



Pulmoner Alveoler Mikrolitiazis

Pulmonary Alveolar Microlithiasis

Erkan Ceylan, Asiye Kanbay, Canan Gedik, Nilüfer Çakanlar

Özet

Pulmoner alveoler mikrolitiazis, kalsiyum tuzlarının intraalveoler olarak yaygın şekilde çökmesi ile karakterize, nadir görülen kronik bir hastalıktır. On iki yıldır eforla nefes darlığı olan, fizik muayenede, çomak parmak, akciğerlerde inspiratuar ralleri olan 37 yaşında bayan hasta sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Pulmoner alveoler mikrolitiazis, kalsifikasyon, mikrolit.

Abstract

Pulmonary alveolar microlithiasis is an uncommon, chronic lung disease characterized with the diffuse deposits of calcium within the alveoli. In this report, a 37-year-old woman, suffering from exercise dyspnea for twelve years, clubbing finger, and inspiratory crackles in the physical examination is presented herein.

Key words: Pulmonary alveolar microlithiasis, calcification, microlith.

Pulmoner alveoler mikrolitiazis (PAM), kalsiyum tuzlarının intraalveoler olarak yaygın şekilde çökmesi ile karakterize, nadir görülen kronik bir hastalıktır. İlk defa 1918 yılında Harbitz tarafından tanımlanmış ve 1933 yılında Puhr alveoler mikrolitiazis adını vermiştir (1,2). Günümüze

kadar Türk, İtalyan ve Japonlar'ın büyük çoğunluğunu oluşturduğu 400 civarında olgu bildirilmiştir (3-6). PAM her yaşta görülebilen ve her iki cinsi de eşit etkileyen bir hastalıktır. PAM kesin tanısı bronkoalveoler lavaj, transbronşiyal biyopsi ya da açık akciğer biyopsisi konulmaktadır (7,8).

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Department of Chest Diseases, Medeniyet University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Submitted (Başvuru tarihi): 17.06.2013 **Accepted (Kabul tarihi):** 19.08.2013

Correspondence (İletişim): Erkan Ceylan, Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
e-mail: drerkanceylan@yahoo.com



OLGU

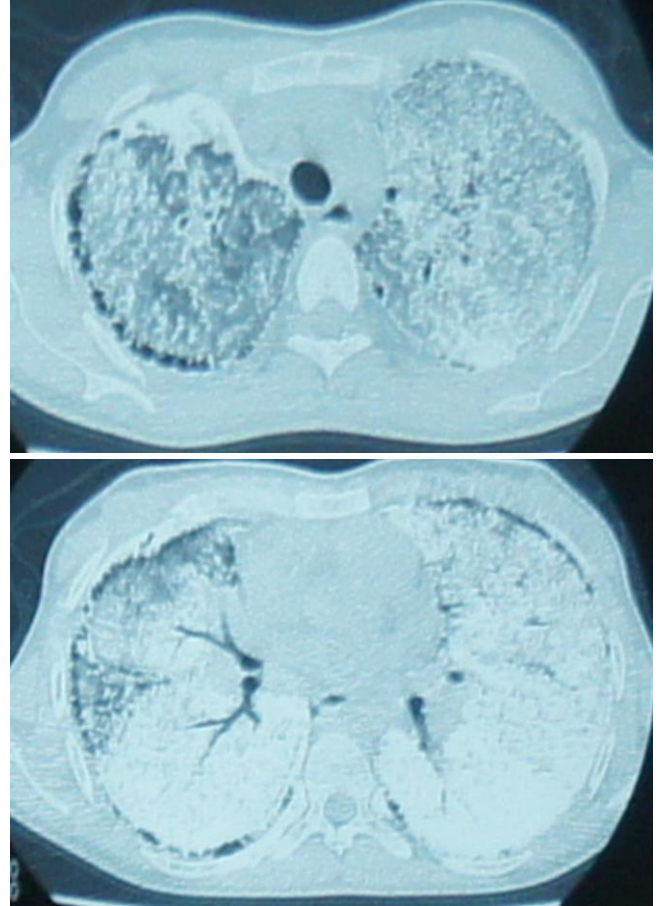
Otuz yedi yaşında kadın hasta 12 yıldır artarak devam eden nefes darlığı, göğüs ağrısı, morarma yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Öz geçmişinde daha önce çekilen akciğer grafisi sonrası ileri tetkik önerilmiş ancak imkânsızlıklar nedeni ile tetkik edilmemiş. Soy geçmişinde özellik saptanmadı. Sigara, alkol ve ilaç kullanım alışkanlığı olmayan hastamız mesleki ya da iç ortam maruziyeti tarif etmiyordu. Sosyal durumu sorgulandığında okuryazar, bekâr, ev hanımı olduğu öğrenildi.



