
Pulmoner alveoler mikrolitiazis

Ömer DENİZ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Pulmoner alveoler mikrolitiazis (PAM), her iki akciğerde yaygın intraalveoler sferik kalsiyum ve fosfat birikmesi ile karakterize, nadir görülen kronik bir akciğer hastalığıdır. PAM'ın etyoloji ve patogenezi bilinmemektedir. PAM'ın etyoloji ve patogenezi için bazı hipotezler öne sürülmüşse de hiçbiri tatmin edici değildir. Türkiye, İtalya, ABD gibi ülkelerde görülme sıklığı yüksektir. PA akciğer grafisindeki görünüm ile hastanın klinik prezantasyonu arasında, ilgi çekici bir diskordans vardır. PA akciğer grafisi hemen hemen patognomoniktir. PAM'lı hastaların yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'lerinde, mikronodüllere ek olarak, interstisyel akciğer hastalığının hemen hemen bütün özellikleri görülebilir. Altta yatan hastalık alveollerde gaz alışverişini bozana kadar hastalar genellikle asemptomatikler ancak hastalarda hastalığın sonucu olarak hipoksemi ve kor pulmonale ortaya çıkabilir. PAM'ın kesin tedavisi yoktur. İlerlemiş akciğer hastalığı olanlar akciğer transplantasyonundan fayda görebilirler.

Anahtar Kelimeler: Mikrolitiazis, akciğer, grafi, tomografi.

SUMMARY

Pulmonary Alveolar Microlithiasis

Deniz O

Department of Chest Diseases, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey.

Pulmonary alveolar microlithiasis (PAM) is a rare, chronic lung disease characterized by extensive intra alveolar calcium and phosphate deposition throughout both lung parenchyma. Etiology and pathogenesis of PAM is not known. There are some hypothesis for etiology and pathogenesis of PAM but none of them are satisfactory. The incidence of PAM is high in countries such as Turkey, Italy and USA. There is a surprising discordance between radiological appearance and clinical presentation. Chest X-ray appearance of PAM is almost pathognomonic. Patients with PAM may have all findings of interstitial lung disease in varying degrees as well as micronodules on their HRCTs. Patients with PAM usually asymptomatic until the underlying process affects alveolar gas exchange however patients may ultimately develop hypoxemia and cor pulmonale. A definitive therapy for PAM did not exist. Patients with advanced lung disease may benefit from lung transplantation.

Key Words: Microlithiasis, lung, graphy, tomography.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Ömer DENİZ, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 06018, Etlik, ANKARA - TURKEY

e-mail: odeniz@gata.edu.tr, omerdeniz@yahoo.com

Pulmoner alveoler mikrolitiazis (PAM), her iki akciğerde yaygın intraalveoler sferik kalsiyum ve fosfat birikmesi ile karakterize etyolojisi bilinmeyen, nadir görülen kronik bir akciğer hastalığıdır. En önemli özelliği PA akciğer grafisinde yaygın lezyonlar olmasına rağmen hastaların asemptomatik olmaları ya da semptomlarının çok hafif olmasıdır.

EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada yayınlanmış PAM'lı hasta sayısı 550'nin üzerindedir. Türkiye, İtalya ve ABD gibi ülkelerde PAM insidansı yüksektir. Türkiye dünya literatürünün %30'unu temsil eder ve bu tüm olguların yaklaşık %16'sını kapsar. İlk tanı konulduğunda hastaların çoğu erişkin yaştadır. Ancak çocukluk çağındaki PAM'lı hastaların sayısı az değildir. Ayrıca yaşlı PAM'lı hastalar da bildirilmiştir (1-11). Hastalara daha çok erişkin yaşta tanı konmasının başlıca sebebi hastalığın uzun süre semptomsuz olması ve/veya sessiz başlaması ile açıklanabilir. Dünya genelinde ve Türkiye'de hastalığın erkeklerde görülme oranı yüksektir. Erkeklerde hastalığın daha çok görülmesinin sporadik olgular için geçerli olduğu düşünülmektedir. Ailesel olgularda her iki cins arasındaki hastalık görülme oranları benzer olarak bulunmuştur (1,2,11). Bununla birlikte ailesel olgularda, erkeklerde hastalık görülme oranının yüksek olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (8). Erkek ve kadınlarda görülme oranlarındaki farklılık çevresel faktörlere, geniş anlamda, hastaların yaşadıkları coğrafi bölgelere bağlı olabilir, yani Türkiye'de hastalığın erkeklerde görülme oranı yüksekken, İtalya'da kadınlarda görülme oranı daha yüksek olabilmektedir (1-3,8,12). Diğer yandan, erkeklerde hastalığın daha fazla görülmesi, erkeklerin askerlik hizmeti gibi nedenlerle daha sık sağlık taramasından geçmesi vb. nedenlerle bir ölçüde açıklanabilir (13,14).

