

# Microlitiasis alveolar pulmonar: presentación de un caso

## Pulmonary alveolar microlithiasis: a case report

Jose G. Somocurcio V.<sup>1</sup>, Alfredo Sotomayor E.<sup>1,2</sup>, Tresa Luna A.<sup>1,2</sup>, Judith Cahuana Aparco<sup>3</sup>, Estefanny Calongos Porras<sup>3</sup>, Pedro Bermejo Cataño<sup>3</sup>, Paul Tejada Llacsá<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Hospital Nacional Hipólito Unanue. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

An Fac med. 2018; 79(2):158-61 / <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v79i2.14944>

### Correspondencia:

Jose Gabriel Somocurcio Vilchez.  
Calle Rosa Pérez Liendo 131.Urb.  
Pando, San Miguel. Lima. 999669743.  
jotagese@hotmail.com

Recibido: 12 de octubre 2017

Aprobado: 26 de mayo 2018

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

### Fuentes de financiamiento:

Autofinanciado.

**Contribuciones de autoría:** Jose G. Somocurcio V.: concepción y diseño del artículo, redacción del artículo, aprobación de su versión final. Alfredo Sotomayor E.: recolección de los datos, revisión crítica del artículo. Tresa Luna: estudio de la histopatología. Judith Cahuana Aparco, Estefanny Calongos Porras, Pedro Bermejo Cataño, y Paul Tejada Llacsá: revisión bibliográfica.

### Resumen

La microlitiasis alveolar pulmonar es una enfermedad rara cuya principal característica es la acumulación de sales de calcio dentro del alvéolo pulmonar, esto debido a la presencia de una mutación genética autosómica recesiva. Esta entidad se encuentra dentro del grupo de enfermedades pulmonares difusas y el diagnóstico principal es un reto para los profesionales de la salud. No existe un tratamiento hasta la fecha; se ha planteado el uso de bisfosfonatos, los esteroides y lavado bronco alveolar sin llegar a resultados concluyentes. Se prefiere llevar a cabo el trasplante pulmonar, para mejores resultados, antes de que se haya establecido el desarrollo de la insuficiencia ventricular derecha. El diagnóstico definitivo es histopatológico. De acuerdo con la literatura nacional publicada, a nuestro alcance, en Perú se ha reportado esta enfermedad tan solo con sospecha radiológica, sin publicar el diagnóstico histopatológico definitivo. Presentamos un caso diagnosticado en el Departamento de Cirugía de Tórax y Cardiovascular del Hospital Nacional Hipólito Unanue de Lima.

**Palabras clave:** Enfermedades pulmonares; Mutación; Genética; Trasplante

### Abstract

Pulmonary alveolar microlithiasis a rare disease whose main characteristic accumulation of calcium salts within the air cell, this due to the presence of a genetic mutation autosomal recessive. This entity is within the group of diffuse lung diseases and primary diagnosis is a challenge for health professionals. There is no treatment to date, has raised the use of bisphosphonate, steroids and bronchoalveolar lavage without reaching conclusive results. It is preferred to perform the transplant before the development of right ventricular failure for best results. The definitive diagnosis is histopathological. In Peru it has been poorly described this disease as the only report found no definitive histopathological diagnosis. We report a case diagnosed in the Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery Hipólito Unanue National Hospital in Lima, Peru.

**Keywords:** Lung diseases; Mutation; Genetics; Transplantation

**Citar como:** Somocurcio JG, Sotomayor A, Luna T, Cahuana Aparco J, Calongos Porras E, Bermejo Cataño P, et al. Microlitiasis alveolar pulmonar: presentación de un caso. An Fac med. 2018;79(2):158-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v79i2.14944>

## INTRODUCCIÓN

La microlitiasis alveolar pulmonar es una enfermedad rara cuya principal característica es la acumulación de sales de calcio dentro del alvéolo pulmonar, debido a la presencia de una mutación genética autosómica recesiva; esta entidad se encuentra dentro del grupo de enfermedades pulmonares difusas y el diagnóstico principal es un reto para los profesionales de la salud<sup>1</sup>. No existe un tratamiento definitivo hasta la fecha; se ha planteado el uso de bisfosfonatos, los esteroides y lavado bronco alveolar sin llegar a resultados concluyentes. Se prefiere llevar a cabo el trasplante pulmonar para mejores resultados, antes de que el desarrollo de la insuficiencia ventricular derecha se haya establecido. En el Perú se ha descrito esta patología en forma incompleta, ya que en la revisión de la literatura nacional, accesible, no se encuentra un reporte con diagnóstico histopatológico definitivo<sup>2</sup>. Esta descripción, constituye el primer reporte de caso con evidencia histopatológica.

