3. Pulmoner Alveoler Proteinozis: Patofizyolojiden Güncel Tedavi Yaklaşımlarına

Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA, Uzm. Dr. Umut İLHAN

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Pulmoner alveoler proteinozis (PAP), distal hava boşluklarında sürfaktan kökenli lipoproteinöz materyalin birikimi ile karakterize, farklı patofizyolojik mekanizmaların ortak pulmoner fenotipini oluşturan nadir bir hastalık grubudur. Otoimmün PAP, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF)'e karşı gelişen nötralizan otoantikorların alveoler makrofaj fonksiyonunu bozması sonucu ortaya çıkarken; kalıtsal PAP, GM-CSF reseptör/sinyal yolağındaki genetik bozukluklarla, sekonder PAP ise alveoler makrofajların sayı veya fonksiyonunu bozan hematolojik, immünolojik, enfeksiyöz veya çevresel durumlarla ilişkilidir. Tanı; uyumlu klinik ve radyolojik bulguların, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT)'de görülen buzlu cam opasiteleri ve/veya kaldırım taşı (crazy paving) paterni ile bronkoalveoler lavaj (BAL)'da saptanan tipik makroskopik görünüm ve Periyodik Asit-Schiff (PAS) pozitif lipoproteinöz materyalin birlikte değerlendirilmesine dayanır. Serum GM-CSF otoantikor testi otoimmün PAP'ın tanısal doğrulanmasında temel test olup, rutin akciğer biyopsisi günümüzde önerilmemektedir. Aktif veya kötüleşen otoimmün PAP'ta total akciğer lavajı ve inhale GM-CSF temel ilk basamak tedavi seçenekleridir; bu tedavilere dirençli olgularda rituksimab ve plazmaferez, ileri ve refrakter hastalıkta ise akciğer nakli değerlendirilebilir. Bu bölümde, Avrupa Solunum Derneği (ERS)'nin 2024 kılavuzu ve güncel literatür temel alınarak PAP'ın patofizyolojisi, tanısal değerlendirmesi ve tedavi yönetimi ayrıntılı biçimde gözden geçirilmiştir.

I. GİRİŞ

Pulmoner alveoler proteinozis, diğer adıyla pulmoner alveoler fosfolipoproteinozis, distal hava boşluklarında amorf, PAS pozitif boyanan sürfaktan kökenli lipoproteinöz materyalin birikimi ile karakterize, nadir görülen bir akciğer hastalığıdır (1,2). PAP tek bir etiyolojiye sahip değildir; aksine, sürfaktan üretimini veya alveoler makrofajlar aracılığıyla temizlenmesini bozan, klinik ve patofizyolojik açıdan birbirinden farklı hastalıkların ortak morfolojik fenotipini oluşturur (3,4). Otoimmün PAP, erişkin olguların büyük çoğunluğunu oluşturmakta ve GM-CSF'ye karşı gelişen nötralizan otoantikorların GM-CSF sinyalini bozması sonucunda ortaya çıkmaktadır (5,6). Kalıtsal PAP, başlıca GM-CSF reseptörünün alfa veya beta alt birimlerini kodlayan genlerdeki patojenik varyantlarla ilişkiliyken; sekonder PAP, alveoler mak-

rofajların sayı veya fonksiyonunu bozan hematolojik, immünolojik, enfeksiyöz veya çevresel durumlara bağlı olarak gelişmektedir (2,7). Otoimmün PAP'ın toplumdaki prevalansı milyonda birkaç olgu düzeyinde tahmin edilmektedir. Hastalığın klinik seyri oldukça değişken olmakla birlikte, progresif olgularda belirgin gaz değişim bozukluğu, hipoksemik solunum yetmezliği, fırsatçı enfeksiyonlar ve artmış mortalite gelişebilmesi klinik önemini sürdürmektedir (8,9).

Son yıllarda PAP'ın patogenezi, tanısı ve tedavisine ilişkin bilgiler önemli ölçüde gelişmiştir. ERS tarafından 2024 yılında yayımlanan ve GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) metodolojisi kullanılarak hazırlanan ilk kanıta dayalı PAP kılavuzu, hastalığın tanı ve yönetimine yönelik sistematik bir yaklaşım sunmaktadır (2). Kılavuzun 2025 yılında yayımlanan klinisyen özeti, önerilerin günlük klinik uygulamaya aktarılmasını kolaylaştıran pratik bir çerçeve sağlamıştır (10). Bu bölümde PAP'ın epidemiyolojisi, patofizyolojisi, etiyolojisi ve risk faktörleri, klinik özellikleri, tanısal değerlendirmesi ve sınıflandırması ile farmakolojik, farmakolojik olmayan ve girişimsel tedavi yaklaşımları, ERS 2024 kılavuzu ve güncel literatür ışığında ele alınacaktır.

II. EPİDEMİYOLOJİ

PAP'ın en sık görülen formu olan otoimmün PAP, genel toplumda nadir görülmektedir. Güncel epidemiyolojik çalışmalar, prevalans tahminlerinin kullanılan veri kaynağına ve olgu tanımına göre değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır (2,8). Japonya'da ulusal idari sağlık verileri kullanılarak gerçekleştirilen güncel bir çalışmada, otoimmün PAP'ın 2020 yılı prevalansı 9,7/milyon, insidansı ise 1,4/milyon olarak hesaplanmış; sekonder PAP için bu değerler sırasıyla 3,0/milyon ve 0,6/milyon olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, hem otoimmün hem de sekonder PAP prevalansının çalışma dönemi boyunca arttığı; sekonder ve konjenital PAP'ın otoimmün PAP'a kıyasla daha olumsuz sağkalım özellikleri gösterdiği saptanmıştır (8).

Japonya'nın ulusal nadir hastalık veri tabanı kullanılarak gerçekleştirilen başka bir çalışmada, 2015-2020 döneminde kayıtlı 110 erişkin PAP hastası değerlendirilmiş; olguların %76,4'ünün otoimmün PAP olduğu ve kayıtlı hastalarda hafif bir erkek predominansı bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda hastalık şiddeti ve tedavi uygulamalarına ilişkin ulusal veriler sağlamıştır (11). Otoimmün PAP genellikle erişkin yaş grubunda ortaya çıkmakta olup, hastaların önemli bir bölümünün tanı sırasında orta yaş grubunda olduğu bildirilmektedir (5,11).

Sekonder PAP'ın gerçek insidansı, çok farklı altta yatan hastalık ve durumlarla ilişkili olması nedeniyle kesin olarak bilinmemektedir. Hematolojik maligniteler ve özellikle miyelodisplastik sendromlar, sekonder PAP ile en güçlü ilişkilendirilen durumlar arasında yer almaktadır; hematopoetik kök hücre nakli sonrasında da sekonder PAP gelişimi bildirilmiştir (3). Tayvan'da ulusal sağlık sigortası verileri kullanılarak 276 PAP hastasının değerlendirildiği çalışmada yıllık insidans yaklaşık 0,79/milyon, 1995-2013 yılları prevalansı ise 7,96/milyon olarak bulunmuş; hastaların %64'ü primer PAP, %36'sı sekonder PAP olarak sınıflandırılmıştır. Sekonder PAP ve malignite varlığı daha kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (12).

Türkiye'ye ait epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Demirer ve ark.'nın, Türkiye'den yayımlanmış 24 PAP olgusunu literatür üzerinden derleyerek değerlendirdiği çalışma, ülkemize ilişkin başlıca klinik veri kaynaklarından biridir ve olguların demografik, klinik, radyolojik ve tedavi özelliklerine ilişkin derlenmiş veri sunmaktadır (13). PAP'ın nadir görülmesi, farklı tanım ve kayıt sistemlerinin kullanılması ve özellikle GM-CSF otoantikor testine erişimin merkezler arasında değişkenlik göstermesi nedeniyle, gerçek hastalık yükünün mevcut epidemiyolojik tahminlerden farklı olabileceği düşünülmektedir (6,8).

III. PATOFİZYOLOJİ

PAP'ın patofizyolojisinin temelinde, alveoler sürfaktan homeostazının bozulması yer almaktadır. Sürfaktan, başlıca tip II alveoler epitel hücreleri tarafından sentezlenen fosfolipid ve sürfaktan proteinlerinden oluşan kompleks bir yapıdır; alveoler yüzey gerilimini azaltmasının yanı sıra doğuştan gelen pulmoner konak savunmasına da katkıda bulunur. Normal koşullarda sürfaktanın önemli bir bölümü tip II alveoler epitel hücreleri tarafından geri alınarak yeniden işlenirken, geri kalan kısmı alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilerek katabolize edilir (3,4). PAP'ta bu homeostatik denge, en sık GM-CSF sinyal bozukluğuna veya alveoler makrofaj sayı/fonksiyonundaki azalmaya bağlı sürfaktan klirens yetersizliği nedeniyle; daha nadiren ise sürfaktan sentezi, işlenmesi veya metabolizmasındaki genetik bozukluklar sonucunda bozulur. Bunun sonucunda distal hava boşluklarında, özellikle alveollerde, PAS pozitif lipoproteinöz sürfaktan materyali birikir (2).

GM-CSF Sinyal Yolağının Merkezi Rolü

GM-CSF, alveoler makrofajların farklılaşması, olgunlaşması ve sürfaktan homeostazının sürdürülmesi için kritik öneme sahip bir sitokindir (5). GM-CSF, hücre yüzeyinde ligand bağlayan alfa zinciri (CSF2RA geni tarafından kodlanır) ile sinyal iletiminden sorumlu ortak beta zincirinden (CSF2RB geni tarafından kodlanır) oluşan heterodimerik GM-CSF reseptörüne bağlanır. Ligand-reseptör etkileşimini takiben JAK2-STAT5 başta olmak üzere çeşitli hücre içi sinyal yolakları aktive olur; bu süreç alveoler makrofajların terminal farklılaşması ve fonksiyonel programının sürdürülmesinde önemli rol oynayan PU.1 ve peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör-gama (PPARγ) gibi transkripsiyonel düzenleyicilerin ekspresyonunu ve aktivitesini destekler (3,7). GM-CSF-PU.1-PPARγ ekseninin bozulması, kolesterol effluksunda görev alan ATP-binding cassette transporter G1 (ABCG1) başta olmak üzere lipid metabolizmasıyla ilişkili genlerin ekspresyonunun azalmasına yol açar. Bunun sonucunda alveoler makrofajlarda serbest kolesterol ve kolesterol esterleri birikerek köpüksü makrofaj fenotipi gelişir; sürfaktan alımı ve klirensi giderek bozulur ve alveoler boşluklarda lipoproteinöz materyal birikimi artar (5,7,14). Bu lipid metabolizması bozukluğu, kolesterol homeostazını hedefleyen statin tedavilerinin PAP'taki patofizyolojik gerekçesini oluşturmaktadır (5,14).

