

PULMONER ALVEOLER MİKROLİTYAZ

Bülent ÇİFTÇİ

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Pulmoner alveoler mikrolitiyaz (PAM) nadir görülen ve alveollerde kalsiyum fosfattan oluşmuş taşların biriktiği bir hastalıktır. İlk kez 1918 yılında Harbitz tarafından tanımlanmıştır (1). Pühr ise 1933 yılında hastalığa mikrolithiasis alveolaris pulmonum adını vermiştir(2). Günümüzde dünyada 600'ü aşkın yayınlanmış PAM olgusu vardır. PAM olguları dünyanın pek çok ülkesinden yayınlanmaktadır. Ülkemizin de içinde bulunduğu bazı ülkelerde görülme sıklığı şaşırtıcı derecede yüksektir.

Pek çok hasta asemptomatiktir ve genellikle rutin olarak çekilen kontrol göğüs grafilerinde saptanır. Solunum sistemine ait semptomların varlığı ve şiddeti alveollerdeki mikrolitlerin yoğunluğu ile ilişkilidir. Hastalık ağırlaştıkça solunum semptomları başlar, hastalık ilerleyerek kor pulmonaleye yol açabilir. Tedavisinde bazı ilaçlar kullanılmakla birlikte etkinlikleri tartışmalıdır. İlerlemiş olgularda akciğer transplantasyonu uygulanabilmektedir.

ETYOLOJİ

Pulmoner alveoler mikrolitiyazda etyoloji açıklamak için kalsiyum metabolizması bozukluğu veya sürfaktan seviyesi ile ilgili sorunlar sorumlu tutulmuştur ancak etyoloji kısa bir süre öncesine kadar kesin olarak saptanamamıştır. PAM'ın otozomal resesif bir hastalık olduğu ve sorumlu genin SLC34A2 olduğu bildirilmektedir. Bu gen tip 2b sodyum fosfat kotransporter enzimini kodlamaktadır(3).

Ailesel görülme sıklığı pek çok yayında vurgulanmıştır (4,5). Yayınlanan olguların yaklaşık yarısında ailesel ilişki bildirilmiştir(6). Hastalığın ailesel olduğunu vurgulayan yayınlar hemen daima kardeşlerde olan birlikteliği göstermektedir Sadece bir yayında anne, baba ve çocukta olan hastalık bildirilmiştir(7). Ülkemizde aynı aileden bildirilen altı olgu, en kalabalık aile olgusu olmuştur. Olguların üç tanesi aile taramasında saptanmıştır(4).

PAM'ın infertilite ile sonuçlanan azospermi, hipertrofik pulmoner osteoartropati, lenfositik interstisyel pnömoni, nefrolitiazis, pektus ekskavatum, mitral stenoz, süt alkali sendromu, perikardiyal ve prostat kalsifikasyonu gibi bazı hastalıkları ile birlikteliği bildirilmiştir(8-17). Prakash detaylı

derleme yazısında bu birlikteliklerin rastlantısal olduğunu, PAM ile neden sonuç ilişkilerinin olmadığını düşündüğünü bildirmektedir(18).

PAM'ın eksternal iritanlar ile oluşmuş olabileceğini vurgulayan çeşitli raporlar vardır(19).

Değişik çalışmalarda PAM'ın eksternal iritasyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmüş, bir çalışmada dört olgu akciğerlerde silika tozlarının birikmesi ile oluşan çöl akciğeri sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Bu dört hastada toz partiküllerine uzun bir süre için yoğun bir süre maruziyet saptanmıştır. Yazar toz partiküllerinin hiperimmün yanıtı tetiklediğini ve bu durumda mikrolitlerin oluşumuna neden olduğunu belirtmiştir. Ancak silikoz ile ilgili yapılan bir çalışmada PAM ile toz partiküllerinin arasında bir neden sonuç ilişkisi kurulamamıştır(20). Ekstresek ajanlar ile PAM arasında ilişki olduğunu gösteren literatürde net veri yoktur. Ancak bir araştırmada Kolombiya'da 7 kişilik bir aile incelenmiş, 4 kardeşte PAM saptanmış, PAM saptanmayan 3 kardeşin ise aileden erken yaşlarda ayrıldığı bildirilmiştir (19). Bu durum çevresel faktörlerin hastalığın etyolojik gelişiminde bir kanıt olabileceğini düşündürmektedir. Sonuçta PAM'ın gelişimi ile silika veya diğer ekstresek faktörlerin ilişkisi net değildir. PAM'lı olgularda sigara içimi ile mikrolit gelişimi ve PAM'ın progresyon hızı arasında bir ilişki araştırılmış ancak bu konuda da yeterli bilgiye ulaşılamamıştır(21).