Şekil 1: Postero-anterior akciğer grafisinde bilateral mikronodüler lezyonlar.

Fizik muayenede, efor dispnesi, çomak parmak, akciğerlerde solunum seslerinde ileri derecede azalma ve orta zonlarda yer yer ince ralleri mevcuttu. PA akciğer grafisinde bilateral, yaygın, orta-alt zonlarda daha belirgin mikronodüler lezyonlar saptandı (Şekil 1). Tam kan sayımı, idrar analizi, elektrolitler, kalsiyum fosfat, alkalin fosfataz, total protein, immün globulinler normal sınırlarda bulundu. Eritrosit sedimentasyon hızı saatte 21 mm idi. Tüberkülin deri testinde endürasyonun çapı 15 mm olarak ölçüldü. Solunum fonksiyon testlerinde, FEV1: %62 (2,15L), FVC: %65 (2,3L), DLCO: %45 olup, arter kan gazı analizinde pH 7,42, PaO₂: 88mmHg, PaCO₂: 48mmHg idi. Bilgisayarlı toraks tomografisinde, bilateral orta ve alt loblarda daha belirgin, yaygın, bilateral birleşmeye eğilimli kalsifik mikronodüler lezyonlar görülmesi üzere pulmoner alveoler mikrolitiazis tanısı düşünüldü (Şekil 2 ve 3). Tc99 ile yapılan sintigrafik incelemede akciğerlerde yaygın, bilateral aktivite artışı saptandı (Şekil 4). Batın ultrasonografisinde organlarda herhangi bir anormalliğe rastlanmadı. Fiberoptik bronkoskopi incelemesinde patolojik bulgu saptanmadı. Bronş lavajı aside

dirençli basil incelemesi açısından negatif bulunurken, yapılan transbronşiyal biyopsi ile elde edilen materyalin histolojik incelenmesinde bronşiolerde, alveol boşluklarının çoğunluğunda ve interstisyumda yer almış irili ufaklı kalkosferitler izlenmesi (Şekil 5) ile alveoler mikrolitiazis tanısı konuldu.



Şekil 2 ve 3: Toraks tomografisinde bilateral kalsifik mikronodüler.

TARTIŞMA

Pulmoner alveoler mikrolitiazis, günümüzde etyoloji ve patogenezi net bilinmeyen nadir gözlenen bir hastalıktır. Etiyolojisinde akciğerin kalıtsal metabolik anormalliği, kalsiyum fosfor metabolizması bozukluğu, immün sistem ve akciğerin anatomik ve fizyolojik anormalliklerinin yeri olduğu düşünülmektedir (9,10). Ayrıca PAM'da tip II alveol hücrelerinden yetersiz fosfat atılımı olduğu gösterilmiştir (11,12). PAM, ülkemizde birçok ülkeye oranla daha sık görülen ailevi geçişi bilinen nadir bir hastalıktır. Hastalık genellikle uzun sürede ilerleme gösterir. Hastaların çoğu tanı anında asemptomatik olup, akciğer grafilerindeki görünümle ön tanı alırlar.

Literatürde ülkemizden yapılan olgu sunumlarının çokluğu, PAM'ın ülkemiz için önemini göstermektedir. Thorax dergisinde 1993 yılında yayınlanan bir derlemede literatürde yayınlanan 173 olgudan 52 tanesinin Türkiye'de saptan-

dığını bildirilmiştir (3). Pulmoner alveoler mikrolitiyazis sıklıkla erişkin dönemde görülen bir hastalıktır. Nadiren çocukluk çağıında da bildirilmiştir. PAM geniş yaş aralığında gözlenirken literatürde ortalama tanı konma yaşı 35 olarak belirlenmiştir (9,10). Olgumuz 37 yaşında olup 12 yıldır artarak devam eden nefes darlığı tanımlamaktaydı.