Otoimmün PAP; GM-CSF Otoantikorları Aracılı Patogenez

Erişkin PAP olgularının büyük çoğunluğunu oluşturan otoimmün PAP'ta, dolaşımdaki nötralizan GM-CSF otoantikorları GM-CSF'nin reseptörüne bağlanmasını ve aşağı yönlü sinyal iletimini engelleyerek fonksiyonel bir GM-CSF eksikliği oluşturur. Bunun sonucunda alveoler makrofajların terminal farklılaşması ve sürfaktan katabolizması bozulur; alveoler boşluklarda lipoproteinöz materyal birikimi gelişir (2,6). Otoimmün PAP'a genetik yatkınlığı araştıran geniş ölçekli bir çalışmada, hastalık riski ile ilişkili genetik belirleyiciler tanımlanmış ve bu bulgular GM-CSF otoantikor gelişiminin altında yatan immün tolerans bozukluğuna genetik yatkınlığın katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür (15). Serum GM-CSF otoantikorlarının ölçümü, günümüzde otoimmün PAP'ın etiyolojik tanısında temel laboratuvar testlerinden biridir; uygun şekilde valide edilmiş testlerle yüksek tanısal doğruluk sağlanabilmektedir (2,10).

Kalıtsal PAP; GM-CSF Reseptör Defektleri

Kalıtsal PAP, başlıca GM-CSF reseptörünün alfa (CSF2RA) veya beta (CSF2RB) alt birimini kodlayan genlerdeki patojenik, çoğunlukla resesif varyantlara bağlı olarak gelişir. Bu genetik bozukluklar reseptör ekspresyonunu veya fonksiyonunu bozarak GM-CSF sinyal iletiminde yetersizliğe ve sonuçta alveoler makrofaj disfonksiyonuna yol açar (2,3). GM-CSF reseptör bozukluğundan şüphelenilen hastalarda serum GM-CSF düzeyi ve hücresel GM-CSF yanıtını değerlendiren fonksiyonel testler tanısal süreci destekleyebilir; kesin tanı ise CSF2RA ve CSF2RB genlerine yönelik moleküler genetik inceleme ile konur (2). Kalıtsal PAP'a bağlı ileri solunum yetmezliği gelişen ve daha önce akciğer nakli uygulanmış bir hastada, sonrasında gerçekleştirilen allojenik hematopoetik kök hücre naklinin klinik seyri bir olgu sunumunda bildirilmiştir. Bu yaklaşım, donör kökenli hematopoetik hücrelerden gelişen fonksiyonel alveoler makrofajların zamanla alıcı kökenli defektif makrofajların yerini alabileceği biyolojik varsayımına dayanmaktadır (16). Kalıtsal PAP'ın son derece nadir olması nedeniyle, tanı ve tedaviye ilişkin kanıtlar büyük ölçüde olgu bildirimleri, küçük seriler ve uzman görüşüne dayanmaktadır; bu nedenle şüpheli olguların ileri genetik ve fonksiyonel testlerin yapılabildiği deneyimli referans merkezlerde değerlendirilmesi önerilmektedir (2,3).

Alveoler Makrofaj Disfonksiyonu ve Sekonder PAP Mekanizmaları

Sekonder PAP'ta temel patofizyolojik bozukluk, altta yatan hastalık veya maruziyetin alveoler makrofajların sayısını, farklılaşmasını ya da fonksiyonel kapasitesini azaltması sonucunda sürfaktan klirensinin yetersiz kalmasıdır. Makrofaj fonksiyonundaki bu bozulma, sürfaktan içeriğinin fagositozu ve hücre içi işlenmesindeki yetersizlikle birlikte alveoler boşluklarda lipoproteinöz materyal birikimine yol açar (2-4). Bu mekanizma özellikle hematolojik maligniteler ve miyelodisplastik sendromlar, immün yetmezlik durumları ve alveoler makrofajlar üzerinde toksik etki oluşturabilen yoğun mesleki veya çevresel toz maruziyetlerinde belirgindir. Bazı kronik veya fırsatçı enfeksiyonlar da sekonder PAP ile ilişkili olmakla birlikte, enfeksiyonun PAP'ın nedeni mi yoksa bozulmuş alveoler konak savunmasının sonucu mu olduğunun her olguda dikkatle değerlendirilmesi gerekir (2,4).

Sürfaktan Üretim Bozuklukları (Konjenital PAP)

PAP'a yol açan bir diğer mekanistik grup, sürfaktan klirensindeki bozukluktan bağımsız olarak sürfak-

tanın sentezi, işlenmesi veya metabolizmasındaki genetik defektlere bağlıdır. SFTPB ve SFTPC genlerindeki patojenik varyantlar, ATP-binding cassette subfamily A member 3'ü kodlayan ABCA3 genindeki mutasyonlar ve akciğer gelişimi ile sürfaktan homeostazında rol oynayan NKX2.1 genindeki varyantlar bu grupta yer alır (2,3). Bu hastalıklar sıklıkla yenidoğan veya çocukluk döneminde ortaya çıkmakla birlikte, fenotipik çeşitlilik nedeniyle daha ileri yaşlarda da tanı alabilir. Erişkin PAP olgularında bu genetik bozukluklar nadir olduğundan, sürfaktanla ilişkili genetik incelemeler rutin olarak değil; klinik fenotip, aile öyküsü ve diğer tanısal bulgular doğrultusunda seçilmiş hastalarda düşünülmelidir (2).

Histopatoloji

Histopatolojik incelemede alveoler mimari genellikle korunmuştur; alveol septalarında hafif kalınlaşma ve tip II alveoler epitel hücre hiperplazisi görülebilmekle birlikte belirgin interstisyel inflamasyon tipik değildir. Alveoler boşluklar ve distal hava yolları, PAS ile yoğun boyanan, granüler ve flokülant özellikte lipoproteinöz sürfaktan materyali ile doludur (3,4). Bu materyal içerisinde köpüksü alveoler makrofajlar ve kolesterol kristallerine ait yarıklar izlenebilir. Elektron mikroskobunda ise sürfaktan kökenli, konsantrik tabakalanma gösteren lamellar cisimcikler saptanabilir. Bu morfolojik ve ultrastrüktürel bulgular, PAP'ta bozulmuş sürfaktan homeostazının histopatolojik yansımasını oluşturmaktadır (3).

Makrofaj Metabolik Reprogramlanması ve Sinyal Ağları

Güncel mekanistik veriler, GM-CSF sinyalinin alveoler makrofajların yalnızca sürfaktan katabolizmasını değil, aynı zamanda hücresel farklılaşmasını, fonksiyonel kimliğini ve lipid homeostazını sürdürmesi açısından da temel öneme sahip olduğunu göstermektedir (5,7). GM-CSF sinyalinin bozulması; PU.1 ve PPARγ ile ilişkili transkripsiyonel programların ve kolesterol effluksunda görev alan yolakların yetersiz kalmasına, alveoler makrofajlarda lipid birikimine ve sürfaktan klirensinin giderek bozulmasına yol açmaktadır. Bu bulgular, PAP'ın sürfaktanın aşırı üretiminden çok, özellikle primer formlarında alveoler makrofajların sürfaktan homeostazını sürdürememesi sonucu gelişen bir klirens bozukluğu olarak değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir (5,7,14).

Sonuç olarak PAP, ortak bir morfolojik fenotiple sonuçlanan ancak mekanistik olarak birbirinden ayrılan başlıca dört patofizyolojik grupta değerlendirilebilir:

i. GM-CSF otoantikorlarının sitokini nötralize ettiği otoimmün PAP,

ii. GM-CSF reseptörü veya sinyal yolağındaki genetik bozukluklara bağlı kalıtsal PAP,

iii. Altta yatan hastalık veya maruziyetlere bağlı alveoler makrofaj sayı ya da fonksiyon bozukluğunun geliştiği sekonder PAP ve

iv. Sürfaktan sentezi, işlenmesi veya metabolizmasına ilişkin genetik bozukluklar. Bu mekanistik ayrım, PAP'ın etiyolojik sınıflandırılmasının yanı sıra tanısal algoritmanın ve tedavi yaklaşımının da temelini oluşturmaktadır (2).

IV. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

PAP'a yol açan hastalıklar, sürfaktan temizlenmesindeki bozukluklar ve sürfaktan üretimindeki bozukluklar olmak üzere iki ana grupta toplanabilir (2). Sürfaktan temizlenmesi bozuklukları kendi içinde primer (GM-CSF sinyal bozukluğuna bağlı otoimmün ve kalıtsal PAP) ve sekonder (azalmış alveoler makrofaj sayısı veya fonksiyonuna bağlı) olmak üzere ikiye ayrılır. Aşağıda sekonder PAP'a yol açan başlıca risk faktörleri ve etiyolojik gruplar özetlenmiştir.

Hematolojik Hastalıklar

Sekonder PAP'ın en önemli etiyolojik gruplarından birini hematolojik hastalıklar oluşturmaktadır. Miyelodisplastik sendromlar başta olmak üzere akut ve kronik miyeloid lösemiler, lenfoproliferatif hastalıklar ve GATA2 eksikliği sekonder PAP ile ilişkilendirilmiştir (2,3). Hematolojik hastalıklarda PAP gelişiminin temelinde, alveoler makrofajların sayı, farklılaşma veya fonksiyonundaki bozukluk ve buna bağlı sürfaktan klirens yetersizliği yer almaktadır. Hematopoetik kök hücre nakli uygulanan hastalarda da PAP bildirilmiş olmakla birlikte, bu olgularda altta yatan hematolojik hastalığın, tedavinin ve nakil sonrası hematopoetik/immün yeniden yapılanmanın göreceli katkısı olgudan olguya değişebilmektedir (3,4).