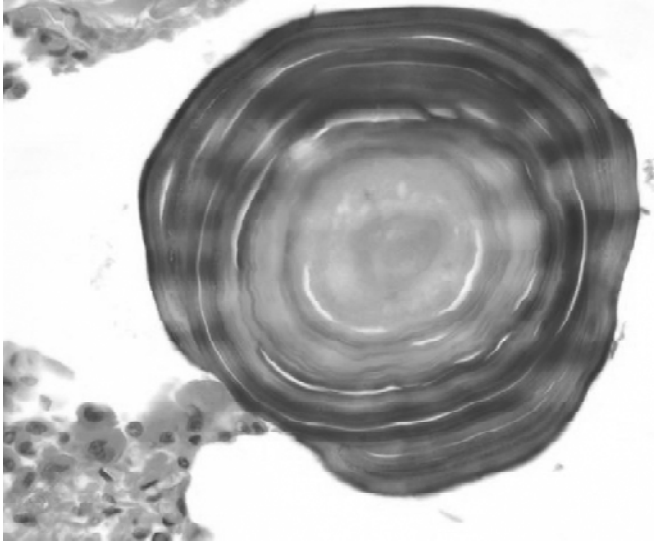
Alveoler mikrolitler diğer akciğer hastalıklarında da görülebilir, bir çalışmada KOAH'lı 100 hastanın 26'sında balgamın mikrolitler içerdiği saptanmıştır.

PAM sadece insanlarda görülmez. Köpek, orangutan gibi bazı hayvanlarda da PAM'ın görüldüğü bildirilmektedir (22,23).

PATOGENEZ

Mikrolitlerin morfogenezi ve PAM'ın patogenezi çok iyi anlaşılmış değildir. Temel mekanizmalar alveoler hücrelerin genetik ve diğer faktörler gibi intrensek ve şu anda tam olarak bilinmese de muhtemelen ekstresek faktör veya faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Mikrolit

formlarının alveoler yüzey ile ilişkili olduğu yönünde kanıtlar vardır⁽²⁴⁾. Kalsiyum fosfat tuzlarından yapılmış tabakaların mikroskopik olarak alveoler yapı ile ilişkisi görülebilir (Resim 1). Kalsiferit ile alveoler boşluk tamamen veya tama yakın dolmuş olarak gözükür.



Resim 1: Mikrolit'in kesitsel görünümü

Histolojik olarak etkilenmiş akciğer parankiminde çok sayıda mikrolitlerin normal veya zayıflamış interstisyum ile çevrelenmiş alveol boşluklarını doldurduğu görülmüştür^(6,25). Mikrolitler bronş duvarı, interstisyum ve çok nadiren de ekstrapulmoner bölgelerde yer alırlar. Alveoler mimari korunmuş ve erken dönemlerde tamamen normaldir. Hastalık ilerledikçe interstisyel fibrozis gelişir^(26,27). Bazı hastalarda bleblerin geliştiği, akciğer apekslerinde büllerin olduğu görülmüştür. Ancak bunun PAM ile doğrudan ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır^(19,26). Hastalarda mikrolitler yuvarlak, oval veya düzensiz şekilde olabilirler. Genellikle 250-750 µm çapındadırlar^(6,28).

Mikrolitlere kesitsel olarak bakıldığında laminer görünüm PAS boyası ile pembe renkte boyanan kor'a sahiptir. Von Kossa boyası ile yüksek kalsiyum içeriği nedeniyle siyah renkte boyanırlar.

KLİNİK BULGULAR

Hastalık tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Hastalığın yenidoğan bebekte de 80 yaşındaki yaşlılarda da görüldüğü bildirilmektedir. Hastalığa ortalama tanı koyma yaşı 35'dir^(6,24,29,30).