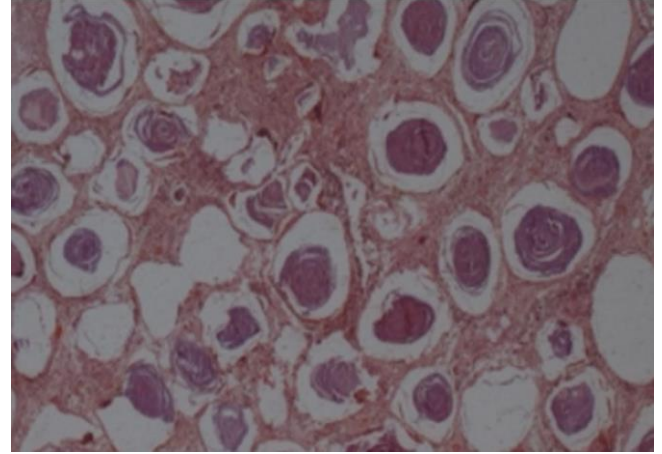
Şekil 4: Kemik sintigrafisinde Tc 99 ile akciğerlerde yoğun bilateral tutulum.

Literatürdeki olguların yarısından fazlasının PAM tanısından önce radyolojik olarak benzemesi nedeniyle miliyer tüberküloz tedavisi aldığı bildirilmiştir. Literatürde PAM'ın ailesel geçişini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (3,10,13). Bununla birlikte PAM her iki cinste benzer oranlarda gözlenmiştir (9-13). Hastamızda akraba evliliği bulunmakla beraber, ailesel PAM saptamadık. Olgumuzda ilk bakıda klinik ve radyolojik olarak PAM düşünüldü. Miliyer tüberküloz ayırıcı tanıda düşünüldü ve ileri tetkikler sonrası ekarte edildi.

PAM'da; nefrolitiazis, hipertrofik pulmoner osteoartropati, mitral stenoz, süt alkali sendromu gibi başka tutulumlarda gözlenebilmektedir (14-16). Benzer şekilde literatürde PAM'lı olguların bazılarında çeşitli çevresel toz maruziyeti öyküsü gösterilmiştir (17). Hastamızda çevresel toz maru-

ziyeti öyküsü de yoktu, ayrıca ekstrapulmoner kalsifik odak da gözlenmedi.

PAM ilk tanı anında asemptomatik saptanabilmekle beraber en yaygın semptomu efor dispnesidir. Bazı hastalarda ise öksürük, göğüs ağrısı ve daha nadir olarak hemoptizi bildirilmiştir (18,19). Hastamızın 12 yıldır giderek artan efor dispnesi vardı ve son 1 yıldır zaman zaman olan siyanoz tarif etmekteydi. PAM'da ileri evreler dışında spesifik bir bulgu saptanamayabilir. İleri evrelerde genellikle siyanoz ve pulmoner hipertansiyonla birlikte solunum yetmezliği gelişir (20). Hastamızın muayenesinde çomak parmak, periferik siyanoz, akciğerlerde bilateral solunum seslerinde ileri derecede azalma, yer yer akciğer orta ve alt zonlarda inspiratuar ralleri vardı.



Şekil 5: Transbronşiyal biyopsi materyalinde bronşiol, alveol ve interstisyumda kalkosferitler. (HEx100).

PAM'da genellikle radyolojik bulgular beklenen klinik ağırlıkla uyumlu değildir. Hastalar ileri dönemler dışında genellikle radyolojik tutulumun yaygınlığı ile beklenmeyecek kadar az semptomatiklerdir. PAM'da radyolojik tipik bulgu bilateral alt zonlarda daha yoğun olmak üzere kalsifik mikronodüler infiltrasyonlardır. Ayrıca, plevral kalınlaşma, fibrozis ve kalsifikasyonlarda sıklıkla beraber bulunur. Tecrübeli hekimlerce tipik radyolojik görüntü tanı için yeterli bulunsa da, kesin tanı için histopatolojik inceleme gereklidir (21,22). Hastamızda klinik ve radyolojik bulgular ile ön planda PAM düşünüldü. Hastamızın kliniği radyolojisi ile paralellik göstermekteydi. Kesin tanı transbronşiyal biyopsi ile konuldu. Akciğerdeki kalsifik odaklar Tc99 ile yapılan sintigrafik inceleme ile de ortaya konabilir. Olgumuzun kemik sintigrafisinde bilateral yaygın pulmoner tutulum gösterilmiştir. Hastanın klinik verileri, toraks BT sonuçları, kemik sintigrafisi ile büyük oranda desteklenmiş ve PAM tanısı kesine yakın derecede düşünülmüştür. Literatürde radyolojik bulguların patognomo-

nik olduğunu bildiren çalışmalar olmakla beraber (23) akciğerlerinde Tc99 tutulumu olmayan PAM olguları da bildirildiğinden (24) histopatolojik tanıya gerek duyulmuştur.

