



Pulmoner Alveoler Mikrolitiazis: Olgu Sunumu

Pulmonary Alveolar Microlithiasis: A Case Report

Tayfun Çalışkan,¹ Oğuzhan Okutan,¹ Ufuk Berber,² Yasin Uyar,¹ Ömer Ayten,¹ Faruk Çiftçi,¹ Zafer Kartaloğlu¹

Özet

Pulmoner alveoler mikrolitiazis (PAM), küresel kalsiyum fosfat taşlarının (mikrolit) intra-alveoler birikimi ile karakterize nadir görülen diffüz bir akciğer hastalığıdır. Hastalık bir kaç ülkede, özellikle de Türkiye, İtalya ve Japonya'da sık görülmektedir. Hastaların çoğunun tanı konduğu anda hiçbir şikâyeti olmadığından, hastalık genellikle bizim olgumuzda olduğu gibi diğer nedenlerle çekilen akciğer grafisi sırasında tesadüfen teşhis edilir. SLC34A2 gen mutasyonları PAM neden olabilir. PAM'in karakteristik radyolojik bulguları genellikle orta ve alt zonlarda saptanan bilateral ince kum benzeri mikronodüllerdir. Her ne kadar birçok yazar, tipik radyolojik paternin çoğu durumda akciğer biyopsisi ihtiyacını ortadan kaldırdığını iddia etse de, akciğer biyopsisi PAM tanısının doğrulanması için en kesin tanısal prosedürdür. Hastalık için herhangi bir bilinen etkin bir tedavi yoktur. Biz, patolojik olarak tanı konan PAM olgusunu, literatür eşliğinde sunuyoruz.

Anahtar Sözcükler: Pulmoner alveoler mikrolitiazis, kalsifikasyon, mikrolit.

Abstract

Pulmonary alveolar microlithiasis (PAM) is a rare diffuse lung disease characterized by intra-alveolar accumulation of spherical calcium phosphate concretions (microliths). The disease predominates in a few countries, particularly Turkey, Italy, and Japan. Since most of the patients have no symptoms at the time of diagnosis, the disease is usually diagnosed incidentally during pulmonary radiography for other reasons, as in the current case. The SLC34A2 gene mutations can cause PAM. Characteristic radiographic findings of PAM consist of bilateral, fine, sand-like micronodules typically in the middle and lower zones. Although many authors argue that the typical radiological pattern precludes the requirement for a lung biopsy in most cases, it remains the most definitive procedure for confirmation of PAM. There is no known effective treatment for the disease. We present a case of pathologically diagnosed PAM with a review of the literature.

Key words: Pulmonary alveolar microlithiasis, calcification, microlith.

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul

²GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Servisi, İstanbul

¹Department of Pulmonology, GMMA Haydarpaşa Training Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Pathology, GMMA Haydarpaşa Training Hospital, İstanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 02.05.2014 **Kabul tarihi (Accepted):** 04.06.2014

İletişim (Correspondence): Tayfun Çalışkan, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul
e-mail: drtcaliskan@yahoo.com