Olguğun genel dağılımına bakıldığında hastalığın cinsiyet ile ilişkisinin olmadığı düşünülse de özellikle ülkemizden bildirilen yayınlarda erkek/kadın oranı 2/1'dir⁽²⁹⁾. Ülkemizde erkeklerde hastalığın daha sık görülmesi

Deniz tarafından erkeklerin askerlik nedeniyle sağlık taramalarından daha sık geçirilmelerine bağlanmıştır⁽³¹⁾.

Erişkinlerin pek çoğu asemptomatiktir. Tanı genellikle rastlantısal göğüs röntgen filmi çekilmesi ile konur. Somsan ve arkadaşları tarafından saptanan 26 hastanın %75'inde semptom olmadığı bildirilmiştir⁽²⁶⁾.

Nefes darlığı hastalarda en sık rastlanan semptomdur^(6,26). Hastaların küçük bir kısmında öksürük görülür⁽³²⁾. Bazı hastalar mikrolitleri ekspektore edebilir^(8,33).

Progresif akciğer hastalığı hipoksemik solunum yetmezliğine, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye neden olabilir^(6,34-36).

Fizik muayenede akciğer bazallerinde solunum seslerinde azalma ve raller duyulabilir. Hastalık ilerledikçe çomak parmak gelişimi izlenebilir.

AYRICI TANI

Pulmoner alveoler mikrolityaz tanısı genellikle akciğerin radyolojik incelemesi ile konur. Radyolojik olarak hastalığın en sık prezentasyon şekli olan mikronodüler görünüm nedeniyle ayırıcı tanıda miliyer tüberküloz, sarkoidozun alveoler formu, hipersensitivite pnömonisi, kronik persistan idyopatik hemosideroz, difüz interstisyel fibroz, difüz histoplazmoz ve kronik alveoler proteinoz yer almalıdır⁽³⁷⁾.

Sarkoidozun alveoler formunda mikronodüler paternin gelişebileceği bilinmektedir. Sarkoidozda alveoler mikrolityaz ile karışacak kadar yaygın mikronodüller saptanıyor ise akciğer fonksiyonlarında bozukluk ve hastanın klinik bulguları daha belirgin olmalıdır⁽³⁸⁾.

Miliyer tüberküloz PAM ile karışabilen diğer bir hastalıktır⁽³⁹⁾. Özellikle tüberkülozun sık görüldüğü bölgelerde mikronodüler görünümün sık sebeplerindedir. PAM'lı pek çok hasta yanlışlıkla tüberküloz tanısı alabilmekte ve antitüberküloz ilaçlar ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır⁽⁴⁰⁾.

Difüz histoplazmozda de nodüler kalsifikasyonlar vardır ancak histoplazmozda nodüller daha büyük ve daha dens görünümündedir.

LABORATUVAR

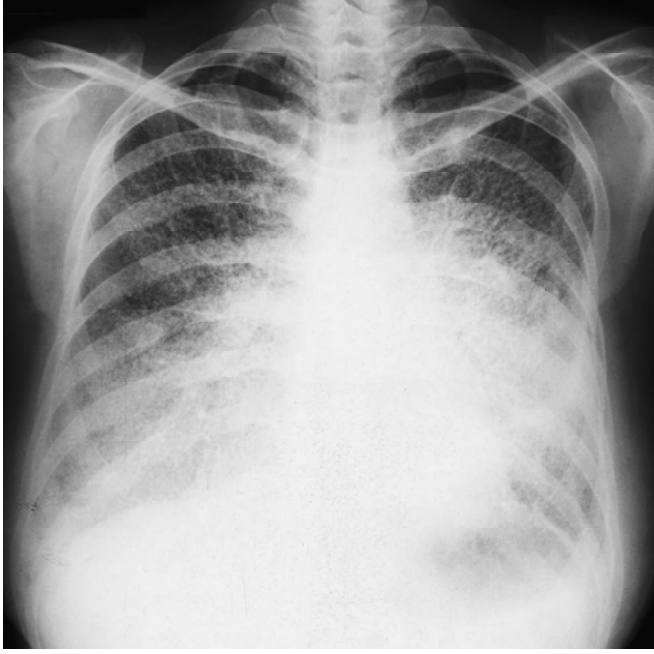
PA Akciğer Grafisi

Akciğer grafisinde tipik olarak her iki akciğere difüz olarak yayılmış, düzgün sınırlı mikronodülleri içeren görünüm saptanır (Resim 2)^(6,41,42).