## REPORTE DE CASO

Paciente de sexo masculino de 27 años de edad procedente de Lima Metropolitana, sin antecedentes de importancia, no fumador ni antecedente de exposición a tóxicos. Padres y hermanos aparentemente sanos. Trabaja como empleado de almacén y ejerce la función de mantenimiento.

Dos años antes del ingreso al hospital, el paciente fue diagnosticado de tuberculosis miliar con examen de esputo para tuberculosis negativo, habiendo recibido tratamiento por 8 meses sin mejoría clínica ni radiológica, manifestando dolor torácico tipo punzada esporádico en ambos hemitórax así como disnea a moderados esfuerzos y tos no productiva. Ocho meses antes de su ingreso al hospital las molestias se incrementaron por lo que acudió a un centro de salud y posteriormente transferido al Departamento de Cirugía de Tórax y Cardiovascular del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

En el examen físico se observó a un paciente normosómico de adecuado desarrollo pondoestatural, piel y tejido celular subcutáneo conservados, sin cianosis ni hipocratismo digital. Al examen torácico se encontró: tórax simétrico, con amplexación disminuida de ambos hemitórax, sonoridad normal y murmullo vesicular aumentado en bases de ambos campos pulmonares.

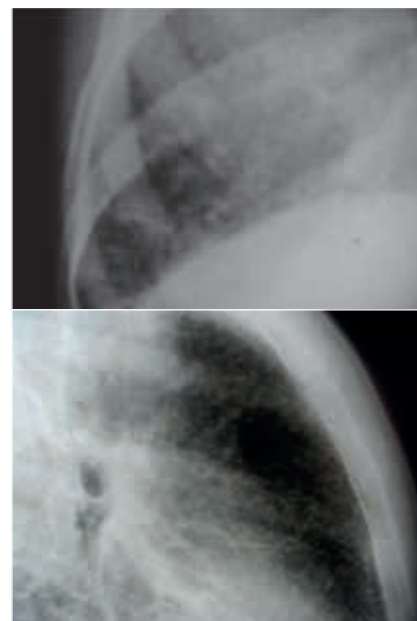
Los exámenes auxiliares revelaron, leucocitos: 5800 mil/mm<sup>3</sup> abastados 2%, Hb: 14,4 g/dl, grupo sanguíneo "O" Rh positivo, hematocrito: 42%, urea: 37mg%, creatinina: 1mg%, perfil de coagulación y pruebas hepáticas normales.

La radiografía del tórax postero anterior mostró opacidad micronodular y un patrón intersticial difuso, presente especialmente en la parte media e inferior de ambos campos pulmonares según se aprecia en las figuras 1 y 2. La tomografía axial computarizada mostró múltiples imágenes micronodulares a predominio de los lóbulos inferiores, lóbulo medio y lingula; además, engrosamiento de las pleuras intercostales y algunas zonas enfisematosas basales bilaterales y yuxtapleurales tal como se aprecia en la figura 3. El estudio de espirometría mostró una capacidad vital forzada (CVF) de 4080cc (92%), un volumen espiratorio forzado al 1° segundo (VEF1) de 3610cc (95%), cifras consideradas normales.

Se realizó una mini toracotomía izquierda para biopsia de pulmón a cielo abierto. En los hallazgos macroscópicos se observó que el pulmón izquierdo tenía algunas adherencias al mediastino,



**Figura 1.** Radiografía de tórax postero anterior que muestra difusa opacidad micronodular especialmente presente en la parte media e inferior de ambos campos pulmonares.