Hastamızda tam kan sayımı, idrar analizi, elektrolit seviyeleri, kalsiyum fosfat, alkalin fosfat, total protein, immün globulinler normal sınırlarda bulundu. Ekstrapulmoner kalsifikasyonların nadir olması ve PAM'lı hastalarda kalsiyum metabolizmalarının genellikle normal bulunması nedeniyle sistemik kalsiyum metabolizma bozukluğunun gelişmesi bu hastalarda küçük bir olasılıktır (25). Hastamızın arter kan gazı incelemesinde hafif dereceli hipoksemisi vardı. PAM'lı hastalardaki kan gazı analizleri hastanın klinik ağırlığı ile orantılıdır. Solunum fonksiyon test verileri hastadan hastaya çok farklılık gösterebilmektedir. Vital kapasite, difüzyon kapasitesindeki azalma, dinamik komplians kaybı ve maksimal inspiratuvar basınçlarda artma bildirmişlerdir (26). Hastamızda da FEV1: %62 (2,15L), FVC: %65 (2,3L), DLCO: %45 idi. Benzer şekilde PAM'lı hastalarda hafiften ileri dereceye kadar olan pulmoner hipertansiyon bildirilmiştir (27). Hastamızda da hafif dereceli pulmoner hipertansiyon (PAB: 45) saptadık. Ayırıcı tanıda, milier tüberküloz, alveoler hemoraji sendromları, diffüz interstisyel amiloidozis, diffüz pulmoner kalsifikasyon (primer hiperparatroidi, KBY'ne bağlı hiperparatroidizm, hipervitaminoz D, süt alkali sendromu, sarkoidozis, multiple myelom veya metastatik akciğere bağlı) yer almaktadır (9). Hastanın tüberküloz temas öyküsünün olmaması yaşının ileri olması, radyolojik lezyonların tamamının kalsifik olması ve milier tüberküloz için tipik olmaması nedeniyle milier tüberkülozdan uzaklaşıldı. Hemoptizi ve anemisinin olmaması nedeniyle alveoler hemoraji sendromları ön planda düşünülmedi. Böbrek patolojisinin olmaması, kan kalsiyum ve fosfor düzeylerinin normal olması, gastrointestinal sisteme ait yakınmasının olmaması, akciğer dışında başka bir organa ait patoloji saptanmaması gibi nedenlerle ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklardan uzaklaşıldı.

Günümüzde PAM'in etkili bir tedavisi bulunmamaktadır. Kortikosteroidler, kalsiyum bağlayıcı ajanlar ve bronkopulmoner lavaj denenmiş, ancak başarılı olmamıştır (28,29). Bir olguda etidronat disodyum ile kısmi düzelme bildirilmiştir (25). PAM'da ileri evrelerde transplantasyon gerektiren 'son evre akciğeri' gelişir. Literatürde bilateral akciğer transplantasyonu başarılı olmuş olgular bildirilmiştir (20,22).

Sonuç olarak, PAM tanısında radyolojik yöntemlerin değeri yüksek olmakla beraber kesin tanı histopatolojik örnekleme ile olmaktadır. Yaygın mikronodüler lezyonla-

rın ayırıcı tanısında özellikle ülkemizde PAM düşünülmelidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - A.K., C.G., E.C., N.Ç.; Tasarım ve Dizayn - C.G., N.Ç., E.C., A.K.; Denetleme - C.G., N.Ç., E.C., A.K.; Kaynaklar - E.C., N.Ç.; Malzemeler - E.C., C.G.; Veri Toplama ve/veya İşleme - E.C., C.G.; Analiz ve/veya Yorum - E.C., N.Ç.; Literatür Taraması - E.C., C.G.; Yazıyı Yazan - E.C., A.K.; Eleştirel İnceleme - E.C., AK.

