

Aleksandra Szczawińska-Popłonyk¹, Anna Bręborowicz¹, Renata Langfort²

¹Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Kliniki: prof. UM dr hab. n. med. A. Bręborowicz

²Zakład Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik Zakładu: dr n. med. R. Langfort

Śródmiąższowa choroba płuc u dzieci związana z niedoborem białek B i C surfaktantu

Interstitial lung disease associated with surfactant protein B and C deficiencies

Abstract

Etiology and pathogenesis of the interstitial lung disease in children result from a heterogeneous group of infectious, immunological and metabolic factors. In children an important role plays a surfactant protein B and C deficiency. SP-C deficiency is determined by its defective synthesis or impaired production of ABCA3 transporter, as well as with abnormalities within different metabolic pathways. In the paper clinical manifestation, radiological findings, molecular background and prognosis in interstitial lung diseases associated with SP-B and SP-C defects have been discussed.

Key words: interstitial lung disease, surfactant, children

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 3: 224–228

Streszczenie

Śródmiąższowa choroba płuc u dzieci jest związana etiologicznie i patogenetycznie z heterogenną grupą czynników o charakterze infekcyjnym, immunologicznym i metabolicznym. U dzieci znaczącą rolę odgrywa niedobór białek B i C surfaktantu (SP-B, SP-C), wynikający z defektu ich syntezy lub zaburzenia wytwarzania transportera ABCA3, jak również z upośledzenia innych szlaków metabolicznych. W pracy przedstawiono manifestację kliniczną, obraz radiologiczny, podłoże molekularne i rokowanie w śródmiąższowym zapaleniu płuc związanym z niedoborem SP-B i SP-C.

Słowa kluczowe: choroba śródmiąższowa płuc, surfaktant, dzieci

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 3: 224–228

Wstęp

Choroby śródmiąższowe płuc u dzieci stanowią heterogenną grupę schorzeń cechujących się zaburzeniami wentylacji o charakterze restrykcyjnym i rozszanymi naciekami w płucach. Nie są obecnie dostępne kryteria laboratoryjne patognomoniczne dla ustalenia rozpoznania choroby śródmiąższowej płuc u dzieci (chILD, *interstitial lung disease in childhood*). Diagnostycznym „złotym

standardem” jest interdyscyplinarny konsensus z udziałem pulmonologa, radiologa i patologa. Najbardziej zalecanym badaniem obrazowym jest wysokorozdzielcza tomografia komputerowa klatki piersiowej (HRCT, *high-resolution computed tomography*), która dostarcza szczegółowych informacji dotyczących rozległości i dystrybucji zmian śródmiąższowych w płucach. Otwarta biopsja płuc jest wykonywana w celu badania histologicznego. Pozwala ona na precyzyjną ocenę zmian płucnych.

Adres do korespondencji: dr n. med. Aleksandra Szczawińska-Popłonyk, Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej UM im. Karola Marcinkowskiego, ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań, tel.: (61) 848 01 11, faks: (61) 848 01 11, e-mail: ola@malwa.com.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.01.2010 r.

Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 0867–7077

Przebieg śródmiąższowej choroby płuc oraz rokowanie są zróżnicowane — może dojść do całkowitej bądź częściowej regresji lub do włóknienia płuc. U dzieci choroby śródmiąższowe płuc występują rzadziej niż u dorosłych i obejmują szersze spektrum schorzeń, których mogą być manifestacją. Dlatego też wymagają wielokierunkowej diagnostyki różnicowej, uwzględniającej zakażenia takimi patogenami, jak wirusy pneumotropowe: RSV (*respiratory syncytial virus*), adenowirusy, wirusy paragrypy oraz inne wirusy — CMV (*cytomegalovirus*) i HBV (*hepatitis B virus*), pierwotniaki — *Toxoplasma gondii*, grzyby, w tym *Pneumocystis jirovecii*, bakterie atypowe — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* i *pneumoniae* oraz prątki *Mycobacterium tuberculosis*. Spośród schorzeń układowych w diagnostyce należy uwzględnić pierwotne niedobory odporności, w tym przede wszystkim zaburzenia biosyntezy przeciwciał i niedobory składowych dopełniacza, choroby autoimmunizacyjne, takie jak toczeń układowy i twardzina, a także alergiczne zapalenia pęcherzyków płucnych i mukowiscydozę. Specyficzne rzadkie schorzenia występujące przede wszystkim u dzieci to płucna śródmiąższowa glikogenoza (PIG, *pulmonary interstitial glycogenesis*) [1], neuroendokrynną hiperplazja komórkowa niemowląt (NEHI, *neuro-endocrine cellular hyperplasia of infancy*) [2] oraz genetycznie uwarunkowane zaburzenia metabolizmu surfaktantu [3].