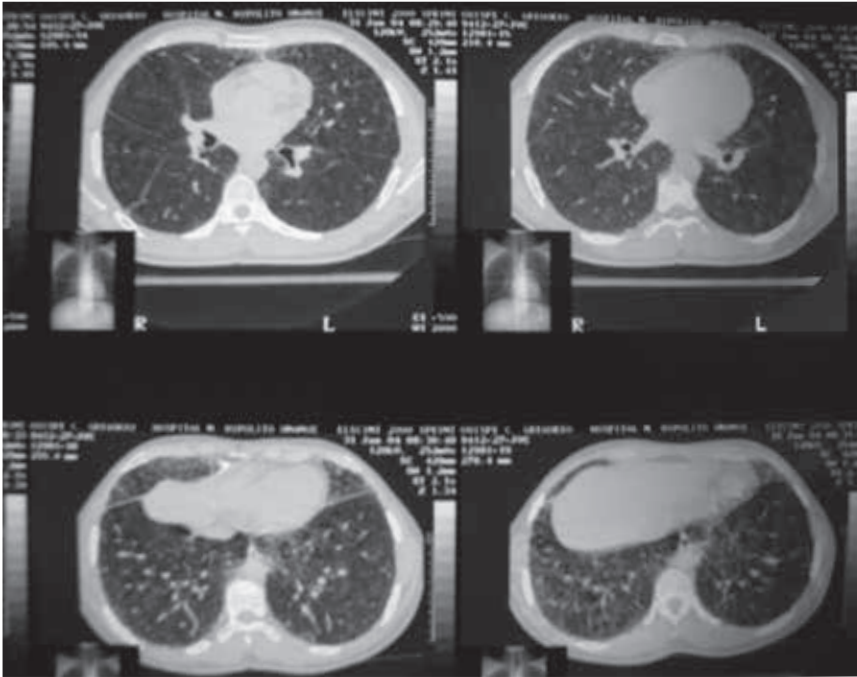


**Figura 2.** Aproximación a la imagen radiológica de bases de ambos campos pulmonares. Se muestra las regiones basales derecha e izquierda donde se aprecia múltiples micronodulos calcificados de distribución difusa.

el parénquima era de color rojo claro, superficie irregular, de consistencia dura, con micronodulaciones, especialmente en los lóbulos inferiores. El examen anatómo-patológico de la biopsia mostró la presencia de acumulación de cuerpos calcificados y laminados ocupando los alvéolos pulmonares y fibrosis intersticial correspondiente a microlitiasis alveolar pulmonar (Figura 4). El paciente fue dado de alta en buenas condiciones con indicaciones de tratamiento sintomático y controles clínicos cada seis meses.

## DISCUSIÓN

La primera descripción histopatológica de la microlitiasis alveolar pulmonar la realizó Harbitz en 1918, pero la denominación y descripción de la misma no fue realizada sino hasta 1933 por Puh<sup>3</sup>. Posteriormente se hicieron más reportes de esta patología y hasta el momento se cuenta con alrededor de 700 casos descritos en la literatura internacional<sup>4,5</sup>. La mayoría de estos casos se reportan principalmente en Europa y Asia, particularmente en Italia y Turquía<sup>3,4</sup>. No se describe predominancia por sexo o



**Figura 3.** La tomografía axial computarizada muestra múltiples imágenes de tipo miliar a predominio de los lóbulos inferiores, lóbulo medio y lingula. Se observa también engrosamiento de las cisuras interlobares y micro nódulos de densidad cálcica.

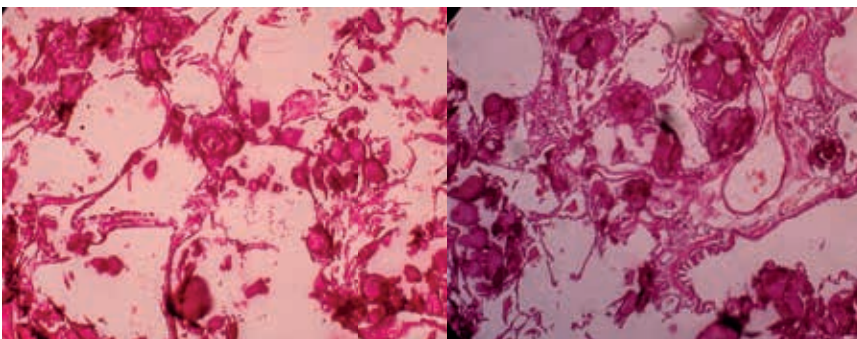
grupo etario, pero la edad promedio de diagnóstico es a los 35 años, teniéndose también un reporte de caso a los 8 meses de edad<sup>6</sup>.