Bazen akciğer grafisinde kum fırtınası olarak adlandırılan görünüm saptanabilir^(26,42).

Mikronodüller 1 mm çapa ulaştığında akciğer röntgenlerinde görünür hale gelmektedir. Mikronodüller her iki akciğerde ve tüm zonlarda homojen olarak dağılmakla

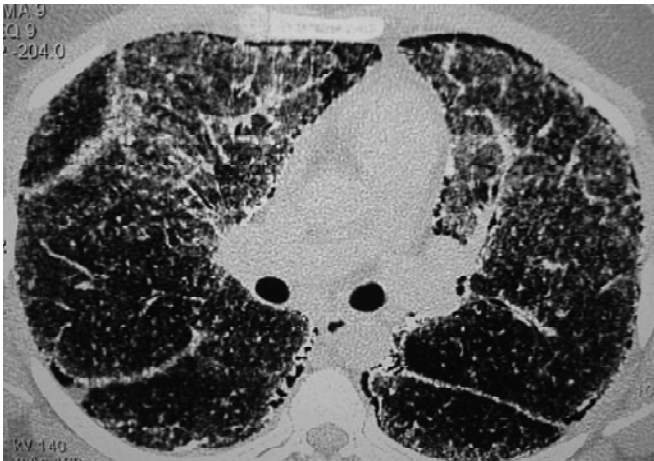
birlikte alt loblarda tutulum biraz daha yoğundur. İnterstiyel kalınlaşma da radyolojik olarak sıkça rastlanan bir bulgudur. (43). Akciğer grafilerinde subplevral kistlerin oluşturduğu siyah plevral hat izlenebilir. Toraks bilgisayarlı tomografilerinde subplevral kistler daha net olarak görülebilir. Bazı hastalarda plevral kalsifikasyonlar da görülebilir(11,19,44-46).



Resim 2: PAM'lı bir hastanın PA Akciğer grafisi: Bilateral yaygın mikronodüler görünüm izlenmektedir

Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

Pulmoner alveoler mikrolitiazlı olguların yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisinde (YRBT) tipik olarak akciğerde bilateral, yaygın 1 mm'den küçük çapta intraalveoler kalsifiye nodüller görülür (Resim 3)(43,44,47).

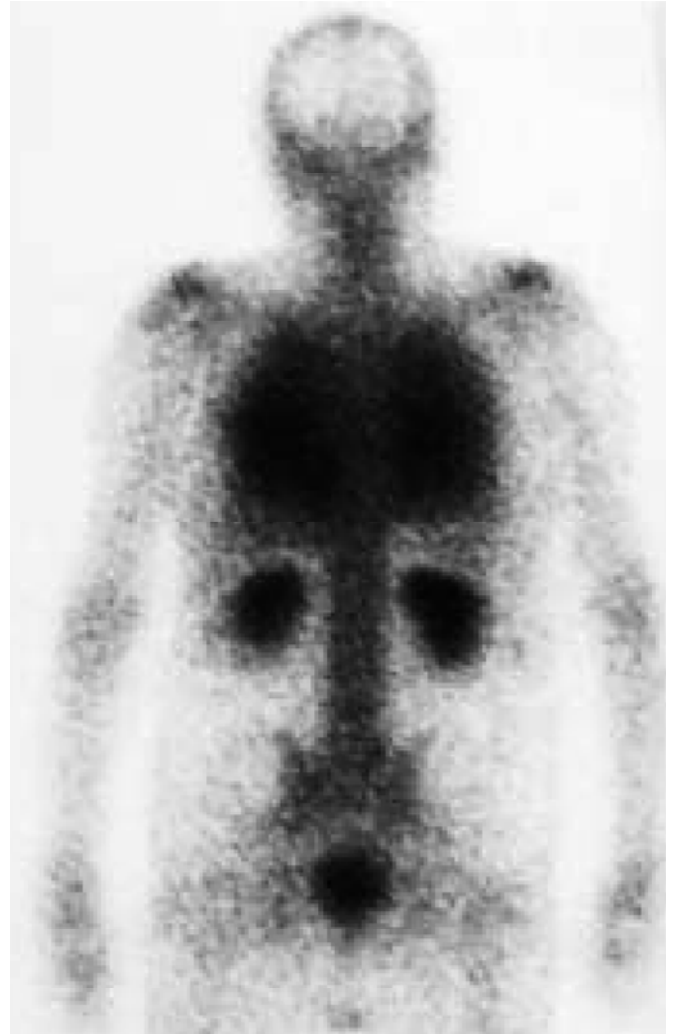


Resim 3: PAM'lı bir hastanın YRBT'sinde mikronodüler görünüm, subplevral kistler izlenmektedir.

