

# 肺蛋白沉著症

余弘斌<sup>1</sup> 黃堂修<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 衛生福利部臺南醫院 胸腔內科

<sup>2</sup> 國立成功大學醫學院附設醫院 內科部胸腔科

## 摘 要

肺蛋白沉著症 (Pulmonary alveolar proteinosis, PAP) 是一種肺表面活性物質 (surfactant) 異常聚積於肺泡內的罕見疾病。發病機轉跟肺表面活性物質的清除機制出現缺陷有關。病患常以一般性之呼吸道症狀表現，包括咳嗽，呼吸困難等。胸部 X 光片可呈現非特異性的雙側瀰漫性肺泡型浸潤，而高解析度電腦斷層有機會可見典型之“crazy paving”表徵。治療目前以全肺灌洗為主，此外亦有 GM-CSF 和 Rituximab 治療成功之案例。患者 5 年存活率可達八成以上。

關鍵詞：肺表面活性物質 (Surfactant)  
顆粒球 - 巨噬細胞集落刺激因子 (GM-CSF)  
碎石路狀徵候 (Crazy paving pattern)

## 引 言

肺蛋白沉著症是在 1958 年第一次由 Rosen et al. 所報導的一種罕見疾病<sup>1</sup>。患者基於先天基因或是次發性原由，使得肺表面活性物質異常的聚積於肺泡內，造成氣體交換功能異常，進而導致臨床上出現的呼吸喘和咳嗽，以及 X 光片上所見的雙側肺泡型浸潤。除了全肺灌洗術之外，目前亦有越來越多臨床案例利用 GM-CSF 治療成功。

## 流行病學

過去文獻報導指出肺蛋白沉著症國際上的盛行率介於 4-40/ 百萬人<sup>2-4</sup>。這其中約 9 成病患皆是自體免疫型之肺蛋白沉著症<sup>3</sup>。診斷年齡中位數落在 39 歲，男女比例為 2.65:1<sup>5</sup>。這些病患有高比例曾經抽煙 (約 7 成)<sup>5</sup>，或是曾

經曝露於粉塵 (約 3 成)<sup>6</sup>。排除抽煙者後的男女比例則接近 1:1<sup>2</sup>。依據高雄醫學院團隊利用健保資料庫的研究結果 (發表於 2020 年胸腔暨重症年會)，台灣在 1995~2013 間的年發生率約為 0.5-1.3/ 百萬人、盛行率約為 8.7/ 百萬人，診斷年齡中位數落在 54.5 歲，男女比例則為 1.62:1<sup>7</sup>。目前根據發病機轉定義了三大類型的肺蛋白沉著症，包括主要在小孩看到的先天型肺蛋白沉著症 (congenital PAP)，以及主要在成人看到的自體免疫型肺蛋白沉著症 (autoimmune PAP) 和次發型肺蛋白沉著症 (secondary PAP)。這其中自體免疫型肺蛋白沉著症佔所有案例的九成<sup>3</sup>。

## 致病機轉

肺蛋白沉著症的主要致病機轉在於肺表面活性物質異常的聚積於肺泡內，而目前研究認

為肺泡巨噬細胞 (alveolar macrophage) 的功能異常是主要造成肺表面活性物質無法被正常清除的原因<sup>8</sup>。肺表面活性物質由第二型肺泡上皮細胞 (type II alveolar cell) 分泌至肺泡，主要成分為磷脂醯膽鹼 (phosphatidylcholine) 和蛋白質的混合，在肺泡內可減少肺泡表面張力以避免肺泡於吐氣末塌陷<sup>9</sup>，另外也是肺內先天免疫系統 (innate immunity) 的重要成員之一<sup>10</sup>。之後肺表面活性物質將由第二型肺泡上皮細胞或巨噬細胞分解並移出肺泡空間<sup>11</sup>。