En relación a la etiología de esta enfermedad, la mutación del gen SLC34A2 se considera como responsable de la microlitiasis alveolar<sup>1</sup>. El gen SLC34A2 se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 4 y proporciona instrucciones para fabricar una proteína llamada cotransportador de sodio-fosfato tipo IIb, que desempeña un papel en la regulación de los niveles de fosfato (homeostasis de fosfato)<sup>7</sup>. Aunque esta proteína se puede

encontrar en varios órganos y tejidos en el cuerpo, se encuentra principalmente en los alvéolos pulmonares, específicamente en las células tipo II. Estas células producen y reciclan el surfactante, que es una mezcla de fosfolípidos que contienen fosfato y proteínas que recubre el tejido pulmonar y hace que la respiración se facilite. El reciclaje de surfactante libera fosfato en los alvéolos y las investigaciones sugieren que el cotransportador tipo IIb de sodio-fosfato normalmente ayuda a despejar este fosfato. Esta proteína transmembrana es expresada principalmente en la porción apical de las células

alveolares tipo II, y es el transportador de fosfato más común y único dependiente de sodio en el pulmón<sup>8</sup>. La falla en la recaptación de ion fosfato, necesario para la síntesis de fosfolípidos del surfactante a nivel intracelular, resulta en la precipitación de fosfato de calcio y la formación de microlitos en el espacio alveolar<sup>9</sup>. Los microlitos aumentan en volumen y al entrar en contacto con las paredes alveolares desencadenan un proceso fibrótico<sup>5,8</sup>. La composición de los microlitos consta principalmente de fosfato de calcio, hidroxiapatita o carboxiapatita<sup>10</sup>; además, contiene depósitos de hierro, zinc, aluminio, sílice y magnesio<sup>3</sup>. Histológicamente, los microlitos son ácido periódico de Schiff positivo, miden 0,01 a 2,8 mm y consisten en laminillas concéntricas alrededor de un núcleo central de aspecto amorfo o granular<sup>6</sup>.

Macroscópicamente, los pulmones de los individuos afectados llegan a pesar hasta 5kg, mostrando una elasticidad reducida y una alta resistencia<sup>5</sup>. En la etapa inicial de la microlitiasis alveolar, los septos interlobulares están intactos y el intercambio gaseoso es normal. Tardíamente, los microlitos crecen gradualmente dentro de los alvéolos hasta llenar todo el espacio alveolar, con lo cual ejercen presión y causan daño que conduce a la sustitución de las paredes por tejido fibroso<sup>3,10,12,13</sup>. La acumulación de innumerables cálculos en los alvéolos causan el característico cuadro radiológico, los cuales involucran primero los lóbulos inferiores y luego las áreas medias y superiores, produciendo la llamada "tormenta de arena". En los estadios avanzados, las severas radio opacidades de los depósitos de calcio muestra un pulmón blanco con desaparición de los bordes entre el pulmón y la imagen cardíaca<sup>3, 11, 16,17</sup>.



**Figura 4.** Examen anatómico-patológico de la biopsia mostró la acumulación de cuerpos calcificados y laminados ocupando los alvéolos pulmonares correspondiente a microlitiasis alveolar pulmonar.

El diagnóstico definitivo es histopatológico a través de una biopsia de pulmón a cielo abierto o transbronquial<sup>14,15,18</sup>. En el presente caso se indicó la biopsia a cielo abierto, a fin de hacer una exploración exhaustiva y tomar un espécimen apropiado para el examen microscópico de la pieza. En el examen histopatológico se observaron los microlitos intraalveolares y un incremento de células inflamatorias crónicas que podrían inducir fibrosis in-



tersticial. Los microlitos pueden ser observados en lavado broncoalveolar y en el examen de esputo; sin embargo, no son específicos para el diagnóstico debido a que se pueden encontrar microlitos en pacientes con tuberculosis o en la enfermedad obstructiva crónica (EPOC)<sup>6,11</sup>.