Ciddi olgularda subplevral parankim ve bronkovasküler yapıların çevresinde de mikronodüller izlenir(47). YRBT'de subplevral hava kistleri, büller, paraseptal amfizem ve bronşektazik değişiklikler sıklıkla saptanabilir. PAM ile ilişkili plevral kalsifikasyonlar da tanımlanmıştır(11). Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yönteminin PAM tanısını koymak için endikasyonu yoktur ancak PAM'lı hastalarda MRG'de T1 ağırlıklı imajlarda diffüz sinyal yoğunluğunda artış saptanmaktadır(48).

Akciğer Sintigrafisi

Pulmoner alveoler mikrolitiaz tanısında kullanılan tanısal testlerden biri de teknesyum-99m difosfonat ile yapılan radyonüklid incelemesidir. Teknesyum-99m difosfonat normalde kemik taramasında kullanılan bir ajandır. PAM'da kalsiyum fosfat tuzları akciğerde teknesyum-99m tutulumunda anlamlı artış vardır (Resim 4)(6,49-51). Hemen tüm PAM hastalarında bu tutulum izlenebilmektedir. Ancak hastalığın erken dönemlerinde ve bazı hastalarda tutulum saptanamayabilmektedir(40).



Resim 4: PAM'lı bir hastanın akciğer sintigrafisi: Yaygın tutulumu göstermektedir.

Spirometrik İnceleme

Otuzbeş olgunun incelendiği bir derleme yazısında %30 oranında akciğer fonksiyonlarında bozulma saptanmıştır. Ancak pek çok hastada hafif derecededir⁽⁶⁾. PAM'da spirometrik incelemede saptanan temel bozukluk restriktif defektir. Bazı hastalarda ise hiperinflasyon ve küçük havayolu disfonksiyonu bulguları saptanabilir^(6,52). Erken bulgulardan biri de rezidüel volümde azalmadır⁽⁵³⁾. Hastalık ilerledikçe gelişen interstisyel akciğer fibrozu nedeniyle tipik restriktif bozukluk gelişir.

Balgam ve kan testleri

Balgam örneklerinin incelemesinde mikrolitler saptanabilir. PAM ön tanısı patoloğa bildirilmelidir. Patoloğun yapacağı özel işlemler tanıya ulaşmayı kolaylaştırır. Balgam örneğinde mikrolitlerin tespit edilmesi PAM için tanısız değildir. KOAH'lı ve tüberkülozlu hastalarda da balgam örneklerinde mikrolitlerin saptanabileceği bildirilmektedir^(8,54). Rutin kan testleri, elektrolit seviyeleri, hormon testleri veya herhangi mikrobiyolojik serolojik testler tanı aşamasında yararlı değildir.

Bronkoalveoler lavaj

Akciğer radyolojik incelemelerinde PAM'dan şüphelenildiğinde tanıyı doğrulamak için değişik testler yapılabilir. Bronkoskopi ve bronkoalveoler lavaj (BAL) muhtemelen en sık uygulanan yöntemdir. Hastalığın en yaygın olarak bulunduğu akciğer alanından alınan BAL örneği içinde mikrolitler saptanır. Ülkemizden bildirilen 6 hastalık bir ailede BAL ile mikrolitler 5 hastada saptanmış iken biyopsi ile tanı sadece 1 hastada doğrulanmıştır⁽⁴⁾.

Mikrolitler PAS ile pembe renkte boyanır. Mikrolitlerin içindeki kalsiyumu von Kossa boyası siyah renge boyamaktadır. Eğer BAL örneği PAM tanısını doğrulamak için kullanılacak ise patoloğlara mutlaka inceleme öncesi bilgi verilmesi gerekmektedir.

Histopatoloji

Bronkoskopi ve bilgisayarlı tomografi incelemelerinin yapılmadığı dönemlerde PAM tanısı için torakotomi gerekirdi. Günümüzde bronkoskopik biyopsi ile alınan biyopsilerin tanı koydurucu olma oranı birçok yayında oldukça yüksektir. Açık akciğer biyopsisi nadiren gerekmektedir^(55,56).