目前已知的肺蛋白沉著症主要為肺泡巨噬細胞的功能異常所造成。巨噬細胞接受顆粒球 - 巨噬細胞集落刺激因子 (GM-CSF) 的刺激而成熟分化<sup>12</sup>，因此當身體出現了顆粒球 - 巨噬細胞集落刺激因子的中和抗體 (neutralizing anti-GM-CSF antibodies)，巨噬細胞的功能也將出現異常而導致肺表面活性物質無法被正常清除<sup>13</sup>。我們將這一類型含有中和抗體的肺蛋白沉著症稱之為自體免疫型肺蛋白沉著症，而此類型也是臨床上最常見的。患者的血液和肺泡沖洗液中都可測得中和抗體<sup>14</sup>，而在先天型和次發型肺蛋白沉著症身上是無法測得中和抗體的<sup>10</sup>。雖然身體內含有中和抗體，但這類病人並不常見與其他的自體免疫疾病共存。在 Seymour et al. 的研究裡，只有 1.7% 的病患會合併其他的自體免疫疾病<sup>2</sup>。

先天基因缺陷構成的先天型肺蛋白沉著症佔了約 1% 的案例。目前已知的基因缺陷包括了影響顆粒球 - 巨噬細胞集落刺激因子受體 (GM-CSF receptor) 構造的 CSF2RA 和 CSF2RB 突變。CSF2RA 和 CSF2RB 基因突變為體染色體隱性遺傳 (autosomal recessive)，其原本功能為編碼出 GM-CSF receptor 的  $\alpha$  和  $\beta$  鍊。當此基因出現突變時，顆粒球 - 巨噬細胞集落刺激因子將無法正常接上巨噬細胞上之 GM-CSF receptor，導致無法產生下游訊號使巨噬細胞正常清除肺泡內之肺表面活性物質<sup>15</sup>。此類病患之血液和肺泡沖洗液中巨噬細胞接受顆粒球 - 巨噬細胞集落刺激因子的量可能會上升，但是卻無法測得中和抗體<sup>16</sup>。病患平均發病年齡在 3 歲，且診斷時超過一半的病患會出現低血氧症<sup>17</sup>。

其他被發現的突變也包括了影響肺表面活性物質製造與代謝的 SFTPB，SFTPC，ABCA3 和 NKX2.1，以及機轉未明的 MARS 突變<sup>18</sup> 等。

其他構成 5-10% 案例的次發性肺蛋白沉著症，則是因為一些全身型因素或是吸入性粉塵所導致的肺泡巨噬細胞功能出現異常。其中最常見的原因是血液疾病<sup>19</sup>，其次為腫瘤<sup>20,21</sup> 以及全身性感染<sup>22,23</sup> 等。因顆粒球 - 巨噬細胞集落刺激因子有著先天免疫系統調節功能<sup>5</sup>，感染症常見續發於肺蛋白沉著症患者。但亦有報導肺蛋白沉著症在感染症治癒後自發性痊癒<sup>23</sup>，或是在感染症診斷初期並無肺蛋白沉著症之臨床或影像證據<sup>24</sup>，代表著肺蛋白沉著症亦有可能續發於感染症。此外也有文獻報告在診斷當下兩者同時並存<sup>25</sup>，這時可以藉由檢驗顆粒球 - 巨噬細胞集落刺激因子中和抗體作區分，若陽性則可能是自體免疫型肺蛋白沉著症併續發感染，反之則有可能是感染合併次發性肺蛋白沉著症。此外，有報導發現在急性白血病引發的次發性肺蛋白沉著症患者身上，利用流式細胞技術法 (flow cytometry) 發現肺泡巨噬細胞上的 GM-CSF receptor 表現的下降，且在白血病治療後受體表現量也跟著恢復正常<sup>26</sup>。職業粉塵暴露 (occupational dust exposure) 也有被報導造成了肺泡巨噬細胞的毒性而引發次發性肺蛋白沉著症，例如紡織業中暴露於棉絮<sup>27</sup>、建築工人暴露於木屑<sup>28</sup>、磨坊主暴露於二氧化矽<sup>29</sup>、磨軌機工人暴露於含鋁粉塵<sup>30</sup>、電子工業中暴露於銻<sup>31</sup> 等等。

## 症狀

肺蛋白沉著症患者的臨床表現並無特異性，且大約有三分之一的病人為無症狀者<sup>3</sup>。最常表現的症狀為呼吸喘 (約 4 成) 或是咳嗽 (約 2 成)。當出現發燒或咳血的時候則要小心有合併感染。理學檢查上可能在肺部聽診時聽到濕囉音 (crackles)，在少數患者上可能會出現杵狀指 (clubbing finger)<sup>4</sup>。

