



GM-CSF-Autoantikörper

Indikationen ▶ Idiopathische pulmonale alveoläre Proteinose.

Immunpathologie Der Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierende Faktor (GM-CSF, granulocyte macrophage colony stimulating factor; M, 14,5 kDa; Chromosom 5q31.1) ist ein glykosiliertes Protein, dessen Molmasse in Abhängigkeit von der Glykosilierung mit 14,5 bis 35 kDa angegeben wird. GM-CSF wird von T-Zellen und Makrophagen nach Aktivierung durch Antigene oder Mitogene sezerniert. Der Tumornekrosefaktor kann die Synthese von GM-CSF auch in anderen Zellen (Endothelien, Fibroblasten) induzieren. GM-CSF ist für das Wachstum von Makrophagen- und Granulozyten-Progenitorzellen notwendig. Er stimuliert die Differenzierung von Myelo- und Monoblasten und zusammen mit Erythropoetin auch die Proliferation erythroider und megakaryozytischer Vorläuferzellen. Als Mediator bei Entzündungsprozessen steigert er die Phagozytoseaktivität von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen.

Bei GM-CSF knock out-Mäusen akkumulieren in Alveolen und terminalen Bronchioli Surfactant-Proteine und -Phospholipide, ein Prozess, welcher der humanen pulmonalen alveolären Proteinose (PAP) gleicht. Die Rekonstitution des GM-CSF-Gens korrigiert die alveoläre Proteinose ebenso wie eine Substitution von GM-CSF durch Aerosole. Eine ähnliche Symptomatik findet sich bei Mäusen mit einer GM-CSF-Rezeptordefizienz.

Die heterogene humane pulmonale alveoläre Proteinose kann als kongenitale oder erworbene Erkrankung auftreten. Bei den erworbenen Formen wird eine idiopathische (I-PAP) von einer sekundären (S-PAP) unterschieden. Die erworbene pulmonale alveoläre Proteinose manifestiert sich zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Sie beginnt schleichend, etwa 30 % der Patienten bleiben asymptomatisch. Die Anhäufung von Surfactant-Proteinen und -Lipiden in der Lunge führt zu progressiver Dyspnoe bei körperlicher Anstrengung, Ermüdbarkeit, Gewichtsverlust, leichtem Fieber, nicht produktivem Husten, vereinzelt auch zur Expektoration gelatinösen Materials.

Die Ursache der I-PAP wird in einer Dysfunktion der Makrophagen gesehen deren Clearance-Eigenschaften sich durch die Akkumulation von Surfactant-haltigem Material erschöpfen mit den Folgen einer ungenügenden Phagozytose bei einer gestörten Fusion der Phago lysosomen. Die Funktionsfähigkeit der Makrophagen kann durch eine Lungenlavage, die auch zu einer symptomatischen Besserung führt, wieder gesteigert werden.

Als eine mögliche Ursache der I-PAP werden neutralisierende Autoantikörper gegen den GM-CSF angesehen. Bei Patienten mit I-PAP wurden lokal (bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit) sowie im Blut Autoantikörper gegen den GM-CSF gefunden, deren Titer mit der Krankheitsaktivität korrelierte. Bei allen bisher untersuchten Patienten mit I-PAP wurden solche neutralisierenden Antikörper (IgG₁ und IgG₃) gegen GM-CSF nachgewiesen, nicht aber bei Patienten mit anderen Lungenerkrankungen und bei Gesunden. Sollten sich die bisherigen Befunde bestätigen, könnte durch den Nachweis von GM-CSF-Autoantikörpern ein Teil der invasiven diagnostischen Maßnahmen ersetzt werden.

Vorkommen Idiopathische pulmonale alveoläre Proteinose. Natürliche nicht neutralisierende Antikörper gegen den GM-CSF wurden in Nabelschnurbluten (25 %) und in mütterlichen Bluten (15 %) am Geburtstermin gefunden. Bei 10 % der Patienten mit Autoimmunerkrankungen (meist Myasthenia gravis, multiple Sklerose) wurden bindende, bei 0,7 % neutralisierende Antikörper nachgewiesen. In anderen Studien fanden sich GM-CSF-Antikörper häufig in therapeutischen IgG-Präparaten sowie in niederen Titern bei 0,3 - 2 % der Plasmaspender oder nach therapeutischer Applikation von rekombinantem GM-CSF.