

Microlitiasis alveolar pulmonar

Pulmonary alveolar microlithiasis

FRANCO JAVIER VALLEJO, ALEJANDRO VALLEJO,
MAXIMILIANO PARRA • CALI

Resumen

La microlitiasis alveolar pulmonar (MAP) es una enfermedad rara caracterizada por la presencia difusa y bilateral de microlitos de fosfato de calcio en el interior de los espacios alveolares. La progresión de esta enfermedad potencialmente letal, es lenta y la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos por años o décadas, resultando en deterioro lento de sus funciones pulmonares. El hallazgo de la radiografía de tórax en “tormenta de arena” es característico de la entidad. Recientemente se identificaron mutaciones en el gen SLC34A2, que codifica para el cotransportador tipo IIb de fosfato sódico, como responsable de la enfermedad. De los casi 600 casos, sólo seis han sido reportados en Colombia. Nosotros presentamos un caso de microlitiasis alveolar pulmonar en un hombre de 27 años, con dificultad respiratoria progresiva, cuyo diagnóstico se hizo por los hallazgos radiográficos y se confirmó por biopsia transbronquial. En el seguimiento durante dos años, evolucionó hacia el deterioro de su función respiratoria y es candidato a trasplante de pulmón. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 223-226*)

Palabras clave: microlitiasis alveolar pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, calcificación pulmonar, microlitos, calciferitos difusos.

Abstract

Pulmonary alveolar microlithiasis (PAM) is a rare disease characterized by the diffuse and bilateral presence of calcium phosphate microlite in the alveolar spaces. The progression of this potentially lethal disease is slow and most of the patients remain asymptomatic during years or decades, resulting in a slow deterioration of the pulmonary function. The typical finding of the “sand storm” in the chest X-ray is characteristic of this entity. Mutations in the SLC34A2 gene that does the coding for the type II co-transporter of sodium phosphate were identified as responsible for this disease. Of the almost 600 cases, only 6 have been reported in Colombia. We are presenting a case of pulmonary alveolar microlite in a 27 year old man, with progressive respiratory distress whose diagnosis was made by the X-ray findings and confirmed by trans bronchial biopsy. In the 2 years follow-up, shows evolution towards deterioration of his respiratory function making him a candidate for lung transplantation. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 223-226*)

Key words: pulmonary alveolar microlithiasis, interstitial pulmonary disease, microlites, diffuse calcipherites.

Dr. Franco Javier Vallejo García: Médico Internista, Fellow Cardiología Universidad Pontificia Bolivariana; Alejandro Vallejo García: Estudiante Quinto Año de Medicina, Universidad Libre; Dr. Maximiliano Parra: Internista, Neumólogo, Jefe Departamento Medicina Interna Universidad del Valle. Cali

Correspondencia: Dr. Franco Javier Vallejo García, Cra. 13 No. 11-130, Cali

E-mail: fluttermiranda@yahoo.com

Recibido: 29/XI/06 Aceptado: 19/IX/07

Introducción

La microlitiasis alveolar pulmonar pertenece al grupo de las enfermedades pulmonares intersticiales, caracterizada por la presencia intraalveolar de múltiples micronódulos entre 0.01 a 3 mm de diámetro (microlitos o calcosferitas) formados de fosfato de calcio (1). Fue descrita por primera vez en 1686 en Italia por Malphigi (1), posteriormente Friederich en 1856 la describe como “cuerpos amiláceos en el pulmón” similares a los de próstata, en 1918 Harbitz la considera una enfermedad propia pulmonar y es Pühr en 1933(2) quien le da denominación con la que se conoce hoy

en día de “microlitiasis pulmonar alveolar”. Los hallazgos radiológicos y la connotación familiar son expuestos por Sosman (3). En los últimos tiempos la tomografía computarizada de alta resolución ha hecho posible definir la extensión y severidad de esta enfermedad con mayor precisión (4).

Han sido reportados cerca de 600 casos a nivel mundial, siendo más prevalente en países como Turquía e Italia; en Colombia existen seis casos publicados en la literatura (5, 6). La edad de inicio clínico es altamente variable ocurriendo desde el nacimiento hasta los 80 años y el paciente es diagnosticado entre los 20 y 40 años, debido

a la discordancia entre los hallazgos radiológicos y los síntomas clínicos. No existe predominio de género, raza o condición social y el patrón familiar se encuentra en 50% de los casos (7, 8)

En este caso enfatizamos las características clínicas y radiológicas de la enfermedad, su evolución lenta y larvada que hace que se confunda con otras entidades, retardando el diagnóstico.