Znaczenie niedoboru surfaktantu w rozwoju zespołu niewydolności oddechowej noworodków (RDS, *respiratory distress syndrome*) urodzonych przedwcześnie jest znanym zagadnieniem. Kliniczne objawy RDS mogą prezentować również noworodki donoszone w wyniku inaktywacji surfaktantu wtórnej w stosunku do aspiracji smółki lub wrodzonego zapalenia płuc. Pomimo znacznego zmniejszenia wskaźnika śmiertelności, nadal u znacznego odsetka noworodków dotkniętych RDS (5–25%) rozwijają się objawy przewlekłej choroby płuc [4]. W etiologii odgrywają rolę przede wszystkim: toksyczne działanie tlenu stosowanego w dużym stężeniu, barotrauma oraz niedojrzałość anatomiczna i czynnościowa płuc. Jednak również wrodzone zaburzenia metabolizmu prowadzące do nieprawidłowej funkcji surfaktantu mogą być istotną, szacowaną aż na 10% przypadków, przyczyną śródmiąższowej choroby płuc u dzieci [5].

Śródmiąższowa choroba płuc związana z niedoborami białek surfaktantu

Białka surfaktantu i ich rola

Na lipoproteinowy kompleks surfaktantu płucnego składają się w około 90% lipidy (fosfaty-

dylocholina, fosfatydyloglicerol, fosfatydyloinozitol, fosfatydyloetanolamina, fosfatydyloseryna) i w około 10% białka SP-A (*surfactant protein A*), SP-B, SP-C i SP-D. Hydrofilowe białka A i D należą do rodziny kolektyn i zawierają w swojej strukturze domeny rozpoznające cząsteczki węglowodanów i kolagenu, odgrywając rolę w procesach odpowiedzi immunologicznej. Białko A w powiązaniu z lipidami i białkiem B formuje mielinę tabularną, która jest morfologiczną postacią surfaktantu. Brak prawidłowej struktury mieliny tabularnej jest charakterystyczny w autopsji u zmarłych dzieci w obrazie RDS [4]. Hydrofobowe SP-B i SP-C stymulują adsorpcję, dystrybucję i stabilizację monowarstwy fosfolipidów, odpowiadającej czynnościowej postaci surfaktantu, odgrywając kluczową rolę w funkcjonowaniu płuc. Ponadto białko B jest niezbędne dla prawidłowego przebiegu szlaku biosyntezy białka C na etapie obróbki proteolitycznej propeptydu pro-SPC [6].

