

PULMONER ALVEOLER MİKROLİTİAZİS (4 OLGU NEDENİYLE)

PULMONARY ALVEOLAR MICROLITHIASIS (A REPORT OF FOUR CASES)

Nursel DİKMEN Cenk BABAYİĞİT Yusuf YÜMER

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, göğüs hastalıkları, Hatay, Türkiye

Anahtar sözcükler: Pulmoner alveoler mikrolitiazis, mikrolit, kalsiyum

Keywords: Pulmonary alveolar microlithiasis, microlit, calcium

Geliş tarihi: 02 / 01 / 2018

Kabul tarihi: 03 / 04 / 2018

ÖZ

Pulmoner alveoler mikrolitiazis (PAM), alveol boşluklarında kalsiyum fosfat çökeltilerinin (mikrolit) birikimi ile karakterize nadir bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekte, ancak genetik olduğu düşünülmektedir. Başlangıçta asemptomatik olup, ilerleyen dönemlerde nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısı şikayetleri ortaya çıkar. Son dönem hastalarda solunum yetmezliğine neden olabilir. Tanı genellikle spesifik radyolojik bulgularla konmakla birlikte kesin tanı için patolojik inceleme yapmak gerekebilir. Bu yazıda 22, 29, 44 ve 45 yaşlarında olmak üzere 4 olgumuzu sunmayı amaçladık. Hastalar kronik öksürük ve eforla olan nefes darlığı şikayeti ile tarafımıza başvurdu. İki hastamıza patolojik, diğer iki hastamıza klinik radyolojik olarak PAM tanısı konuldu. Olgularımızın hepsi tedavisiz takibimize alındı.

GİRİŞ

Pulmoner alveoler mikrolitiazis (PAM), alveol boşluklarında kalsiyum fosfat kristallerinin birikimi ile karakterize nadir bir akciğer hastalığıdır (1). Etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte, otozomal resesif geçişli olabileceği düşünülmektedir. Hastaların birçoğunda pozitif aile öyküsü mevcuttur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, olgularda SCL34A2 geninde mutasyon tanımlanmıştır

ABSTRACT

Pulmonary alveolar microlithiasis (PAM) is a rare disease characterised by deposition of calcium phosphate concretions (microlit) within alveolar air spaces. Although diagnosis is usually based on specific radiological findings, pathological examination may be necessary for final diagnosis. In this case report, we aimed to present four patients who are 22, 29, 44 and 45 years old. The patients presented with chronic cough and effort dyspnea. Two of the patients were diagnosed with pathological examination and the others were diagnosed according to radiologic and clinical findings. We have been following the all patients without treatment.

(2,3). Hastalar genellikle tanı anında asemptomatik olup, öksürük, eforla olan nefes darlığı ve nadiren solunum yetmezliği kliniği ile başvuru-bilirler. Direkt grafide; genellikle bilateral alt zonlarda belirgin yaygın mikronodüler görünüm karakteristiktir (4). Tanıda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) önemli bir yere sahiptir. Kesin tanı akciğer biyopsisi ile konur (5).

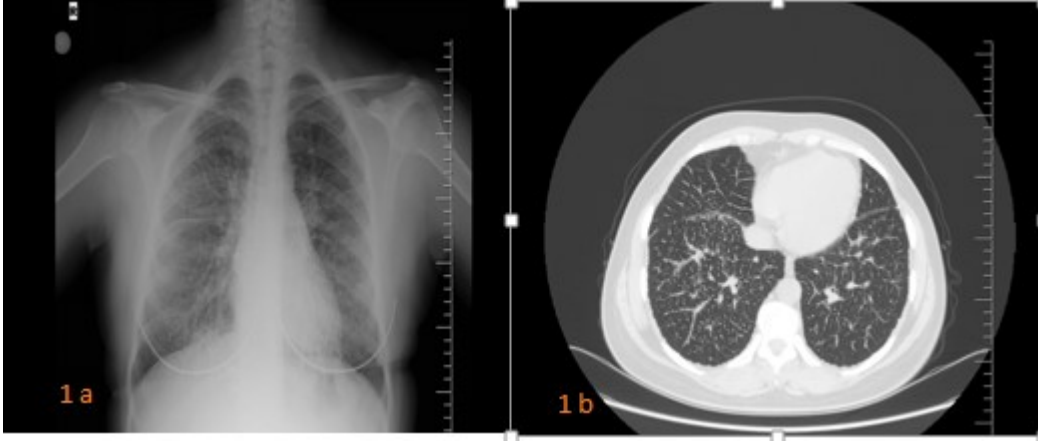
Bu çalışmamızda PAM tanısı ile takip ettiğimiz 4 olgumuzu sunduk.