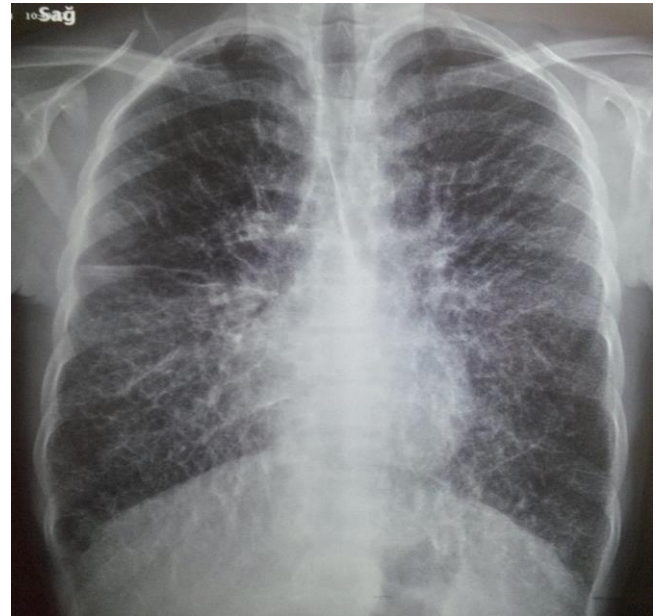


Pulmoner alveoler mikrolitiyazis (PAM), nadir görülen, kalsiyum fosfat içeren mikrolitlerin intraalveoler birikimi ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır (1). İlk olgu 1918 yılında Harbitz tarafından bildirilmiş olup, Ludwig Phur tarafından 1933 yılında PAM olarak isimlendirilmiştir (2,3). Bugüne kadar 800'e yakın olgu tanımlanmıştır ve Türkiye, Japonya ve İtalya gibi ülkelerde sık görülmektedir (4). Sodyum bağımlı fosfat taşıyıcıyı kodlayan *SLC34A2* genindeki mutasyonunun, hastalığın gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir (5). Sporadik veya ailesel olgular bildirilmiştir (6). Hastaların çoğunluğu asemptomatik olup, tesadüfen çekilen akciğer grafilerindeki 'kum fırtınası görünümü' nedeniyle tanı konmaktadır (1). Hastalık, kronik ilerleyici bir seyre sahiptir ve akciğer fonksiyonlarındaki kayıp yavaş olur. Tüm yaş gruplarında görülebilen hastalığa, genellikle 35 yaş civarında tanı konmaktadır (1). Tanısı, tipik radyolojik bulgular ve/veya histolojik inceleme ile konmaktadır. Halen, akciğer transplantasyonu dışında etkili bir tedavisi yoktur (7).

OLGU

Yirmi bir yaşında erkek hasta, göğüs kafesinde şekil bozukluğu şikâyeti ile göğüs cerrahisi servisine başvurmuş. Çekilen akciğer grafisinde her iki akciğerde saptanan yaygın nodüler görünüm nedeniyle kliniğimize sevk edilmiş. Soy geçmişinde ve özgeçmişinde özellik saptanmadı. Beş paket/yıl sigara kullanımı hikâyesi vardı. Hasta, mesleki veya iç ortam maruziyeti olmadığını ifade etti. Mesleği, elektrik teknisyenliği idi. Hastanın TA: 110/70 mmHg, N: 88/dk, A: 36,7°C ve SpO₂: %96 (oda havasında) olarak ölçüldü. Hastanın fizik muayenesinde sol infraskapüler alanda ince inspiratuvar raller duyuldu. Biyokimya incelemesinde; WBC: 4,95x10⁶/μL, Hg: 10,3 g/dL, Htc: %34,1, RDW: 20,2, TİT: normal, sedimantasyon: 14 mm/saat, serum ACE: 37 U/L, idrarda kalsiyum: 0,05 mg/dL saptandı. Hastanın elektrolit seviyeleri, kalsiyum fosfat ve alkalen fosfataz ölçümü normal idi. Hastanın PA akciğer grafisinde her iki akciğer alt ve orta zonlarda yaygın nodüler dansite artımları izlendi (Şekil 1). Hastanın spirometrisinde; FEV₁: %105, FVC: %107, FEV₁/FVC: %82 ve karbonmonoksit diffüzyon testinde; DLCO: %67 ve DLCO/VA: %70 ölçüldü. Çekilen toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'de; her iki akciğer alt loblarda, sağda orta lobda ve solda linguler segmentlerde daha yaygın olmak üzere üst lob anterior segmentlerde de belirgin izlenen interlobüler septalarda düzensiz kalınlaşmalar, özellikle subplevral alanlarda intralobüler interstisyumda kalınlaşma, paramediastinal subkostal plevral yüzeylerde milimetrik boyutlu yer yer