Niedobory białek surfaktantu

Wrodzony niedobór białka B surfaktantu występuje najczęściej u donoszonych noworodków i manifestuje się w pierwszych godzinach życia objawami zespołu niewydolności oddechowej. Cechuje się brakiem odpowiedzi na leczenie surfaktantem egzogenym, respiratoroterapię i zewnątrzustrojowe utlenowanie błonowe (ECMO, *extracorporeal membranous oxygenation*). Ma nieuchronnie fatalny przebieg, prowadząc do zgonu w pierwszych miesiącach życia z powodu narastającej niewydolności oddechowej. W badaniu histologicznym obserwuje się cechy proteinozy pęcherzykowej (PAP, *pulmonary alveolar proteinosis*) [7–9], a immunohistochemicznie wykazuje się niedobór SP-A i SP-B [4]. Definitywne rozpoznanie może być postawione jedynie na podstawie sekwencjonowania DNA. Dotychczas opisano ponad 25 mutacji o charakterze recesywnym w zlokalizowanym na chromosomie 2p12 genie SP-B. Najczęstsza, występująca w 60–70% przypadków [10], jest mutacja 121ins2. Częstość jej występowania ocenia się na od 1:1000 do 1:3000 urodzeń [4, 5]. Opisano także przypadki dzieci, u których stwierdzono rzadziej występujące mutacje genu SP-B, odpowiedzialne za przejściowy (G135S) [11] i częściowy (479G > T) niedobór białka B [12]. Manifestacja kliniczna w tych przypadkach była związana z rozwojem śródmiąższowej choroby płuc pod postacią proteinozy płucnej i włóknienia płuc, tlenozależnością oraz kilkuletnim przeżyciem. Gen SP-B posiada dwa polimorfizmy (SNP, *single nucleotide polymorphism*): Ile131Thr oraz polimorficzne miejsce w intronie 4, które mogą stanowić determinantę predysponującą do wystąpienia RDS, jednak żaden z nich nie jest związany z letalnym niedoborem białka B ani rozwojem ILD u dzieci [13, 14].

Tabela 1. Mechanizmy prowadzące do uszkodzenia płuc w związku z deficytem białka C surfaktantu (wg Beers)**Table 1. Mechanisms underlying pulmonary lesions associated with surfactant protein C deficiency**

Ekspresja nieprawidłowego białka C surfaktantu	
Tworzenie włókien amyloidu	Brak dojrzałego SP-C
Indukcja apoptozy	Aktywacja makrofagów
Obciążenie retikulum endoplazmatycznego	przez lipopolisacharyd
Ekspresja genów	
Dysfunkcja komórek nabłonkowych płuc	
Uwalnianie cytokin i chemokin	
Rekrutacja limfocytów T	Aktywacja fibroblastów
Choroba śródmiąższowa płuc	

Zaburzenia ekspresji białka C surfaktantu są zróżnicowane fenotypowo i mogą prowadzić do rozwoju przewlekłej choroby śródmiąższowej płuc. Zidentyfikowano u tych pacjentów mutacje genu SP-C występujące rodzinie: (C460 + 1G > A) w intronie 4, C.588T > A/L188Q, heterozygotyczna transwersja T > A w egzonie 5 + 128, delecja 9 par zasad w egzonie 3, C.243T > c/173T i C.525G > A/R176Q, G.1509G > A/E66K, substytucje pojedynczych aminokwasów i delekcje pojedynczych aminokwasów: P30L, I73T, G100V, Y104H, P115L, i I126R oraz mutację z przesunięciem ramki odczytu: 140delA [6, 15]. Interesujące jest, że identyczne mutacje występujące u członków rodziny wiążą się z odmiennym obrazem histologicznym, na przykład niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (NSIP, *nonspecific interstitial pneumonitis*), proteinozą płucną (PAP, *pulmonary alveolar proteinosis*) i zwykłym śródmiąższowym zapaleniem płuc (UIP, *usual interstitial pneumonitis*) u dorosłych. Opisano również przypadki ciężkiego przebiegu RDS u noworodków, u których ujawniono mutację w obrębie genu SP-C [15]. Zidentyfikowano ponadto polimorfizmy pojedynczych nukleotydów zarówno w obrębie kodujących, jak i niekodujących sekwencji genu SP-C, których występowanie stwierdzono u osób dorosłych z UIP i NSIP [16].

Opierając się na modelu stworzonym przez Beers i Mulugeta, sugeruje się dwa mechanizmy, na drodze których uwarunkowane genetycznie powstanie nieprawidłowych form białka C surfaktantu może prowadzić do ILD [17]. Pierwszym z nich są heterozygotyczne mutacje genu SP-C prowadzące do powstania nieprawidłowego białka proSP-C. Wchodzi ono w interakcje z wewnątrzkomórkowymi procesami szlaku biosyntezy, co skutkuje zahamowaniem produkcji funkcjonalnie czynnego SP-C i niedoborem SP-C w pęcherzykach płucnych. Drugim mechanizmem jest wytwarzanie nieprawidłowego SP-C

w dużych ilościach, co powoduje niewydolność procesów biodegradacji, indukuje uszkodzenie komórek, odpowiedź zapalną i prowadzi do ILD.

