

Microlitiasi alveolare polmonare associata a microlitiasi delle vescichette seminali

Pulmonary alveolar microlithiasis associated with microlithiasis of the seminal vesicles

Riassunto

La microlitiasi alveolare polmonare è una malattia rara caratterizzata dalla presenza negli alveoli di una miriade di piccoli calcoli chiamati microliti. La radiografia del torace è tipica presentando un aspetto milliariforme simile a "tempesta di sabbia" che interessa diffusamente i polmoni. Nel presente lavoro viene descritto un caso di microlitiasi alveolare polmonare, diagnosticato mediante radiografia del torace, TC ad alta risoluzione, lavaggio bronchiolo-alveolare e biopsia transbronchiale, in un giovane paziente con episodi di ematuria ricorrente ed infertilità dovuta a ipospia e severa oligoastenospermia. All'esame ecografico delle vescichette seminali sono state ritrovate fini calcificazioni simili ai microliti polmonari. Tale descrizione rappresenta il quarto caso relativo all'associazione di microlitiasi alveolare polmonare con microlitiasi dell'apparato genitale maschile ed il secondo caso di associazione con microlitiasi delle vescichette seminali. La recente scoperta del gene *SLC34A2* responsabile della microlitiasi alveolare polmonare può supportare l'ipotesi che la malattia possa essere considerata di tipo sistemico. Tale riscontro merita ulteriori valutazioni e deve alertare i medici a ricercare l'eventuale coinvolgimento dell'apparato genitale in tutti i casi di microlitiasi alveolare polmonare nel sesso maschile.

Summary

*Pulmonary alveolar microlithiasis is rare disease characterized by the presence within the alveoli of the lungs of myriad of tiny calculi. The classic presentation of the chest radiography is unmistakable with multiple small "sand-like" opacities diffusely involving both lung fields. We present a case of pulmonary alveolar microlithiasis diagnosed on routine chest radiography, computer tomography, broncho-alveolar lavage and transbronchial biopsy in a young patient with recurrent haematuria and small calcifications in the seminal vesicles, similar to pulmonary microliths, with male infertility for hypospia and severe oligoasthenospermia. It represents the fourth case of association of pulmonary alveolar microlithiasis with microlithiasis of the genital apparatus male and according to case of association with microlithiasis of the seminal vesicles. The recent discovery of culprit gene *SLC34A2* supports the hypothesis that pulmonary alveolar microlithiasis could be a systemic disease or at any rate could also involve the male genital apparatus.*

Introduzione

La microlitiasi alveolare polmonare (*pulmonary alveolar microlithiasis* – PAM) (OMIM 265100) è una rara malattia caratterizzata dalla deposizione nei polmoni di concrezioni lamellari calcifiche (0,01-3 mm di diametro) composte da fosfato di calcio, chiamate "microliti", diffusamente presenti negli alveoli polmonari^{1,2}. L'aspetto radiografico è tipico in quanto è caratterizzato da una diffusa micronodulia "simil-sabbia".

La TC ad alta risoluzione (HRCT) contribuisce a definire l'estensione e la severità

La diagnosi di certezza si basa sul riscontro di microliti sul liquido di lavaggio del polmone profondo (BAL) o sulla biopsia trans bronchiale.

della malattia ma la diagnosi di certezza si basa sul riscontro di microliti sul liquido di lavaggio del polmone profondo (BAL) o sulla biopsia trans bronchiale (TBB)³. La malattia può progredire nel tempo così che



Giuseppe Castellana (foto)
Roberto Castellana*
Domenico Carone**
Mattia Gentile***
Michele De Ceglie*
Carlo Florio*
Vito Lamorgese

*Unità Operativa di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Asl BA, Stabilimento Ospedaliero di Gioia del Colle (Ba); * Unità Operativa di Diagnostica per Immagini, Asl BA, Stabilimento Ospedaliero di Putignano (Ba); ** Centro della Riproduzione Umana e Andrologia (CREA), Taranto; *** Unità Operativa di Genetica Umana, Asl BA, Ospedale "Di Venere", Bari*

Responsabile ECM FAD:
Giuseppe Castellana

Parole chiave

Microlitiasi alveolare polmonare • Malattie rare • Malattie interstiziali diffuse del polmone • Microlitiasi delle vescichette seminali • Oligoastenospermia

Key words

Pulmonary alveolar microlithiasis • Rare disease • Diffuse lung disease • Seminal vesicles microlithiasis • Oligoasthenospermia

Accettato il 15-3-2010.