Presentación de caso

Paciente de sexo masculino de 27 años, de raza blanca, que consultó por cuadro de ocho años de evolución de dificultad respiratoria progresiva, con deterioro importante de la clase funcional, hasta tornarse incapacitante, acompañado de tos ocasional y en ocasiones expulsión de microcálculos. tres meses previos al ingreso, presenta limitación total de la actividad y hemoptisis. Antecedente de siete hospitalizaciones por cuadros respiratorios desde hace seis años, manejados con antibióticos como bronconeumonías.



Figura 1. Radiografía de tórax mostrando nodulación difusa con partículas que semejan "arena" en ambos campos pulmonares. Nótese la línea negra entre las costillas y el parénquima calcificado semejando "cabecitas de flecha".

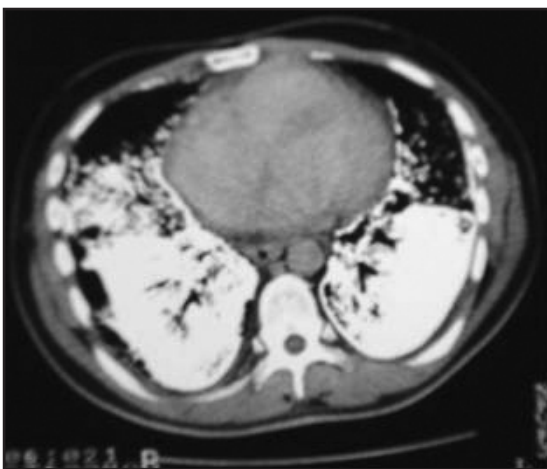


Figura 2. TAC de tórax con infiltrado difuso consolidativo hiperdenso, con pseudobroncograma aéreo, infiltrado intersticial subyacente de aspecto reticular

Al examen físico Fr 36 x', Fc 120 x', TA 125/80 mmHg, T 38°C, SaO₂ 80%, uso de musculatura accesoria, aleteo nasal, tiraje intercostal, patrón respiratorio toracoabdominal, a la auscultación estertores finos en bases pulmonares e hipoventilación generalizada. Al ingreso se realizaron los siguientes estudios:

Radiografía de tórax con infiltrado difuso consolidativo y compromiso intersticial subyacente de aspecto micronodular en forma de "tormenta de arena" calcificaciones en ambos pulmones (Figura 1).

Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax de alta resolución demostró múltiples calcificaciones difusas micronodulares difusas y en la zona posterior opacidades micronodulares en ambos pulmones (Figura 2).

Biopsia pulmonar transbronquial con acumulación intraalveolar e intersticial de numerosos cuerpos esféricos calcificados, laminados (calcosferitas), con fibrosis extensa de la pared alveolar y un discreto infiltrado mononuclear. El aspecto histológico corresponde a microlitiasis alveolar (Figuras 3 y 4).

Ecocardiograma transtorácico evidencia hipertensión pulmonar severa de 108 mmHg. El paciente se introduce al programa de trasplante.

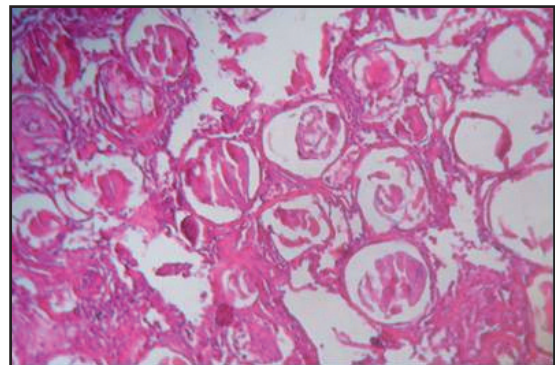


Figura 3. Fibrosis extensa de pared alveolar, infiltrado mononuclear, presencia de numerosos cuerpos esféricos calcificados, laminados (calcosferitas).

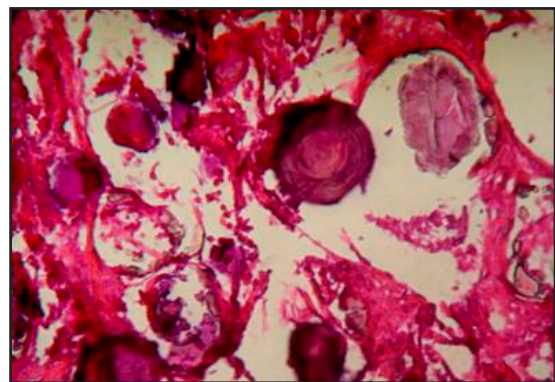


Figura 4. Microlitos alveolares irregulares caracterizados por calcificación (hematoxilina y eosina x 100).

Discusión

La microlitiasis alveolar pulmonar (MAP) es un desorden de causa desconocida caracterizado por formación difusa de nódulos microscópicos (microlitos o calcosferitas) formados de fosfato de calcio dentro del alvéolo (1).