## 診斷

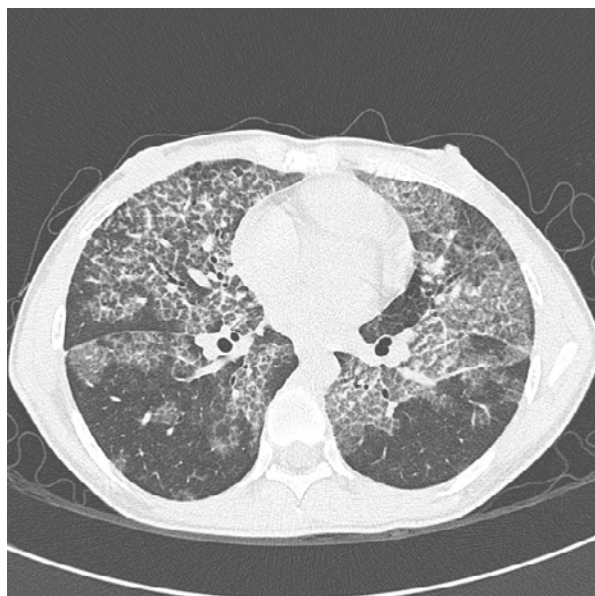
當病人出現呼吸道症狀且影像檢查呈現

典型變化時，臨床醫師需有警覺性且進一步安排檢查去證實或排除肺蛋白沉著症<sup>8,15</sup>。詳細的病史詢問，尤其是過往病史、用藥史、職業史、特殊或印象深刻之物質暴露與吸入、感染相關徵候家族病史等，都至為重要。肺部X光片一般呈現對稱的肺泡型浸潤，且集中於肺門旁 (peri-hilar) 和底部 (basal) (圖一)。空氣支氣管像 (air bronchogram) 並不常見。肺蛋白沉著症的X光與肺水腫 (pulmonary edema) 有所相似，但是一般不會合併心臟肥大 (cardiomegaly) 或肋膜積水 (pleural effusion)<sup>4</sup>。此外少數病患的浸潤會以不典型的中上肺野分佈呈現<sup>32</sup>。典型的肺部電腦斷層則會出現毛玻璃浸潤 (ground glass opacity) 中交錯著間質浸潤 (reticulation)，呈現一個碎石路狀徵候 (crazy paving pattern) (圖二)。此徵象並非疾病特異性 (non-pathognomonic)，但若出現時需將肺蛋白沉著症、肺水腫等疾病列入鑑別診斷<sup>33</sup>。電腦斷層上的浸潤一般也以彌漫性或下肺野為主<sup>34</sup>，尤其自體免疫型肺蛋白沉著症大部分以下肺野浸潤呈現<sup>35</sup>，但也有少部分病患以上肺野浸潤作為初步表現<sup>36</sup>。電腦斷層上毛玻璃浸潤的嚴重程度與低血氧程度、肺功能侷限程度呈正相關<sup>37</sup>。正子造影在雙側受影響的肺部也會呈現顯影<sup>38</sup>。

肺功能檢查雖非診斷肺蛋白沉著症的必要，但有助於評估疾病對於病人肺部生理影響的嚴重程度。其最常出現的異常為一氧化碳彌漫量 (diffusing capacity of carbon monoxide,  $DL_{CO}$ ) 的下降，或是合併侷限性通氣障礙 (restrictive ventilation defect)<sup>3</sup>。亦有部分的病



圖一：肺蛋白沉著症之胸部X光片。



圖二：電腦斷層呈現碎石路狀徵候。

人肺功能檢查可能會正常，甚至抽煙者的檢查結果可能會呈現阻塞性通氣障礙 (obstructive ventilation defect)<sup>6</sup>。在病人身上也常見肺泡 - 動脈氧氣壓力差 (alveolar-arterial gradient) 的上升以及代償性呼吸鹼。

在抽血部分，雖然正常人體內可以測得低效價的顆粒球 - 巨噬細胞集落刺激因子中和抗體，但若測得高效價的抗體對於自體免疫型肺蛋白沉著症還是有高度的特異性<sup>39</sup>。但也有報導在骨髓性白血病 (myeloid leukemia) 病人身上測得較高濃度的抗體且跟疾病活躍度呈正相關<sup>40</sup>。血液中的 lactate dehydrogenase (LDH)、carcinoembryonic antigen (CEA)、Krebs von den Lungen-6 (KL-6)、等蛋白質的濃度可能會上升，但是這對於疾病的診斷並無幫忙<sup>3</sup>。肺泡灌洗液中的抗體效價和血液 LDH 值可能跟疾病嚴重程度呈正相關且可預測病患是否需要多次的肺泡灌洗術<sup>41,42</sup>。