El diagnóstico diferencial es complejo, incluye sarcoidosis, pneumoconiosis, hemosiderosis pulmonar, amiloidosis, tuberculosis miliar, histoplasmosis, calcificaciones después de una neumonía viral y calcificaciones metastásicas pulmonares asociadas a falla renal<sup>6,12</sup>. En el presente caso, la sospecha de tuberculosis fue alejada por que la basiloscoopia fue persistentemente negativa y no obstante había recibido tratamiento antituberculoso. Según Tachibana<sup>8</sup>, la mortalidad a largo plazo en un seguimiento de 10 a 19 años es de aproximadamente 5,7% no habiendo mortalidad en los pacientes menores de 16 años de edad. Sin embargo, cuando el periodo de evolución es de 20 a 49 años, la mortalidad es de 42,9% notándose que la mortalidad en pacientes menores de 16 años se iguala significativamente a la mortalidad de los pacientes de 16 a más años.

No existe tratamiento en la actualidad para la microlitiasis alveolar pulmonar. Se ha planteado el uso de bifosfonatos, esteroides y lavado bronco alveolar sin llegar a resultados concluyentes<sup>13</sup>. El trasplante de pulmón llega a ser beneficioso en pacientes con falla respiratoria severa e insuficiencia ventricular derecha cuando se establecen como consecuencia de la enfermedad. Se prefiere realizar el trasplante antes del desarrollo de la falla ventricular derecha para tener mejores resultados<sup>14</sup>. Cabe mencionar que son pocos los casos reportados con trasplante de pulmón y la supervivencia y el riesgo de recurrencia de la microlitiasis son desconocidos<sup>8</sup>. En la actualidad, la supervivencia más larga reportada ha sido de 15 años sin recurrencia. Debido a que la microlitiasis alveolar requiere de años para llegar a tener síntomas, resulta necesario hacer estudios de seguimientos para entender la frecuencia de supervivencia y riesgo de recurrencia<sup>6,15</sup>.

En nuestra región existen algunos casos reportados de microlitiasis alveolar pulmonar<sup>19-21</sup>; en nuestro país, el presente

reporte constituye el primer caso descrito con evidencia histopatológica. Asimismo, recientes estudios respaldan el tratamiento actual de esta enfermedad con énfasis en que el trasplante pulmonar constituye el tratamiento más efectivo; además, se considera que la terapia genética podría ser prometedora en el futuro<sup>22-25</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Huqun, Izumi S, Miyazawa H, Ishii K, Uchiyama B, Ishida T, et al. Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Feb 1;175(3):263-8. DOI: 10.1164/rccm.200609-1274OC
- Amaro-Tinoco Hi, Sanchez-Horman N. Microlitiasis alveolar pulmonar difusa. *Rev Peru Radiol*. 2009;13(1):9-10.
- Mariotta S, Ricci A, Papale M, De Clementi F, Sposato B, Guidi L, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: report on 576 cases published in the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004 Oct;21(3):173-81.
- Yin X, Wang H, Wu D, Zhao G, Shao J, Dai Y. SLC34A2 Gene mutation of pulmonary alveolar microlithiasis: report of four cases and review of literatures. *Respir Med*. Elsevier. 2013 Feb;107(2):217-22. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.016
- Vismara MFM, Colao E, Fabiani F, Bombardiere F, Tamburrini O, Alessio C, et al. The sodium-phosphate co-transporter SLC34A2, and pulmonary alveolar microlithiasis: Presentation of an inbred family and a novel truncating mutation in exon 3. *Respir Med Case Reports* Elsevier Ltd. 2015;16:77-80. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2015.08.002
- Ferreira Francisco FA, Pereira e Silva JL, Hochegger B, Zanetti G, Marchiori E. Pulmonary alveolar microlithiasis. State-of-the-art review. *Respir Med*. 2013 Jan;107(1):1-9. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.10.014
- Ganesan N, Ambrose MM, Ramdas A, Kisku KH, Singh K, Varghese RGB. Pulmonary alveolar microlithiasis: an interesting case report with systematic review of Indian literature. *Front Med*. 2015;9(2):229-38.
- Tachibana T, Hagiwara K, Johkoh T. Pulmonary alveolar microlithiasis: review and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Sep;15(5):486-90. DOI:10.1097/MCP.0b013e32832d03bb
- Jönsson ÅLM, Simonsen U, Hillberg O, Bendstrup E. Pulmonary alveolar microlithiasis: two case reports and review of the literature. *Eur Respir Rev*. 2012 Sep 1;21(125):249-56. DOI: 10.1183/09059180.00009411
- Barnard NJ, Crocker PR, Blainey AD, Davies RJ, Ell SR, Levison DA. Pulmonary alveolar microlithiasis. A new analytical approach. *Histopathology*. 1987 Jun;11(6):639-45. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1987.tb02674.x
- Kashyap S, Mohapatra PR. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Lung India*. 2013 Apr;30(2):143-7. DOI: 10.4103/0970-2113.110424
- Poletti V, Costabel U, Casoni GL, Bigliuzzi C, Drent M, Olivieri D. Rare infiltrative lung diseases: a chal-