OLGU 1: 3 aydır devam eden öksürük, eforla olan nefes darlığı şikayetleri ile gelen, dış merkezde miliyer tüberküloz ön tanısı ile iki kez bronkoskopi yapılan 29 yaşında kadın hasta, fizik muayenesinde her iki akciğer bazalde dinlemekle ral mevcuttu. Hemogram, biyokimya ve idrar tetkikleri normaldi. Solunum fonksiyon testlerinde (SFT); FEV1: 2.76 L (%92), FVC: 3.40 L (%98), FEV1/FVC: %81, DLCO: %64, DLCO/VA: %84 olarak saptandı. Akciğer grafisinde: bilateral akciğer alt zonlarda mikronodüler görünüm saptandı (Şekil 1a). Bilgisayarlı toraks tomografisinde ise; alt zonlarda belirgin olmak üzere akciğer parankiminde bilateral yaygın mikronodüler kalsifikasyon saptandı (Şekil 1b). Hastaya yapılan akciğer biyopsisi sonrası patoloji raporu PAM ile uyumlu olarak geldi. Ekstrapulmoner tutulum açısından hastaya Tc-99 metilen difosfanat (MDP) kemik sintigrafisi yapıldı ve bilateral akciğer bazallerde tutulum saptandı, ekstrapulmoner tutulum saptanmadı. Hastaya klinik takip önerildi.

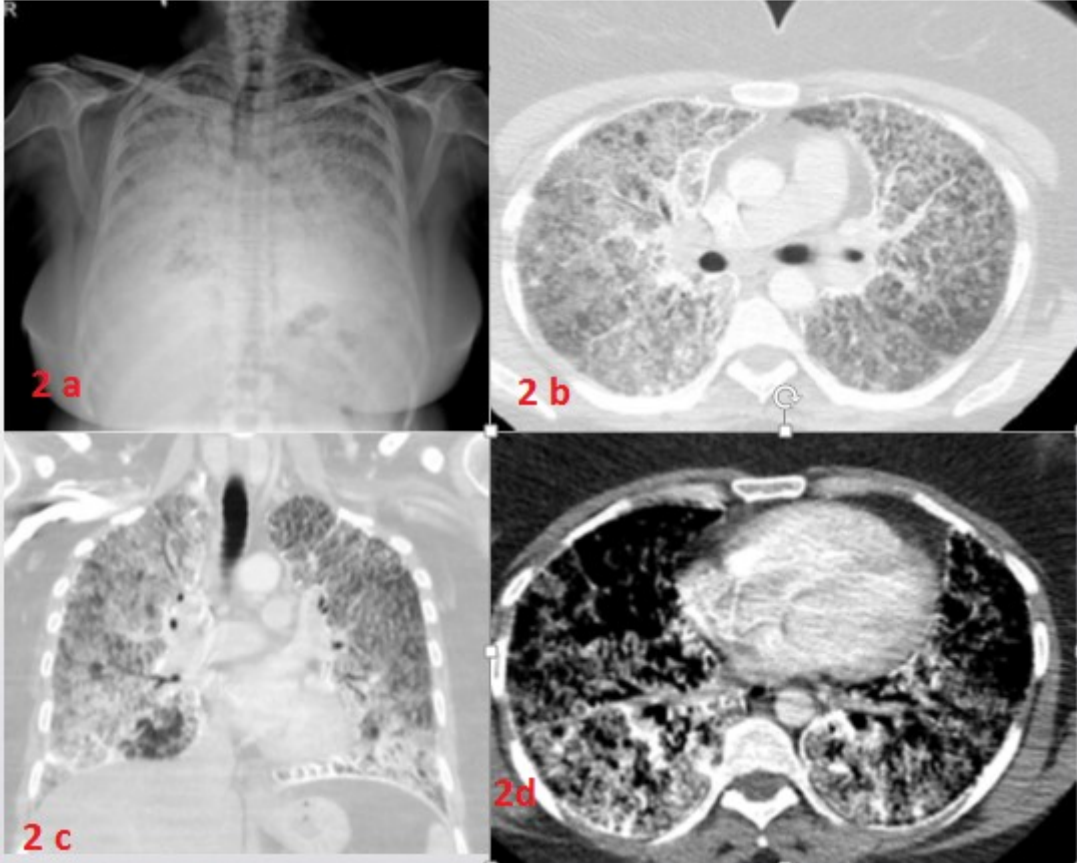
OLGU 2: 44 yaşında bayan hasta, eforla nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde; her iki akciğer bazallerde ince krepitan ral mevcuttu. Bakılan kan ve idrar tetkikleri normaldi. Çekilen akciğer grafisinde; her iki akciğer alt zonda daha belirgin olmak üzere diyafram ve kalp kontrularını silen yaygın mikronodüller saptandı (Şekil 2a). Çekilen YRBT de; her iki akciğer parankiminde yaygın plevral/subplevral kalsifikasyonlar, septal kalınlaşmalar saptandı (Şekil 2b,2c,2d). Hastanın solunum fonksiyon testlerinde: FEV1: 1,96 L (%55) FVC: 2,16 L (%53), FEV1/FVC: %90,1, DLCO :%60 olarak saptandı. Tanıya yardımcı olarak Tc-99m (MDP) verildikten sonra yapılan tüm vücut kemik sintigrafisinde akciğer bazallerde artmış tutulum saptandı. Hasta klinik radyolojik olarak PAM kabul edilerek takip önerildi.