GATA2 eksikliği, monositler başta olmak üzere çeşitli hematopoetik hücre serilerinin gelişimini etkileyen, miyelodisplastik sendrom ve miyeloid malignitelere yatkınlık ile birlikte immün yetmezlik fenotiplerine yol açabilen kalıtsal bir hematopoetik bozukluktur. Alveoler makrofaj kompartımanının etkilenmesi sonucunda sürfaktan klirensinin bozulması, bu hastalarda sekonder PAP gelişimini açıklayan temel mekanizmalardan biridir (2,3). Hematolojik hastalıklara bağlı sekonder PAP'ta tedavinin temelini mümkün olduğunda altta yatan hastalığın kontrol altına alın-

ması oluşturur; hematolojik hastalığın başarılı tedavisi sonrasında PAP bulgularında gerileme bildirilebilmesi, bu yaklaşımın otoimmün PAP tedavisinden temel olarak farklı olduğunu göstermektedir (2,3).

Mesleki ve Çevresel Maruziyetler

Yoğun mesleki ve çevresel toz maruziyetleri, sekonder PAP ile ilişkilendirilmiş önemli risk faktörleri arasındadır. Özellikle silika, alüminyum, titanyum ve indiyum-kalay oksit gibi partiküllere yüksek düzeyde maruziyetin alveoler makrofaj fonksiyonunu bozarak sürfaktan klirensinde yetersizliğe ve PAP benzeri alveoler proteinozis gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (2,3). Silika maruziyetine bağlı akut silikoproteinoz olgularında, total akciğer lavajının bu hasta grubuna uyarlanmış teknik modifikasyonlarla uygulanabileceği güncel bir çalışmada gösterilmiştir (17). Sigara kullanımı otoimmün PAP'lı hastalarda sık eşlik eden bir maruziyet olarak bildirilmekle birlikte, hastalık gelişimindeki nedensel rolü kesin değildir; bazı çalışmalarda sigara öyküsü daha ağır klinik seyir veya tekrarlayan total akciğer lavajı gereksinimi ile ilişkilendirilmiştir (6).

Enfeksiyonlar

Bazı enfeksiyonlar PAP benzeri bir histopatolojik tabloya yol açabilirken, PAP'ın kendisi de makrofaj ve nötrofil fonksiyon bozukluğu nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık yaratır; bu karşılıklı ilişki klinik değerlendirmede göz önünde bulundurulmalıdır (18,19).

Genetik Nedenler

Kalıtsal PAP'a yol açan CSF2RA ve CSF2RB genlerindeki patojenik varyantlar ile sürfaktan üretimi ve metabolizması bozukluklarıyla ilişkili SFTPB, SFTPC, ABCA3 ve NKX2.1 gen varyantları önceki bölümde ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Otoimmün PAP'a genetik yatkınlığın altında yatan faktörlerin araştırılması da güncel bir çalışma alanı olup, hastalık riskiyle ilişkili belirli genetik varyantlar ve lokuslar tanımlanmıştır (15).

Sonuç olarak, PAP'ın etiyolojik olarak doğru sınıflandırılması yalnızca akademik bir ayrım olmayıp tanısal yaklaşım ve tedavi seçimi açısından doğrudan klinik önem taşımaktadır. Her bir etiyolojik grup farklı bir tanısal değerlendirme ve tedavi stratejisi gerektirir. Örneğin mesleki veya çevresel maruziyetle ilişkili sekonder PAP'ta nedensel maruziyetin ortadan kaldırılması yönetimin temel bileşenlerinden biri iken, otoimmün PAP'ta hastalık aktivitesine göre total akciğer lavajı ve inhale GM-CSF başlıca tedavi seçeneklerini oluşturmakta; seçilmiş dirençli olgularda immünomodülatör yaklaşımlar gündeme gelebilmektedir. Bu nedenle etiyolojik sınıflandırma, PAP'ın tanısal algoritmasının ve tedavi planlamasının ayrılmaz bir parçasıdır (2,3).

V. KLİNİK ÖZELLİKLER

Demografik Özellikler ve Semptomlar

Otoimmün PAP'lı erişkinlerde hastalık sıklıkla orta yaşlarda tanı almakta ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (5). Klinik başlangıç genellikle sinsidir; bazı hastalar asemptomatik olabilir ve hastalık başka bir nedenle yapılan toraks görüntülemesi sırasında tesadüfen saptanabilir (6). Semptomatik hastalarda en sık görülen yakınma progresif efor dispnesi olup, buna öksürük, yorgunluk ve daha seyrek olarak kilo kaybı eşlik edebilir (3,4).

Öksürük çoğunlukla non-prodüktif olmakla birlikte bazı hastalarda balgam görülebilir. Ateş, PAP'ın tek başına tipik bir bulgusu değildir; özellikle sekonder PAP'ta veya eşlik eden pulmoner enfeksiyon varlığında ortaya çıkması enfeksiyöz komplikasyon açısından dikkatle değerlendirilmelidir (4,18). Klinik semptomların şiddeti ile radyolojik tutulumun yaygınlığı her zaman paralellik göstermeyebilir; belirgin radyolojik tutulum minimal semptomlarla seyredebilirken, bazı hastalarda daha sınırlı görüntüleme bulgularına rağmen anlamlı gaz değişim bozukluğu ve fonksiyonel kısıtlılık bulunabilir (6).

Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayene çoğu hastada normaldir (6). Bilateral bazal veya diffüz raller hastaların yaklaşık yarısında duyulabilir; çomak parmak ve siyanoz daha az sıklıkla saptanır (4).

Laboratuvar Bulguları

Otoimmün PAP'ta serum GM-CSF otoantikor testi, etiyolojik tanının doğrulanmasında temel laboratuvar testidir ve uygun şekilde valide edilmiş yöntemlerle yüksek tanısal doğruluk sağlar (2,10). Sekonder PAP şüphesinde tam kan sayımı ve periferik yayma, özellikle hematolojik malignite ve miyelodisplastik sendrom gibi altta yatan hastalıkların araştırılmasında ilk basamak değerlendirmeler arasında yer alır (3). Kalıtsal PAP'tan şüphelenilen olgularda serum GM-CSF düzeyi ve hücresel GM-CSF sinyal yanıtını değerlendiren fonksiyonel testler tanısal ayrımda yardımcı olabilir; GM-CSF reseptör bozukluklarında serum GM-CSF düzeyinde artış ve STAT5 fosforilasyon yanıtında azalma saptanabilir. Buna karşılık sürfaktan

üretimi/metabolizması bozukluklarında GM-CSF sinyal yolağı genellikle korunmuştur (2).

Görüntüleme Bulguları

Akciğer grafisinde, özellikle orta ve alt zonlarda daha belirgin olabilen, bilateral ve çoğu kez simetrik alveoler opasiteler izlenebilir; bazı olgularda perihiler dağılım "yarasa kanadı" (bat-wing) görünümünü oluşturabilir (4). HRCT'de en sık buzlu cam opasiteleri görülür; bunlara interlobüler septal ve intralobüler çizgisel kalınlaşmanın eşlik etmesiyle kaldırım taşı (crazy paving) paterni ortaya çıkabilir (Resim 1). Bu görünüm PAP için karakteristik olmakla birlikte özgül değildir ve diğer alveoler/interstisyel süreçlerde de görülebilir (2,3). Uzun süreli veya ilerleyici hastalıkta parankimal fibrozis, traksiyon bronşektazisi ve ileri olgularda bal peteği görünümü gelişebilir. Güncel ulusal kohort verileri, otoimmün PAP'ta pulmoner fibrozis gelişiminin daha olumsuz klinik seyir ve prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir (20).

Solunum Fonksiyon Testleri

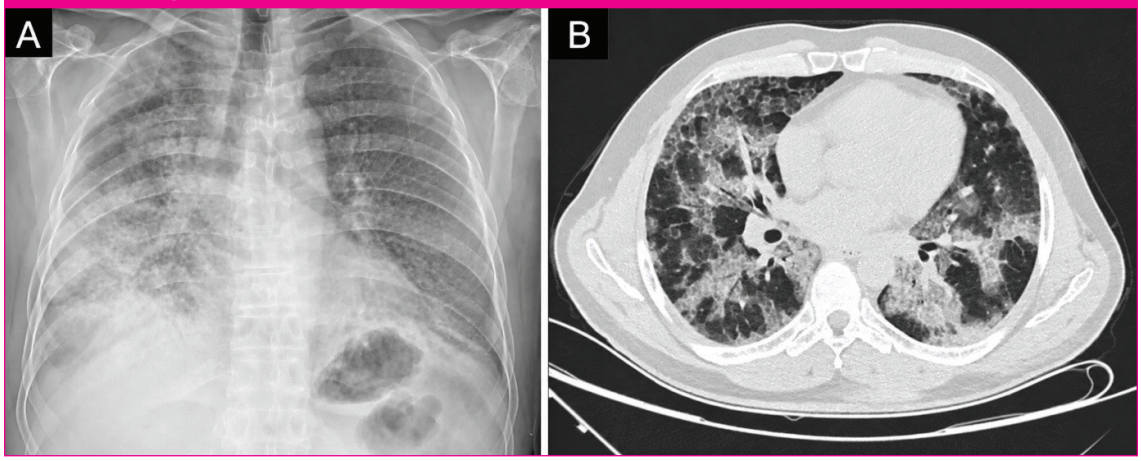
Solunum fonksiyon testlerinde en sık karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) değerinde azalma saptanır; bu bulgu izole olarak görülebileceği gibi restriktif ventilatuvar bozuklukla birlikte de bulunabilir. DLCO'daki azalma, alveoler boşlukların sürfaktan materyali ile dolmasına bağlı gaz transfer bozukluğunu yansıtır ve hastalığın fizyolojik etkisinin değerlendirilmesinde önemli bir parametredir (4,6). Hastalarda değişen derecelerde hipoksemi görülebilir ve gaz değişimindeki bozulma egzersiz sırasında daha belirgin hale gelebilir; ileri hastalıkta artmış alveoler-arteriyel oksijen gradiyenti ve intrapulmoner şant fizyolojisi gelişebilir (4,6).