ETYOLOJİ ve PATOGENEZ

Akciğerlerde metastatik ya da distrofik kalsiyum birikmesi gibi birçok durumun nedeni bir dereceye kadar açıklanabilmişse de, PAM'da akciğerlerde kalsiyum fosfat birikmesinin nedeni henüz tam olarak açıklanamamıştır. Konjenital ya da sonradan kazanılmış kalsiyum fosfat me-

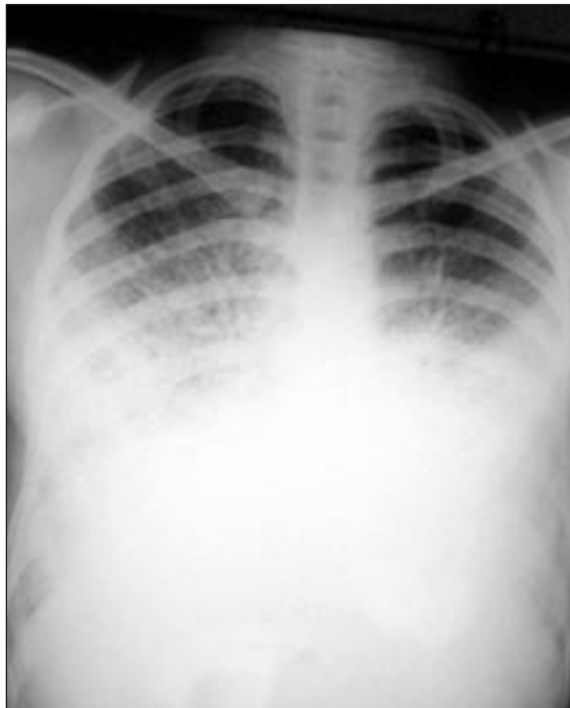
tabolizmasındaki defektler ya da nonspesifik uyarılara karşı akciğerlerin normal olmayan yanıt vermesi gibi hipotezler öne sürülmüş olsa da en geçerli hipotez kalsiyum metabolizmasındaki bir defekt nedeniyle bilinmeyen bir uyarı sonucunda alveoler sekresyonlarda ya da alveollerin en iç tabakasında alkalinite artış olması ve bunun sonucunda kalsiyum fosfat ve karbonatın presipitasyonuna neden olabilmesidir (3,15,16). Ancak bu hipoteze göre, yüksek ventilasyon/perfüzyon oranından dolayı ortaya çıkan düşük PaCO₂ ve yüksek pH nedeniyle akciğer apekslerinde daha fazla kalsiyum birikimi olması beklense de çok iyi bilindiği gibi PAM'da belirgin bir şekilde akciğerlerin alt zonları tutulmaktadır (2,3,13,17,18). PAM'lı hastaların yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'lerinin değerlendirildiği bir çalışmada mikronodüllerin daha çok alt lobların posterior ve üst lobların anterior segmentlerini tuttuğu gösterilmiş ve bu tutulumun, inhalan ajanlar da göz önünde bulundurularak, hava akımı dinamikleri ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (13). Öte yandan infeksiyöz ajanların da PAM'dan sorumlu olabileceğini düşündüren yayınlar mevcuttur (19). Hastalığın kardeşlerde ya da ikizlerde görülmesi gibi ailesel bir birliktelik göstermesi, PAM'ın oluşumunda genetik faktörlerin de sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Hastalığın otozomal resesif bir geçişe sahip olduğu da ileri sürülmüştür (4,7-9,16,20-22).