Otopside makroskopik incelemede; akciğerler oldukça ağır olarak saptanmış, akciğeri kesme işleminin parankim içindeki kalsiyum içerikten zengin nodüller nedeniyle zor olduğu bildirilmiştir. Kesit yüzeylerinde dokunmakla mikrolitlerin kolaylıkla hissedildiği ifade edilmektedir⁽⁶⁾.

Tedavi

Günümüzde PAM için etkin medikal tedavi yoktur. PAM tipik olarak yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Uzun zaman içinde mikrolitlerde boyutsal ve sayısal artış saptanır⁽²⁵⁻⁵⁷⁾. Pek çok hasta on yıllar boyunca asemptomatik olarak kalabilmektedir. Hastalık düşük bir hızla ilerleyerek ortalama 40 yılda solunum yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir⁽²⁵⁾. Progresif hastalığı olan ve solunumsal sorun yaşayan hastaların küçük bir kısmında alveol içindeki mikrolitleri uzaklaştırmak için değişik tedavi yöntemleri denenmiştir. Bu amaçla disodyum etidronat denenmiş ve anlamlı sonuç elde edilememiştir⁽⁵⁸⁾. Kortikosteroid ve şelasyon yapıcı ajanlar da faydalı bulunmamıştır⁽⁵⁹⁾. Volüm kontrollü BAL alınarak alveoler proteinoz tedavisinde yapıldığı şekilde PAM tedavi edilmeye çalışılmış ancak tedavi çabası başarılı olmamıştır⁽⁶⁰⁾. Otuzyediy yaşında, solunum yetmezliği, ciddi pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişmiş olan PAM'lı bir hastaya CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) ile düşük doz nazal oksijen uygulaması başarılı olmuştur. Hastalık ilerleyerek son dönem akciğer hastalığına dönüştüğünde transplantasyon gerekebilir⁽⁶¹⁾.

KAYNAKLAR

1. Harbitz F. Extensive calcification of the lungs as a distinct disease. Arch Intern Med 1918; 21:139- 46.
2. Pühr L. Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. Virchows Arch Path Anat. 1933; 290; 156- 60.
3. Huqun, Izumi S, Miyazawa H, Ishii K. et al. Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175(3): 263- 8.
4. Senyigit A, Yaramis A, Gurkan F, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: a rare familial inheritance with report of six cases in a family: contribution of six new cases to the number of case reports in Turkey. Respiration 2001; 68: 204- 9.
5. Pulmonary alveolar lithiasis in two siblings. Respiration 2001; 68: 327- 30.
6. Prakash UBS, Barham SS, Rosenow EC III, Brown ML, Payne WS. Pulmonary alveolar microlithiasis: a review including ultrastructural and pulmonary function studies. Mayo Clin Proc 1983; 58: 290- 300.
7. Drinkovic I, Strohal K, Sabljica B. Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. Fortschr Geb Rontgenostr 1962; 97: 180- 5.
8. Chatterji R, Gaude GS, Patil PV. Pulmonary alveolar microlithiasis: diagnosed by sputum examination and transbronchial biopsy. Indian J Chest Dis Allied Sci 1997; 39: 263- 7.
9. Emri S, Coplu L, Selcuk ZT, Sahin AA, Baris YI. Hypertrophic pulmonary