Altı dakikalık yürüme testi sırasında ortaya çıkan oksijen desatürasyonu, hastalığın fonksiyonel etkisinin değerlendirilmesinde ve tedavi yanıtının izlenmesinde yararlı bir parametredir (6). Alveoler-arteriyel oksijen parsiyel basınç farkı [$P(A\text{-}a)O_2$], PAP'ta gaz değişim bozukluğunun nicel değerlendirilmesinde kullanılan önemli fizyolojik ölçütlerden biridir ve özellikle önceki GM-CSF çalışmalarında hastalık şiddeti ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Güncel faz 3 molgramostim çalışmasında ise birincil sonlanım noktası, 24. haftada hemoglobine göre düzeltilmiş DLCO yüzdesindeki değişim olarak belirlenmiştir (21).

VI. TANI VE DEĞERLENDİRME

PAP tanısı, uyumlu klinik ve radyolojik bulguların BAL bulguları ile birlikte değerlendirilmesine dayanır; akciğer biyopsisi ise rutin tanısal yaklaşımın bir parçası değildir ve yalnızca noninvaziv yöntemlerle tanının veya etiyolojik sınıflandırmanın kesinleştirilemediği seçilmiş olgularda düşünülmelidir (2). PAP'ın etiyolojik alt tipinin belirlenmesinde serum GM-CSF otoantikor testi temel basamağı oluştururken, otoantikor negatif ve sekonder bir neden saptanmayan olgularda serum GM-CSF düzeyi, fonksiyonel GM-CSF sinyal testleri ve uygun genetik incelemeler gerekebilir (2). ERS 2024 kılavuzunda PAP'ın tanısal değerlendirmesi, beş PICO (Hasta/Popülasyon, Girişim, Karşılaştırıcı, Sonuç) sorusu ve iki anlatısal soru çerçevesinde, ERS uzman çalışma grubu tarafından sistematik literatür değerlendirmesi ve GRADE metodolojisi kullanılarak ele alınmıştır (2,10).

Resim 1. Pulmoner alveoler proteinoziste radyolojik bulgular. A) Akciğer grafisinde bilateral simetrik alveoler opasiteler. B) Değişen derecelerde tutulum ile kaldırım taşı (crazy-paving) paterni; komşu loblar arasında belirgin tutulum farklılıkları izlenmektedir.



Bronkoalveoler Lavaj

ERS çalışma grubu, PAP şüphesi bulunan hastaların tanısal değerlendirmesinde BAL yapılmasını güçlü biçimde önermektedir. BAL örneğinde diferansiyel hücre sayımı, PAS boyaması ve uygun mikrobiyolojik incelemelerin değerlendirilmesi önerilmektedir (2). Tipik BAL sıvısı, yüksek miktarda sürfaktan kökenli lipoproteinöz materyal içermesi nedeniyle opak veya sütlü bir görünüm gösterebilir ve bekletildiğinde çökelme izlenebilir; sitopatolojik incelemede PAS pozitif ekstrasellüler materyal ile birlikte köpüksü alveoler makrofajlar saptanabilir (3,4). BAL, aynı zamanda PAP seyrini komplike edebilen bakteriyel, fungal ve fırsatçı enfeksiyonların araştırılması ve dışlanmasında önemli bir tanısal araçtır (18,19).

Akciğer Biyopsisi

Geçmişte PAP tanısında altın standart kabul edilen akciğer biyopsisi, günümüzde rutin tanısal iş akışının bir parçası olarak önerilmemektedir; bu koşullu önerinin gerekçesi, invaziv testin bilinen komplikasyon riski ile sağladığı sınırlı ek tanısal faydadır (2). Akciğer biyopsisi, ancak BAL, non-invaziv serolojik, kan bazlı ve genetik testler tamamlandıktan sonra PAP nedeninin belirsiz kaldığı istisnai durumlarda düşünülmelidir (10).

GM-CSF Otoantikor Testi

ERS uzman çalışma grubu, PAP şüphesi bulunan veya PAP tanısı doğrulanmış hastalarda otoimmün PAP'ın etiyolojik tanısının belirlenmesi amacıyla serum GM-CSF otoantikor testinin yapılmasını güçlü biçimde önermektedir (2,6). Testin, valide edilmiş yöntemlerin kullanıldığı deneyimli laboratuvarlarda gerçekleştirilmesi önerilir; pozitif sonuç, uygun klinik ve radyolojik bağlamda otoimmün PAP tanısını güçlü biçimde destekler (2).

HRCT bulguları, BAL sitolojisi ve serum GM-CSF otoantikor testinin birlikte değerlendirilmesi, olguların büyük bölümünde akciğer biyopsisine gerek kalmadan tanının ve etiyolojik sınıflandırmanın yapılmasına olanak sağlar (4,6). Bu yaklaşım, özellikle invaziv girişim riski yüksek veya solunum rezervi sınırlı hastalarda tanısal sürecin güvenliğini artırması açısından önem taşımaktadır.

Tanısal Algoritma

Şekil 1'de özetlenen algoritma, PAP şüphesi bulunan bir hastada izlenmesi gereken basamaklı tanısal değerlendirme sürecini göstermektedir. Sürecin başlangıç noktasını, uyumlu klinik öykü ile tipik radyolojik bulguların ve mevcutsa BAL bulgularının birlikte değerlendirilerek PAP olasılığının ortaya konması oluşturmaktadır (2).

Algoritmanın ilk ve en belirleyici basamağı serum GM-CSF otoantikor testidir. Testin pozitif olması otoimmün PAP tanısını doğrular ve çoğu olguda ileri invaziv incelemelere gereksinimi ortadan kaldırır. Testin negatif olması durumunda ise PAP'a yol açtığı bilinen sekonder bir nedenin varlığı araştırılır; böyle bir neden saptanması halinde hasta sekonder PAP olarak sınıflandırılır (2).

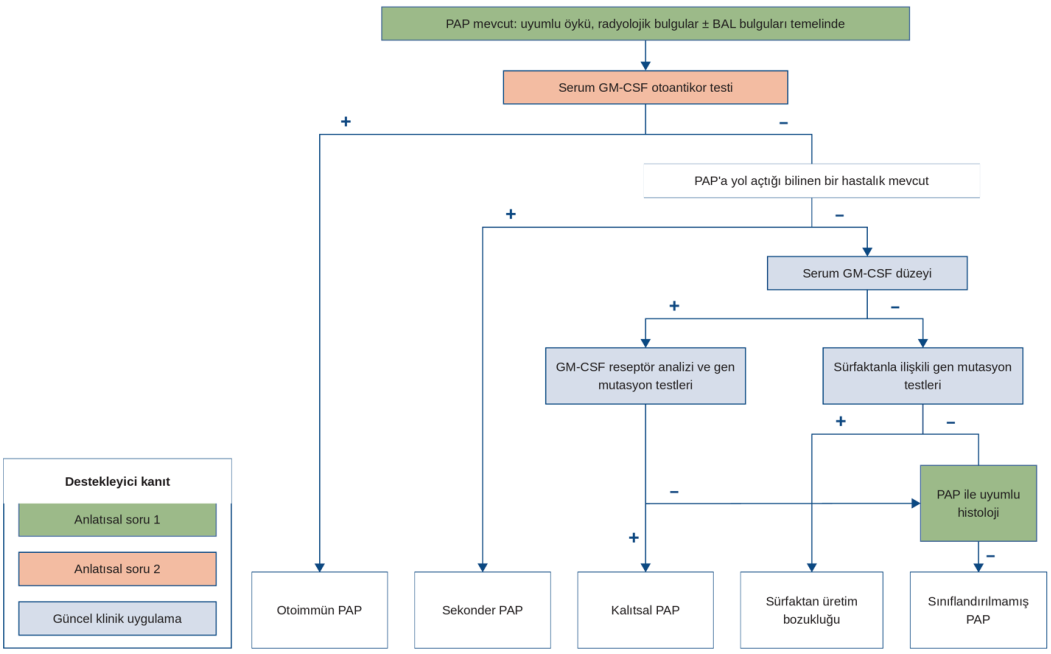
Bilinen bir sekonder neden saptanmadığında serum GM-CSF düzeyinin ölçülmesi gündeme gelir. Bu değerlendirme, kalıtsal ve sürfaktan üretimi/metabolizması bozukluklarına bağlı PAP formlarının ayrımında önemli bir basamaktır. Serum GM-CSF düzeyinin yüksek olması ve buna eşlik eden azalmış veya kaybolmuş hücresel GM-CSF sinyal yanıtı, reseptör düzeyinde sinyal iletim bozukluğunu düşündürür; bu durumda CSF2RA ve CSF2RB genlerine yönelik reseptör analizi ve moleküler genetik incelemelerle kalıtsal PAP araştırılır. Buna karşılık serum GM-CSF düzeyinin fizyolojik sınırlarda olması ve hücresel sinyal iletiminin korunması durumunda, sürfaktan üretimi veya işlenmesiyle ilişkili genlere yönelik genetik incelemeler gündeme gelir.

Bu iki tanısal kol birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmelidir. GM-CSF reseptör analizi ve genetik incelemelerde patojenik bir varyant saptanması kalıtsal PAP tanısını destekler. Sürfaktanla ilişkili genlerde patojenik bir varyant saptanması ise sürfaktan üretimi/metabolizması bozukluğuna bağlı PAP lehinedir. Genetik ve fonksiyonel incelemelere rağmen etiyolojinin belirlenemediği olgularda, PAP ile uyumlu histopatolojik bulguların değerlendirilmesi amacıyla akciğer biyopsisi düşünülebilir; bu hastalar ileri incelemeler sonrasında sınıflandırılmamış PAP kategorisinde değerlendirilebilir. Algoritma, kapsamlı serolojik, fonksiyonel ve genetik testlere erişimin mümkün olduğu ideal tanısal yaklaşımı yansıtmakta olup, bu olanakların sınırlı olduğu merkezlerde hastaların deneyimli referans merkezlere yönlendirilmesi gerekebilir (2).