Existen alrededor de 600 casos publicados, reportados en todos los continentes sin preferencia por razas específicas o países, siendo Turquía e Italia los sitios con mayor prevalencia; en Colombia existen seis casos reportados (5, 6), cuatro de ellos pertenecientes a una misma familia.

En cuanto a la etiología se han postulado factores ambientales, inflamatorios, inmunes enzimáticos y genéticos (9). Recientemente se logró identificar mutaciones en el gen SLC34A2 (10), que codifica para el cotransportador tipo IIb de fosfato sódico; este gen es expresado en tejido pulmonar fetal y adulto en las células alveolares tipo II, responsables de la producción de surfactantes (11). Castellana y otros autores (7) manifiestan que el factor genético heredado de forma autosómica recesiva es el único a tener en cuenta en la patogénesis de la MPA y descartan factores ambientales. Court por su parte (10) propone la ocurrencia de la enfermedad, en asociación de un factor ambiental en un paciente genéticamente predispuesto.

En cuanto a la morfogénesis del microlito, existen aún muchos interrogantes, lo que se puede deducir es que la formación del microlito es el resultado de la presencia de fosfato de calcio quelante en el fluido extracelular (12).

La disociación entre el patrón radiográfico y la poca sintomatología es una de las características de la enfermedad. Los pacientes pueden reportar bronconeumonías previas recurrentes; la sintomatología clínica es generalmente ausente y el diagnóstico puede sostenerse por la imagen radiológica (13).

En otros casos, pueden reportar aparición progresiva de disnea con tos productiva, hemoptisis esporádica, expectoración de microlitos (microlitoptisis). La complicación de neumotórax recurrente vista en algunos pacientes se relaciona con la formación de bulas y quistes apicales. Algunos pacientes desarrollan falla respiratoria progresiva y eventualmente hipertensión pulmonar y cor pulmonale (14).

El examen físico en casos asintomáticos no revela anomalías específicas. La auscultación pulmonar puede mostrar en ocasiones estertores en bases pulmonares; los sonidos son disminuidos en regiones basales cuando la enfermedad es avanzada. Muchos pacientes son asintomáticos y el diagnóstico es elaborado por hallazgos casuales en la radiografía de tórax.

El hallazgo característico observado en la radiografía de tórax consiste en cambios difusos micronodulares finos distribuidos a lo largo de ambos pulmones. Esta apariencia ha sido descrita por numerosos autores como infiltrado en "tormenta de arena" (15).

La TAC de tórax muestra característicamente nódulos calcificados intraalveolares bilaterales. En casos severos una alta concentración de microlitos es vista en el parénquima

subpleural. Un aparente septo calcificado interlobar se ve comúnmente en la MAP, causado por altas concentraciones de microlitos en la periferia de lóbulos secundarios. Ocasionalmente quistes de aire subpleural, bulas, enfisema paraseptal y bronquiectasias son observadas (16).

Otra de las técnicas descritas para establecer el diagnóstico de MAP emplea la gammagrafía pulmonar usando tecnecio-99m difosfonato (Tc-99m)(17). Cualquier enfermedad que lleve a depósito alveolar activo y formación de sales de fosfato cálcico usualmente capta positivamente en los pulmones. En estadios tempranos de la enfermedad la gammagrafía puede no evidenciar cambios significativos (16).

30% de pacientes presentan anomalías en las pruebas de función pulmonar, predominando en ellos un patrón restrictivo (10).

La broncoscopia y el lavado bronquioalveolar (BAL) es la técnica más utilizada para el diagnóstico, demostrando la presencia de microlitos en el esputo (18); sin embargo, debe correlacionarse con los hallazgos radiológicos e histopatológicos, porque pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva y tuberculosis pueden también expectorar microlitos (19). La biopsia es considerada por algunos autores como el "estándar de oro". La toma por broncoscopia es el método de elección, la biopsia pulmonar abierta es raramente requerida (20). Los hallazgos histopatológicos consisten de calciferitos laminados intraalveolares (21).

No existe una terapia curativa para la enfermedad. La MAP típicamente muestra un curso prolongado y el deterioro pulmonar está dado por el incremento en número y tamaño de microlitos en un largo periodo de tiempo. La lenta progresión de la enfermedad conduce a falla respiratoria y muerte 40 años posterior al diagnóstico en promedio (22).

El etidronato disódico, un difosfonato que inhibe el crecimiento de los microcristales de hidroxiapatita, ha sido usado en pacientes con MAP para inhibir la acumulación de calcosferitas alveolares, con resultados controversiales sobre su uso. El uso temprano de corticosteroides y agentes quelantes no ha mostrado beneficio (13). La hipertensión pulmonar podría beneficiarse del tratamiento con bosentan (23).