kalsifikasyon odakları içeren tek sıralı ve özellikle üst lob anterior segmentlerde tabakalı görünüm, her iki akciğerde özellikle alt loblarda sentriasiner silik sınırlı nodüller ve sol alt lob posterobazal segmentte silik sınırlı asiner yer yer birleşme eğilimi gösteren buzlu cam dansitesinde nodüler görünümler izlendi (Şekil 2). Tüm vücut kemik sintigrafisinde (Tc 99m); bazal kesimlerde daha belirgin olmak üzere her iki akciğerde diffüz artmış aktivite tutulumları izlendi (Şekil 3). Hastanın ekokardiyografisi normal sınırlarda olup, triküspit yetmezliği olmadığından pulmoner arter basıncı (PAB) ölçülemedi. Hastaya bronkoskopi yapıldı ve sağ akciğer orta lobdan bronkoalveoler lavaj (BAL) ve lateral segmentten transbronşiyal biyopsi alındı. Bronş lavajında aside rezistan bakteri (ARB) negatif bulundu. BAL yayma incelemesi; malignite yönünden negatif, sitolojik bulgular alveoler mikrolitiyazis ile uyumludur ve biyopsisi; histolojik bulgular alveoler mikrolitiyazis ile uyumludur olarak raporlandı (Şekil 4). Bu radyolojik bulgular ve histopatolojik inceleme sonucu PAM tanısı kondu. Hastaya tedavi başlanmadı ve kontrole gelmek üzere taburcu edildi.



Şekil 1: PA akciğer grafisinde her iki akciğer alt-orta zonda daha belirgin mikronodüler dansite artımları.

TARTIŞMA

PAM, her iki akciğerde yaygın intraalveoler sferik kalsiyum ve fosfat birikmesi ile karakterize, nadir görülen kronik bir akciğer hastalığıdır (8). Hastalığın kesin etyoloji ve patogenezi bilinmemektedir. Beş yüz yetmiş altı hastayı içeren bir derlemede, hastaların %42,7'sinin Avrupa ve %40,6'sının Asya kökenli olduğu bildirilmiştir (9). Hastalık İtalya ve Türkiye'de sık görülmektedir (10). Tüm yaş grup-

larında görülebilir, ancak hastalığa tanı genellikle doğumdan itibaren 40 yaşına kadar konmaktadır (10). Hastaların uzun süre asemptomatik olması nedeniyle tanıda gecikmeler görülebilmektedir. Hastalık genel olarak erkeklerde biraz daha sık görülmektedir, ancak ailesel olgularda kadınlarda görülme oranı daha yüksek saptanmıştır (10). Hastamız da erkek olup, herhangi bir solunumsal şikâyeti yoktu ve göğüs deformitesi nedeniyle çekilen akciğer grafisinde radyolojik lezyonlar nedeniyle kliniğimize başvurmuştu. Hastalığın kardeşlerde veya ikizlerde görülmesi, ailesel olguların varlığı, oluşumunda genetik faktörlerin rol alabileceğini düşündürmektedir (10,11). Bildirilen PAM olgularının %36-61'i ailesel olgulardır. Hereditör hastaların 1/3'ünde otozomal resesif geçiş söz konusudur (1).



Şekil 2: Toraks YRBT'de her iki akciğerde yaygın kalsifik mikronodüller.

Her ne kadar PAM etyolojisi bilinmiyorsa da, tip IIb sodium bağımlı fosfat taşıyıcısını kodlayan SLC34A2 genindeki mutasyonların, hastalıktan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (12). SLC34A2, akciğerlerde ve sadece tip II alveolar hücrelerde eksprese edilmektedir. Bu genetik mutasyon sonucunda, hücrelerin fosfat alımında azalma meydana gelir ve sonrasında ekstraselüler sıvıdaki fosfat ve kalsiyum şelasyonu ile intraalveoler mikrolitler meydana gelmektedir (1).

Tanı konduğunda olguların yaklaşık yarısı asemptomatikdir (9). Bu hastalığın temel özelliği, radyolojik bulguların belirgin olmasına rağmen klinik olarak semptomların az görülmesidir. Semptomatik hastalarda kuru öksürük ve nefes darlığı en sık şikâyetlerdir. İleri dönemde pulmoner fibrozis, solunum yetmezliği veya kor pulmonaleye bağlı sağ kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkmaktadır (13,14). Hastaların fizik muayenesinde oskültasyonda bilateral infraskapüler alanlarda inspiratuvar raller duyulabilir. Ayrıca inspeksiyonda çomak parmak ve siyanoz saptana-