Choroba płuc związana z defektem SP-C może być rezultatem braku prawidłowego dojrzałego SP-C, akumulacji nieprawidłowego, toksycznego proSP-C lub obu tych mechanizmów. Ponadto u ludzi, u których występuje mutacja genu SP-C dodatkowe czynniki, takie jak infekcje, hipoksja, leki, mogą nasilać gromadzenie nieprawidłowego proSP-C [17].

W patogenezie choroby płuc może odgrywać rolę także tworzenie włókien amyloidu. Mechanizm tego zjawiska jest związany z mutacjami punktowymi prowadzącymi do powstania białka C o nieprawidłowej strukturze drugorzędowej, co powoduje uszkodzenie pneumocytów II typu [17]. Należy także wspomnieć o znaczeniu SP-C w odpowiedzi immunologicznej w płucach. Hydrofobowe regiony SP-C wiążą lipid A bakteryjnego lipopolisacharydu (LPS), a także wchodzi w interakcję z cząsteczką CD14, będącą komórkowym receptorem rozpoznającym LPS i odgrywającą rolę w indukowaniu zapalenia. Interakcja SP-C/CD14 blokuje wiązanie LPS z CD14 i wpływ LPS na makrofagi pęcherzykowe, zmniejszając wydzielanie przez te komórki prozapalnych cytokin (takich jak TNF- α [*tumor necrosis factor alpha*]) i tlenu azotu [18]. Podsumowanie mechanizmów prowadzących do uszkodzenia płuc w związku z defektem SP-C według Beers i Mulugeta przedstawiono w tabeli 1.

Zaproponowano klasyfikację mutacji genu SP-C zależnie od ich lokalizacji w domenie BRICHOS [17]. Jest to konserwatywna domena zawierająca około 100 aminokwasów, obecna w rodzinie BRI białek (związanych z brytyjską i duńską demencją), chondromodulinie związanej z *chondrosarcoma*, antygenie CA11 związanym z rakiem żołądka i dystalnym regionem proSP-C (F94–I197) związanym z ILD. Mutacje w obrębie regionu BRICHOS (L188Q,

delta egzon 4) prowadzą do powstania dużych toksycznych agregatów wewnątrzkomórkowych, a klinicznie manifestują się jako choroba śródmiąższowa płuc o ciężkim przebiegu, zwykle śmiertelna w okresie noworodkowym [17]. Z kolei mutacje poza domeną BRICHOS (E66K, I73T) prowadzą do akumulacji nieprawidłowego proSP-C i hamują zachodzący w endosomach szlak komórkowego obrotu surfaktantu [17]. Tego rodzaju mutacje cechują się łagodniejszym klinicznie przebiegiem choroby płuc.

Niedobór surfaktantu związany z innymi szlakami metabolicznymi

Wrodzony defekt metabolizmu surfaktantu może być także związany z mutacją genu ABCA3, białka transportującego, wykorzystującego energię hydrolizy ATP do przenoszenia substancji poprzez błonę komórkową (*ATP-binding cassette (ABC) transporters*) i regulującego wewnątrzkomórkową homeostazę lipidów w ciałkach lamelarnych. Ekspresja ABCA3 oraz SP-B i SP-C podlega regulacji w rozwoju płodowym przez program transkrypcyjny zależny od czynników TTF-1 (*thyroid transcription factor*) i Foxa2 (*forkhead box*), które wpływają zarówno na różnicowanie nabłonka oddechowego, jak i transkrypcję genów niezbędnych do pozapłodowej adaptacji do oddychania powietrzem [19, 20].

