# PROTEINOSI ALVEOLARE POLMONARE (PAP)

a cura della Redazione

*Commento a: Bonella F, Borie R. Pulmonary Alveolar Proteinosis. Clin Chest Med. 2025;46:633–647. doi:10.1016/j.ccm.2025.07.005*

La proteinosi alveolare polmonare (PAP) è una rara sindrome caratterizzata dall'accumulo di surfattante negli alveoli dovuto a un'alterata capacità dei macrofagi alveolari di eliminarlo. Il surfattante, prodotto principalmente dagli pneumociti di tipo II e dai macrofagi, svolge un ruolo essenziale nel mantenimento della stabilità alveolare e il suo progressivo accumulo compromette gli scambi gassosi e può condurre all'insufficienza respiratoria (1).
Il lavoro di Bonella *et al.* riassume le attuali conoscenze su fisiopatologia, forme eziologiche, iter diagnostico raccomandato, gestione e prospettive future sulla PAP.
La PAP comprende tre principali forme eziologiche: i) PAP autoimmune, la più frequente (circa il 90% dei casi), caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi neutralizzanti diretti contro il GM-CSF, che risulta in una compromissione della funzione dei macrofagi alveolari e della clearance del surfattante; ii) PAP secondaria, associata a malattie ematologiche, immunodeficienze, infezioni e inalazione di sostanze minerali, metalliche o organiche. In questi casi la ridotta quantità o funzionalità dei macrofagi alveolari determina l'accumulo di surfattante; iii) PAP genetica, più frequente nell'infanzia, dovuta a mutazioni che alterano il recettore del GM-CSF o la produzione, il trasporto e il metabolismo del surfattante.
Tra le condizioni coinvolte sono riportate mutazioni di *CSF2RA, CSF2RB, SFTPB, SFTPC, ABCA3 e NKX2-1*, oltre a rare malattie metaboliche (2).
La presentazione clinica è variabile e aspecifica (circa 1/3 dei pazienti può essere asintomatico), mentre la manifestazione più frequente è la dispnea da sforzo, talvolta associata a tosse. Nei casi severi possono comparire cianosi e ippocratismo digitale.
La PAP presenta, inoltre, una particolare predisposizione alle infezioni opportunistiche, legata alla compromissione della funzione macrofagica e neutrofilica (3).
Sebbene l'*imaging* svolga un ruolo centrale nella diagnosi, il rilevamento del caratteristico pattern "*crazy paving*" alla TC non è specifico e deve essere interpretato nel contesto clinico (4). La conferma diagnostica si basa sul lavaggio broncoalveolare (BAL), che presenta tipicamente materiale lipoproteinaceo PAS-positivo e macrofagi schiumosi. L'impiego routinario della biopsia polmonare non è raccomandato dalle nuove linee guida (5). Nella sospetta PAP autoimmune, la ricerca degli autoanticorpi anti-GM-CSF rappresenta un test diagnostico fondamentale, con elevata sensibilità e specificità (5).
Il decorso è estremamente variabile. Una remissione spontanea è stata osservata nel 10–20% dei casi. Nella PAP autoimmune, l'introduzione del lavaggio polmonare totale (*whole lung lavage*, WLL) ha migliorato significativamente la prognosi, con una sopravvivenza a 5 anni riportata intorno al 95% (6). La procedura consente di rimuovere fisicamente il surfattante dagli alveoli e ha dimostrato benefici su $PaO_2$, DLCO, gradiente alveolo-arterioso, capacità di esercizio e test del cammino (5,7). Un'importante evoluzione terapeutica è rappresentata dal GM-CSF ricombinante per via inalatoria, fortemente raccomandato nei pazienti sintomatici con PAP autoimmune confermata (5).
I trial randomizzati hanno mostrato miglioramenti degli scambi gassosi, della DLCO, della capacità di esercizio, dei sintomi e delle alterazioni alla TC, con un buon profilo di tollerabilità (8-10).
Per i pazienti con PAP autoimmune persistente non adeguatamente controllata, rituximab può essere considerato dopo WLL e/o GM-CSF; la plasmaferesi è riservata ai casi refrattari, sulla base di evidenze molto limitate (5,11). I corticosteroidi, al contrario, non sono efficaci e possono aumentare il rischio di infezioni (13).
Nella PAP secondaria il trattamento deve innanzitutto agire sulla causa sottostante e, quando possibile, ridurre l'esposizione agli agenti inalatori responsabili. Nei pazienti paucisintomatici può essere indicato il monitoraggio clinico, funzionale e radiologico (5). Nelle forme genetiche, invece, la terapia deve essere adattata al difetto molecolare specifico; sono inoltre in fase di studio strategie innovative, tra cui il trapianto di macrofagi geneticamente corretti (14).
Gli autori evidenziano come la PAP stia entrando in una fase di medicina sempre più patogenesi-guidata. Tra le prospettive di ricerca figurano statine e agonisti PPAR-γ per la PAP autoimmune e, soprattutto, approcci di terapia cellulare/genica nelle forme ereditarie (15,16). Rimangono però importanti esigenze irrisolte: non esistono ancora biomarcatori validati per prevedere progressione, prognosi o risposta al trattamento e i criteri per stabilire quando intervenire non sono completamente standardizzati. Inoltre, l'analisi quantitativa della TC mediante intelligenza artificiale potrebbe in futuro contribuire alla valutazione della gravità e della risposta terapeutica.

Bibliografia


1. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5:16.
2. Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir Rev 2011;20:98–107.
3. Mabo A, Borie R, Wemeau-Stervinou L, et al. Infections in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a large retrospective cohort. Thorax 2023;79: 68–74.
4. Johkoh T, Itoh H, Muller NL, et al. Crazy-paving appearance at thin-section CT: spectrum of disease and pathologic findings. Radiology 1999;211:155–60.
5. 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.
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. 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.
8. Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med. 2019;381:923–932.
9. Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. Inhaled molgramostim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med. 2020;383:1635–1644.
10. 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.
11. Luisetti M, Rodi G, Perotti C, et al. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J. 2009;33:1220–1222.
12. 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.
13. Suzuki T, Arumugam P, Sakagami T, et al. Pulmonary macrophage transplantation therapy. Nature. 2014;514:450–454.
14. Lachmann N, Happle C, Ackermann M, et al. Gene correction of human induced pluripotent stem cells repairs the cellular phenotype in pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189:167–82.
15. Suzuki T, Mayhew C, Sallese A, et al. Use of induced pluripotent stem cells to recapitulate pulmonary alveolar proteinosis pathogenesis. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:183–93.