- osteoarthropathy in a patient with pulmonary alveolar microlithiasis. *Thorax* 1991; 46: 145- 6.
10. Ratjen FA, Schoenfeld B, Wiesemann HG. Pulmonary alveolar microlithiasis and lymphocytic interstitial pneumonitis in a ten year old girl. *Eur Respir J* 1992; 5: 1283- 5.
 11. Pant K, Shah A, Mathur RK, Chhabra SK, Jain SK. Pulmonary alveolar microlithiasis with pleural calcification and nephrolithiasis. *Chest* 1990; 98: 245- 6.
 12. Badger TL, Gottlieb L, Gaensler EA. Pulmonary alveolar microlithiasis, or calcosinosis of the lungs. *N Eng J Med* 1955; 253: 709- 15.
 13. Hasan S, Cevat O, Sami C, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis with pectus excavatum: case report. *Indian J Med Sci* 1994; 48: 199- 200.
 14. Sharp ME, Danino EA. An unusual form of pulmonary calcification: "microlithiasis alveolaris pulmonum." *J Pathol Bacteriol* 1953; 65: 389- 99.
 15. Portnoy LM, Amadeo B, Henningar GR. Pulmonary alveolar microlithiasis: an unusual case (associated with milk-alkali syndrome). *Am J Clin Pathol* 1964; 41: 194- 201.
 16. Varma BN. Pulmonary alveolar microlithiasis in a child of thirteen years. *Br J Dis Chest* 1963; 57: 213- 5.
 17. Bunger P, Fassbender CW, Schutze G. Zur microlithiasis alveolaris pulmonum. *Fortschr Geb Rontgenostr* 1962; 97: 775- 9.
 18. Prakash UB. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002; 23(2): 103- 13.
 19. Gomez GE, Lichtemberger E, Santamaria A, et al. Familial pulmonary alveolar microlithiasis: four cases from Columbia, S.A. Is microlithiasis also an environmental disease? *Radiology* 1959; 72: 550- 61.
 20. Nouh MS. Is the desert lung syndrome (nonoccupational dust pneumoconiosis) a variant of pulmonary alveolar microlithiasis? Report of four cases with review of the literature. *Respiration* 1989; 55: 122- 6.
 21. Jakob SM, Kraft R, Im Hof V. Three siblings with identical, rare pneumopathy. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 1528- 30.
 22. Liu SK, Suter PF, Ettinger S. Pulmonary alveolar microlithiasis with ruptured chordae tendineae in mitral and tricuspid valves in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1969; 155: 1692- 703.
 23. Kelly DF. Pulmonary alveolar microlithiasis in the orangutan (*Pongo pygmaeus*). *Acta Zool Pathol Antwerp* 1976; 66: 53- 7.
 24. Caffrey PR, Altman RS. Pulmonary alveolar microlithiasis occurring in premature twins. *J Pediatr* 1965; 66: 758- 63.
 25. Moran CA, Hochholzer L, Hasleton PS, Johnson FB, Koss MN. Pulmonary alveolar microlithiasis: a clinicopathologic and chemical analysis of seven cases. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 607- 11.
 26. Sosman MC, Dodd GD, Jones WD, Pillmore GU. The familial occurrence of pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Roentgenol* 1957; 77: 947- 1012.
 27. Barnard NJ, Crocker PR, Blainey AD, Davies RJ, Ell SR, Levison DA. Pulmonary alveolar microlithiasis: a new analytical approach. *Histopathology* 1987; 11: 639- 45.
 28. Coetzee T. Pulmonary alveolar microlithiasis with involvement of the sympathetic nervous system and gonads. *Thorax* 1970; 25: 637- 42.
 29. Ucan ES, Keyf AI, Aydılek R, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of Turkish reports. *Thorax* 1993; 48: 171- 3.
 30. Sears MR, Chang AR, Taylor AJ. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Thorax* 1971; 26: 704- 11.
 31. Deniz O. Pulmoner alveoler mikrolitiyazis Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2005; 53(3): 293- 8.
 32. Turktas I, Saribas S, Balkanci F. Pulmonary alveolar microlithiasis presenting with chronic cough. *Postgrad Med J* 1993; 69: 70- 1.
 33. Brown ML, Swee RG, Olson RJ, Bender CE. Pulmonary uptake of ^{99m}Tc-diphosphonate in alveolar microlithiasis. *Am J Roentgenol* 1978; 131: 703- 4.
 34. Stamatis G, Zerkowski HR, Doetsch N, Greschuchna D, Konietzko N, Reidemeister JC. Sequential bilateral lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 972- 5.
 35. Freiberg DB, Young IH, Laks L, Regnis JA, Lehrhaft B, Sullivan CE. Improvement in gas exchange with nasal continuous positive airway pressure in pulmonary alveolar microlithiasis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1215- 6.
 36. Brown J, Leon W, Felton C. Hemodynamic and pulmonary studies in pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Med* 1984; 77: 176- 8.
 37. Saputo V, Zocchi M, Mancosu M, Bonaldi U, Croce P. Pulmonary alveolar microlithiasis: a case report with a discussion of differential diagnosis. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34: 245- 55.
 38. Weinstein DS. Pulmonary sarcoidosis: calcified micronodular pattern simulating pulmonary alveolar microlithiasis. *J Thor Imag* 1999; 14: 218- 20.
 39. Lee YC, Milne D, Rea HH. Pulmonary alveolar microlithiasis: an alternative diagnosis to miliary tuberculosis. *Aust N Z J Med* 1997; 27: 336- 7.
 40. Turktas H, Ozturk C, Guven M, Ugur P, Erzen C. Pulmonary alveolar microlithiasis with the absence of technetium- ^{99m}MDP uptake of lungs. *Clin Nucl Med* 1988; 13: 883- 5.
 41. Helbich TH, Wojnarovsky C, Wunderbaldinger P, Heinz-Peer G, Eichler I, Herold CJ. Pulmonary alveolar microlithiasis in children: radiographic and high-resolution CT findings. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 63- 5.
 42. Balikian JP, Fuleihan FJD, Nucho CN. Pulmonary alveolar microlithiasis: report on five cases with special reference to roentgen manifestations. *Am J Roentgenol* 1968; 103: 509- 18.
 43. Melamed JW, Sostman HD, Ravin CE. Interstitial thickening in pulmonary alveolar microlithiasis: an underappreciated finding. *J Thorac Imaging* 1994; 9: 126- 8.

