

**Microlitiasis alveolar y su peculiar disociación clínico-radiológica**



**Alveolar Microlithiasis And Its Distinctive Clinical And Radiological Disassociation**

Estimado Director:

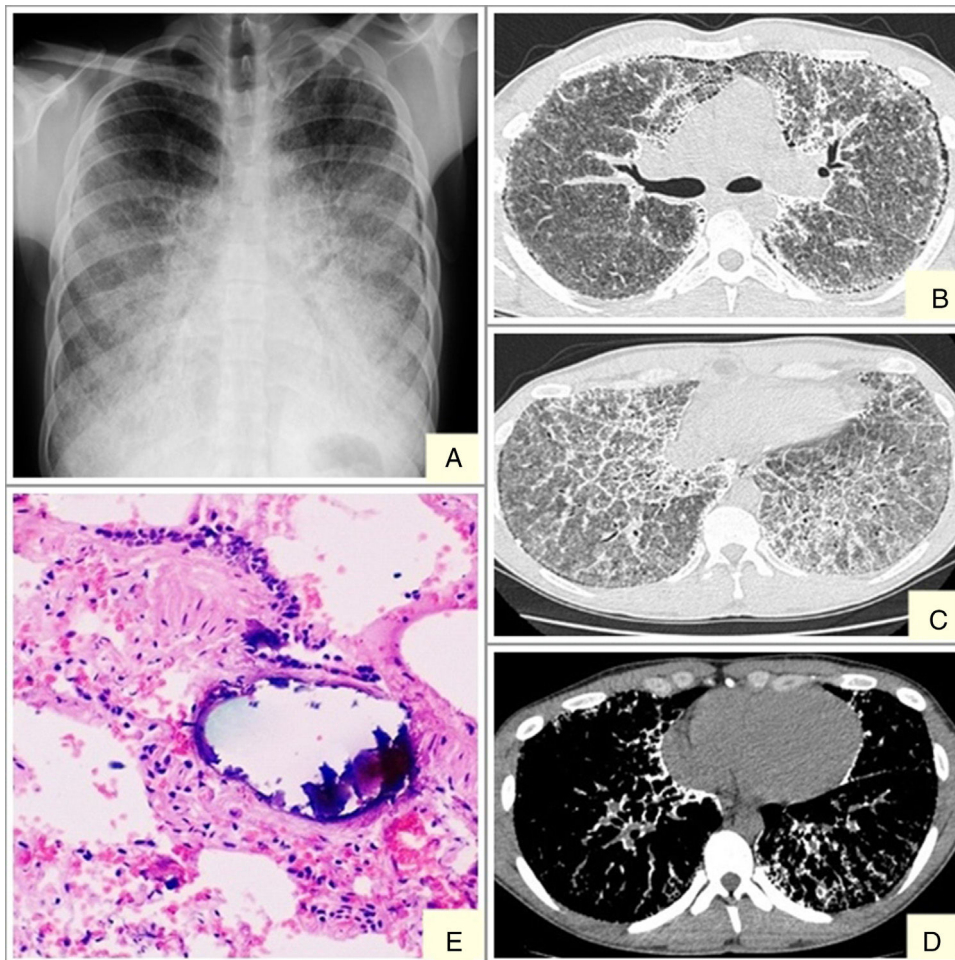
La microlitiasis alveolar es una rara enfermedad congénita autosómica recesiva, caracterizada por la acumulación de innumerables calcosferitos (microlitos compuestos por fósforo y calcio) en el espacio alveolar. Fue descrita por primera vez en 1918 por Harbitz<sup>1</sup> y actualmente son pocos los casos publicados en la literatura. Castellana et al.<sup>2</sup> aportan, en una revisión reciente, un total de 1.022 casos en el mundo repartidos en 65 naciones. Se concentran fundamentalmente en Asia (56,3%) y Europa (27,8%), siendo los países más afectados Turquía, China, Japón, India e Italia. En España solamente se han descrito un total de 38 casos, lo que equivale al 3,7%<sup>2</sup>.

Presentamos el caso de un varón de 19 años, remitido a nuestro centro por un cuadro de tos seca de un mes de evolución, con una radiografía de tórax que mostraba un patrón micronodular fino y bilateral, de predominio en campos inferiores, sospechoso de enfermedad intersticial (fig. 1A). En la exploración el paciente

estaba eupneico en reposo, con saturación basal de oxígeno del 98% y únicamente destacaban algunos crepitantes finos bibasales en la auscultación pulmonar. En este contexto, se solicitó una tomografía axial computarizada de alta resolución donde se describían hallazgos sugestivos de microlitiasis alveolar (fig. 1B, C y D). La confirmación diagnóstica se obtuvo con la realización de una biopsia transbronquial cuya anatomía patológica advirtió numerosas calcificaciones intra- y extraalveolares, con formación de calcosferitos y fibrosis secundaria de la pared alveolar, siendo todo ello compatible con microlitiasis alveolar (fig. 1E).