LABORATUVAR

PA Akciğer Grafisi

PA akciğer grafisindeki görünüm ile hastanın klinik prezantasyonu arasında, ilgi çekici biçimde, yüksek bir diskordans vardır. Ailesel olgular varsa, PA akciğer grafisi hemen hemen patognomoniktir (1,2,13,16). PAM'lı hastaların akciğer grafilerinde her iki akciğerde yaygın, daha çok alt zonları tutan ve parakardiyak alanlarda daha belirgin tutulum gösteren "kum fırtınası" görünümü olarak da tarif edilen görünüm mevcuttur. Önemli bir kısım hastada mikronodüllerin yoğunluğundan dolayı PA akciğer grafisinde alt zonlarda konsolidasyonla uyumlu görünüm vardır ve bu nedenle böyle olgularda kalp sınırları, diyafragma ve kardiyö-

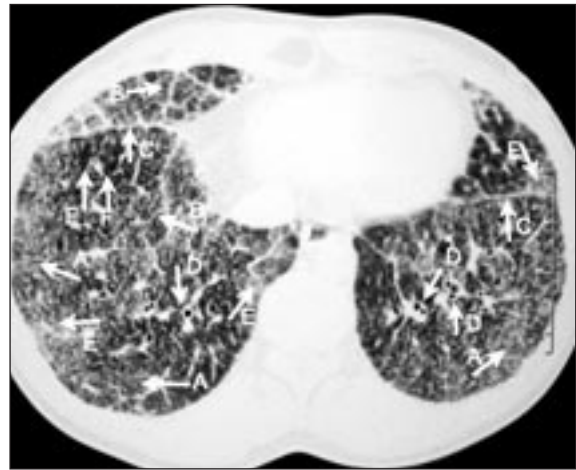
ve kosto-diyafragmatik sinüsler görülmeyebilir (Resim 1) (2,13,16,18). Bazı hastaların PA akciğer grafilerinde siyah plevral hat (black pleural line) gözlenebilir (13,23-26). Siyah plevral hattın subplevral kistlerden oluştuğu öne sürülmüşse de, bu hattan kostalar ve kalsifiye akciğer parankimi arasındaki yağdan zengin tabakanın sorumlu olabileceği de ileri sürülmüştür (23-26). Bazı hastaların akciğer grafilerinde bilateral retikülonodüler infiltrasyon görülebilir. Özellikle hastalığın başlangıç dönemlerindeki hastaların akciğer grafilerinde PAM için patognomonik olmayan retikülonodüler görünüm olabilir (13). Hastaların PA akciğer grafilerinin skorlanarak, akciğer tutulum yaygınlığının tahmin edildiği bir çalışmada, PAM'da radyolojik akciğer tutulum yaygınlığı ile solunum fonksiyon testleri arasında negatif, istatistiksel anlamlı korelasyonlar bulunmuştur (13). Kapsamlı olarak düşünüldüğünde, PA akciğer grafisinin PAM'lı hastalar için basit ancak kullanışlı bir tanısal test olduğu sonucuna varılabilir.



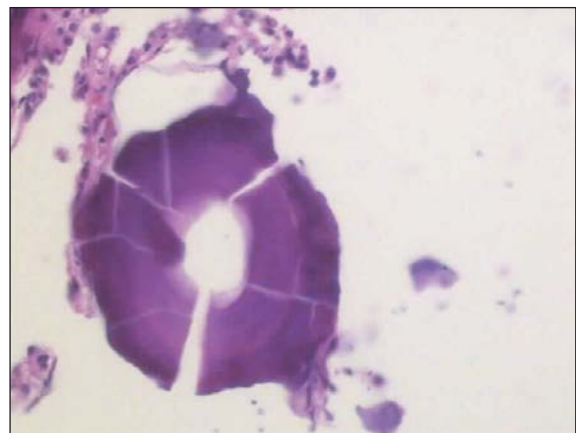
Resim 1. PAM'lı bir hastanın PA akciğer grafisi; her iki hemitoraksta yaygın mikronodüler görünüm, mikronodüllerin yoğunluğu nedeniyle diyafragmalar, kalp kontürleri, kardiyo- ve kosto-diyafragmatik sinüsler seçilememektedir.

Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT)

YRBT ile, PAM'lı hastaların akciğer parankimleri, PA akciğer grafisine göre, çok daha iyi değerlendirilebilmektedir. Yapılan araştırmalarda PAM'lı hastaların YRBT'lerinde, PA akciğer grafisinde de görülen mikronodüllere ek olarak, interlobüler septal kalınlaşma, buzlu cam manzarası, peribronkovasküler interstisyel kalınlaşma, subplevral interstisyel kalınlaşma, parankimal bant, paraseptal amfizem, sentrilobüler amfizem gibi interstisyel akciğer hastalıklarında gözlenebilen hemen hemen bütün özelliklerin olduğu gösterilmiştir (Resim 2). Bazı hastaların



Resim 2. PAM'lı bir hastanın YRBT'si; A: Mikronodül, B: İnterlobüler septal kalınlaşma, C: Subplevral interstisyel kalınlaşma, D: Peribronkovasküler interstisyel kalınlaşma, E: Buzlu cam görünümü, F: Sentrilobüler amfizem alanları gözlenmektedir.



