

## La microlitiasi alveolare polmonare: decorso clinico e radiologico, convenzionale e HRCT, in tre casi. Ipotesi di classificazione radiologica della malattia

Giuseppe CASTELLANA - Roberto CASTELLANA\*  
Carmela FANELLI\*\* - Vito LAMORGESE - Carlo FLORIO\*

La Microlitiasi alveolare polmonare (PAM) è una rara malattia cronica ad eziologia e patogenesi sconosciute caratterizzata dalla presenza diffusa negli alveoli di minute concrezioni calcifiche chiamate microliti. Nella maggioranza dei casi, la modesta sintomatologia clinica lamentata dai pazienti in contrasto con l'imponente interessamento riscontrato alla radiografia del torace costituisce una caratteristica tipica della PAM che consente al Radiologo di formulare il sospetto diagnostico.

Un radiologo, Sosman, ha descritto per primo gli aspetti clinici e radiologici della malattia riportandone la prima raccolta di casi comparsa in letteratura. Negli ultimi anni la descrizione radiologica si è avvalsa della nuova terminologia offerta dall'esame CT ad alta risoluzione (HRCT) il cui potere risolutivo ha meglio definito l'entità e la severità della malattia oltre ad individuare la presenza di calcificazioni in sedi anatomiche non visualizzabili con la radiologia tradizionale.

Nel presente lavoro viene presentata l'evoluzione radiologica della malattia e prospettata una classificazione attraverso il monitoraggio radiografico convenzionale e HRCT di tre casi clinici: due giovani seguiti per 24 e 11 anni, ed uno anziano, tutt'ora vivente, che costituisce il caso con più lunga sopravvivenza dalla diagnosi, 50 anni, riportato nella letteratura mondiale.

PAROLE CHIAVE: Microlitiasi alveolare polmonare - Malattie polmonari rare.

### *Pulmonary alveolar microlithiasis: clinical and radiological course of three cases according to conventional radiology and HRCT. A hypothesis for radiological classification*

Pulmonary alveolar microlithiasis (PAM) is a rare chronic disease of unknown etiology and pathogenesis. The disease is characterized by the diffuse presence in the alveoli of minute calcific deposits known as microliths. In most cases patients have mild clinical symptoms, contrasting with the severe radiographic appearance: this is a typical feature that should raise the suspicion of PAM.

The first to describe the clinical and radiographic aspects of the disease, as well as the first case series, was the radiologist Sosman. In recent years, high resolution computed tomography (HRCT) has made it possible to define the extent and severity of the disease more precisely, and has demonstrated calcifications in anatomical sites that could not be shown by conventional radiology.

The present paper describes the radiological evolution of the disease, and suggests a classification based on the radiographic and HRCT follow-up of the three clinical cases: two young patients followed up for 24 and 11 years and one elderly man who is still alive and is the PAM case with the longest survival since diagnosis, over 50 years, to be reported in the international literature.

KEY WORDS: Pulmonary alveolar microlithiasis - Rare lung diseases.

### Introduzione

La Microlitiasi alveolare polmonare (PAM) è una malattia rara a decorso cronico, ad eziologia e patogenesi sconosciute [1-5], caratterizzata dalla diffusa presenza all'interno degli alveoli di minuscoli calcoli chiamati microliti.

La PAM è ubiquitaria e nella più recente rivisitazione della casistica mondiale sono stati individuati 293 casi [5]. Il continente più rappresentato è risultato l'Europa seguito dall'Asia dove la malattia è stata descritta soprattutto nell'Asia minore. La nazione col maggior numero di casi è risultata la Turchia seguita dall'Italia e dagli Stati Uniti d'America. Il contributo maggiore alla casistica italiana è stato fornito dalla Puglia.

