Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio **2022**;37:234-236
doi: 10.36166/2531-4920-649

Caso clinico / *Case report*

Microlitiasi alveolare polmonare

Pulmonary alveolar microlithiasis

Giancarlo Oliboni[1], Claudio Bruno[2], Giacomo Giulianelli[2], Manuele Nizzetto[1]

[1] *UOC Pneumologia, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale di Dolo, Venezia, Italia;*
[2] *Medico in formazione specialistica in Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Padova*

Riassunto

La microlitiasi alveolare polmonare (PAM) è una malattia rara caratterizzata dall'accumulo intra-alveolare di cristalli di calcio fosfato. Attualmente si ritiene che l'eziologia sia correlata a mutazioni del gene SLC34A2, codificante per una proteina sodio-dipendente responsabile del trasporto di ioni fosfato dallo spazio alveolare agli pneumociti alveolari di tipo II.
Presentiamo il caso di un uomo di 76 anni con storia di tosse e bronchiti ricorrenti, inizialmente trattato con broncodilatatori inalatori. Dopo una Rx torace eseguita per controllo in polmonite basale sinistra, veniva riscontrato un ispessimento reticolo-nodulare dell'interstizio. Il quadro è stato poi descritto alla TC torace come possibile litiasi alveolare.

***Parole chiave**: microlitiasi, calcio, alveoli, polmoni*

Summary

Pulmonary Alveolar Microlithiasis (PAM) is a rare disease characterized by the intra-alveolar accumulation of calcium phosphate crystals. Currently, mutations in the SLC34A2 gene, encoding a sodium-dependent protein responsible for the transportation of phosphate ions from the alveolar space into alveolar type II cells, are believed to be the leading cause.
We present a case of a 76-years old male with history of cough and recurrent bronchitis, initially treated with bronchodilator inhalers. After a chest X-ray done for a left basal pneumonia, a reticulonodular interstitial pattern emerged. This has been later described by chest CTs as a possible alveolar lithiasis.

***Key words**: microlithiasis, calcium, alveoli, lung*

Ricevuto/Received: 15/09/2022
Accettato/Accepted: 15/11/2022

Corrispondenza
Giancarlo Oliboni
Dipartimento di Medicina Interna
UOC Pneumologia, Ospedale di Dolo,
via Pasteur 2, 30031 Dolo, Venezia
giancarlo.oliboni@aulss3.veneto.it

Conflitto di interessi
Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Oliboni G, Bruno C, Giulianelli G, et al. Microlitiasi alveolare polmonare. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2022;37:234-236. https://doi.org/10.36166/2531-4920-649

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)

OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Introduzione

La microlitiasi alveolare polmonare (PAM) è una rara malattia autosomica recessiva ad alta penetranza caratterizzata dal lento accumulo intra-alveolare di cristalli di calcio fosfato (microliti) del diametro di 0,01-3 mm [1].
La sua prima descrizione anatomica si deve all'italiano Malpighi nel 1686 [2], mentre la definizione clinica, radiologica e funzionale si deve a Mariani nel 1947 [3].
In termini eziopatogenetici è stata riconosciuta una predisposizione genetica associata alla mutazione del gene SLC34A2 localizzato sul cromosoma 4. Esso codifica per un co-trasportatore sodio-fosfato (Npt2b) espresso nelle cellule dell'epitelio degli alveoli polmonari di tipo II. Una perdita di funzione di Npt2b porta a una rimozione inefficace del fosforo dagli alveoli che, a sua volta, comporta la formazione di microliti [4].
Npt2b è espresso anche nell'intestino, nella mammella, nel fegato, nei testicoli, nella prostata, nei reni, nelle ovaie e nella valvola aortica e questo può spiegare le manifestazioni extrapolmonari del disturbo [5,6].
In genere il riscontro è occasionale, data la lenta progressione, con una tipica dissociazione tra clinica, spesso silente, e aspetto radiologico, che