Giuseppe Castellana
Unità Operativa di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Asl BA Stabilimento Ospedaliero di Gioia del Colle (Ba)
becpaste@libero.it

all'evoluzione clinica corrispondono alterazioni radiologiche che si possono stadare in quattro fasi ⁴.

La prima fase, detta precalcifica, si riscontra nello stadio precoce della malattia. Questo riscontro radiografico, occasionale in bambini asintomatici, è stato riportato solo da tre autori.

La seconda fase è quella del quadro radiologico tipico: i polmoni appaiono "sabbati", cioè diffusamente cosparsi di punteggiature miliariche a densità calcifica con particolare interessamento delle zone medie ed inferiori dei polmoni, ma sono ancora chiaramente visibile la silhouette cardiaca e diaframmatica. Questo secondo aspetto è presente solitamente nei casi riscontrati nell'infanzia o nella gioventù.

Nella terza fase si osserva un incremento del numero e del volume delle opacità. Il quadro si presenta con aspetti di tipo granuloso, con lesioni nodulari e reticolo-nodulari accompagnate dall'ispessimento della trama interstiziale che rendono il quadro così confuso da mascherare i contorni della silhouette cardiaca e diaframmatica. Questo terzo modello radiologico si riscontra più spesso in giovani adulti.

Nella quarta fase l'ulteriore aumento del numero e delle dimensioni delle opacità calcifiche e l'ulteriore coinvolgimento dell'interstizio e delle sierose pleuriche, rendono i polmoni quasi completamente opachi con un aspetto complessivo definito "polmone bianco". In questa fase possono essere presenti, oltre alla fibrosi interstiziale calcifica, l'enfisema parasettale, grosse bolle o cisti aeree nei lobi superiori, zone di ossificazione ed infine può essere presente, come complicanza, un pneumotorace. Questo quarto modello radiologico è di frequente riscontro nei casi avanzati.

La PAM è presente in tutto il mondo, ma è stata descritta più frequentemente da Autori dell'Europa e dell'Asia, in particolare dell'Asia minore. Nella più recente rivisitazione della letteratura mondiale sono stati riportati 576 casi ⁵. La casistica più numerosa appartiene alla Turchia seguita dall'Italia ⁶, dagli Stati Uniti d'America, dall'India, dalla Russia e dalla Germania.

Il contributo maggiore alla casistica italiana è stato fornito dalla Puglia dove sono stati descritti ben 17 casi.

Il contributo maggiore alla casistica italiana è stato fornito dalla Puglia dove sono stati descritti ben 17 casi: 3 maschi e 14 femmine, 6 sporadici e 11 familiari. Alcuni casi descritti hanno un notevole interesse per le peculiarità riscontrate nell'ambito della casistica mondiale. Infatti è stato descritto il nucleo familiare più numeroso composto da 5 sorelle, un altro nucleo familiare di 5 persone con una familiarità di tipo orizzontale e verticale contemporaneamente (due sorelle e tre figli di una di esse), ed infine è stato individuato un paziente con il maggior numero di anni di sopravvivenza, 55, dal momento della diagnosi ³.

I casi di PAM vengono definiti "familiari" quando due o più membri di una stessa famiglia (usualmente

due o tre ed eccezionalmente quattro o cinque) sono affetti dalla malattia mentre vengono definiti "sporadici" quando l'indagine familiare risulta negativa. I casi sporadici sono risultati prevalenti nel sesso maschile mentre i casi familiari sono molto più frequentemente rappresentati nel sesso femminile. L'eredità è di tipo autosomico recessivo con maggiore penetranza nei casi familiari e minore nei casi sporadici ⁷.