Ayırıcı Tanı

PAP'ın ayırıcı tanısında, benzer kaldırım taşı (crazy paving) paterni ile seyredebildiği bilinen diğer hastalık ve durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu grupta *Pneumocystis jirovecii* veya *Mycoplasma* pnömonisi gibi enfeksiyonlar, kardiyojenik ve kardiyojenik olmayan pulmoner ödem, lipoid pnömoni, ilaca bağlı akciğer hasarı, organize pnömoni ve akut

Şekil 1. Pulmoner alveoler proteinozisin ayırıcı tanısı için algoritma (Kaynak 2'den uyarlanmıştır).



interstisyel pnömoni yer almaktadır. BAL örneğinde PAP için tipik PAS pozitif proteinöz materyalin saptanmaması, alternatif tanıların değerlendirilmesinde yardımcı bir bulgu olabilir (4).

Klinik pratikte ayırıcı tanı; mesleki ve çevresel maruziyet öyküsü, ilaç kullanımı, eşlik eden sistemik hastalıklar ve radyolojik dağılım özelliklerinin birlikte değerlendirilmesiyle daraltılabilir. Özellikle hematolojik malignite ve immün yetmezlik varlığı sekonder PAP açısından dikkatle araştırılmalıdır. Hızlı ilerleyen ve akut solunum sıkıntısı sendromu veya diffüz alveoler hasar ile karışabilecek olgularda BAL'ın erken dönemde yapılması, PAP tanısının desteklenmesinin yanı sıra enfeksiyon başta olmak üzere alternatif tanıların dışlanması açısından önem taşımaktadır (4,6).

VII. SINIFLANDIRMA

PAP, patofizyolojik olarak sürfaktan klirens bozuklukları ve sürfaktan üretimi/metabolizması bozuklukları olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılabilen, mekanistik açıdan farklı hastalıkların ortak pulmoner fenotipini oluşturan bir sendromdur (2). Sürfaktan klirens bozuklukları; GM-CSF sinyal yolağındaki bozukluklara bağlı primer PAP ile altta yatan bir hastalık veya maruziyetin alveoler makrofajların sayı ve/veya fonksiyonunu bozması sonucu gelişen sekonder PAP'ı kapsamaktadır (2). ERS 2024 kılavuzunda yer alan ve Tablo 1'de sunulan sınıflandırma, PAP'a yol açan hastalıkların patofizyolojik temelde ayrımına yönelik kapsamlı bir çerçeve sunmaktadır (2,3).

Bu sınıflandırma çerçevesinde otoimmün PAP, erişkin olguların büyük çoğunluğunu oluşturarak en sık görülen alt tipi temsil ederken, kalıtsal PAP oldukça nadir görülmektedir (2,5). Etiyolojik sınıflandırmanın klinik önemi, her alt grubun farklı tanısal değerlendirme ve tedavi yaklaşımı gerektirmesinden kaynaklanmaktadır. Otoimmün PAP'ta hastalık aktivitesi ve klinik seyir doğrultusunda total akciğer lavajı ve inhale GM-CSF temel tedavi seçeneklerini oluştururken, seçilmiş dirençli olgularda otoantikor aracılı süreci hedefleyen immünomodülatör tedaviler gündeme gelebilir. Sekonder PAP'ta ise mümkün olduğunda altta yatan hastalığın veya nedensel maruziyetin kontrol altına alınması tedavinin temelini oluşturmaktadır (2).

Sınıflandırmanın klinik pratiğe aktarılmasındaki önemli güçlüklerden biri, "sınıflandırılmamış PAP" kategorisidir. Bu kategori, uygun serolojik, fonksiyonel ve genetik değerlendirmelere rağmen altta yatan mekanizmanın veya etiyolojinin belirlenemediği olguları kapsamaktadır. Güncel derlemelerde, sınıflandırılmamış olguların oranının kullanılan tanısal yöntemlere ve ileri testlere erişim olanaklarına bağlı olarak merkezler arasında değişebileceği belirtilmek-

Tablo 1. Pulmoner alveoler proteinozise yol açan hastalıkların sınıflandırılması (kaynak 2'den uyarlanmıştır).

Kategori	Alt Grup	Açıklama / Örnekler
Sürfaktan temizlenmesi bozuklukları-Primer PAP (GM-CSF sinyal bozukluğu)		
Otoimmün PAP		GM-CSF'ye karşı otoantikorlar aracılığıyla oluşur
Kalıtsal PAP		CSF2RA veya CSF2RB mutasyonlarına ya da STAT5B mutasyonlarına bağlı GM-CSF sinyal bozukluğu
Sürfaktan temizlenmesi bozuklukları-Sekonder PAP (azalmış alveoler makrofaj sayı/fonksiyonu)		
Hematolojik hastalıklar		Akut lenfositik/miyeloid lösemi, aplastik anemi, kronik lenfositik/miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendromlar, multipl miyelom, lenfoma, Waldenström makroglobulinemisi, GATA2 eksikliği
Hematolojik olmayan maligniteler		Adenokarsinom, glioblastom, melanom
İmmün yetmezlik ve kronik enflamatuar durumlar		AIDS, amiloidoz, Fanconi sendromu, agamaglobulinemi, jüvenil dermatomiyozit, renal tübüler asidoz, ağır kombine immün yetmezlik
Mesleki ve çevresel maruziyetler		Alüminyum, çimento, silika, titanyum, indiyum, un, gübre, testere talaşı, klor gazı, temizlik ürünleri, benzin/petrol dumanı, azot dioksit, boya dumanı, sentetik plastik dumanı, vernik
Kronik enfeksiyonlar		Sitomegalovirüs, Mycobacterium tuberculosis, Nocardia, Pneumocystis jirovecii
Mononükleer fagositleri etkileyen diğer mutasyonlar		Lizinürik protein intoleransı, metionil-tRNA sentetaz (MARS) mutasyonları
Sürfaktan üretimi bozuklukları		
Pulmoner sürfaktan metabolik disfonksiyon bozuklukları		SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2.1 genlerindeki mutasyonlar; sürfaktan protein eksikliği, lipid taşıyıcı eksikliği veya akciğer gelişimini etkileyen mutasyonlara bağlı sürfaktan homeostazı bozukluğu

tedir (3,6). Bu nedenle etiyolojisi açıklanamayan PAP olgularının, ileri serolojik, fonksiyonel ve moleküler genetik incelemelerin yapılabildiği deneyimli referans merkezlerde değerlendirilmesi uygun olacaktır.

VIII. TEDAVİ YÖNETİMİ

Otoimmün PAP'ta tedavi kararı yalnızca hafif, orta veya ağır hastalık şeklindeki kategorik bir şiddet sınıflamasına dayandırılmamalıdır. ERS 2024 uzman çalışma grubu, PAP için standardize edilmiş ve yaygın kabul görmüş bir hastalık şiddeti sınıflamasının bulunmamasını önemli bir bilgi boşluğu olarak tanımlamaktadır. Bu nedenle tedavi kararı; semptom yükü, gaz değişimindeki bozulmanın derecesi, akciğer fonksiyonları, radyolojik değişiklikler ve hastalığın genel klinik seyri birlikte değerlendirilerek verilmelidir (2).

Asemptomatik veya minimal semptomatik, belirgin fizyolojik bozukluğu bulunmayan ve klinik olarak stabil hastalarda yakın izlem uygun bir yaklaşım olabilir; seçilmiş olgularda spontan klinik veya radyolojik düzelme de görülebilmektedir (2,22). Buna karşılık aktif veya kötüleşen otoimmün PAP'ta total akciğer lavajı ve/veya inhale GM-CSF temel ilk basamak tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (2). ERS 2024 kılavuzunda önerilen tedavi hiyerarşisi (Şekil 2), tedavi endikasyonu bulunan hastalarda total akciğer lavajı veya inhale GM-CSF ile başlanmasını; yeterli ve kalıcı yanıt alınamayan seçilmiş olgularda rituksimab veya plazmaferezin değerlendirilmesini ve ileri, tedaviye dirençli hastalıkta akciğer naklinin gündeme alınmasını öngören kademeli bir yaklaşımı yansıtmaktadır (2,23).

1. Farmakolojik Tedavi

İnhale GM-CSF: İnhale rekombinant GM-CSF (molgramostim, sargramostim), aktif veya kötüleşen otoimmün PAP hastalarında güçlü düzeyde önerilen, hastalık mekanizmasını hedefleyen tedavi seçeneklerinden biridir (2). Bu öneri, randomize kontrollü çalışmalarda gösterilen fizyolojik ve fonksiyonel yararlar ile tedavinin invaziv olmayan ve genel olarak iyi tolere edilen güvenlik profiline dayanmaktadır (6). 2025 yılında yayımlanan faz 3 IMPALA-2 çalışmasında, günlük inhale molgramostim tedavisi, birincil sonlanım noktası olan 24. haftada hemoglobine göre düzeltilmiş % beklenen DLCO değişiminde plaseboya kıyasla anlamlı iyileşme sağlamıştır; tedavinin genel güvenlik profili de plasebo ile benzer bulunmuştur (21). Çalışmanın hiyerarşik istatistiksel test stratejisi gereği, ikincil klinik sonlanım noktalarına ilişkin

bulgular temkinli yorumlanmalıdır; çalışma güncel editöryal yorumlarda otoimmün PAP tedavisinde önemli bir dönüm noktası olarak değerlendirilmiştir (24). Bu bulgular, inhale GM-CSF'nin otoimmün PAP'ta temel patofizyolojik mekanizmayı hedefleyen etkili bir farmakolojik tedavi seçeneği olduğunu desteklemektedir (21,23).