I casi di PAM sono stati definiti «familiari» allorché sono stati ritrovati raggruppamenti di 2, 3, eccezionalmente 4, 5, 6 fratelli o sorelle nella stessa famiglia ed invece sono stati definiti «sporadici» quando è risultata negativa la ricerca della malattia nei familiari. Nei casi «sporadici» è risultato

### Introduction

*Pulmonary alveolar microlithiasis (PAM) is a rare chronic disease characterized by the diffuse presence of tiny calcific deposits called microliths inside the alveoli. Its etiology and pathogenesis are unknown [1-5].*

*PAM is present worldwide and a recent review of the literature counted 293 cases [5]. It has been most frequently reported in Europe, followed by Asia, and particularly Asia Minor. The country with the highest number of reported cases is Turkey, followed by Italy and the United States. The Italian region with the highest number of reported cases is Puglia.*

*Cases of PAM are defined as "familial" when 2, 3 or in exceptional cases even 4, 5, or 6 siblings are affected and "sporadic" when screening of the rest of the family yields negative results. Sporadic cases have been found to be predominant in the male sex whereas familial cas-*

prevalente il sesso maschile al contrario dei casi «familiari» ove è risultato maggiore il sesso femminile [6].

In letteratura risultano pochi lavori con riferimento ai dati anatomico ed istopatologici, ma tra questi va segnalato un lavoro italiano [7]. Nei casi sottoposti ad autopsia macroscopicamente i polmoni vengono descritti nettamente aumentati di peso con valori massimi ritrovati di 5 kg [8] e di 4 kg [9]. Il colorito viene riferito rosso-scuro, l'aspetto rigido, la superficie si presenta con una disseminazione granulare oppure con una striatura biancastra. La consistenza è sempre nettamente aumentata, talora duro-ligneo o lapidea. Il taglio riesce difficile e stridente. La superficie di taglio mostra un colorito rosso-scuro con presenza di una disseminazione di granuli uniformi, grigiastri, splendenti, della grandezza di una testa di spillo, che nell'insieme conferisce alla superficie di sezione un aspetto paragonabile a quello della carta smeriglio oppure ad una superficie sulla quale sia stato cosparso un fine strato di sabbia.

L'esame istologico viene caratterizzato dalla presenza nell'interno degli alveoli di formazioni calcifiche rotondeggianti di diametro variabile da 30 a 500 micron chiamati «microliti». Essi presentano una struttura lamellare e concentrica risultando costituiti da una porzione centrale compatta intorno alla quale si stratificano lamelle successive disposte concentricamente a guisa di sfoglie di cipolla. La superficie alveolare interessata dal processo può costituire i 4/5 dei polmoni [7].

In genere viene trovato un microlita per alveolo che assume la forma della cavità senza deformarla, quando invece il microlita è di dimensioni maggiori dilata l'alveolo, lo deforma e comprime i setti interalveolari che si atrofizzano [10]. Le variazioni di grandezza dei microliti corrispondono alle varie età di formazione e gli elementi più piccoli, all'inizio della loro evoluzione formativa, non contengono deposizione di calcio. I microliti più grandi presentano una forma ed una striatura molto irregolare probabilmente perché derivano dalla fusione di elementi più piccoli [11].

La sorprendente integrità del parenchima polmonare caratterizza i casi iniziali: infatti la malattia è inizialmente endoalveolare, poi si ha la progressione con sviluppo di calcificazioni e fibrosi nell'interstizio ed infine compaiono calcificazioni pleuriche, bolle di enfisema e noduli di ossificazione. I microliti sono stati ritrovati anche nel tessuto interalveolare [9,12], nei bronchioli [13], nei noduli linfatici [9] o inglobati in una massa di tessuto osseo [14]. I setti interalveolari vengono descritti normali nei casi iniziali ed invece ispessiti nei casi avanzati. Tale ispessimento è direttamente proporzionale alla quantità di microliti che riempiono gli alveoli. In genere non sono uniformemente distribuiti nelle varie zone del polmone ma sono stati ritrovati più numerosi nelle zone alte dei lobi inferiori ed in quelle più basse dei lobi superiori, mentre sono stati ritrovati meno numerosi nelle zone apicali [9, 15].

Nelle autopsie di alcuni casi con malattia avanzata sono stati ritrovati, distribuiti nel parenchima polmonare e più spesso nelle regioni degli apici ed in aree subpleuriche, noduli di tessuto osseo che deriverebbero dalle lamelle calcificate più periferiche dei microliti. Talvolta questi noduli ossei si ingrandiscono smisuratamente e vengono a formare grandi masse ossee irregolari [7, 9, 14].