44. Korn MA, Schurawitzki H, Klepetko W, Burghuber OC. Pulmonary alveolar microlithiasis: findings on high-resolution CT. *Am J Roentgenol* 1992; 158: 981- 2.
45. Cheong WY, Wang YT, Tan LK, Cheah ES, Poh SC. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Australas Radiol* 1988; 32: 401- 4.
46. Felson B. The roentgen diagnosis of disseminated pulmonary alveolar diseases. *Semin Roentgenol* 1967; 2: 3- 9.
47. Cluzel P, Grenier P, Bernadac P, Laurent F, Picard JD. Pulmonary alveolar microlithiasis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 938- 42.
48. Hoshino H, Koba H, Inomata S, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: high-resolution CT and MR findings. *Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 245- 8.
49. Garty I, Giladi N, Flatau E. Bone scintigraphy in two siblings with pulmonary alveolar microlithiasis. *Br J Radiol* 1985; 58: 763- 6.
50. Coolens JL, Devos P, De Roo M. Diffuse pulmonary uptake of ^{99m}Tc bone-imaging agents: case report and survey. *Eur J Nucl Med* 1985; 11: 36- 42.
51. Shigeno C, Fukunaga M, Morita R, Maeda H, Hino M, Torizuka K. Bone scintigraphy in pulmonary alveolar microlithiasis: a comparative study of radioactivity and density distribution. *Clin Nucl Med* 1982; 7: 103- 7.
52. Sharma SK, Sharma S, Mukhopadhyaya S, Padhy AK, Vjayraghavan M. Pulmonary alveolar microlithiasis: report of three cases with pulmonary function and exercise studies. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1992; 34: 205- 15.
53. Fuleihan FJD, Abboud RT, Balikain JP, Nucho CKN. Pulmonary alveolar microlithiasis: lung function in five cases. *Thorax* 1969; 24: 84- 90.
54. Tao LC. Microliths in sputum specimens and their relationship to pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 482-5.
55. Sharma SK, Pande JN, Verma K, Guleria JS. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) analysis in interstitial lung disease-a 7-year experience. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 1989; 31: 187- 96.
56. Cale WF, Petsonk EL, Boyd CB. Transbronchial biopsy of pulmonary alveolar microlithiasis. *Arch Intern Med* 1983; 143: 358- 9.
57. Schmidt H, Lorcher U, Kitz R, Zielen S, Ahrens P, Konig R. Pulmonary alveolar microlithiasis in children. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 33- 6.
58. Mariotta S, Guidi L, Mattia P, et al. Pulmonary microlithiasis: report of two cases. *Respiration* 1997; 64: 165- 9.
59. Thurairajasingam S, Dharmasena BD, Kasthuriratna T. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Australas Radiol* 1975; 19: 175- 80.
60. Jackson KB, Modry DL, Halenar J, L'abbe J, Winton TL, Lien DC. Single lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 226.
61. Edelman JD, Bavaria J, Kaiser LR, Litzky LA, Palevsky HI, Kotloff RM. Bilateral sequential lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis. *Chest* 1997; 112: 1140- 4.