OLGU 3: 22 yaşında kadın hasta, 3 aydır olan öksürük ve nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde, her iki akciğer alt zonlarda ral ve solunum seslerinde kabalaşma saptandı. Özgeçmişinde; kız kardeşinin de solunum yetmezliği nedeni ile öldüğü olduğu öğrenildi. Hemogram, biyokimya ve idrar tetkikleri normal olarak değerlendirildi. Akciğer grafisinde: bilateral akciğer alt zonlarda mikronodüler görünüm, yaygın fibrotik çekintiler saptandı (Şekil 3a). YRBT'sinde; her iki akciğerde yaygın interlobüler septal kalınlaşmalar ve alt loblarda daha belirgin olmak üzere kalsifiye mikronodüler görünüm ve her iki akciğer üst lobda buzlu cam dansitelerin eşlik ettiği sentrilobüler nodüler görünüm saptandı (Şekil 3b,3c,3d). Hasta koopere olamadığı için solunum fonksiyon testi yapılamadı. Hastaya Tc-99 metilen difosfanat (MDP) kemik sintigrafisi yapıldı ve bilateral akciğer bazallerde tutulum saptandı. Hasta bronkoskopi ve akciğer biyopsi işlemini kabul etmedi ve radyolojik olarak PAM tanısı ile takip önerildi.

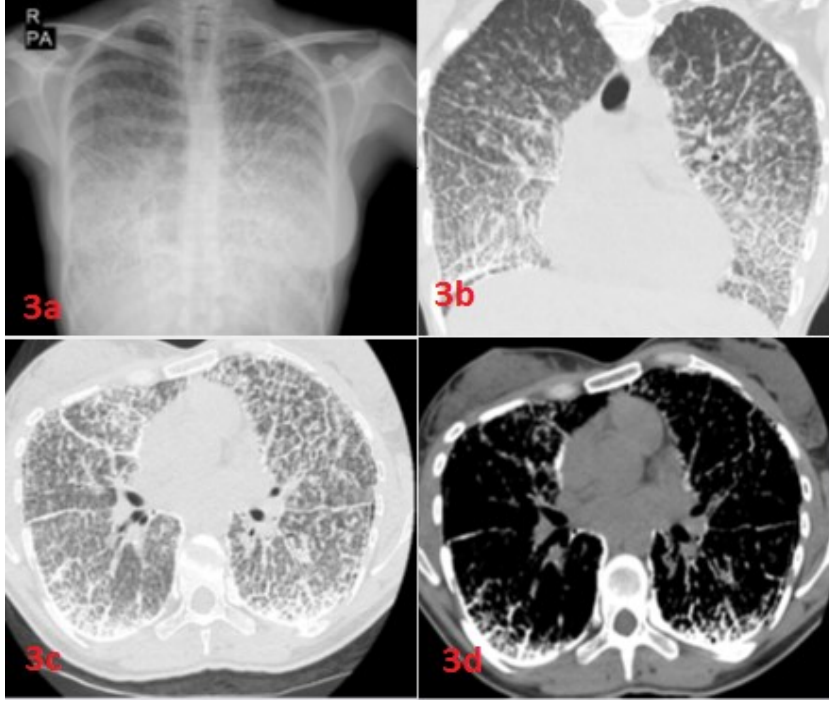
OLGU 4: 45 yaşında erkek hasta, yaklaşık 10 yıldır nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısı şikayeti ile başvurdu.. 1 yıldır miliyer tüberküloz tanısı ile tedavi aldığı ancak şikayetlerinde gerileme olmadığı öğrenildi. Özgeçmişinde; epilepsi nedeni ile 6 yıldır tedavi gördüğü öğrenildi. Fizik muayenesinde; her iki akciğer bazalde minimal ral mevcuttu. Solunum fonksiyon testlerinde: FEV1: %87, FVC:%86, FEV1/FVC: % 84,3, DLCO: %86 olarak saptandı. Çekilen akciğer grafisinde bilateral alt ve orta zonlarda belirgin olmak üzere yaygın mikronodüler görünüm mevcuttu (Şekil 4a). YRBT sinde; her iki akciğerde plevral tabanlı mediastinel plevrada ve alt loblarda interlobüler septalarda yaygın kalsifikasyonlar ve parankimde milimetrik boyutlu multiple nodüler görünüm saptandı (Şekil 4b,4c,4d). Hastaya yapılan transtorasik akciğer biyopsi sonucu PAM ile uyumlu olarak saptandı, hastaya klinik takip önerildi.