Wykazano także, że w warunkach uszkodzenia płuc związanego z hiperoksją oraz zapalenia indukowana jest produkcja IL-6, która wiąże i aktywuje glikoproteinę gp130, i przekazywanie sygnału przez kinazę JAK-1 (*Janus kinase*) [21]. Prowadzi to do fosforylacji czynnika transkrypcyjnego STAT3 (*signal transducer and activator of transcription*), wpływając na aktywację ekspresji genu ABCA3. Ponadto region promotorowy genu ABCA3 zawiera sekwencję GRE (*glucocorticoid-responsive element*), co odgrywa nie tylko rolę fizjologiczną w okresie rozwoju płodowego, ale może mieć także implikacje terapeutyczne [22]. Mutacje ABCA3, dziedziczone autosomalnie recesywnie i identyczne u wszystkich opisanych pacjentów — w allelu E292V, cechują się zróżnicowaną manifestacją kliniczną — od fatalnego przebiegu w okresie noworodkowym, po rozwójILD w dzieciństwie [23]. Badanie HRCT klatki piersiowej wykazuje następujące objawy radiologiczne: nacieki typu tłuczonego szkła, pogrubienie przegród międzypęcherzykowych i międzyzrazikowych oraz torbiele w miąższu płucnym. Histologicznie defekty ABCA3 manifestują się jako PAP, NSIP, CPI (*chronic pneumonitis of infancy*), DIP (*desquamative interstitial pneumonitis*) i włóknienie płuc [24–28].

Zhou i wsp. [29] wykazali, że synteza i transport surfaktantu są związane z napływem lipidów mediowanym przez ABCA1, sugerując jego rolę w regulacji składu surfaktantu i przedstawiając równocześnie hipotetyczny model patogenetyczny ILD.

Poza genami SP-B, SP-C i ABCA3, wiele innych genów aktywnych w morfogenezie układu oddechowego, ekspresji surfaktantu i produkcji ciał lamelarnych może odgrywać rolę w rozwojuILD u dzieci. Oprócz wspomnianych czynników transkrypcyjnych — STAT3, Foxa2, TTF-1, również czynniki wzrostu wpływają regulująco: pobudzająco — EGF (*epidermal growth factor*) lub hamująco — TGF- β (*tumor growth factor beta*) i TNF- α na ekspresję białek surfaktantu. Dla funkcji struktur lamelarnych niezbędna jest aktywność enzymów lizosomalnych — katepsyn C i H. Prawidłowy metabolizm surfaktantu zależy od funkcji makrofagów płucnych, a mutacje genu GM-CSF i podjednostki beta jego receptora mogą odgrywać rolę w rozwojuILD [30]. Z kolei w morfogenezie płuc istotna jest rola CREB (*c-AMP response element-binding*) i receptora glukokortykosteroidowego [6].

Potencjalne znaczenie wielu czynników transkrypcyjnych, czynników wzrostu i molekuł sygnałowych znacznie rozszerza model patogenetyczny choroby śródmiąższowej płuc. Równocześnie stanowi pole do badań nad identyfikacją kolejnych genów kandydujących, istotnych w patologii płuc.

Piśmiennictwo

1. Canakis A.M., Cutz E., Manson D., O'Brodovich H. Pulmonary interstitial glycogenosis — a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1557–1565.
2. Deterding R.R., Fan L.L., Morton R., Hay T.C., Langston C. Persistent tachypnea of infancy (PTI) — a new entity. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 23: 72–73.
3. Nogue L.M. Alterations in SP-B and SP-C expression in neonatal lung disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2004; 66: 601–623.
4. Pinheiro Ribeiro Lyra P., de Albuquerque Diniz M.E. The importance of surfactant on the development of neonatal pulmonary diseases. *Clinics* 2007; 62: 181–190.
5. McFetridge L., Mc Morrow A., Morrison P.J., Shields M.D. Surfactant metabolism dysfunction and childhood interstitial lung disease (child). *Ulster Med. J.* 2009; 78: 7–9.
6. Hartl D., Griesse M. Interstitial lung disease in children — genetic background and associated phenotypes. *Resp. Res.* 2005; 6: 32–48.
7. Trendano M., Blic J.D., Griesse M., Fournet J.C., Elion J., Bahau M. Clinical, biological and genetic heterogeneity of the inborn errors of pulmonary surfactant metabolism: SP-B deficiency and alveolar proteinosis. *Ann. Biol. Clin.* 2001; 59: 131–148.
8. Trendano M., Griesse M., Brasch F. i wsp. Mutation of SFTPC in infantile pulmonary proteinosis with or without fibrosing lung disease. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 126: 18–26.
9. Whitsett J.A. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Pediatr. Resp. Rev.* 2006; 7: 240–242.
10. Yurdakok M. Inherited disorders of neonatal lung disease. *Turk. J. Pediatr.* 2004; 46: 105–114.
11. Klein J.M., Thompson M.W., Snyder J.M. i wsp. Transient surfactant protein B deficiency in a term infant with severe pulmonary failure. *J. Pediatr.* 1998; 132: 244–248.
12. Dunbar A.E., Wert S.E., Ikegami M. i wsp. Prolonged survival in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency associated with a novel splicing mutation. *Pediatr. Res.* 2000; 48: 275–282.