肺蛋白沉著症的確診一般仰賴肺泡灌洗液 (bronchoalveolar fluid) 之染色以及肺部切片之病理判讀。肺泡灌洗術沖洗出來之液體典型會呈現牛奶狀，但若在正常肺葉沖洗或是當病患肺泡內之肺表面活性物質含量較低則沖出來之灌洗液仍可能呈現正常狀<sup>43</sup>。這些肺泡灌洗液的細胞分析一般以淋巴球為主<sup>44</sup>，在顯微鏡之下可看見顆粒狀無細胞嗜酸性物質，進一步以 Periodic Acid-Schiff (PAS) 法染色將呈現陽性<sup>45</sup>。經支氣管肺部切片 (transbronchial lung biopsy) 在影像和肺泡沖洗液無法提供明確答案之下可提供更高的診斷率，但可能還是會有少部分病人最後需要依賴外科手術切片 (surgical lung biopsy) 來取得最終診斷<sup>46</sup>。病理切片下可看見結構完整的肺泡構造內充斥著嗜酸性、PAS 染色陽性之物質，以及泡沫狀巨噬細胞 (foamy macrophage) (圖三)。間質發炎或纖維化一般不常見<sup>47</sup>。

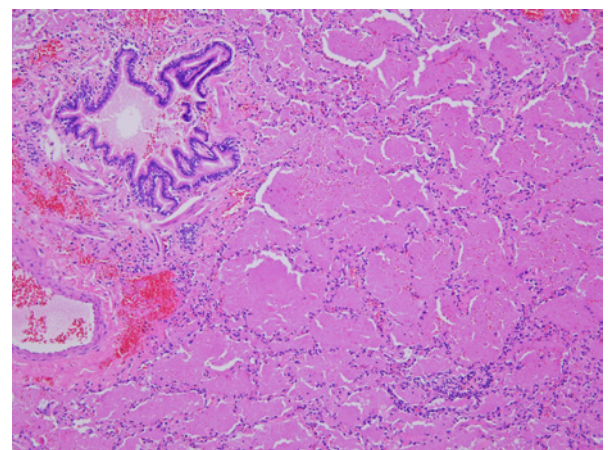
值得注意的是，考量前所述肺蛋白沉著症與感染之密切關係 (肺蛋白沉著症可能續發於肺部或甚至肺外<sup>48</sup>之感染，而患有肺蛋白沉著症之病人亦容易得到感染)，因此在診斷過程中，不論病史詢問、理學檢查或安排實驗室檢驗檢

查，須特別留意與盡力排除並存感染之可能性 (尤其是續發伺機性的致病原如：麴菌<sup>48</sup>、分枝桿菌<sup>49</sup>、土壤絲菌<sup>50</sup>、肺囊蟲<sup>22</sup>等)；對於已確診之病人，若呼吸功能或肺部影像有變化，亦須留意續發性感染所致<sup>2,6,25</sup>。

## 治療

全肺灌洗術 (whole lung lavage) 自 1965 年被報導後至今仍是肺蛋白沉著症的主要治療方法<sup>51,52</sup>。病患一般需要接受全身麻醉及雙腔氣管內管插管 (double-lumen endotracheal tube) 之下接受單肺通氣 (one-lung ventilation)，並在單次內或分次接受雙肺 10-15 公升之生理食鹽水灌洗。此治療常見的併發症為短暫的低血氧，氣胸和胸水則並不常見<sup>52</sup>。若病人狀況無法接受單肺通氣，也有案例報導在局部麻醉下利用支氣管鏡灌洗術 (bronchoalveolar lavage) 進行部分肺葉的灌洗<sup>53,54</sup>，不過此方法尚待更多的報導證實其臨床成效。全肺灌洗術可有效改善病人的氧合和肺功能，但是其效果並無法持久且復發率高達五成<sup>55</sup>。在一份追蹤全球 368 位病患 5 年時間的研究裡，每位病患在這時間內平均需接受 2.5 次的全肺灌洗術<sup>56</sup>。