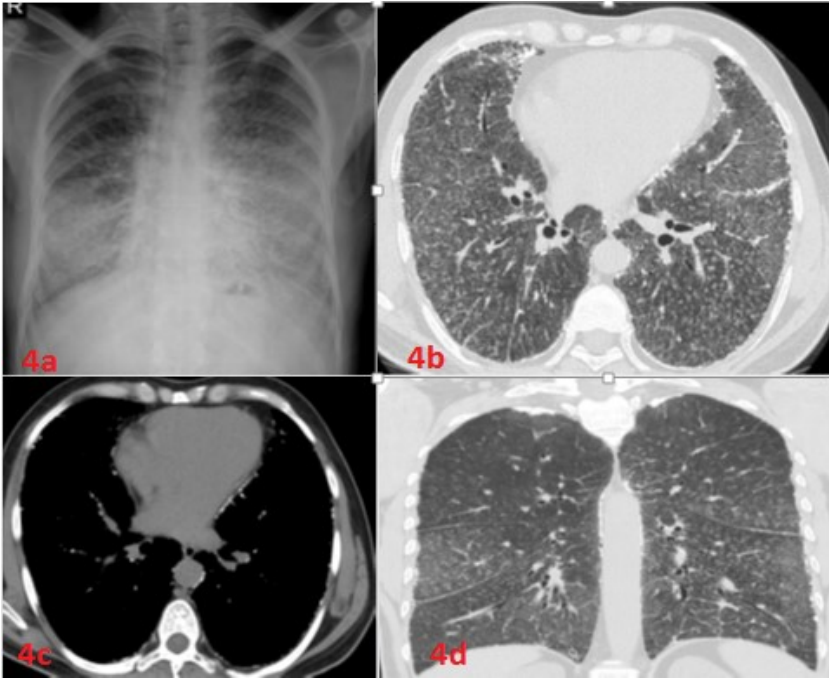
Şekil 1 a: Akciğer grafisinde, bilateral alt zonlarda belirgin mikronodüler kalsifikasyonlar. **b:** Bilgisayarlı toraks tomografisinde orta ve alt zonlarda belirgin kalsifikasyonlar, septal kalınlaşmalar.



Şekil 2 a: İkinci olgunun akciğer grafisi: her iki akciğer bazalde diyafram ve kalp konturlarını silen yaygın mikronodüler kalsifikasyonlar. **b,c ve d:** ikinci olgunumuzun bilgisayarlı tomografisinde görülen her iki akciğer parenkiminde yaygın plevral/subplevral kalsifikasyonlar, septal kalınlaşmalar



Şekil 3 a: Akciğer grafisinde: bilateral akciğer alt zonlarda mikronodüler görünüm, yaygın fibrotik çekintiler **b,c,d:** YRBT sinde; Her iki akciğerde yaygın interlobüler septal kalınlaşmalar ve alt loblarda daha belirgin olmak üzere kalsifiye görünüm, her iki akciğer üst lobda buzlu cam dansitelerin eşlik ettiği sentrilobüler nodüler görünümler