bilir. Hastanın muayenesinde; inspeksiyonda pektus karinatum ve oskültasyonda sol infraskapüler alanda inspiratuvar raller duyuldu. PAM'da spirometride temel saptanan bozukluk restriktif tip bozukluktur (8). İleri evrelerde O₂ difüzyon kapasitesinde azalma, hipoksemi, PaCO₂ yüksekliği, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale görülebilir. Hastanın spirometrisinde bozukluk saptanmadı, ancak DLCO ve DLCO/VA değerleri düşük ölçüldü. PAM'de serum kalsiyum, serum fosfat, hepatik, renal ve paratiroid fonksiyonlarını içeren rutin kan testleri normaldir (4). Hastaların serum sürfaktan protein A ve sürfaktan protein D düzeylerinde artış saptanabilir ve bunlar hastalığın aktivitesini ve ilerlemesini takip için kullanılabilir (15,16). Hastanın tam kan tahlilinde anemi saptandı. MCV: 58,8 (düşük) ve RDW yüksek olması nedeniyle demir eksikliği anemisi tanısı kondu. Hastanın sedimentasyon, elektrolit seviyeleri, serum kalsiyum, idrar kalsiyum, serum ACE, serum fosfat ve alkalen fosfataz ölçümü normaldi.

PAM'de akciğer grafisinde özellikle orta ve alt zonlarda 1-3 mm çaplı, ince kum tanesi şeklinde mikronodüller izlenir (17). Bu görünüme 'kum fırtınası' adı verilmektedir (18). Kalsifikasyonlar çok yoğun olduğunda, kalp sınırları, diyafragma ve kostofrenik veya kardiyofrenik sinüsler oblitere olabilir (17). Toraks YRBT'de, kalsifiye mikronodüller, buzlu cam opasiteler, interlobular septal kalınlaşma, plevral ve subplevral kalsifikasyon ve kistler hastalığın tipik radyolojik bulgularıdır (19). Toraks YRBT'de; diffüz mikronodüller kalsifik dansitelerin alt ve orta zonlarda ve özellikle subplevral parankim alanlarında ve bronkovasküler yapılar boyunca daha belirgin olması dikkat çekicidir. Hastanın toraks YRBT'sinde; her iki akciğerde özellikle alt ve orta kısımlarda yaygın kalsifik mikronodüller, interlobüler septalarda düzensiz kalınlaşmalar, özellikle subplevral alanlarda intralobüler interstisyumda kalınlaşma, paramediastinal subkostal plevral yüzeylerde milimetrik boyutlu yer yer kalsifikasyon odakları içeren tek sıralı görünüm, her iki akciğerde özellikle alt loblarda sentri-siner silik sınırlı nodüller izlenmiş olup, radyolojik görünüm PAM ile uyumlu bulunmuştur. Radyolojik olarak pulmoner tüberküloz, miliyer tüberküloz, pulmoner hemosiderozis, pnömokonyozlar ve sarkoidoz ile karışabilir (8,9,20). Teknesyum-99 metilen difosfonat kemik sintigrafisinde; diffüz pulmoner tutulum saptanır (1). 18F-sodyum flourid PET/BT, hastalığın tanısında ve yaygınlığının değerlendirilmesinde kemik sintigrafisine bir alternatif olarak önerilmiştir (21). 18F-sodyum flourid PET/BT'de, mikrolitlerin (hidroksil apatit kristalleri) artmış flourid afinitesi nedeniyle 'sıcak fırın akciğer' olarak adlandırılan

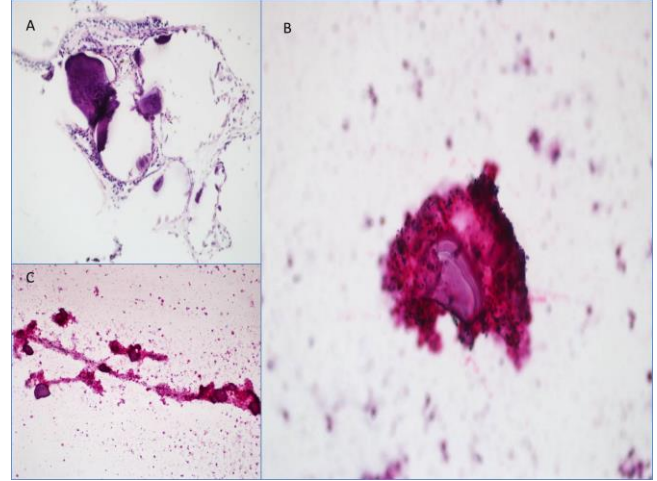
görünüm saptanır. Hastaya çekilen kemik sintigrafisinde her iki akciğerde yoğun tutulum saptandı. PAM, çok sayıda komorbid hastalıklar ile birlikte bulunabilir. Pektus ekskavatum (22,23), hipertrofik pulmoner osteoartropati, süt-alkali sendromu, mitral stenoz, perikardiyal kist, Wardenberg anoftalmi sendromu ve lenfositik interstisyel pnömoni ile PAM birlikteliği bildirilmiştir (1,4,6). Hastamızda da PAM ile birlikte pektus karinatum varlığı, olgunun farklı özelliklerinden biridir.