13. Makri V., Hospes B., Stoll-Becker S., Borkhardt A., Gorfner L. Polymorphisms of surfactant protein B encoding gene: modifiers of the course of neonatal respiratory distress syndrome? *Eur. J. Pediatr.* 2002; 161: 604–608.
14. Haataja R., Hallman M. Surfactant proteins as genetic determinants of multifactorial pulmonary diseases. *Ann. Med.* 2002; 34: 324–333.
15. Percopo C., Cameron H.S., Noguee L.M., Peltinato G., Montella S., Santamaria F. Variable phenotype associated with SP-C gene mutations: fatal case with the I73T mutation. *Eur. Resp. J.* 2004; 24: 1072–1073.
16. Lawson W.E., Grant S.W., Ambrosini V. i wsp. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax* 2004; 59: 977–980.
17. Beers M.F., Mulugeta S. Surfactant protein C biosynthesis and its emerging role in conformational lung disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2005; 67: 663–696.
18. Augusto S.A., Synguelakis M., Johansson J., Pedron T., Girard R., Chaby R. Interaction of pulmonary surfactant protein C with CD14 and LPS. *Infect. Immun.* 2003; 71: 61–67.
19. Whitsett J.A., Wert S.E., Xu Y. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Biol. Neonate* 2005; 87: 283–287.
20. Park K.S., Whitsett J.A., Di Palma T., Hong J.H., Yaffe M.B., Zanini M. TA2 interacts with TTF-1 and regulates expression of surfactant protein C. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 17384–17390.
21. Matsuzaki Y., Besnard V., Clark J.C. i wsp. STAT3 regulates ABCA3 expression and influences lamellar body formation in alveolar type II cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2008; 38: 551–558.
22. Yoshida I., Ban N., Inagaki N. Expression of ABCA3, a causative gene for fatal surfactant deficiency, is upregulated by glucocorticoids in lung alveolar type II cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2004; 323: 547–555.
23. Doan M.L., Guillerman R.P., Dishop M.K. i wsp. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax* 2008; 63: 366–373.
24. Bullard J.E., Wert S.E., Whitsett J.A., Doan M., Noguee L.M. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am. J. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1026–1031.
25. Bullard J.E., Noguee L.M. Heterozygosity for ABCA3 mutations modifies the severity of lung disease associated with a surfactant protein C gene (SFTPC) mutation. *Pediatr. Res.* 2007; 62: 176–179.
26. Noguee L.M. Genetics of pediatric interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pediatr.* 2006; 18: 287–292.
27. Hamvas A., Cole F.S., Noguee L.M. Genetic disorders of surfactant proteins. *Neonatology* 2007; 91: 311–317.
28. Wert S.E., Whitsett J.A., Noguee L.M. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2009; 1 [epub].
29. Zhou J.M., You Y., Ryan A.J., Makampalli R.K. Upregulation of surfactant synthesis triggers ABCA1-mediated basolateral phospholipid efflux. *J. Lipid. Res.* 2004; 45: 1758–1767.
30. Trendano M., Blic J.D., Griesse M., Fournet J.C., Elion J., Bahuau M. Clinical, biological and genetic heterogeneity of the inborn errors of pulmonary surfactant metabolism: SP-B deficiency and alveolar proteinosis. *Ann. Biol. Clin.* 2001; 59: 131–148.