Tras 2 años de seguimiento el paciente ha estado la mayoría del tiempo asintomático, realizando vida normal y sin tratamiento. Únicamente refiere algunos esputos hemoptoicos cuando realiza ejercicio físico intenso. Las pruebas funcionales respiratorias se han mantenido sin grandes variaciones, siendo la capacidad vital del 79%, el volumen espirado en el primer segundo del 85%, índice de Tiffeneau del 91% y la capacidad de difusión pulmonar del 66%. Se recomendó la realización de radiografías de tórax a sus familiares de primer grado (padres y hermana), que fueron normales.

Actualmente el paciente continúa en seguimiento en las consultas de neumología de nuestro centro siendo muy llamativa la disociación clínico-radiológica así como su evolución.



**Figura 1.** Microlitiasis alveolar. A) Radiografía posteroanterior de tórax que muestra un patrón micronodular fino, bilateral y simétrico, de predominio en lóbulos inferiores, dando la imagen típica en «tormenta de arena». Radiolucencia vertical lineal subpleural bilateral, más evidente en el lado izquierdo que en la imagen B se corresponde con quistes subpleurales. B, C y D) La tomografía axial computarizada de tórax muestra extensas áreas de vidrio esmerilado, con un engrosamiento septal interlobulillar y reticular intralobulillar, de predominio en lóbulos inferiores, que representa un patrón «crazy paving». En la imagen D son evidentes las microcalcificaciones confluentes de distribución predominantemente peribroncovascular en segmentos posteriores de lóbulos inferiores y subpleural. E) Restos de calcosferito intraalveolar con imagen típica en «capas de cebolla». Fibrosis secundaria de la pared alveolar. (Magnificación original x40; tinción hematoxilina-eosina).

La microlitiasis alveolar es una rara enfermedad causada por la mutación del gen SLC34A2 que codifica el cotransportador sodio-fosfato tipo *iiB*, expresado en las células alveolares tipo *ii*<sup>3</sup>. Estas células son las encargadas de la producción del surfactante pulmonar, constituido fundamentalmente por fosfolípidos, cuyo producto de degradación es el fosfato que deberá ser eliminado de los espacios alveolares. La disfunción de SLC34A2 reduce el aclaramiento del fosfato y conduce a la formación de calcosferitos<sup>2–5</sup>. Este gen también se expresa en las glándulas mamarias, intestino delgado, riñones, páncreas, ovarios, hígado, testículos<sup>6</sup>, placenta y próstata por lo que, en algunos casos, los pulmones no son el único órgano afecto<sup>2</sup>. A nuestro paciente se le realizaron 2 ecografías testiculares de control que fueron normales.

Esta enfermedad afecta a ambos sexos, con predominio en varones, excepto en España, Italia y Francia donde hay mayor prevalencia en mujeres. Implica a cualquier grupo de edad, aunque generalmente se diagnóstica entre la 2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup> década de la vida. Los pacientes más jóvenes diagnosticados fueron 2 gemelos prematuros<sup>7</sup>, mientras que una mujer de 84 años fue el caso más tardío<sup>2</sup>. Clínicamente es característica la disociación clínico-radiológica, pacientes paucisintomáticos con hallazgos radiológicos muy llamativos. Al diagnóstico, la mayoría están asintomáticos, con función respiratoria normal o con un patrón restrictivo leve, y los cambios en el parénquima pulmonar se encuentran de forma incidental. En los casos más graves la cianosis y los dedos en «palillos de tambor» son los primeros signos visibles. El síntoma más frecuente es la disnea, seguida de tos seca, dolor torácico, hemoptisis esporádica y astenia. La evolución en algunos pacientes es lenta pero la mayoría progresan hacia fibrosis pulmonar con insuficiencia respiratoria y cor pulmonale<sup>8,9</sup>.

El procedimiento diagnóstico se basa fundamentalmente en las pruebas de imagen (radiografía de tórax y tomografía axial computarizada de alta resolución) y en el estudio anatomopatológico (lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial). La radiografía de tórax se caracteriza por la presencia de múltiples micronódulos finos calcificados, de distribución difusa, bilateral y simétrica, dando un patrón típico en «tormenta de arena». Es característica también la presencia de una radiolucencia lineal vertical, entre el parénquima pulmonar y las costillas (fig. 1A), secundaria a los cambios quísticos subpleurales<sup>4</sup>. En un estudio retrospectivo reciente de Francisco et al.<sup>10</sup> se evaluó la frecuencia de los hallazgos tomográficos en pacientes con MAP, de tal manera que la presencia de áreas difusas en vidrio deslustrado y los micronódulos intraparenquimatosos fueron el hallazgo principal, presentes en el 100% de los casos, seguidos de pequeños nódulos subpleurales (92,3%), quistes subpleurales (84,6%), calcificaciones lineales subpleurales (69,2%), patrón en mosaico «crazy paving» (69,2%) y nodularidad de las cisuras (53,8%). En cuanto a la distribución de las lesiones, estas lo hacían preferentemente en el tercio inferior de los pulmones, sin predominio de distribución en las direcciones transversal y anteroposterior<sup>10</sup>.