KAYNAKLAR

1. Harbitz F. Extensive calcification of the lungs as a distinct disease. Arch Intern Med 1918; 21:139-46. [\[CrossRef\]](#)
2. Pühr L. Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. Virchows Arch 1933; 290:156-60. [\[CrossRef\]](#)
3. Ucan ES, Keyf AI, Aydılek R, Yalcın Z, Sebit S, Kudu M, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of Turkish reports. Thorax 1993; 48:171-3. [\[CrossRef\]](#)
4. Mariotta S, Guidi L, Papale M, Ricci A, Bisetti A. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of Italian reports. Eur J Epidemiol 1997; 13:587-90.
5. Tachibana T, Hayashi S. Vital prognosis of pulmonary alveolar microlithiasis. Abstract in World Congress on Health and 10th ERS Annual Congress Florence, Italy. Eur Respir J 2000; 16(Suppl):390.
6. Erelel M, Cuhadaroglu C. Rare cause of diffuse lung fibrotic/nodular pattern in an asymptomatic child. Respiration 2004; 71:542-5. [\[CrossRef\]](#)
7. Çelikel T, Küllü S, Germen N, Bayık M, Oktay A. Confirmation of diagnosis of pulmonary alveolar microlithiasis by transbronchial biopsy: a case report. Respir Care 1989; 34:989-92.
8. Camsari G, Kilic U, Cikrikcioglu S, Öztürk S, İlker O, Hacıhanefioğlu U. Pulmonary alveolar microlithiasis. Türk Patoloji Dergisi 1990; 6:7-10.
9. Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and other rare infiltrative disorders. In: Murray JF, Nadel JA (eds). Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Saunders; 1994: 1905-7.
10. Erelel M, Kiyan E, Cuhadaroglu C, Yilmazbayhan D, Kiliçaslan Z. Pulmonary alveolar lithiasis in two siblings. Respiration 2001; 68:327-30. [\[CrossRef\]](#)
11. Corut A, Senyigit A, Ugur SA, Altın S, Özcelik U, Calisir H, et al. Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicu-

- lar microlithiasis. *Am J Hum Genet* 2006; 79:650-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Genel Yaklaşım. Ankara: Güneş Kitabevi; 2002: 120-1.
 13. Senyigit A, Yaramiş A, Gürkan F, Kirbaş G, Büyükbayram H, Nazaroğlu H, 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.
 14. Portnoy LM, Amadeo B, Hennigar GR. Pulmonary alveolar microlithiasis: An unusual case (associated with milk-alkali syndrome). *Am J Clin Pathol* 1964; 41:194-201.
 15. Badger TL, Gottlieb L, Gaensler EA. Pulmonary alveolar microlithiasis, or calcinosis of the lung. *N Engl J Med* 1955; 253:709-15. [\[CrossRef\]](#)
 16. Emri S, Cöplü L, Selcuk TZ, Sahin AA, Baris YI. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in a patient with pulmonary alveolar microlithiasis. *Thorax* 1991; 46:145-6. [\[CrossRef\]](#)
 17. Nouh MS. Is the desert lung syndrome (nonoccupational dust pneumoconiosis) a variant of pulmonary alveolar microlithiasis Report of 4 cases with review of the literature. *Respiration* 1989; 55:122-6.
 18. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD. Metabolic pulmonary disease. In: Fraser and Paré's *Diagnosis of Diseases of the Chest*. 4. Vol. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1999;2719-33.
 19. Turктаş I, Saribaş S, Balkancı F. Pulmonary alveolar microlithiasis presenting with chronic cough. *Postgrad Med J* 1993; 69:70-1. [\[CrossRef\]](#)
 20. 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. [\[CrossRef\]](#)
 21. Chalmers AG, Wyatt J, Robinson PJ. Computed tomographic and pathologic findings in pulmonary alveolar microlithiasis. *Br J Radiol* 1986; 59:408-11. [\[CrossRef\]](#)
 22. Türктаş H, Öztürk C, Güven M, Ugur P, Erzen C. Pulmonary alveolar microlithiasis with absence of technetium-99 m MDP uptake of lungs. *Clin Nuclear Med* 1988; 13:883-5.
 23. Castellana G, Lamorgese V. Pulmonary alveolar microlithiasis. World cases and review of the literature. *Respiration* 2003; 70:549-55.
 24. Sears MR, Chang AR, Taylor AJ. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Thorax* 1971; 26:704-11. [\[CrossRef\]](#)
 25. O'Neill RP, Cohn JE, Pellegrino ED. Pulmonary alveolar microlithiasis -a family study. *Ann Intern Med* 1967; 67:957-67.
 26. Brown J, Leon W, Felton C. Hemodynamic and pulmonary studies in pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Med* 1984; 77:176-8. [\[CrossRef\]](#)
 27. Göçmen A, Toppare MF, Kiper N, Buyukpamukcu N. Treatment of pulmonary alveolar microlithiasis with diphosphonate-preliminary results of a case. *Respiration* 1992; 59:250-2.
 28. Ochs RH, Fishman AP. Depositional diseases of the lungs. In: Fishman AP, Elias JA (eds). *Pulmonary diseases and disorders*. Philadelphia: McGraw-Hill; 1998: 1154-6.
 29. 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.