Le ricerche istochimiche più complete condotte sui microliti sono state riportate in due lavori: il nucleo centrale del microlita consta di una parte proteica, di mucoproteine neu-

*es seem to appear more commonly in the female members [6].*

*Few studies in the literature have reported full anatomical and histopathological details, one of which was an Italian paper [7]. In the cases examined at autopsy, gross pathology findings include markedly increased lung weight, with maximum values of about 5 kg [8] and 4 kg [9]. The lungs are described as being dark red, with a rigid appearance and granular surface, or with a whitish striation. Lung density is markedly increased, and the consistency is sometimes wood-hard or stone-like. The lungs are difficult to incise, and the cut produces a strident noise. The cut edge is dark red and shows a uniform dissemination of greyish, shiny granules the size of pinheads. Overall, the cut edge looks like sandpaper or a surface which has been covered by a fine layer of sand.*

*Histological findings include rounded calcific formations (microliths), with a diameter ranging from 30 to 500 microns, inside the alveoli. They have a lamellar, concentric structure that features a compact central portion surrounded by concentric layers of lamellae arranged like an onion skin. As much as 4/5 of the alveolar surface may be involved in the microlithic process [7].*

*Generally, there is one microlith per alveolus, that takes on the same shape as the cavity without deforming it. Instead, when the microlith is larger it deforms the alveolus and compresses the interalveolar septa, which become atrophied [10]. These variations in size of the microliths depend on when they were formed; smaller elements that are at the start of their evolution do not contain calcium deposits. Larger microliths have very irregular shape and striation probably because they are the result of fusion of smaller elements [11].*

*Initial cases show a surprisingly intact lung parenchyma: in fact, the disease is initially endoalveolar and then undergoes progression with the development of interstitial calcifications and fibrosis, pleural calcifications, emphysema bubbles and ossification nodules. Microliths have also been observed in the interalveolar tissue [9, 12], bronchioles [13], lymph nodes [9] or encapsulated in bone tissue [14]. The interalveolar septa are normal in initial cases but thickened in advanced cases. The thickening is directly proportional to the quantity of microliths filling the alveoli. They are not generally uniformly distributed in the lung but tend to be more numerous in the higher zones of the lower lobes and lower zones of the upper lobes, whereas they are sparser in the apical areas [9, 15].*

*At autopsy performed on cases with advanced disease, nodules of bony tissue have been found distributed in the lung parenchyma, most often in the apical and subpleural areas. These are thought to derive from the more peripheral calcific layers of the microliths. These nodules sometimes become very enlarged and form extensive, irregular bony masses [7, 9, 14].*

*The most complete histochemical analyses on microliths are contained in two reports: the central nucleus is made of protein, neutral mucoprotein and acid mucopolysaccharides. The chemical composition of the lamellae has been investigated by various studies with contrasting*

tre e di mucopolisaccaridi acidi. La composizione chimica delle lamelle è stata oggetto di una serie di indagini che hanno fornito dati non univoci [11, 14]. Le conclusioni concordanti riguardano il contenuto in calcio che rappresenta il 70% della componente inorganica e la natura del sale calcio che è costituito dall'idrossiapatite. Sono state ritrovate inoltre tracce di alluminio, magnesio, ferro, silicio.

La malattia è stata ampiamente descritta dal punto di vista clinico e radiologico. Quest'ultimo aspetto è stato meglio studiato grazie al potere di risoluzione delle più recenti tecnologie rappresentate dalla Tomografia Computerizzata (CT), dalla Tomografia Computerizzata ad Alta Risoluzione (HRCT) e dalla Risonanza Magnetica (MR) [11,16-22].

Per la discrepanza fra quadro radiologico caratterizzato da lesioni multiple diffuse ad entrambi i polmoni e la scarsità della sintomatologia clinica corrispondente, è spesso difficile stabilire il rapporto cronologico fra le prime fasi di deposizione delle concrezioni negli alveoli, il quadro clinico di esordio e l'evoluzione della malattia, per cui frequentemente la diagnosi è formulata casualmente, in varie fasi di evoluzione della malattia, in seguito all'esecuzione di un radiogramma del torace richiesto in genere per altri motivi o per patologie di altri organi. Pertanto non è possibile sapere realmente quanti anni o mesi prima si sia instaurata la malattia rispetto al momento della diagnosi. In letteratura sono riportati cinque casi in cui è stato possibile stabilire tale rapporto cronologico grazie all'acquisizione di radiogrammi precedenti in cui è stato possibile fare una valutazione seriata nel tempo partendo da esami iniziali risultati completamente negativi [14, 23-26].