In tutti i casi descritti in letteratura la malattia è limitata ai polmoni. Però lesioni simili, ossia i microliti, sono state osservate sorprendentemente soltanto nell'apparato genitale maschile in tre casi riportati in letteratura: un caso di 26 anni con presenza di microliti anche nelle vescichette seminali ⁸, un altro caso di 24 anni con microliti anche nei testicoli e nei gangli simpatici ⁹ ed un terzo caso di 37 anni con azospermia ostruttiva nel quale i microliti erano presenti anche nella testa degli epididimi e nel tessuto periuretrale ¹⁰.

Allo stato attuale non ci sono evidenze sulla correlazione tra infertilità maschile e microlitiasi.

Nel presente lavoro viene descritta la storia clinica di un uomo di 32 anni affetto da PAM associata a microlitiasi delle vescichette seminali e severa oligoastenospermia.

I tre casi già descritti in letteratura e la presente descrizione clinica suggeriscono che la microlitiasi dell'apparato genitale maschile può rappresentare un altro fenotipo clinico della PAM ed una possibile causa di infertilità maschile.

La microlitiasi dell'apparato genitale maschile può rappresentare un altro fenotipo clinico della PAM ed una possibile causa di infertilità maschile.

Caso clinico

Un uomo di 32 anni veniva sottoposto ad accertamenti medici per episodi di ematuria ricorrente. La radiografia del torace mostrava malattia interstiziale diffusa per cui veniva richiesta una valutazione pneumologica. Alla nostra osservazione il paziente era asintomatico per problemi respiratori e non era fumatore. Gli esami ematochimici, la spirometria e l'emogasanalisi risultavano nella norma. La lettura del radiogramma del torace evidenziava un diffuso quadro miliario con l'aspetto di sabbia che interessava tutto l'ambito polmonare particolarmente le basi (Figura 1). Il paziente veniva pertanto sottoposto alla HRCT (Figura 2), al lavaggio bronchiolo-alveolare (BAL) ed alla biopsia transbronchiale (TBB) con conseguente dimostrazione dei caratteristici microliti (Figura 3). I genitori ed i due fratelli, studiati con la radiografia del torace, risultavano negativi per la malattia. Gli esami eseguiti per la diagnosi eziologica dell'ematuria (analisi dell'urina, ecografia transrettale della prostata, cistoscopia) escludevano cause infettive. L'ecografia transrettale della prostata evidenziava minute calcificazioni nelle vescichette se-



Figura 1. Radiografia del torace: immagini puntiformi simili a sabbia diffusamente presenti nei campi polmonari, predominanti nelle zone medie e basse.

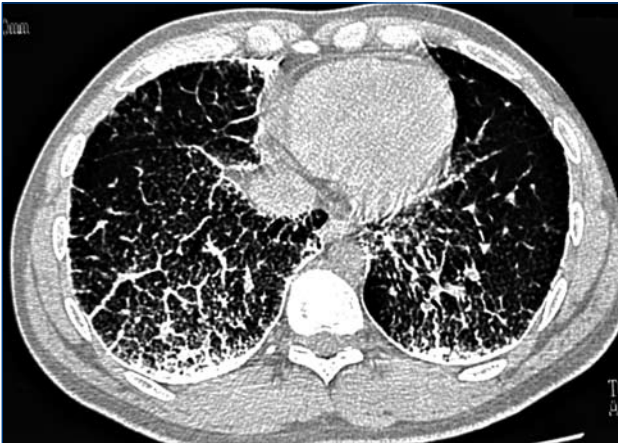


Figura 2. Tomografia computerizzata del torace: micronoduli calcifici bilaterali che interessano diffusamente il parenchima polmonare ed interessamento diffuso dell'interstizio.

minali simili a quelle polmonari ed inoltre una calcificazione più grossolana era presente nella prostata. Il paziente è stato rivisto dopo tre anni risultando asintomatico per disturbi respiratori con radiografia del torace invariata e spirometria normale. In tale occasione riferiva problemi di infertilità dopo due anni di rapporti sessuali coniugali completi non protetti. Pertanto veniva sottoposto a spermogramma che rilevava una evidente ipofertilità con basso volume dell'eiaculato

(<1 ml) e conta degli spermatozoi variabili da $3 \times 10,6$ a $30 \times 10,6$ /ml con bassi livelli di fruttosio nel plasma seminale. Veniva quindi formulata diagnosi di Oligoastenospermia ed ipopsia da ostruzione distale delle vie seminali. La TC della pelvi confermava il reperto ecografico evidenziando nelle vescichette seminali piccole radiopacità simili ai microliti polmonari (Figura 4).