Resim 3. PAM'lı bir hastanın transbronşiyal akciğer biyopsisi örneği; konsantrik lamellar mikrolit (hemotoksilen eozin, x200)

YRBT'lerinde buzlu cam görünümünün üzerine süperimpoze olmuş interlobüler septal kalınlaşmalar da (crazy-paving pattern) görülebilir (13,23-27).

YRBT'deki parankimal değişikliklerin derecesi ile mikronodül yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon olduğu ve yine YRBT'de gözlenen parankimal değişikliklerin derecesi ile solunum fonksiyon testleri arasında anlamlı negatif korelasyonlar olduğu gösterilmiştir (13).

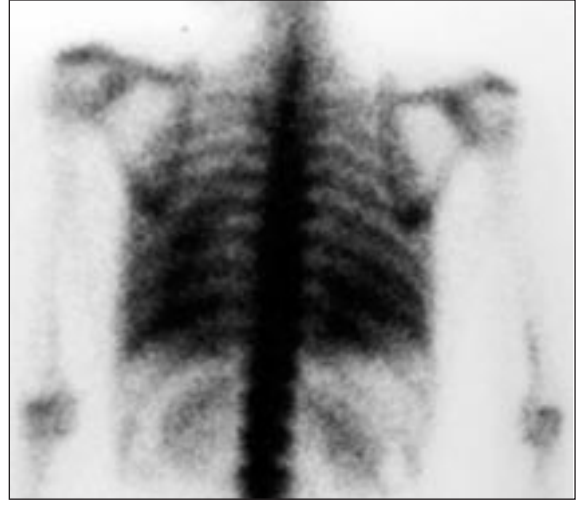
YRBT, PA akciğer grafisine göre, akciğer parankimindeki değişiklikleri, hastalığın yaygınlığını ve şiddetini belirlemede çok daha duyarlıdır. Bu anlamda, YRBT'nin hastalığın izlem ve monitörizasyonunda önemli bir yeri olacağı düşünülebilir (13,23-27).

Patoloji

PAM'ın kesin tanısı bronkoskopik transbronşiyal biyopsi ya da açık akciğer biyopsisi ile alınan örneklerin histopatolojik incelenmesi ile konur. Histopatolojik olarak, alveollerin içerisinde 250-750 µm çapında yuvarlak kalsifik oluşumlar (mikrolit) gözlenir. Mikrolitlerin kesilmiş soğana benzeyen lamellar konsantrik bir yapısı vardır (Resim 3). Bu laminar yapının merkezi PAS ile pembe boyanmış olarak gözlenir. Mikrolitler bronş duvarında ve interstisyumda nadiren görülürler. Ekstrapulmoner alanlarda görülmesi ise çok daha nadirdir. Hastalığın erken dönemlerinde alveoler yapı iyi bir şekilde korunmuş olsa da hastalık ilerledikçe interstisyel hastalık ortaya çıkar. Makroskopik olarak, akciğer parankimindeki kalsifik mikronodüller nedeniyle akciğerler, oldukça ağırdırlar, serttirler ve kesilmeleri zordur (3,16,17). Bronkoalveoler lavaj da tanıya katkıda bulunabilir (22,28).

Akciğer Sintigrafisi

Erken pulmoner kalsifikasyonların tespitinde teknezyum-99m (Tc-99m) difosfonat ile yapılan akciğer sintigrafisi yararlı ve tanıya önemli ölçüde katkısı olan bir incelemedir. Tc-99m rutin uygulamada kemik sintigrafisi için kullanılan bir ajandır ancak alveollerde aktif kalsiyum fosfat oluşumu ve depolanmasıyla karakterize hastalıklarda genellikle her iki akciğerde önemli oranda Tc-99m tutulumu olur. Benzer şekilde PAM'lı hastaların akciğerlerinde de önemli oranda Tc-99m tutulumu olur (Resim 4). Ancak özellikle hastalığın er-



Resim 4. PAM'lı bir hastanın akciğer sintigrafisi; akciğerlerde yoğun radyonüklid madde tutulumu gözlenmektedir.

ken döneminde olan bazı hastalarda akciğerlerde Tc-99m tutulumu olmayabilir. Tc-99m akciğer tutulum yoğunluğunun, akciğerlerdeki mikrolit miktarı ile korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (3,9,29,30).