除了全肺灌洗術，目前也有一些新的治療方法越來越受到矚目。其中有不少文獻報導，重組顆粒球 - 巨噬細胞集落刺激因子 (recombinant GM-CSF) 使用在自體免疫型肺蛋白沉著症患者身上的成效<sup>57,58</sup>。接受治療且有療效者



圖三：病理切片下肺泡充斥著 PAS 染色陽性之物質 (H&E 染色，40 倍數)。

(responders) 在追蹤  $39 \pm 17.3$  個月的時間裡，只有 3 成的病人需要再接受全肺灌洗術<sup>58</sup>。除了針劑型，目前亦有吸入型的刺激因子可應用在臨床上<sup>59</sup>，且在追蹤 30 個月的時間裡亦有高達 6 成的病人不需要額外的治療<sup>60</sup>。此結果尚待更大型的隨機對照實驗 (randomized controlled trial) 證實他的療效。

針對自體免疫型肺蛋白沉著症患者，目前也有使用免疫抑制劑或血漿置換術治療的報導，但是結果成效不一。類固醇的使用在大部分的案例裡都反而導致疾病的惡化<sup>61</sup>，這可能跟類固醇本身會抑制顆粒球 - 巨噬細胞集落刺激因子的分泌有關<sup>62</sup>。CD20 單株抗體 (Rituximab) 在學理上作為抑制 B 細胞分泌中和抗體應為有效，但是目前在兩篇小型臨床實驗裡得到結果卻是完全相反的<sup>63,64</sup>。血漿置換術有個案報導使用在一線之治療失敗之後的搶救治療 (salvage therapy)。病患體內的綜合抗體在血漿置換術後可偵測到下降<sup>65</sup>，但是效果並無法持久且病患一般還是需要依賴全肺灌洗術等其他治療<sup>66</sup>。

## 病程與預後

肺蛋白沉著症的患者在沒有治療的情況之下只有約 8% 可達到自發性痊愈<sup>2</sup>，大部分患者需接受一次或多次的全肺灌洗術，少部分患者可能發展至呼吸衰竭甚至因感染而死亡。整體的 5 年存活率為 88-100%<sup>2,3</sup>。約兩成的病人可能會發生肺纖維化而導致預後較差<sup>67</sup>。

## 結 論

肺蛋白沉著症是一種肺表面活性物質異常聚積於肺泡內的罕見疾病。大部分病患是因為體內出現了顆粒球 - 巨噬細胞集落刺激因子的中和抗體而導致疾病。目前除了全肺灌洗術，也有針劑或吸入性之重組 GM-CSF 治療成功報導。由於其症狀表現並不具特異性，延遲診斷可能導致病人肺部功能之漸進損害甚至永久纖維化，臨床醫師宜對此疾病具有認識並保持警覺。

## 利益衝突

本稿並未同時投至其他期刊，本文作者並無接受任何來源之贊助 (financial disclosure) 或有任何利益衝突 (conflict of interest)，僅此聲明。

## 參考文獻

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA, Enzinger FM, Hunt RTN. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258:1123-42.
2. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215-35.
3. 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.
4. Briens E, Delaval P, Mairesse MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Rev Mal Respir* 2002;19:166-82.
5. Carey B, Trapnell BC. The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol* 2010;135:223-35.
6. Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev* 2011;20:98-107.
7. Chuang CH, Tsai MJ, Sheu CC, et al. Epidemiology of pulmonary alveolar proteinosis in Taiwan. Poster Present. TSPCCM 2020 Congr.
8. Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, Culver DA. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: Pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med* 2018;6:554-65.
9. Serrano, AG, Pérez-Gil J. Protein-lipid interactions and surface activity in the pulmonary surfactant system. *Chem Phys Lipids* 2006;141:105-18.
10. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:658-62.
11. Wright JR. Clearance and recycling of pulmonary surfactant. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 1990;259:L1-L12.
12. Bonfield TL, Raychaudhuri B, Malur A, et al. PU.1 regulation of human alveolar macrophage differentiation requires granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2003;285:L1132-L1136.
13. Uchida K, Nakata K, Trapnell BC, et al. High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood* 2003; 103:1089-98.
14. Tanaka N, Watanabe J, Kitamura T, Yamada T, Kanegasaki S, Nakata K. Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett* 1999;442:246-50.
15. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Prim* 2019;5:16.
16. Suzuki T, Maranda B, Sakagami T, et al. Hereditary

- pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *Eur Respir J* 2011;37:201-4.
17. Hadchouel A, Drummond D, Abou Taam R, Lebourgeois M, Delacourt C, de Blic J. Alveolar proteinosis of genetic origins. *Eur Respir Rev* 2020;29:190187.
  18. Alzaid M, Alshamrani A, AlHarbi A, Alenzi A, Mohamed S. Methionyl-tRNA synthetase novel mutation causes pulmonary alveolar proteinosis. *Saudi Med J* 2019;40:195-8.
  19. Chaulagain CP, Pilichowska M, Brinckerhoff L, Tabba M, Erban JK. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2014;7:127-35.
  20. Liu H, Wang Y, He W, Xu Q. Lung squamous cell carcinoma in pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014;20:650-3.
  21. Hiraki T, Goto Y, Kitazono I, et al. The first case of pulmonary alveolar proteinosis with small cell lung carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2016;24:135-8.
  22. Tran Van Nhieu J, Vojtek AM, Bernaudin JF, Escudier E, Fleury-Feith J. Pulmonary alveolar proteinosis associated with pneumocystis carinii. *Chest* 1990;98:801-5.
  23. Lin KP, Sheng WH, Wang CP, Chang YL, Chang SC. Resolution of secondary pulmonary alveolar proteinosis following treatment of rhinocerebral aspergillosis. *Int J Infect Dis* 2010;14:e246-e249.
  24. Reyes JM, Putong PB. Association of pulmonary alveolar lipoproteinosis with mycobacterial infection. *Am J Clin Pathol* 1980;74:478-85.
  25. Punatar AD, Kusne S, Blair JE, Seville MT, Vikram HR. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J Infect* 2012;65:173-9.
  26. Dirksen U, Hattenhorst U, Schneider P, et al. Defective expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3/interleukin-5 receptor common beta chain in children with acute myeloid leukemia associated with respiratory failure. *Blood* 1998;92:1097-103.
  27. Thind G. Acute pulmonary alveolar proteinosis due to exposure to cotton dust. *Lung India* 2009;26:152.
  28. Patel SM, Sekiguchi H, Reynolds JP, Krowka MJ. Pulmonary alveolar proteinosis. *Can Respir J* 2012;19:243-5.
  29. Xipell JM, Ham KN, Price CG, Thomas DP. Acute silicoproteinosis. *Thorax* 1977;32:104-11.
  30. Miller RR, Churg AM, Hutcheon M, Lam S. Pulmonary alveolar proteinosis and aluminum dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:312-5.
  31. Cummings KJ, Nakano M, Omae K, et al. Indium lung disease. *Chest* 2012;141:1512-21.
  32. Frazier AA, Franks TJ, Cooke EO, Mohammed TL, Pugatch RD, Galvin JR. Pulmonary alveolar proteinosis. *RadioGraphics* 2008;28:883-99.
  33. DeWever W, Meersschaert J, Coolen J, Verbeken E, Verschakelen JA. The crazy-paving pattern: A radiological-pathological correlation. *Insights Imaging* 2011;2:117-32.
  34. Holbert JM, Costello P, Li W, Hoffman RM, Rogers RM. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Roentgenol* 2001;176:1287-94.
  35. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009;136:1348-55.
  36. Er HP, Lee CT, Huang TH. Pulmonary alveolar proteinosis with upper-lobe predominance in a non-smoking female. *Respirol Case Reports* 2019; 7(6): e00445
  37. Lee KN, Levin DL, Webb WR, Chen D, Storto ML, Golden JA. Pulmonary alveolar proteinosis: High-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest* 1997; 111:989-95.
  38. Hsu CW, Liu FY, Wang CW, Lin HC, Huang CD. F-18 FDG PET/CT in pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Nucl Med* 2009;34:103-4.
  39. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, et al. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood* 2009;113:2547-56.
  40. Sergeeva A, Ono Y, Rios R, Molldrem JJ. High titer autoantibodies to GM-CSF in patients with AML, CML and MDS are associated with active disease. *Leukemia* 2008;22:783-90.
  41. Lin FC. Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 2006;61: 528-34.
  42. Nishimura M, Yamaguchi E, Takahashi A, et al. Clinical significance of serum anti-GM-CSF autoantibody levels in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Biomark Med* 2018;12:151-9.
  43. Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 2010;19: 237-41.
  44. Milleron BJ, Costabel U, Teschler H, et al. Bronchoalveolar lavage cell data in alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1330-2.
  45. Burkhalter A, Silverman JF, Hopkins MB 3rd, Geisinger KR. Bronchoalveolar lavage cytology in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Clin Pathol* 1996;106:504-10.
  46. Bonella F, Bauer PC, Griese M, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: New insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med* 2011;105: 1908-16.
  47. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. *Clin Chest Med* 2016;37:431-40.
  48. Khera R, Rao V, Pasam MK, Tagore R, Murthy SS, Sundaram C. Isolated cerebral aspergillus abscess as a complication of pulmonary alveolar proteinosis in a child. *Chinese Neurosurg J* 2019;5:17.
  49. Lathan SR, Williams JD, McLean RL, Ramirez RJ. Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment of a case complicated by tuberculosis. *Chest* 1971;59:452-4.
  50. Burbank B, Morrione TG, Cutler SS. Pulmonary alveolar proteinosis and nocardiosis. *Am J Med* 1960;28:1002-7.
  51. Ramirez J, Kieffer RF Jr, Ball WC Jr. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med* 1965;63:819.
  52. Abdelmalak BB, Khanna AK, Culver DA, Popovich MJ. Therapeutic whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2015;22:251-8.