Discussione

La eziologia della PAM è stata discussa per molti anni: alcuni hanno sostenuto la teoria ereditaria^{11 12}, altri la teoria ambientale enfatizzando l'importanza dei fattori esogeni inalati presenti nell'ambiente di vita o di lavoro. La malattia è stata associata anche alla pratica voluttuaria di inalare una mistura di tabacco contenente calcio chiamata "snuff"¹³.

Il gene responsabile della malattia (SLC34A2: the type IIb sodium-phosphate cotransporter gene) risulta localizzato nel braccio corto del cromosoma 4 la cui mutazione è responsabile dell'alterata omeostasi dei fosfati in diversi organi.

Recentemente però è stato scoperto il gene responsabile della malattia (*SLC34A2: the type IIb sodium-phosphate cotransporter gene*)^{14 15} che risulta localizzato nel braccio corto del cromosoma 4 la cui mutazione è responsabile dell'alterata omeostasi dei fosfati in diversi organi. Questa scoperta può far supporre che la PAM sia una malattia sistemica con maggiore espressione nei polmoni.

Infatti la microlitiasi alveolare polmonare è stata sempre ritenuta in passato una malattia localizzata esclusivamente nei polmoni anche se in letteratura



Figura 3. Tomografia computerizzata della pelvi: microliti nelle vescichette seminali e calcificazione nella prostata.



Figura 4. Immagine di un microlita al microscopio elettronico.

sono stati riportati casi di calcificazioni grossolane, con aspetto diverso dai microliti, nella pleura, nei reni, nella prostata e nella colecisti^{16,17}. Soltanto in tre casi sono state ritrovate minute calcificazioni simili ai microliti polmonari in sede extrapolmonare a carico dell'apparato genitale maschile. Arslan ha descritto un giovane di 26 anni con ematuria, microlitiasi polmonare sintomatica e multipli microliti nelle vescichette seminali documentate con ecografia e TC. L'autore suggeriva in base ai suoi riscontri l'ipotesi di un difetto nel metabolismo del calcio⁸. Coetzee ha descritto un caso di 24 anni con PAM e microliti extrapolmonari nei testicoli (evidenziati con TC) e nei gangli simpatici (evidenziati in laparotomia)⁹. Kanat et al. hanno riportato il terzo caso, di 37 anni con PAM e microliti nella testa degli epididimi, responsabili di azospermia ostruttiva, e nel tessuto periuretrale¹⁰. In letteratura diversi autori hanno studiato il metabolismo calcio-fosforo in pazienti con PAM ma non ci sono stati risultati conclusivi anche se in alcuni casi sono state riportate alterazioni laboratoristiche quali l'alcalosi metabolica, l'ipercalcemia, l'iperfosfatemia.

Nel caso descritto nel presente lavoro sono state ritrovate piccole calcificazioni di circa 1 mm diffusamente presenti nelle vescichette seminali con caratteristiche simili ai microliti dei polmoni. Si ritiene pertanto che l'ostruzione dei tubuli delle vescichette seminali determinata dalla microlitiasi possa essere responsabile della ipofertilità del paziente e della notevole variabilità della conta spermatica con i bassi livelli di fruttosio, ritenuti reperti tipici delle forme di oligoastenospemia da ostruzione distale delle vie seminifere.

Tale riscontro rappresenta nella letteratura mondiale della PAM il secondo caso di associazione della microlitiasi dei polmoni con la microlitiasi delle vescichette seminali ed il quarto caso di associazione con l'apparato genitale maschile. Inoltre viene descritta la oligoastenospemia da ostruzione distale delle vie seminifere.

Pertanto in base ai dati riportati si può ipotizzare che la malattia possa essere considerata di tipo sistemico o associata al coinvolgimento dell'apparato genitale maschile. Questa peculiare osservazione necessita di essere studiata ulteriormente e suggerisce che in tutti i casi di microlitiasi polmonare nei maschi debba essere prestata particolare attenzione all'apparato genitale.