Total akciğer lavajı sonrasında inhale rekombinant GM-CSF uygulanmasının, yeniden total akciğer lavajı gereksinimini azaltabileceği ve gaz değişimi üzerinde ek yarar sağlayabileceği bildirilmiştir (25). Beş otoimmün PAP hastasının uzun dönem izlendiği gerçek yaşam serisinde, molgramostim inhalasyon solüsyonu ile tedavi sırasında akciğer fonksiyonu, hastalık yükü ve günlük yaşam aktivitelerinde sürdürülebilir iyileşmeler bildirilmiş; uzun dönem izlemde total akciğer lavajı gereksiniminin düşük olduğu gözlenmiştir (26).

Subkütan yol ve uygulama yolu karşılaştırması: İnhale GM-CSF, ilacın alveoler hedef bölgeye doğrudan uygulanabilmesi, sistemik maruziyetin daha sınırlı olması ve uzun süreli uygulamaya elverişli olması nedeniyle günümüzde subkutan uygulamaya göre tercih edilen uygulama yoludur (6); ancak bu tercih doğrudan karşılaştırmalı (head-to-head) çalışmalara değil, dolaylı kanıtlara ve klinik deneyime dayanmaktadır (27). Subkutan GM-CSF uygulamasında sistemik maruziyete bağlı lökositoz ve diğer sistemik advers etkiler görülebilirken, inhalasyon yoluyla uygulamada sistemik maruziyetin ve buna bağlı advers etkilerin daha sınırlı olduğu bildirilmektedir (5,6).

Rituksimab: Rituksimab, CD20'yi hedefleyen monoklonal bir antikor olup, total akciğer lavajı ve/veya inhale GM-CSF tedavisine rağmen klinik olarak anlamlı semptomları ve ek oksijen gereksinimi devam eden, otoimmün PAP tanısı doğrulanmış seçilmiş hastalarda koşullu olarak önerilmektedir (2). Güncel derlemeler, rituksimabın bu hasta grubunda değişken ve öngörülmesi güç bir klinik yanıt oluşturabildiğini; mevcut kanıtların sınırlı olması nedeniyle rutin kullanımdan ziyade dirençli olgularla sınırlandırılması gerektiğini vurgulamaktadır (5,14).

Rituksimabın otoimmün PAP'taki kullanımının temelinde, CD20 pozitif B lenfositlerinin deplesyonu yoluyla GM-CSF otoantikor yanıtının azaltılması hedefi yer almaktadır. Bununla birlikte, GM-CSF otoantikorlarını doğrudan üreten uzun ömürlü plazma hücrelerinin CD20 eksprese etmemesi nedeniyle serum otoantikor düzeylerindeki değişiklik ile klinik yanıt arasında her zaman doğrudan bir ilişki bulunmayabilir; bu durum tedavi yanıtındaki bireysel farklılıkların olası açıklamalarından biridir (14). Bu nedenle rituksimab, güncel tedavi algoritmasında total akciğer lavajı ve inhale GM-CSF'ye yeterli yanıt alınamayan veya bu tedavilerin uygulanamadığı seçilmiş otoimmün PAP hastalarında ileri basamak bir tedavi seçeneği olarak konumlandırılmaktadır (2).

Plazmaferez: Plazmaferez, total akciğer lavajı, inhale GM-CSF ve rituksimab tedavilerine rağmen klinik olarak anlamlı semptomları ve ek oksijen gereksinimi devam eden veya sık tekrarlayan total akciğer lavajı gereksinimi bulunan, otoimmün PAP tanısı doğrulanmış seçilmiş hastalarda koşullu olarak önerilmektedir (2). Mevcut kanıtlar sınırlı olup, plazmaferezin dolaşımdaki GM-CSF otoantikor yükünü azaltarak klinik yarar sağlayabileceği düşünülmektedir; daha yoğun veya tekrarlayan plazmaferez rejimlerinin olası ek yararı ise henüz yeterli karşılaştırmalı kanıtla doğrulanmamıştır (7).

Etkisiz veya önerilmeyen farmakolojik tedaviler: Glukokortikoidlerin veya diğer immünsüpresif ajanların otoimmün PAP'ta birincil tedavi olarak hiçbir rolü yoktur; güncel derlemeler, bu ajanların klinik yarar sağlamadığını, aksine mortaliteyi artırabileceğini vurgulamaktadır (3,5).

Gelecek vadeden farmakolojik yaklaşımlar: Otoimmün PAP'lı hastalardan elde edilen alveoler makrofajlarda kolesterolün fosfolipidlere oranının belirgin şekilde arttığı gösterilmiş olup, statinlerin kolesterol homeostazını hedefleyerek sürfaktan alımı ve temizlenmesini iyileştirebileceği öne sürülmüştür; güncel derlemeler bu mekanizmayı otoimmün PAP patogenezinin 'çağdaş' bulgularından biri olarak tanımlamaktadır (5,14). Bu yaklaşım halen araştırma aşamasında olup geniş ölçekli kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. Non-Farmakolojik Tedavi

Destekleyici bakım: PAP'ta alveoler makrofaj fonksiyonundaki bozulma ve buna bağlı pulmoner konak savunmasının etkilenmesi nedeniyle enfeksiyonların önlenmesi destekleyici tedavinin önemli bir bileşenidir. Hastaların yaş, komorbidite ve güncel ulusal bağışıklama önerileri doğrultusunda influenza, pnömokok, ve uygun hastalarda Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV) aşıları açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (6). Sigara kullanan hastalar sigarayı bırakma konusunda desteklenmeli; mesleki veya çevresel zararlı partikül, gaz ve duman maruziyetlerinden kaçınılmalıdır (6).

Mesleki veya çevresel maruziyetle ilişkili sekonder PAP'ta nedensel maruziyetin ortadan kaldırılması tedavinin temel bileşenlerinden biridir. Maruziyetin sonlandırılması sonrasında seçilmiş olgularda klinik ve radyolojik düzelme görülebilmekle birlikte, hastalığın seyri maruziyet türüne ve parankimal hasarın derecesine göre değişkenlik gösterebilir (2,3). İstirahat hipoksemisi bulunan hastalarda uygun kriterler doğrultusunda ek oksijen tedavisi uygulanmalı; klinik izlem semptomlar, oksijenasyon, akciğer fonksiyon testleri ve gerektiğinde toraks görüntülemesini içermelidir (2,6). Pulmoner rehabilitasyon, özellikle egzersiz kapasitesi ve günlük fiziksel aktivitesi kısıtlı hastalarda düşünülebilir; ancak PAP'a özgü etkinlik verileri sınırlıdır (4).

Total akciğer lavajı: Total akciğer lavajı, uzun yıllardır PAP tedavisinde kullanılan temel girişimsel yöntemlerden biri olup, halen otoimmün PAP'ta semptomlarla birlikte gaz değişimi veya akciğer fonksiyonlarında bozulma bulunan aktif hastalarda güçlü düzeyde önerilmektedir (2). Diğer PAP alt tiplerinde total akciğer lavajının etkinliğine ilişkin kanıtlar daha sınırlı olduğundan, uygulama kararı hastanın klinik özellikleri ve altta yatan etiyoloji dikkate alınarak deneyimli bir PAP merkeziyle birlikte bireyselleştirilmelidir (2).

Total akciğer lavajı genellikle genel anestezi altında, çift lümenli endotrakeal tüp ile akciğerlerin birbirinden izole edilmesini takiben gerçekleştirilir. Tüpün uygun pozisyonu bronkoskopi ile doğrulandıktan sonra bir akciğer tek akciğer ventilasyonu ile havalandırılırken, diğer akciğer yaklaşık vücut sıcaklığına ısıtılmış izotonik salin ile ardışık fraksiyonlar halinde yıkanır. Verilen sıvı yer çekimiyle drene edilir ve işlem, geri dönen lavaj sıvısının belirgin biçimde beraklaşmasına kadar tekrarlanır. Kullanılan toplam salin hacmi hastanın akciğer hacmine, uygulanan protokole ve lavaj yanıtına göre önemli ölçüde değişebilmekte olup, literatürde merkezler arasında geniş uygulama farklılıkları bildirilmektedir (6,28). İşlem sırasında uygulanan manuel göğüs perküsyonu veya benzeri fizyoterapi manevraları, alveoler lipoproteinöz materyalin mobilizasyonunu kolaylaştırarak lavaj etkinliğini artırabilir (28).

Klasik yaklaşımda her seansta tek akciğer lavajı uygulanmakta ve karşı akciğer, klinik gereksinime göre daha sonraki ayrı bir seansta yıkanmaktadır. Bununla birlikte, deneyimli merkezlerde seçilmiş hastalarda aynı anestezi seansı sırasında ardışık bilateral total akciğer lavajı veya bronkoskopik lavaj teknikleri de uygulanabilmektedir (28). Silika maruziyeti ile ilişkili pulmoner alveoler proteinozis/silikoproteinoz olgularında, total akciğer lavajının teknik olarak modifiye edildiği ve işlem süresini azaltmayı amaçlayan yaklaşımlar da bildirilmiştir (17). Total akciğer lavajının teknik ayrıntıları, sekansiyel bronkoskopik lavaj uygulamaları ve güncel modifikasyonları 2025 yılında yayımlanan kapsamlı bir derlemede ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir (28).

Total akciğer lavajı sonrasında birçok hastada oksijenasyon, gaz değişimi ve efor kapasitesinde klinik olarak anlamlı iyileşme görülebilir. Tedavi yanıtının süresi hastalar arasında değişkenlik göstermekte; bazı hastalarda tek uygulama sonrasında uzun süreli klinik yarar sağlanabilirken, diğerlerinde hastalık aktivitesine bağlı olarak tekrarlayan total akciğer lavajı gereksinimi ortaya çıkabilmektedir (6,28).

Total akciğer lavajı sırasında veya sonrasında hipoksemi, ateş, enfeksiyon, ventilasyon yapılan akciğere lavaj sıvısı kaçağı, pnömotoraks ve diğer anesteziyle ilişkili komplikasyonlar görülebilir; bu nedenle işlemin deneyimli merkezlerde gerçekleştirilmesi önemlidir (28). İleri derecede gaz değişim bozukluğu bulunan ve tek akciğer ventilasyonunu tolere edemeyeceği düşünülen seçilmiş hastalarda, işlemin güvenli biçimde gerçekleştirilebilmesi amacıyla ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) desteğinden yararlanılabilir (6,28).