La maggior parte dei casi pubblicati in letteratura sono «case report» spesso raccolti in casistiche [11, 27, 28] o riportati isolatamente per evidenziare alcune particolarità della malattia, mentre soltanto in pochi è stato riportato un monitoraggio seriato negli anni [29-36].

Nel presente lavoro vengono descritti tre casi di PAM nei quali si è potuto documentare l'esordio e la progressione o stazionarietà, realizzando un monitoraggio clinico e radiologico, con tecnica convenzionale e con HRCT, in un periodo di tempo rispettivamente di 24, 11 e 50 anni e viene altresì prospettata una classificazione della evoluzione radiologica della malattia.

## Descrizione dei casi

**Caso 1.** — Un giovane di 19 anni venne sottoposto ad esami chimico-laboratoristici per ematuria. La radiografia del torace eseguita venne ritenuta indicativa di interstiziopatia diffusa e pertanto fu richiesta una visita pneumologica. Il paziente giunse alla nostra osservazione negando la presenza di sintomatologia respiratoria e abitudine tabagica. Gli esami ematochimici di routine risultarono normali così come la spirometria e l'emogasanalisi.

La radiografia del torace mostrò una fine alterazione a vetro smeriglio simile a sabbia interessante diffusamente i polmoni. Il paziente fu quindi sottoposto a lavaggio broncoalveolare e a biopsia transbronchiale con la dimostrazione di numerosi microliti. L'indagine radiologica fu estesa ai familiari, genitori e due fratelli, con esito negativo. Gli accertamenti per l'ematuria orientarono per la diagnosi di prostatite cronica.

Fu rintracciata una radiografia del torace effettuata all'età di 12 anni in occasione di una bronchite (fig. 1) che, valutata alla luce della radiografia effettuata alla prima visita (fig. 2), dimostrava già

*results [11, 14]. Instead, there is general agreement that the calcium content accounts for 70% of the inorganic component, while the calcium salt is hydroxyapatite. Some traces of aluminium, magnesium, iron and silicon have also been reported.*

*The disease has been widely described as regards the clinical and radiological aspects. With the advent of the most recent technologies—computed tomography (CT), high resolution computed tomography (HRCT) and magnetic resonance imaging (MRI)—it has become possible to study the latter aspect in greater detail [11, 16-22].*

*Owing to the discrepancy between the severe radiological picture, featuring diffuse multiple lesions in both lungs, and the relatively sparse clinical symptoms, it is often difficult to pinpoint the chronological order characterizing the first phases of accumulation of the calcific deposits in the alveoli, and the clinical picture at onset and evolution of the disease. In fact, the diagnosis is often made incidentally following chest X-ray for other reasons or as work-up for other organ disease. Thus, it is not always possible to establish how long before, whether months or years, the disease started to develop. In the literature, five cases have been reported in which the chronological order was reconstructed thanks to the availability of X-rays taken some years before onset, followed by serial studies following on from the initial negative findings at the time of first discovery of a lung problem [14, 23-26].*

*Most of the descriptions of this disease have been case series or reports of single cases [11, 27, 28] underlining particular features of the disease; only in few reports there has been serial monitoring over a period of years [29-36].*

*The present paper describes three cases of PAM in which the onset and progression, or stationary nature, of the disease could be documented by clinical and radiological monitoring with the conventional techniques and HRCT over a period of 24, 11 and 50 years. On the basis of the findings, a classification of the radiological evolution of the disease is proposed.*

## Case series

**Case 1.**—A young man of 19 underwent laboratory testing for hematuria. Chest X-ray findings indicated diffuse interstitial disease and a pneumology visit was prescribed. When he came to our observation, the patient denied suffering from respiratory problems and stated that he was a non-smoker. Routine blood chemistry tests were normal, as were spirometry and blood gas analyses.