El trasplante de pulmón sigue siendo la única opción para casos avanzados, y casos reportados de seguimiento no han observado recurrencia de la enfermedad después del trasplante (24).

Nuestro paciente no presenta historia familiar, ni factores de riesgo ambientales, a pesar de múltiples hospitalizaciones por cuadros infecciosos pulmonares, no se hizo el diagnóstico anteriormente, probablemente por la baja prevalencia en Colombia; en este momento está siendo manejado con tratamiento sintomático y está en lista para trasplante de pulmón.

Referencias

1. Castellana G, Lamorgese V. Pulmonary alveolar microlithiasis. World cases and review of the literature. *Respiration* 2003; 70: 549-55.

2. **Puhr L.** Microlithiasis alveolaris pulmonum. *Virchows Arch Pathol Anat* 1933; **290**: 156-60.
3. **Sosman MC, Dodd GD, Jones WD, Pillmore GU.** The familial occurrence of pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1957; **77**: 947-1012.
4. **Hoshino H, Koba H, Inomata S, Kurokawa K, Morita y, Yoshida K, et al.** Pulmonary alveolar microlithiasis: high-resolution CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1998; **22**: 245-8.
5. **Mariotta S, Ricci A, Papale M, Sposato B, Guidi L, Mannino F, et al.** Pulmonary alveolar microlithiasis: report on 576 cases published in the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; **21**: 173-81.
6. **Esguerra G, Lichtem-Berger E, Santamaria A, Carvajal L, Orduz E , Correa-Henao A, et al.** Familial pulmonary alveolar microlithiasis: four cases from Colombia, S.A.; is microlithiasis also an environmental disease. *Radiology* 1959; **72**: 550-61.
7. **Castellana G, Gentile M, Castellana R, Fiorente P, Lamorgese V.** Pulmonary alveolar microlithiasis: clinical features, evolution of the phenotype, and review of the literature. *Am J Med Genet* 2002; **111**: 220-4.
8. **Prakash UB.** Pulmonary alveolar microlithiasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; **23**: 103-13.
9. **Corut A, Senyigit A, Ugur SA, Altin S, Ozcelik U, Calisir H, et al.** Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis. *Am J Hum Genet* 2006; **79**: 650-6.
10. **Ortaköylü G, Ketenci A, Ayşe B, Emel Ç, Nur Ü.** Pulmonary Alveolar Microlithiasis. *Turkish Respiratory Journal* 2006; **7**: 34-7.
11. **Traebert M, Hattenhauer O, Murer H, Kaissling B, Biber J.** Expression of type II Na-P (i) cotransporter in alveolar type II cells. *Am J Physiol* 1999; **277**: L868-73.
12. **Pracyk JB, Simonson SG, Young SL, Ghio AJ, Roggli VL, Piantadosi CA .** Composition of lung lavage in pulmonary alveolar microlithiasis. *Respiration* 1996; **63**: 254-60.
13. **Lauta VM.** Pulmonary alveolar microlithiasis: an overview of clinical and pathological features together with possible therapies. *Respir Med* 2003; **97**: 1081-5.
14. **Yesner R.** Pulmonary alveolar microlithiasis revisited. *N Eng J Med* 2003; **348**: 84-5.
15. **Barbolini G, Rossi G, Bisetti A.** Pulmonary alveolar microlithiasis. *N Engl J Med* 2002; **347**: 69-70.
16. **Deniz O, Ors F, Tozkoparan E, Ozcan A, Gumus S, Bozlar U, et al.** High resolution computed tomographic features of pulmonary alveolar microlithiasis. *Eur J Radiol* 2005; **55**: 452-60.
17. **Brown ML, Swee RG, Olson RJ, Bender CE.** Pulmonary uptake of 99mTc diphosphonate in alveolar microlithiasis. *AJR Am J Roentgenol* 1978; **131**: 703-4.
18. **Monabati A, Ghayumi MA, Kumar PV.** Familial pulmonary alveolar microlithiasis diagnosed by bronchoalveolar lavage. A case report. *Acta Cytol* 2007; **51**: 80-2.
19. **Palombini BC, da Silva Porto N, Wallau CU, Camargo JJ.** Bronchopulmonary lavage in alveolar microlithiasis. *Chest* 1981; **80**: 242-3.
20. **Bogart SD.** Disseminated pulmonary calcinosis with pulmonary alveolar microlithiasis. *N Y State J Med* 1980; **80**: 1283-4.
21. **Wallis C, Whitehead B, Malone M, Dinwiddie R.** Pulmonary alveolar microlithiasis in childhood: diagnosis by transbronchial biopsy. *Pediatr Pulmonol* 1996; **21**: 62-4.