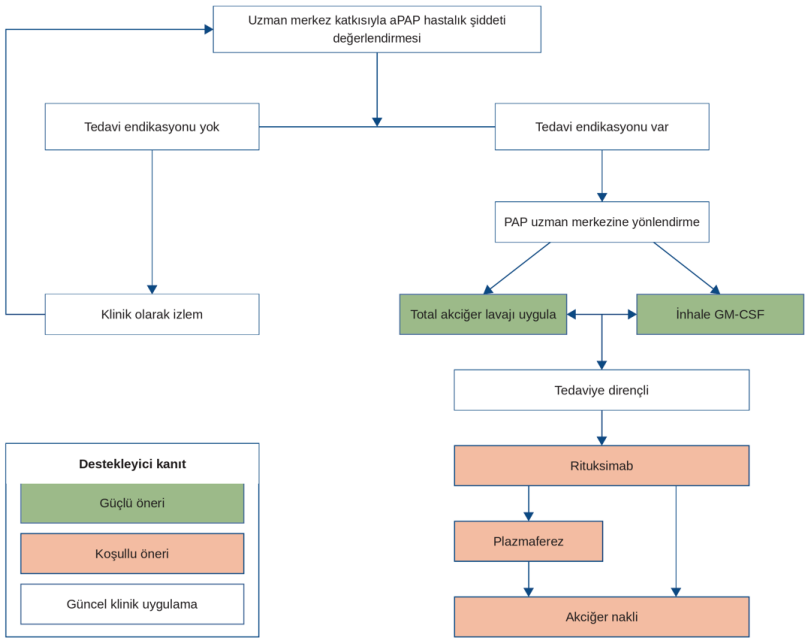
IX. CERRAHİ

Akciğer Nakli

Akciğer nakli, total akciğer lavajı ve mevcut farmakolojik tedavilere rağmen ilerleyici seyir gösteren ve standart akciğer nakli kriterlerini karşılayan PAP hastalarında koşullu olarak değerlendirilebilecek bir tedavi seçeneğidir (2). Bu yaklaşım, özellikle diğer tedavi seçeneklerine dirençli, geri dönüşümsüz parankimal hasar veya son dönem solunum yetmezliği gelişen seçilmiş hastalar için gündeme gelmektedir (2,10).

Akciğer nakli kararı öncesinde, hastanın total akciğer lavajı ve uygun farmakolojik tedavi seçeneklerinden yeterli yarar sağlayıp sağlamadığı, hastalığın progresyonu, gaz değişimindeki bozulmanın derecesi ve eşlik eden fibrotik parankimal değişikliklerin geri dönüşümsüzlüğü birlikte değerlendirilmelidir (2). Nakil sonrasında greft fonksiyonunun yanı sıra PAP'ın yeniden ortaya çıkma olasılığı açısından da uzun dönem izlem gereklidir; bu konu özellikle genetik kökenli PAP formlarında önem taşımaktadır (16).

Şekil 2. Otoimmün PAP (aPAP) tedavi hiyerarşisi (kaynak 2'den uyarlanmıştır).



Akciğer nakli sonrasında PAP nüksü nadir olmakla birlikte bildirilmiştir ve olası mekanizmalar PAP'ın altında yatan etiyolojiye göre farklılık gösterebilir. Kalıtsal PAP'ta, alıcı kökenli hematopoetik hücrelerden gelişen defektif alveoler makrofajların zaman içinde greft akciğerde yeniden yerleşmesi hastalık nüksüne katkıda bulunabilecek olası mekanizmalardan biridir; bu durumda uygulanabilecek kurtarma stratejisi aşağıda 'Hematopoetik Kök Hücre Nakli' başlığı altında ayrıntılı olarak ele alınmıştır (16).

Hematopoetik Kök Hücre Nakli

GM-CSF reseptör varyantlarına bağlı kalıtsal PAP'ta allojenik hematopoetik kök hücre nakli, patofizyolojik olarak rasyonel ancak kanıt düzeyi son derece sınırlı bir tedavi yaklaşımıdır. Bu yaklaşımın temel gerekçesi, GM-CSF reseptör fonksiyonu bozuk alıcı kökenli hematopoetik hücrelerden gelişen alveoler makrofajların zaman içinde normal reseptör fonksiyonuna sahip donör kökenli makrofajlarla yer değiştirmesini sağlamaktır. Daha önce akciğer nakli uygulanmış kalıtsal PAP'lı bir hastada sonradan gerçekleştirilen allojenik hematopoetik kök hücre naklinin klinik seyri güncel bir olgu sunumunda bildirilmiştir (16). Bununla birlikte, mevcut kanıt tekil olgu düzeyinde olduğundan, bu yaklaşım standart tedavi olarak kabul edilmemeli ve yalnızca son derece seçilmiş olgularda, deneyimli referans merkezlerde değerlendirilmelidir.

X. ENFEKSİYON KOMPLİKASYONLARI

PAP'ta alveoler makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarının bozulması, pulmoner konak savunmasını zayıflatarak fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. *Nocardia* türleri, mikobakteriler ve çeşitli fırsatçı veya endemik mantarlar PAP seyrini komplike edebilen başlıca patojenler arasında yer almaktadır. Otoimmün PAP hastalarında yürütülen geniş retrospektif bir kohort çalışmasında, enfeksiyonların klinik seyirde önemli bir komplikasyon oluşturduğu ve daha olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (18). Fransa'da GM-CSF otoantikorları bulunan hastalarda Nocardia enfeksiyonlarını değerlendiren çok merkezli prospektif bir çalışmada ise, bu enfeksiyonların klinik özellikleri ayrıntılı olarak tanımlanmış; özellikle santral sinir sistemi başta olmak üzere akciğer dışı tutulumun görülebileceği bildirilmiştir (19). Bu nedenle PAP hastalarında açıklanamayan ateş, yeni gelişen pulmoner infiltrasyon veya klinik kötüleşme durumunda hastalık progresyonunun yanı sıra eşlik eden enfeksiyon olasılığı da sistematik olarak araştırılmalıdır. BAL örneklerinin bakteriyel, mikobakteriyel ve fungal etkenler ile Nocardia açısından uygun mikrobiyolojik yöntemlerle değerlendirilmesi, özellikle enfeksiyon şüphesi bulunan hastalarda önem taşımaktadır (18,19).

XI. PROGNOZ

PAP'ın uzun dönem prognozu; hastalığın etiyolojisi, klinik şiddeti, eşlik eden komplikasyonlar ve uygulanan tedavilere göre belirgin değişkenlik göstermektedir. Otoimmün PAP'lı bazı hastalarda spesifik tedavi uygulanmaksızın spontan klinik veya radyolojik düzelme görülebilir; bu nedenle minimal semptomatik ve fizyolojik olarak stabil seçilmiş hastalarda yakın izlem uygun bir yaklaşım olabilir (2,22).

Otoimmün PAP'ın doğal seyri heterojen ve öngörülmesi güçtür. Hastalık aktivitesi ve progresyonunun değerlendirilmesinde semptomlardaki değişim, oksijenasyon, akciğer fonksiyon testleri ve HRCT bulguları birlikte ele alınmalıdır; bu parametrelerin seri değerlendirilmesi, tedavi gereksiniminin ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde önem taşımaktadır (2,6).

Bireysel hasta verilerinin birleştirildiği ve 295 çalışmadan 3278 hastayı kapsayan geniş ölçekli küresel bir analizde, PAP'ın klinik seyri ve mortalitesi açısından belirgin heterojenite saptanmıştır. Genel mortalite oranı yaklaşık %9,5 olarak bildirilmiş; ölümlerin önemli bir bölümünün solunum yetmezliği ve pulmoner enfeksiyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha ağır klinik bulgular ve sekonder PAP, daha olumsuz prognozla ilişkili bulunmuştur (9). Japonya'da ulusal idari sağlık verileri kullanılarak gerçekleştirilen güncel bir analizde de sekonder ve konjenital PAP'ın otoimmün PAP'a kıyasla daha kötü sağkalım özellikleri gösterdiği bildirilmiştir (8).

Parankimal fibrozis gelişimi PAP'ın uzun dönem seyri açısından olumsuz bir prognostik bulgu olarak değerlendirilmektedir. Fransa'da gerçekleştirilen ulusal bir kohort çalışmasında, otoimmün PAP'lı hastalarda pulmoner fibrozis gelişiminin daha olumsuz klinik seyirle ilişkili olduğu gösterilmiştir (20).

Yaşam kalitesi ve hasta tarafından bildirilen sonuçlar, PAP'ın uzun dönem değerlendirilmesinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Kronik dispne, tekrarlayan tedavi gereksinimi ve hastalığın öngörülemeyen seyri günlük yaşam aktivitelerini ve psikososyal iyilik halini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle tedavi yanıtının yalnızca fizyolojik ve radyolojik parametrelerle değil, hasta tarafından bildirilen semptomlar, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi ölçütleriyle birlikte değerlendirilmesi uygun olacaktır (6,26).