Miliyer tüberküloz, pulmoner amiloidoz gibi PA akciğer grafisinde benzer radyolojik görünüm oluşturabilen hastalıklar ekarte edilirse, histopatolojik tanıya gerek kalmadan, PA akciğer grafisi, YRBT ve Tc-99m akciğer sintigrafisi ile PAM tanısı konulabilir.

Solunum Fonksiyon Testleri

Hastalığın başlangıcında spirometrik değerler, karbonmonoksit difüzyon testi, arteryel kan gazları analizi normal sınırlardadır. Hastalığın ileri evrelerinde, interstisyel fibrozisin de artmasıyla birlikte, spirometrik değerler restriktif hastalıkla uyumlu hale gelir. Karbonmonoksit difüzyon testi ile difüzyonda azalma saptanır. Arteryel kan gazları analizinde egzersizle ya da dinlenme halinde hipoksemi saptanır. Alveolo-arteryel oksijen gradientinde artış saptanır (5,13).

KLİNİK BULGULAR ve HASTALIĞIN DOĞAL SEYRİ

PAM'lı hastalar altta yatan hastalık alveoler gaz alışverişini etkileyene kadar genellikle asemptomatiklerdir. Semptomatik hastalarda, en yaygın semptom egzersiz ile ya da dinlenme halinde olan dispnedir. Ancak hastalarda dispne dışında

öksürük, hışıltılı solunum, balgam çıkarma, göğüs ağrısı, hemoptizi gibi diğer pulmoner semptomlar ve halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, baş ağrısı gibi non-pulmoner semptomlar da olabilir (2,11,13,17).

PAM'ın doğal seyri konusunda yeterli literatür bilgisi olmamakla birlikte, hastalığın klinik seyri genellikle hastadan hastaya değişebilmekte, bazı hastalarda uzun süre bir değişiklik olmazken bazı hastalarda kısa sürede kor pulmonale gelişip ölümle sonuçlanabilmektedir (2,16,17). Ancak tüm hastalarda, hastalığın doğal sonucu olarak, hipoksemi ve kor pulmonale gelişebilir.

TEDAVİ

PAM'ın belirli bir tedavisi yoktur. Kortikosteroidler, şelasyon yapıcı ajanlar, bronkoalveoler lavaj denenmiş ancak herhangi bir fayda görülememiştir. Bifosfonatların tedavideki yeri ve faydası ise kanıtlanamamıştır. Kortikosteroidlere kısmen yanıt alınabilen az sayıdaki olguda ise, kortikosteroidlerin daha çok eşlik eden interstisyel akciğer hastalığını baskılamaları/hafifletmeleri ile açıklanabilir. İlerlemiş akciğer hastalığı olan PAM'lı hastalar akciğer transplantasyonundan fayda görebilirler (31-34).

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda, PA akciğer grafisi ve/veya YRBT'lerinde benzer görünümmler olabilen miliyer tüberküloz, pulmoner hemosiderozis, sarkoidozis, pnömokonyozlar, amiloidoz ve kronik böbrek yetmezliğine eşlik eden metastatik pulmoner kalsifikasyon sayılabilir (2,3,35,36).