Şekil 3: Kemik sintigrafisinde akciğerlerde yoğun bilateral tutulum.

PAM'da radyolojik görünüm ve kemik sintigrafisi bulguları oldukça tipiktir ve hastalığın tanısına büyük katkı sağlar. Bazı yazarlar, bu bulguların tanı için yeterli olduğunu ve patolojik incelemenin gereksiz olduğunu ifade etmişlerdir

(8). Ancak hastalığın kesin tanısı sitolojik ve/veya histopatolojik inceleme ile konmaktadır. Hastalığın histopatolojik tanısı transbronşiyal biyopsi, bronkoalveoler lavaj veya açık akciğer biyopsisi ile konabilir. Histopatolojik olarak, alveollerin içerisinde 250-740µm çapında yuvarlak kalsifik oluşumlar (mikrolit) gözlenir (8). Mikrotaşların kesilmiş soğana benzeyen lameller konsantrik bir yapısı vardır (16). Bu laminar yapının merkezi PAS ile pembe boyanmış olarak görülür.



Şekil 4: A. Alveoller içerisinde bazofilik mikrotaş yapıları (H&E, X200) B. Mikrotaş içerisinde konsantrik lamellasyon (H&E, X200) C. Bronkoalveoler lavajda pnömositlere tutunmuş halde çok sayıda bazofilik mikrotaş yapıları (H&E, X100).

Hastalığın özel bir tedavisi maalesef yoktur (1,4,6). Kortikosteroidler, hidroklorokin ve disodium etidronat gibi şelasyon yapıcı ilaçlar tedavide denenmiştir (16,24). Bazı olgularda tedavi amaçlı bronkoalveoler lavaj yapılmıştır. Ancak tüm bu tedavilerin belirgin faydası olmadığı görülmüştür. Solunum yetmezliği gelişen ve hipoksisi olan ağır olgularda, palyatif oksijen kullanımı önerilmektedir. Akciğer transplantasyonu, hastalığın ileri dönemlerinde uygulanabilecek bir tedavi yöntemidir (7).

Sonuç olarak; PAM, nadir görülen progresif ve akciğer transplantasyonu dışında özel tedavisi bulunmayan bir hastalık olup, asemptomatik hastalarda dahi bilateral alt-orta zonlarda yaygın mikrodüller varlığında, özellikle diğer ülkelere kıyasla ülkemizde daha sık görülmesi nedeniyle akla gelmesi gereken ön tanılardan biri olmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - T.Ç., O.O., U.B., Y.U., Ö.A., F.Ç., Z.K.; Tasarım ve Dizayn - T.Ç., O.O., U.B., Y.U., Ö.A., F.Ç., Z.K.;

Denetleme - T.Ç., O.O., U.B., Y.U., Ö.A., F.Ç., Z.K.;
Kaynaklar - T.Ç., U.B., F.Ç.; Malzemeler - Y.U., U.B.,
O.O.; Veri Toplama ve/veya İşleme - Y.U., T.Ç., F.Ç.;
Analiz ve/veya Yorum - T.Ç., Ö.A., Z.K.; Literatür Tara-
ması - Ö.A., Y.U., T.Ç.; Yazıyı Yazan - T.Ç., Y.U., U.B.;
Eleştirel İnceleme - O.O., F.Ç., Z.K.