Bibliografia

- Castellana G, Lamorgese V. *Pulmonary Alveolar Microlithiasis*. In: Laurent G, Shapiro S. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. New York: Elsevier 2006.
- Tachibana T, Hagiwara K, Johkoh T. *Pulmonary alveolar microlithiasis: review and management*. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:486-90.
- Castellana G, Lamorgese V, Lombardi P, et al. *Microlitiasi alveolare polmonare: proposta di iter diagnostico ottimale. La casistica della Puglia*. *Rass Patol App Respir* 2004;19:323-8.
- 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;106:160-8.
- 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.
- Castellana G, Lamorgese V. *La microlitiasi alveolare polmonare: rivisitazione della casistica italiana*. *Rass Patol App Respir* 1998;13:405-7.
- 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;111:220-4.
- Arslan A, Yalin T, Akan H, et al. *Pulmonary alveolar microlithiasis associated with calcifications in the seminal vesicles*. *J Belge Radiol* 1996;79:118-9.
- Coetzee T. *Pulmonary alveolar microlithiasis with involvement of the sympathetic nervous system and gonads*. *Thorax* 1970;25:637-42.
- Kanat F, Teke T, Imecik O. *Pulmonary alveolar microlithiasis with epididymal and periurethral calcifications causing obstructive azospermia*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1275.
- Castellana G, Lamorgese V. *La microlitiasi endoalveolare polmonare. Caso clinico a sostegno dell'ipotesi ereditaria*. *Rass Patol App Respir* 1997;12:247-51.
- Senyigit A, Yaramis A, Gurkan F, et al. *Pulmonary alveolar microlithiasis: a rare familial inheritance with report of six cases in a family*. *Respiration* 2001;68:204-9.
- Chinachoti N, Tangchai P. *Pulmonary alveolar microlithiasis associated with inhalation of snuff in Thailand*. *Dis Chest* 1957;32:687-9.
- Corut A, Senyigit A, Ugur SA, et al. *Mutations in SLC34A2 Cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis*. *Am J Hum Genet* 2006;79:650-6.
- Huqun, Izumi S, Miyazawa H, et al. *Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:263-8.
- Pant K, Shah A, Mathur RK, et al. *Pulmonary alveolar microlithiasis with pleural calcification and nephrolithiasis*. *Chest* 1990;96:245-6.
- Badger TL, Gottlieb L, Gaensler EA. *Pulmonary alveolar microlithiasis or calcinosis of the lung*. *N Engl J Med* 1955;253:709-15.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

TEST ECM FAD

Autoapprendimento senza tutoraggio

Tempo previsto per l'apprendimento: 1 ora = 1 credito

VERIFICA DI AUTOAPPRENDIMENTO

- 1) **La microlitiasi alveolare polmonare è caratterizzata dalla presenza dei “microliti” nella seguente struttura polmonare:**
 - a. Interstizio
 - b. Alveoli
 - c. Bronchi
 - d. Alveoli e bronchi

- 2) **Quale delle seguenti malattie entra nella diagnostica differenziale con la microlitiasi alveolare polmonare:**
 - a. Amiloidosi polmonare
 - b. Tubercolosi miliare
 - c. Istiocitosi X
 - d. Linfangiomatosi

- 3) **L'iter diagnostico ottimale della Microlitiasi alveolare polmonare contempla in successione:**
 - a. Rx torace, biopsia trans bronchiale
 - b. Rx torace, HRCT, lavaggio del polmone profondo
 - c. Rx torace, scintigrafia polmonare
 - d. Rx torace, biopsia polmonare

- 4) **L'aspetto “simil-sabbia” della radiografia del torace della Microlitiasi alveolare polmonare è presente:**
 - a. In modo diffuso
 - b. Esclusivamente ai campi polmonari inferiori
 - c. Esclusivamente ai campi polmonari medio-superiori
 - d. Esclusivamente nelle regioni mantellari

- 5) **Quali nazioni hanno la casistica più numerosa di Microlitiasi alveolare polmonare:**
 - a. L'Italia seguita dalla Turchia
 - b. L'Italia seguita dalla Germania e dagli Stati Uniti d'America
 - c. La Turchia seguita dall'Italia
 - d. La Turchia seguita dal Giappone