XII. GELECEK YÖNELİMLERİ VE BİLGİ BOŞLUKLARI

PAP'ın patogenezi, doğal seyri ve tedavisine ilişkin bilgi birikimi son yıllarda belirgin biçimde artmış olmakla birlikte, hastalığın tanısal standardizasyonu, şiddet sınıflaması, uzun dönem izlemi ve tedaviye dirençli olguların yönetimi açısından önemli bilgi boşlukları devam etmektedir. İnhale GM-CSF tedavisinin 2025 yılında faz 3 düzeyinde kanıtla desteklenmesi, otoimmün PAP'ta tedavi seçeneklerini güçlendirmiş; buna karşılık tedaviye dirençli hastalar ve otoimmün olmayan PAP alt tipleri için etkili ve kanıta dayalı tedavi stratejilerine duyulan gereksinim sürmektedir (21,23). ERS 2024 uzman çalışma grubu ve güncel derlemelerde öne çıkan başlıca araştırma alanları şunlardır (2,6):

1. Hastalık şiddetinin standardize biçimde sınıflandırılmasını sağlayacak klinik, fizyolojik ve radyolojik kriterlerin geliştirilmesi.
2. PAP'a özgü, valide edilmiş hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütlerinin geliştirilmesi.
3. Fibrotik PAP'ın tanımının, tanısal kriterlerinin ve klinik öneminin netleştirilmesi.
4. Fırsatçı enfeksiyonların hastalık aktivitesi ve prognozla ilişkisinin daha ayrıntılı olarak ortaya konması.
5. Total akciğer lavajı tekniklerinin standardizasyonu ve farklı uygulama protokollerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi.
6. İnhale GM-CSF için sürekli ve aralıklı uygulama rejimlerinin karşılaştırılması ve optimal doz, tedavi süresi ile hasta seçiminin belirlenmesi.
7. Kolesterol ve lipid homeostazını hedefleyen statinler gibi yeni farmakolojik yaklaşımların kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmesi.
8. Otoimmün PAP'a genetik yatkınlığın ve GM-CSF otoantikor gelişiminin altında yatan immün tolerans mekanizmalarının daha ayrıntılı biçimde aydınlatılması.
9. Hastalığın doğal seyri, tedavi yanıtı ve uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla uluslararası ve çok merkezli kayıt sistemlerinin geliştirilmesi.

Bu bilgi boşluklarının giderilmesi, hastalığın nadir görülmesi nedeniyle uluslararası iş birliğini, standardize veri toplama yöntemlerini ve çok merkezli kayıt sistemlerinin geliştirilmesini gerektirmektedir (2). Otoimmün PAP'a genetik yatkınlığı araştıran çalışmalar, hastalığın altında yatan immünolojik mekanizmaların ve otoantikor gelişimine yatkınlığın daha iyi anlaşılması açısından önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır (15). İnhale sargramostimin 2024

yılında Japonya'da otoimmün PAP tedavisi için düzenleyici onay alması, hastalığa özgü tedavilere erişimin genişlemesi açısından önemli bir gelişmedir; bununla birlikte bu tedavilere erişimin ülkeler ve sağlık sistemleri arasında farklılık göstermesi güncel klinik uygulamanın önemli sınırlılıklarından biri olmaya devam etmektedir (14,23).

XIII. SONUÇ

Pulmoner alveoler proteinozis, tek bir hastalıktan ziyade, alveollerde sürfaktan kökenli lipoproteinöz materyal birikimi ile karakterize ortak bir pulmoner fenotipe yol açan, patofizyolojik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Otoimmün PAP'ta GM-CSF otoantikorları, kalıtsal PAP'ta GM-CSF reseptör ve sinyal yolaklarındaki genetik bozukluklar, sekonder PAP'ta ise altta yatan hastalık veya maruziyetlere bağlı alveoler makrofaj sayı ve/veya fonksiyonundaki bozulma, farklı mekanizmalar üzerinden sürfaktan klirensinin yetersizliğine ve alveoler birikime yol açmaktadır. GM-CSF sinyal yolağının PAP patogenezindeki merkezi rolünün ortaya konması, otoimmün PAP'ın etiyolojik tanısında yüksek tanısal performansa sahip serum GM-CSF otoantikor testinin kullanılmasını ve hastalık mekanizmasını hedefleyen inhale GM-CSF tedavisinin geliştirilmesini mümkün kılmıştır (2,21).

Güncel yaklaşımda, minimal semptomatik ve fizyolojik olarak stabil hastalarda yakın izlem uygun olabilirken, aktif veya kötüleşen otoimmün PAP'ta total akciğer lavajı ve inhale GM-CSF temel ilk basamak tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Bu yaklaşımlara yeterli yanıt alınamayan seçilmiş olgularda rituksimab ve plazmaferez gibi ileri basamak tedaviler; geri dönüşümsüz ileri parankimal hasar veya son dönem solunum yetmezliği gelişen ve standart nakil kriterlerini karşılayan hastalarda ise akciğer nakli değerlendirilebilir (2). Bununla birlikte, inhale GM-CSF için randomize kontrollü ve faz 3 düzeyinde kanıtlar giderek güçlenmiş olsa da PAP yönetimindeki birçok öneri hastalığın nadirliği ve hasta popülasyonlarının heterojenliği nedeniyle düşük veya çok düşük kesinlikte kanıtlara dayanmaktadır (2,21). Standardize klinik sonlanım ölçütlerinin, PAP'a özgü hasta tarafından bildirilen sonuç araçlarının, prognostik biyobelirteçlerin ve uluslararası kayıt sistemlerinin geliştirilmesi, gelecekte kanıta dayalı PAP yönetiminin güçlendirilmesi açısından önem taşımaktadır (4,6).

Uzman hekimler açısından temel klinik yaklaşım; PAP şüphesi bulunan bir hastada uyumlu klinik ve radyolojik bulguların BAL ile doğrulanması, otoimmün etiyolojinin uygun ve valide bir yöntemle serum GM-CSF otoantikor ölçümüyle araştırılması ve sekonder PAP'a yol açabilecek altta yatan hastalık veya maruziyetlerin sistematik biçimde değerlendirilmesidir. Hastalığın nadirliği, etiyolojik heterojenliği ve ileri basamak tedavilerin uzmanlık gerektirmesi nedeniyle, tanısal belirsizlik bulunan veya tedaviye dirençli olguların PAP konusunda deneyimli referans merkezlerle birlikte yönetilmesi uygun olacaktır (2,10).

KAYNAKLAR

1. *Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 1958; 258: 1123-42.*
2. *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.*
3. *Wołoszczak J, Wrześniewska M, Hrapkowicz A, et al. A comprehensive outlook on pulmonary alveolar proteinosis - a review. Int J Mol Sci 2024; 25: 7092.*
4. *Morton C, DeBiasi E. Pulmonary alveolar proteinosis. Clin Chest Med 2025; 46: 373-82.*
5. *Mathavan A, Mathavan A, Sathyanarayanan SP, et al. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a review of pathogenesis and emerging therapies. Curr Pulmonol Rep 2024; 13: 233-47.*
6. *Bendstrup E, Lynn E, O'Callaghan M. Recent advances in the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis. Expert Rev Respir Med 2025; 19: 1247-61.*
7. *Lettieri S, Bonella F, Marando VA, et al. Pathogenesis-driven treatment of primary pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir Rev 2024; 33: 240064.*
8. *Kimura Y, Jo T, Hashimoto Y, et al. Epidemiology of pulmonary alveolar proteinosis: a descriptive study using a Japanese national administrative claims database. ERJ Open Res 2025; 11: 00666-2024.*
9. *Huang J, Xie S, Gao Y, et al. Phenotypic heterogeneity in mortality and prognosis of pulmonary alveolar proteinosis: a large-scale, global pooled analysis of individual-level data. Orphanet J Rare Dis 2025; 20: 102.*
10. *Alfaro T, McCarthy C, Bonella F, et al. Summary for clinicians: ERS guidelines on pulmonary alveolar proteinosis. Breathe 2025; 21: 240224.*
11. *Miyashita K, Hozumi H, Inoue Y, et al. Nationwide survey of adult patients with pulmonary alveolar proteinosis using the National Database of designated intractable diseases of Japan. Respir Investig 2023; 61: 364-70.*
12. *Chuang CH, Cheng CH, Tsai YC, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in Taiwan. J Formos Med Assoc 2023; 122: 1061-8.*
13. *Demirer E, Okutan O, Taş D, ve ark. Türkiye'de pulmoner alveolar proteinozis: yirmi dört olgunun gözden geçirilmesi. Turk J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 21: 723-730.*
14. *Lettieri S, Mariani F, Marando VA, et al. The dark side of pulmonary alveolar proteinosis. Multidiscip Respir Med 2025; 20: 1027.*

15. *Sakaue S, Yamaguchi E, Inoue Y, et al. Genetic determinants of risk in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Nat Commun 2021; 12: 1032.*

16. *Beeckmans H, Ambrocio GPL, Bos S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after prior lung transplantation for hereditary pulmonary alveolar proteinosis: a case report. Front Immunol 2022; 13: 931153.*

17. *Naamany E, Azem K, Amor SM, et al. A novel, rapid and effective technique for whole lung lavage in patients with pulmonary alveolar proteinosis and silicosis: retrospective study. BMC Pulm Med 2025; 25: 87.*

18. *Mabo A, Borie R, Wemeau-Stervinou L, et al. Infections in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a large retrospective cohort. Thorax 2023; 79: 68-74.*

19. *Kerdiles T, Lejeune S, Portais A, et al. Nocardia infection in patients with anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies: a prospective multicenter French study. Open Forum Infect Dis 2024; 11: ofae269.*

20. *Guirriec Y, Luque-Paz D, Bernard G, et al. Pulmonary fibrosis in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective nationwide cohort study. ERJ Open Res 2024; 10: 00314-2024.*

21. *Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. Phase 3 trial of inhaled molgramostim in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2025; 393: 764-73.*

22. *Sahoo S, Saxena P, Ravi AK, et al. Spontaneous resolution in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a case series. Chest 2025; 167: e177-e181.*

23. *Tazawa R, Nakata K. A new era in the treatment of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Respirology 2025; 30: 463-5.*

24. *Seymour JF. GM-CSF in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2025; 393: 812-6.*

25. *Campo I, Carey BC, Paracchini E, et al. Inhaled recombinant GM-CSF reduces the need for whole lung lavage and improves gas exchange in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients. Eur Respir J 2024; 63: 2301233.*

26. *Montaño C, Bendstrup E, Rønnov-Jessen I, et al. Long-term outcomes in five patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis treated with molgramostim inhalation solution. ERJ Open Res 2025; 11: 00567-2024.*

27. *Munsif M, Sweeney D, Leong TL, Stirling RG. Nebulised granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev 2023; 32: 230080.*

28. *Tay CK, Kumar A, Hsu AAL, Lee P. Whole lung and sequential bronchoscopic lavage for pulmonary alveolar proteinosis. Curr Opin Pulm Med 2025; 31: 41-52.*