mostra un tipico quadro a "tempesta di sabbia" con micronoduli calcifici diffusi bilateralmente.
Solitamente la malattia si estrinseca seguendo quattro fasi [7].
La prima viene chiamata "precalcifica" ed è stata descritta solamente da tre autori.
La seconda fase è caratterizzata dal tipico quadro radiologico della "tempesta di sabbia", che vede i polmoni interessati da punteggiature a densità calcifica prevalentemente nelle porzioni medie e inferiori dei campi; risultano però ancora visibili le *silhouette* cardiaca e diaframmatica.
La terza fase è caratterizzata dall'incremento in volume e in numero dei reperti con ispessimento dell'interstizio e mascheramento dei limiti di cuore e diaframma.
La quarta fase è caratterizzata dall'ulteriore incremento delle opacità in numero e dimensione con maggiore interessamento dell'interstizio e della pleura. Si configura il tipico quadro di "polmone bianco".
Casi di PAM sono stati descritti in tutto il mondo, ma più frequentemente da autori europei e asiastici.
Sono stati individuati dei casi "familiari", ossia con affezione di due o più membri della stessa famiglia. La malattia viene definita invece "sporadica" quando non esiste familiarità. I casi familiari sono più frequenti nel sesso femminile, quelli sporadici nel maschile [8].

Caso clinico

Un uomo di 76 anni è stato sottoposto ad accertamenti clinici per tosse persistente in seguito a episodi di riacutizzazione bronchitica trattata con broncodilatatori inalatori. In anamnesi segnaliamo: storia di fumo 15 *pack-years*, ipertensione arteriosa sistemica, iperplasia prostatica benigna, agenesia del muscolo grande pettorale sinistro (sindrome di Poland), familiarità neoplastica.
All'esame obiettivo del torace non si evidenziavano alterazioni, la spirometria semplice risultava normale. Veniva quindi programmata una TC del torace, che evidenziava aspetti di tipo micronodulare al polmone destro.
Tornato in visita dopo circa 3 anni per persistenza della tosse, a volte produttiva, e comparsa di dolore toracico sinistro, veniva sospeso il trattamento con broncodilatatori e veniva prescritta una terapia immunomodulatrice.
Una Rx effettuata qualche mese prima per controllo in polmonite basale sinistra segnalava la presenza di ispessimento reticolo-nodulare dell'interstizio alle basi. Nel sospetto di PAM, venivano richiesti lo studio completo della funzionalità respiratoria, una broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL) e test ematobiochimici.
Alla spirometria con diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DL_{CO}) si rilevavano deficit ventilatorio ostruttivo di grado lieve e intrappolamento d'aria nelle vie aeree periferiche con lieve riduzione della DL_{CO}.
Veniva quindi eseguita una nuova TC del torace (Fig. 1), che rivelava multiple micro-calcificazioni distribuite prevalentemente nei settori mantellari al segmento anteriore del lobo superiore di sinistra, alla lingula, a gran parte del lobo medio e ai segmenti antero-laterali dei lobi inferiori.

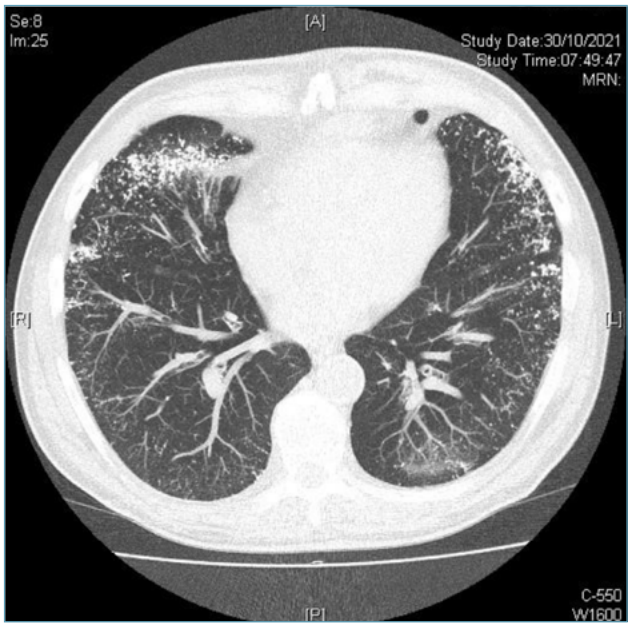

Figura 1. TC del torace diretta: punteggiature a densità calcifica prevalentemente nelle porzioni medie e inferiori dei campi polmonari.