53. Paschen C, Reiter K, Stanzel F, Teschler H, Griese M. Therapeutic lung lavages in children and adults. *Respir Res* 2005; 6:138.
54. Cheng SL, Chang HT, Lau HP, Lee LN, Yang PC. Pulmonary alveolar proteinosis: Treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest* 2002;122:1480-5.
55. Gay P, Wallaert B, Nowak S, et al. Efficacy of whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: A multicenter international study of GELF. *Respiration* 2017;93:198-206.
56. Campo I, Luisetti M, Griese M, et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: A global survey of current practices and procedures. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:115.
57. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:524-31.
58. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2006;130:227-37.
59. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1345-54.
60. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, et al. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Chest* 2014;145:729-37.
61. Akasaka K, Tanaka T, Kitamura N, et al. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: A retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2015;15:88.
62. Linden M, Brattsand R. Effects of a corticosteroid, budesonide, on alveolar macrophage and blood monocyte secretion of cytokines: Differential sensitivity of GM-CSF, IL-1 $\beta$ , and IL-6. *Pulm Pharmacol* 1994;7:43-7.
63. 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.
64. Soye B, Borie R, Menard C, et al. Rituximab for autoimmune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respir Res* 2018;19:74.
65. Luisetti M, Rodi G, Perotti C, et al. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2009; 33:1220-2.
66. Jézéquel A, Kerjouan M, Lederlin M, et al. Plasmapheresis failure in the treatment of auto-immune pulmonary alveolar proteinosis. *Rev Mal Respir* 2017;34:240-3.
67. Akira M, Inoue Y, Arai T, Sugimoto C, et al. Pulmonary fibrosis on high-resolution CT of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Roentgenol* 2016;207:544-51.

## Pulmonary Alveolar Proteinosis

Hong-Ping Er<sup>1</sup>, and Tang-Hsiu Huang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Division of Chest Medicine, Tainan Hospital, Ministry of Health and Welfare, Tainan, Taiwan;*

<sup>2</sup>*Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan*

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare lung disease characterized by the accumulation of lipoproteinaceous material in distal air spaces. It is relatively more common in male, and the majority has a positive smoking history. Autoimmune PAP represents the majority of the case, and is defined by the present of anti-GM-CSF autoantibodies in the serum. Typical chest X-ray (CXR) shows bilateral symmetric and centrally located alveolar opacities especially in mid- and lower-lung zones. Besides whole lung lavage, anti-CD20 antibody and GM-CSF (intravenous or inhalational) are potentially promising novel treatments for PAP. (*J Intern Med Taiwan* 2022; 33: 9-15)