente. Nonostante i risultati positivi, questa procedura ha richiesto un'immunosoppressione aggressiva e la mieloablazione, le quali predispongono il paziente a sviluppare infezioni respiratorie, GVHD o tossicità dei farmaci. In alternativa, si è proposto il trapianto di macrofagi polmonari geneticamente corretti, come metodo che non richiede una strategia immunosoppressiva e può determinare la produzione di macrofagi funzionali. Il limite principale è rappresentato dall'uso di cellule primarie del paziente, una fonte cellulare limitata con un basso tasso di proliferazione *in vitro*⁴.

Strategie future

È noto che i lipidi, soprattutto il colesterolo, siano i principali determinanti della fluidità del surfattante; inoltre, il colesterolo è stato identificato come il materiale più abbondante

che si accumula all'interno dei macrofagi alveolari nei pazienti PAP, portando a un alterato rapporto colesterolo/fosfolipidi. Sono stati riportati i risultati di due pazienti aPAP trattati con statine, in cui si è assistito alla risoluzione della PAP in entrambi i casi, con marcati miglioramenti dei sintomi, della funzionalità polmonare, dell'ossigenazione e dell'aspetto della TCS⁵. Sono però necessari ulteriori studi clinici prima dell'adozione di questa terapia potenzialmente efficace e a basso costo.

Conclusioni

Il GM-CSF inalatorio sembra essere un'opzione terapeutica promettente per la PAP; tuttavia, mancano ancora linee guida definitive e i dati a sostegno dell'integrazione di GM-CSF, come trattamento di prima linea, non sono conclusivi. È attualmente in corso uno studio confermativo di fase 3 (EudraCT: 2020-001263-85) per indagare ulteriormente sull'efficacia e sulla sicurezza del molgramostim, da inalare una volta al giorno, nei soggetti con aPAP.

Bibliografia

- 1) TRAPNELL BC, NAKATA K, BONELLA F, ET AL. *Pulmonary alveolar proteinosis*. Nat Rev Dis Primers 2019;5:16.
- 2) CAMPO I, LUISETTI M, GRIESE M, ET AL.; WLL International Study Group. *Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures*. Orphanet J Rare Dis 2016;11:115.
- 3) TRAPNELL BC, INOUE Y, BONELLA F, ET AL.; IMPALA Trial Investigators. *Inhaled molgramostim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis*. N Engl J Med 2020;383:1635-44.
- 4) CAMPO I. *The influence of genetics on therapeutic developments in pulmonary alveolar proteinosis*. Curr Opin Pulm Med 2019;25:294-9.
- 5) MCCARTHY C, LEE E, BRIDGES JP, ET AL. *Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis*. Nat Commun 2018;9:3127.