Şekil 4 a: Akciğer grafisinde: bilateral akciğer alt zonlarda mikronodüler görünüm. **b,c,d:** YRBT sinde; Her iki akciğerde plevral tabanlı mediastinel plevrada ve alt loblarda interlobüler septalarda yaygın kalsifikasyonlar ve parankimde milimetrik boyutlu multiple nodüler görünümler

TARTIŞMA

Pulmoner alveoler mikrolitiazis (PAM), intra-alveolar kalsiyum fosfat kristallerinin birikimi ile karakterize nadir bir akciğer hastalığıdır (5). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte otozomal resesif geçişli olduğu düşünülmektedir. Olguların yarısında aile öyküsü mevcuttur (2). Hastalık her yaşta görülmekle birlikte en sık 30-50 yaşlarında tanı almaktadır (5). Bizim olgularımız da sırası ile 22, 29, 44 ve 45 yaşlarında tanı almışlardı. PAM'da hastalar uzun süre asemptomatiktir. En sık semptomlar; egzersizle olan nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısıdır. Balgam, hemoptizi, gaz alışverişi bozulduğunda hipoksi, kor pulmonale ve son dönemde solunum yetmezliği gelişir (6). Bizim tüm hastalarımız eforla olan nefes darlığı ve öksürük şikayeti ile başvurmuştu. Ek olarak ikinci olgumuzda göğüs ağrısı da mevcuttu. PAM'de SFT ve karbonmonoksit difüzyon testi, hastalığın yaygınlığı ve fibrozis gelişmesine bağlı olarak hastadan hastaya değişkenlik gösterir. SFT genelde normal olup hastalığın ilerleyen dönemlerinde restriktif tipte ventilasyon bozukluğu ve difüzyon testinde düşme saptanır (7). Bizim birinci ve ikinci olgumuzda restriktif tip solunum fonksiyon kaybı saptandı. Üçüncü olgumuza hasta solunum fonksiyon testlerine koopere olamadığı için test yapılamadı. Dördüncü olgumuzda ise, solunum fonksiyon kaybı saptanmadı.

PAM'deki radyolojik bulgular çoğunlukla tanısaldır. Akciğer grafisinde genellikle orta ve alt zonlarda belirgin olmak üzere bilateral, bazalarda sınırları net seçilmeyen, bazen viseral plevra yüzeyinde yoğunlaşmış, diyafram ve kalp konturlarını silen 'kum fırtınası' tarzında yaygın kalsifiye mikronodüler görünüm karakteristiktir (4). YRBT'de, mikronodüller, parankimal bantlar, buzlu cam opasiteleri, subplevral interstisyel kalınlaşma, interlobüler septal kalınlaşma, paraseptal amfizem, sentrilobüler amfizem, bronşektazi, peribronkovasküler interstisyel kalınlaşma, panasiner amfizem, plevral kalsifikasyon görülebilir (8). Bizim tüm

olgularımızda akciğer grafisinde özellikle orta ve alt zonlarda belirgin mikronodüler görünüm mevcuttu. İlk olgumuzun YRBT'sinde; alt zonlarda belirgin olmak üzere akciğer parankiminde bilateral yaygın mikronodüler kalsifikasyon saptandı. Diğer üç olgumuzun YRBT'sin de ise, yaygın mikronodüllere ek olarak buzlu cam alanları, subplevral ve interlobüler septalarda kalınlaşmalar da mevcuttu. Genellikle klinik bulgular eşliğinde karakteristik olarak radyolojik bulguların varlığı PAM tanısı koymada yeterlidir. Ancak patolojik tanı bronkoskopik transbronşiyal biyopsi, bronkoalveolar lavaj veya açık akciğer biyopsisi ile intraalveolar yuvarlak kalsifik yapılar ve PAS (+) depositlerin görülmesi ile konur. Bizim birinci ve dördüncü olgularımızda tanı histopatolojik değerlendirme ile konarken, diğer iki olgularımız da ise tipik radyolojik bulgularla PAM tanısı konmuştu.

Tc-99m MDP ile yapılan kemik sintigrafisinde akciğerlerde diffüz tutulum görülmesi özellikle şüpheli olgularda PAM tanısı konmasında yardımcıdır (4). İlk 3 olgumuza yapılan Tc-99m MDP kemik sintigrafisinde tüm olgularda akciğerlerde bilateral diffüz artmış tutulum saptandı. Bunlara ilave olarak Tc-99m MDP ile yapılan kemik sintigrafisinde akciğerlerde tutulum olmayan vakalarda bildirilmiştir. Bu durumun hastalığın erken dönemlerinde alveolar mikrolitlerin azlığına veya sistemik bir dolaşım bozukluğuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (9).