KAYNAKLAR

1. Ferreira Francisco FA, Pereira e Silva JL, Hochegger B, Zanetti G, Marchiori E. Pulmonary alveolar microlithiasis. State-of-the-art review. *Respir Med* 2013; 107:1-9. [\[CrossRef\]](#)
2. Harbitz E. Extensive calcification of the lungs as a distinct diseases. *Arch Intern Med* 1918; 21:139-46. [\[CrossRef\]](#)
3. Pühr L. Microlithiasis alveolaris pulmonum. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1933; 290:156-60.
4. Kashyap S, Mohapatra PR. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Lung India* 2013; 30:143-7. [\[CrossRef\]](#)
5. Yin X, Wang H, Wu D, Zhao G, Shao J, Dai Y. SLC34A2 Gene mutation of pulmonary alveolar microlithiasis: report of four cases and review of literatures. *Respir Med* 2013; 107:217-22. [\[CrossRef\]](#)
6. Tachibana T, Hagiwara K, Johkoh T. Pulmonary alveolar microlithiasis: review and management. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15:486-90. [\[CrossRef\]](#)
7. Samano MN, Waisberg DR, Canzian M, Campos SV, Pêgo-Fernandes PM, Jatene FB. Lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis: a case report. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65:233-6. [\[CrossRef\]](#)
8. Deniz O. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Tuberk Toks.* 2005; 53:293-8.
9. 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.
10. Castellana G, Lamorgese V. Pulmonary alveolar microlithiasis. World cases and review of the literature. *Respiration* 2003; 70:549-55.
11. Dogan OT, Ozsahin SL, Gul E, Arslan S, Koksall B, Berk S, et al. A frame-shift mutation in the SLC34A2 gene in three patients with pulmonary alveolar microlithiasis in an inbred family. *Intern Med* 2010; 49:45-9.
12. Huqun, Izumi S, Miyazawa H, Ishii K, Uchiyama B, Ishida T, et al. Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:263-8.
13. Ghosh GC, Katerji B, Chatterjee K, Sharma B. Pulmonary alveolar microlithiasis: a rare cause of right heart failure. *BMJ Case Rep* 2013; 2013. [\[CrossRef\]](#)
14. Chen W, Gu T. A case of pulmonary alveolar microlithiasis with Cor Pulmonale. *Quant Imaging Med Surg* 2012; 2:65-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Takahashi H, Chiba H, Shiratori M, Tachibana T, Abe S. Elevated serum surfactant protein A and D in pulmonary alveolar microlithiasis. *Respirology* 2006; 11:330-3. [\[CrossRef\]](#)
16. Jönsson AL, Simonsen U, Hilberg O, Bendstrup E. Pulmonary alveolar microlithiasis: two case reports and review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012; 21:249-56. [\[CrossRef\]](#)
17. Proesmans M, Boon M, Verbeken E, Ozcelik U, Kiper N, Van de Casseye W, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2012; 171:1069-72. [\[CrossRef\]](#)
18. Ch'ng LS, Bux SI, Liam CK, Rahman NA, Ho CY. Sandstorm appearance of pulmonary alveolar microlithiasis incidentally detected in a young, asymptomatic male. *Korean J Radiol* 2013; 14:859-62. [\[CrossRef\]](#)
19. Siddiqui NA, Fuhrman CR. Best cases from the AFIP: Pulmonary alveolar microlithiasis. *Radiographics* 2011; 31:585-90. [\[CrossRef\]](#)
20. Ucan ES, Keyf AI, Aydılek R, Yalcin Z, Sebit S, Kudu M, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of Turkish reports. *Thorax* 1993; 48:171-3. [\[CrossRef\]](#)
21. Sahoo MK, Karunanithi S, Bal CS. Pulmonary alveolar microlithiasis: imaging characteristics of planar and SPECT/CT bone scan versus 18F-FDG and 18F-sodium fluoride PET/CT scanning. *Jpn J Radiol* 2013; 31:766-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Hasan S, Cevat O, Sami C, Yen, Terz, Mehmet, Tahir Y, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis with pectus excavatum. Case report. *Indian J Med Sci* 1994; 48:199-200.
23. Günay E, Ozcan A, Günay S, Tatci E, Keyf AI, Simsek C. Pulmonary alveolar microlithiasis with low fluorodeoxyglucose accumulation in PET/computed tomography. *Ann Thorac Med* 2011; 6:237-40. [\[CrossRef\]](#)
24. Ozcelik U, Gülsün M, Göçmen A, Ariyürek M, Kiper N, Anadol D, et al. Treatment and follow-up of pulmonary alveolar microlithiasis with disodium editronate: radiological demonstration. *Pediatr Radiol* 2002; 32:380-3.