El estudio anatomopatológico demuestra numerosos calcosferitos intraalveolares, que histológicamente son PAS (ácido peryódico de Schiff) positivos y están formados por láminas concéntricas calcáreas alrededor de un núcleo central con aspecto amorfo o granular. Esta apariencia es distinta de las calcificaciones metastásicas y distróficas, que se encuentran en los compartimentos intersticiales o vasculares. Los pulmones puede pesar hasta 5 kg y macroscópicamente las superficies exteriores son granulares e irregulares debido a protrusiones de microlitos en pleura visceral<sup>8</sup>.

El diagnóstico diferencial se realiza con aquellas enfermedades que radiológicamente cursan con un patrón intersticial miliar como

son la tuberculosis, la sarcoidosis, la neumoconiosis y la amiloidosis, o con la proteinosis alveolar por su típico «crazy paving»<sup>2</sup>.

En cuanto al tratamiento, no existen actualmente terapias que limiten la progresión de la enfermedad. Solo algunos estudios han demostrado una mejoría de las funciones pulmonares con etidronato disódico (difosfonato)<sup>11</sup>. Los corticoides y lavados broncoalveolares no han sido efectivos siendo el trasplante pulmonar la única opción eficaz, especialmente cuando se realiza antes de que la enfermedad progrese a un estadio avanzado<sup>8</sup>.

## Bibliografía

- Harbitz F. Extensive calcification of the lungs as a distinct disease. Arch Intern Med (Chic). 1918;21:139 [consultado 19 May 2017]. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/654194>
- Castellana G, Castellana G, Gentile M, Castellana R, Resta O. Pulmonary alveolar microlithiasis: Review of the 1022 cases reported worldwide. Eur Respir Rev. 2015;24:607–20. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0036-2015> [consultado 8 Abr 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26621975> (PubMed).
- 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;175:263–8 [consultado 11 May 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095743> (PubMed).
- Nasir A, Siddiqui M, Carl R, Fuhrman MD. Best cases from the AFIP pulmonary alveolar microlithiasis. Radiographics. 2011;31:585–90 [consultado 12 May 2017]. Disponible en: <http://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/rg.312105157>
- Poelma DL, Ju MR, Bakker SC, Zimmermann LJ, Lachmann BF, van Iwaarden JF. A common pathway for the uptake of surfactant lipids by alveolar. Am J Respir Cell Mol Biol. 2004;30:751–8 [consultado 2 May 2017]. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1165/rcmb.2003-0127OC>
- 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 [consultado 20 May 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960801> (PubMed).
- Kashyap S1, Mohapatra PR. Pulmonary alveolar microlithiasis. Lung India. 2013;30:143–7. PMID: 23741096. [consultado 8 Abr 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669555/> (PubMed).
- Ferreira Francisco FA, Pereira e Silva JL, Hochegger B, Zanetti G, Marchiori E. Pulmonary alveolar microlithiasis. State-of-the-art review. Respir Med. 2013;107:1–9 [consultado 12 May 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183116/> (PubMed).
- Khaladkar SM, Kondapavuluri SK, Kamal A, Kalra R, Kuber R. Pulmonary alveolar microlithiasis-Clinico-radiological dissociation – A case report with radiological review. J Radiol Case Rep. 2016;10:14–21 [consultado 11 May 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4861584/> (PubMed).
- Francisco FAF, Rodrigues RS, Barreto MM, Escuissato DL, Araujo Neto CA, Pereira e Silva JL, et al. Can chest high-resolution computed tomography findings diagnose pulmonary alveolar microlithiasis? Radiol Bras. 2015;48:205–10 [consultado 27 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4567357/> (PubMed).
- Ozcelik U, Yalcin E, Ariyurek M, Ersoz DD, Cinel G, Gulhan B, et al. Long-term results of disodium etidronate treatment in pulmonary alveolar microlithiasis. Pediatr Pulmonol. 2010;45:514e7 [consultado 23 May 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20425862> (PubMed).

Laura Cuesta Lujano<sup>a,\*</sup>, Álvaro Gutiérrez Domingo<sup>b</sup>  
y Luis Fernández Ollero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [lauracuestalujano@gmail.com](mailto:lauracuestalujano@gmail.com)  
(L. Cuesta Lujano).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.08.016>  
0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.