lenge for clinicians. *Respiration*. 2004;71(5):431-43. DOI: https://doi.org/10.1159/000080625

- Lauta VM. Pulmonary alveolar microlithiasis: an overview of clinical and pathological features together with possible therapies. *Respir Med*. 2003 Oct;97(10):1081-5.
- Samano MN, Waisberg DR, Canzian M, Vidal S, Pêgo-Fernandes PM, Jatene FB. Lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis: a case report. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010 Feb;65(2):233-6. DOI: 10.1590/S1807-59322010000200016
- Moon E, Tsuang W, Bonnette P, Jackson K, Lien D, Blumenthal N, Kotloff R, Ahya V. Lung Transplantation Outcomes for Pulmonary Alveolar Microlithiasis: A Limited Case Series. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:A4602. DOI: https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2009.179.1\_MeetingAbstracts.A4602
- Izco A, Alcaraz B, Ortiz C, Muñoz F, Mendoza I, Sánchez JC. Microlitiasis alveolar pulmonar: Hallazgos en radiografía simple y TC multicorte. Exposición de dos casos. Sociedad Española de Radiología Médica. 31 Congreso Nacional. Fecha de acceso 12 de octubre 2017. Disponible en: file:///C:/Users/PEPE/Downloads/SERAM2012\_S-0449.pdf
- Eizaguirre B, de Miguel E, Sáiz A, Zabalsa I, Alvarez J, Imaz I. Microlitiasis alveolar pulmonar. Una enfermedad familiar con afectación de dos hermanas. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de preparaciones Virtuales por internet 2005. Fecha de acceso 12 de octubre 2017. Disponible en: http://www.conganat.org/7congreso/PDF/256.pdf
- Plaza V, Xaubet A, Agustí C, Picado C, Agustí-Vidal A, Ramírez. Diagnóstico de la microlitiasis alveolar mediante biopsia pulmonar transbronquial. *Archivos de Bronconeumología*. 1988; 24(4): 180-181. DOI: https://doi.org/10.1016/S0300-2896(15)31832-9
- Fernandez C, Salinas M, de Grazia JA, Diaz JC. Microlitiasis alveolar pulmonar: caso clinic Rev. méd. Chile. 2014;142(5):656-661. DOI: http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000500016
- Ballesteros JG, Medina JE, Bello JM, Londoño JD, Guzmán CM, Gutiérrez CA, Angarita JI, Valle-Oñate R. Microlitiasis alveolar pulmonar. *Rev Colomb reumatol*. 2016;23(2):115-120. DOI: 10.1016/j.rcreu.2016.02.006
- Mayra Mejia, Delfino Alonso, et al. Microlitiasis alveolar pulmonar, una entidad poco frecuente. *Neumología y Cirugía de Torax*. 2007; 66(2): 81-87.
- Saito A, McCormack F. Pulmonary Alveolar Microlithiasis. *Clin Chest Med*. 2016; 37(3): 441-448. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.007
- Stamatopoulos A, Patrini D, Mitsos S, Khuroya R, Borg E, et al. An unusual late onset of pulmonary alveolar microlithiasis: A case report and literature review. *Respir Med Case Rep*. 2017;22: 24-27. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.05.009
- Zhang X, Gao J, Luo J, Zhao Y. Pulmonary alveolar microlithiasis: A case report and review of the literature. *Exp Ther Med*. 2018;15(1):831-837. DOI: 10.3892/etm.2017.5457
- Arpag H, Sayan M, Atilla N, Bozkus F, Bahar AY, Kahraman H, Tokur M. A case of pulmonary alveolar microlithiasis diagnosed by transbronchial biopsy. *Turk Thorac J*. 2017;18(4):134-6. DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2017.17015