Hastalığın ayırıcı tanısında özellikle miliyer tüberküloz, sarkoidoz, pnömokonyozlar ve pulmoner hemosiderozis gibi benzer radyolojik görünümlere sahip hastalıklara dikkat edilmelidir. Hastalar en sık miliyer tüberküloz tanısı ile yanlış tedavi almaktadır (10). Bizim ilk olgumuza da miliyer tüberküloz tanısı ile iki kez bronkoskopi yapılmış, son olgumuz ise miliyer tüberküloz tanısı ile yaklaşık olarak 1 yıl tedavi almıştı.

PAM'de spesifik bir tedavi yoktur. Sistemik steroid, tekrarlayan bronkoalveolar lavaj gibi

palyatif tedaviler etkisizdir. Erken dönemlerde saptanan PAM olgularında disodyum etidronat ile mikrolit birikiminde radyolojik olarak gerileme olduğuna dair bazı yayınlar bulunmaktadır. Son dönem hastalarda akciğer transplantasyonu tedavi seçeneği olarak uygulanabilmektedir (4,7). Biz hastalarımıza herhangi bir tedavi uygulamadık, 3 ay aralıklarla poliklinik takibi önerdik.

Sonuç olarak, PAM nadir görülen bir hastalık olsa da, ülkemiz hastalığın sık görüldüğü ülkeler arasında olduğundan uygun klinik ve radyolojik bulguları olan hastalarda tanıda mutlaka düşünülmesi gereken bir hastalıktır.

KAYNAKLAR

1. Özmen İ, Ongun H, Yıldırım E, Ak A, Çalışır H. Pulmonary Alveolar Microlithiasis. *Respir Case Rep* 2014; 3(2): 97-100.
2. Doğan OT, Özşahin SL, Gül E, Arslan S, Köksal B ve Berk S, Özdemir O, Akkurt I.. A Frame-Shift Mutation in the SLC34A2 Gene in Three Patients with Pulmonary Alveolar Microlithiasis in an Inbred Family. *Intem Med* 2010; 49 (1): 45-9.
3. Huqun, Izumi S, Miyazawa H, Ishii K, Uchiyama B, Ishida T, Tanaka S, Tazawa R, Fukuyama S, Tanaka T, Nagai Y, Yokote A, Takahashi H, Fukushima T, Kobayashi K, Chiba H, Nagata M, Sakamoto S, Nakata K, Takebayashi Y, Shimizu Y, Kaneko K, Shimizu M, Kanazawa M, Abe S, Inoue Y, Takenoshita S, Yoshimura K, Kudo K, Tachibana T, Nukiwa T, Hagiwara K.. Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 (3): 263-8.
4. Elboğa U, Kalender E, Dikensoy Ö, Demir HD, Çelen Z ve ark. Pulmoner Alveolar Mikrolitiazis Tanısında Kemik Sintigrafisinin Önemi. *Respir Case Rep* 2014; 3(2): 90-2.
5. Castellana G, Lemorgese V. Pulmonary Alveolar microlithiasis. World cases and review of the literature. *Respiration* 2003; 70: 549-55.
6. Deniz Ö. Pulmoner alveoler mikrolitiazis. *Tuberk Toraks* 2005; 53: 293-8.
7. Yalın T, Arslan A, Selçuk M, Tanık A. Pulmoner Alveoler Mikrolitiazis: Altı Olgu Bildirisi. *OMÜ Tıp Dergisi*. 1993; 10 (1-2): 47-50.
8. Ulaşlı SS, Kalaç N, Uğurman F, Alptekinoğlu NÖ, Özyaydın E. Pulmonary Alveolar Microlithiasis: Case Report. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010; 30 (6): 2031-3.
9. Türkteş H, Öztürk C, Güven M, Uğur P, Erzen C. Pulmonary alveolar microlithiasis with the absence of technetium-99m MDP uptake of lungs. *Clin Nuclear Med* 1988; 13: 883-5.
10. Mariotta S, Ricci A, Papale M, De Clementi F, Sposato B, Guidi L, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: report on 576 cases published in the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 173-81.

Yazışma Adresi:

Dr. Nursel DİKMEN
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, göğüs hastalıkları, Hatay, Türkiye
nurselkaya@mynet.com.tr