La broncoscopia evidenziava unicamente un quadro flogistico senza alcuna lesione macroscopicamente visibile.
All'esame citologico del broncoaspirato la ricerca di cellule neoplastiche risultava negativa.
L'immunofenotipo eseguito su liquido di lavaggio broncoalveolare mostrava lieve aumento di CD3, del rapporto CD3+/CD4+ e del rapporto CD3+/HLA-/DR+ e lieve riduzione di linfociti B e del rapporto CD16+/CD56+/CD3-. Tale esito potrebbe essere stato influenzato da una infezione da SARS-CoV-2 nel frattempo intercorsa.
Alla luce degli accertamenti effettuati e del quadro TC mostrato, è stato confermato il sospetto di PAM. Date le buone condizioni cliniche del paziente e l'assenza di sintomatologia acuta, abbiamo volontariamente soprasseduto all'effettuazione di una biopsia, d'accordo con il team multidisciplinare di esperti con cui abbiamo gestito il caso.

Discussione

All'esordio i pazienti affetti da PAM si presentano con

un quadro respiratorio normale o lievemente ristretto, che può deteriorarsi nel corso del tempo [4].

Spesso lamentano dispnea da sforzo, tosse secca con occasionale espettorazione di microliti e dolore toracico. La malattia può anche manifestarsi raramente con emottisi e PNX.

L'esame obiettivo di solito non è rilevante [5]. La radiografia del torace mostra un'opacità micronodulare diffusa bilateralmente a "tempesta di sabbia" in genere più evidente nelle aree mediane e inferiori. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) rivela opacità diffuse a vetro smerigliato e ispessimento dei setti in entrambi i polmoni, associati a noduli calcifici lungo i setti interlobari e in regione subpleurica prevalentemente nelle zone inferiori.

La diagnosi di certezza viene solitamente effettuata associando lavaggio broncoalveolare e HRTC [9]. Tuttavia, quando non si repertano microliti nel BAL, è necessaria l'esecuzione di una biopsia polmonare. L'indirizzo attuale è quello di ricorrere alla criobiopsia polmonare transbronchiale (TBLC), buon compromesso tra biopsia transbronchiale (TBB) e biopsia polmonare chirurgica (SLB).

Nel nostro caso, come specificato in sede di presentazione, si è evitata la procedura invasiva alla luce del buono stato clinico in cui versava il paziente e ci si è basati sull'indagine HRTC per confermare il sospetto di PAM.

Una diagnosi precoce definitiva risulta comunque spesso molto importante, in quanto può evitare di esporre il paziente a terapie inadeguate con la possibilità di includerlo quanto prima in lista trapianto. La PAM ha infatti spesso una prognosi sfavorevole e solo il trapianto di polmone può aumentare l'aspettativa di vita [10].

Bibliografia

1 Tachibana T, Hagiwara K, Johkoh T. Pulmonary alveolar microlithiasis: review and management. Curr Opin Pulm Med 2009;15:486-490. https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32832d03bb

2 Malpighi M. Manoscritti, vol. XII, foglio 81. 1686.

3 Mariani B, Montanini N, Torelli G. Microlitiasi polmonare endoalveolare diffusa. Ann Ist Carlo Forlanini 1947;10:179-199.

4 Bendstrup E, Jönsson ÅLM. Pulmonary alveolar microlithiasis: no longer in the stone age. ERJ Open Research 2020;6:00289-2020. https://doi.org/10.1183/23120541.00289-2020

5 Saito A, McCormarck FX. Pulmonary alveolar microlithiasis. Clin Chest Med 2016;37:441-448. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.007

6 Shaher S, Hanouf S, Sukiana R, et al. Tricuspid valve calcification in familial pulmonary alveolar microlithiasis: a case report. Ann Med Surg (Lond) 2020;55:256-259. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.05.039

7 Castellana G, Castellana R, Fanelli C, et al. La microlitiasi alveolare polmonare: decorso clinico e radiologico, convenzionale e HRCT, in tre casi. Ipotesi di classificazione radiologica della malattia. Radiol Med 2003;106:160-168.

8 Castellana G, Gentile M, Castellana R, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: clinical features, evolution of the phenotype, and review of the literature. Am J Med Genet 2002;111:220-224. https://doi.org/10.1002/ajmg.10530

9 Abdalla G, Marchiori E, Zanetti G. Pulmonary alveolar microlithiasis: a case report with emphasis on imaging findings. Case Rep Med 2010;2010:2010:819242. https://doi.org/10.1155/2010/819242

10 Alrossais NM, Alshammari AM, Alrayes AM. Pulmonary hypertension and polycithemia secondary to pulmonary alveolar microlithiasis treated with sequential bilateral lung transplant: a case study and literature review. Am J Case Rep 2019;20:1114-1119. https://doi.org/10.12659/AJCR.911045