KAYNAKLAR

1. Ucan ES, Keyf AI, Aydılek R, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of Turkish reports. *Thorax* 1993; 48: 171-3.
2. Castellana G, Lamorgese V. Pulmonary alveolar microlithiasis. *World cases and review of the literature. Respiration* 2003; 70: 549-55.
3. Chan ED, Morales DV, Welsh CH, et al. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1654-69.
4. Castellana G, Gentile M, Castellana R, et al. Research review pulmonary alveolar microlithiasis: clinical features, evolution of the phenotype, and review of the literature. *Am J Med Genetics* 2002; 111: 220-4.
5. Moran CA, Hochholzer L, Hasleton PS, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis. A clinicopathologic and chemical analysis of seven cases. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 607-11.
6. Volle E, Kaufmann HJ. Pulmonary alveolar microlithiasis in pediatric patients--review of the world literature and two new observations. *Pediatr Radiol* 1987; 17: 439-42.
7. Schmidt H, Lorcher U, Kitz R, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis in children. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 33-6.
8. 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.
9. Erelel M, Çuhadaroglu Ç, Kıyan E ve ark. Alveoler mikrolitiyazis-kardeş 2 olgu nedeni ile. *Tüberküloz ve Toraks* 2000; 48: 254-8.
10. Jankovic S, Pavlov N, Iukosic A, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis in childhood: clinical and radiological follow-up. *Pediatric Pulmonology* 2002; 34: 384-7.
11. Mariotta S, Ricci A, Papale M, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: report on 576 cases published in the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 173-81.
12. Mariotta S, Guidi L, Papale M, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of Italian reports. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 587-90.
13. Deniz O, Ors F, Tozkoparan E, et al. High resolution computed tomographic features of pulmonary alveolar microlithiasis. *European Journal of Radiology* (article in press)
14. Çiftçi F, Yüksekol İ, Deniz Ö ve ark. Alveolar mikrolitiyazis (bir olgu nedeniyle). *Gülhane Tıp Dergisi* 2001; 43: 210-3.
15. Fraser NS, Müllerr NL, Pare PD. Metabolic pulmonary disease. In: *Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999: 2719-33.
16. Prakash ÜBS. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Sem Res Crit Care Med* 2002; 23: 103-13.
17. Castellana G, Castellana R, Fanelli C, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: clinical and radiological course of three cases according to conventional radiology and HRCT. A hypothesis for radiological classification. *Radiol Med (Torino)* 2003; 106: 160-8.
18. Kaya A, Özdemir Ö, Çelik G, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Tr J Med Sci* 1997; 27: 481-3.
19. Yılmaz Mİ, Koc B, Kantarcioglu M, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis after Varicella zoster infection in a patient presenting with antiphospholipid syndrome and discoid lupus. *Rheumatol Int* 2002; 22: 213-5.
20. Garty I, Giladi N, Flatau E. Bone scintigraphy in two siblings with pulmonary alveolar microlithiasis. *Br J Radiol* 1985; 58: 763-6.

21. Wang HY, Shen HH, Jiang ZN. Pulmonary alveolar microlithiasis: report of four familial cases. *Chin Med J* 2004; 117: 950-2.
22. İmecik O, Zamani A, Yaşar S ve ark. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi göğüs hastalıkları kliniğinde izlenen pulmoner alveoler mikrolitiazis olguları. *Tüberküloz ve Toraks* 1996; 44: 25-9.
23. Hoshino H, Koba H, Inomata S, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: high-resolution CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 245-8.
24. Cluzel P, Grenier P, Bernadac P, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 938-42.
25. Chalmers G, Wyatt J, Robinson PJ. Computed tomographic and pathological findings in pulmonary alveolar microlithiasis. *Br J Radiol* 1986; 59: 408-11.
26. Korn MA, Schurawitzki H, Klepetko W, Burghuber OC. Pulmonary alveolar microlithiasis: findings on high-resolution CT. *AJR* 1992; 158: 981-2.
27. Gasparetto EL, Tazoniero P, Escuissato DL, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis presenting with crazy-paving pattern on high resolution CT. *Br J Radiol* 2004; 77: 974-6.
28. Sharma SK, Pande JN, Verma K, Guleria JS. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) analysis in interstitial lung diseases--a 7-year experience. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1989; 31: 187-96.
29. 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.
30. Sahin U, Yildiz M, Bircan HA, et al. Absence of pulmonary uptake of Tc-99m methylenediphosphonate in alveolar microlithiasis. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 695-8.
31. Gocmen A, Toppare MF, Kiper N, Buyukpamukcu N. Treatment of pulmonary alveolar microlithiasis with a diphosphonate--preliminary results of a case. *Respiration* 1992; 59: 250-2.
32. Ozcelik U, Gulsun M, Gocmen A, et al. Treatment and follow-up of pulmonary alveolar microlithiasis with disodium editronate: radiological demonstration. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 380-3.
33. Stamatis G, Zerkowski HR, Doetsch N, et al. Sequential bilateral lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis. *JC Ann Thorac Surg* 1993; 56: 972-5.
34. Edelman JD, Bavaria J, Kaiser LR, et al. Bilateral sequential lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis. *Chest* 1997; 112: 1140-4.
35. Weinstein DS. Pulmonary sarcoidosis: calcified micronodular pattern simulating pulmonary alveolar microlithiasis. *J Thorac Imaging* 1999; 14: 218-20.
36. Onadeko BO, Sofowora EO, Grillo IA. Investigation of Nigerians with diffuse radiographic pulmonary shadowing. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979; 73: 432-7.