*Chest X-ray demonstrated a widespread, fine sandpaper-like alteration of both lungs. The patient therefore underwent bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy, which demonstrated many microliths. His parents and two brothers were screened, yielding negative findings. Tests for hematuria led to a tentative diagnosis of chronic prostatitis.*

*A chest X-ray taken at the age of 12 years for an episode of bronchitis was available (Fig. 1). Reassessment of this in the light of the new X-ray (Fig.2) showed that non calcific micronodules were already present, expressing an initial phase of the disease.*



Fig. 1. — Caso 1: radiografia del torace all'età di 12 anni. *Case 1: chest X-ray at the age of 12 years.* Fig. 2. — Caso 1: radiografia del torace all'età di 19 anni. *Case 1: chest X-ray at the age of 19 years.* Fig. 3. — Caso 1: radiografia del torace all'età di 27 anni. *Case 1: chest X-ray at the age of 27 years.* Fig. 4. — Caso 1: radiografia del torace all'età di 36 anni. *Case 1: chest X-ray at the age of 36 years.* Fig. 5. — Caso 1: TC del torace all'età di 36 anni. *Case 1: chest CT at the age of 36 years.*

all'epoca la presenza di micronoduli non calcifici, espressione della fase iniziale della malattia.

Il giovane è stato rivisto in occasione di una broncopolmonite (fig. 3), dopo 15 anni dalla prima radiografia e dopo 8 anni dalla prima visita. L'osservazione attuale viene effettuata all'età di 36 anni sottoponendo il giovane a radiografia convenzionale e HRCT (figg. 4, 5).

È stata osservata nel corso degli anni la progressiva intensificazione della micronodulia calcifica evoluta in una modesta iniziale calcificazione dei foglietti pleurici e dei setti interlobulari, mentre la sintomatologia è rimasta muta e normali sono risultati la spirometria ed il test di diffusione al CO.

**Caso 2.** — Una donna di 28 anni nell'ambito di esami diagnostici per una cervicobrachialgia sinistra protratta venne sottoposta ad una radiografia del torace che evidenziò una fibrosi polmonare e per tale motivo venne inviata a visita specialistica. La Paziente, non fumatrice, primogenita di tre germani di genitori non consanguinei, viveva in campagna, era attivamente dedita all'agricoltura e negava disturbi a carico dell'apparato respiratorio.

La radiografia del torace mostrò una disseminazione estremamente densa ed uniforme di elementi radiopachi puntiformi, brillanti, di diametro inferiore al millimetro, con aspetto «a tempesta di sabbia», di densità calcifica, distribuiti in modo così fitto alle basi da impedire il riconoscimento del profilo del cuore e degli emidiaframmi al cui livello fu evidenziata un'opacità omogenea nell'angolo cardio-frenico di destra contigua all'ombra cardiaca (fig. 6).

La CT confermò la presenza di calcificazioni bilaterali simmetriche nell'interstizio polmonare ed in sede subpleurica particolarmente nei campi mediobasali (fig. 7). L'esame definì altresì l'o-

*The man was examined once more when he developed bronchopneumonia (Fig. 3), 15 years after the first chest X-ray and 8 years from the initial diagnosis. At the most recent observation the man, now 36, underwent conventional radiography and HRCT (Figs. 4, 5).*

*With time progressive intensification of the calcific micronodules was observed, evolving to modest initial calcification of the pleural lining and interlobular septa, but no symptoms have developed and spirometry and CO diffusion tests have remained normal.*

**Case 2.** — *A woman of 28 underwent a chest X-ray for protracted left cervicobrachialgia. The test demonstrated lung fibrosis and she was referred to our department. A non-smoker, firstborn of three siblings to non consanguineous parents, the patient lived in the country, worked on a farm and denied suffering from any respiratory problem.*

*Chest X-ray showed an extremely dense, uniform distribution of radio-opaque punctiform bright elements each with a diameter less than 1 millimetre. They had a sandstorm appearance, calcific density and were distributed so densely at the base that it was not possible to distinguish the heart and diaphragm borders. There was homogeneous opacification of the right cardio-phrenic angle adjacent to the cardiac shadow (Fig. 6).*

*CT confirmed the presence of symmetrical bilateral calcifications in the lung interstices and subpleural area, especially in the mediobasal fields (Fig. 7). The opacification was diag-*

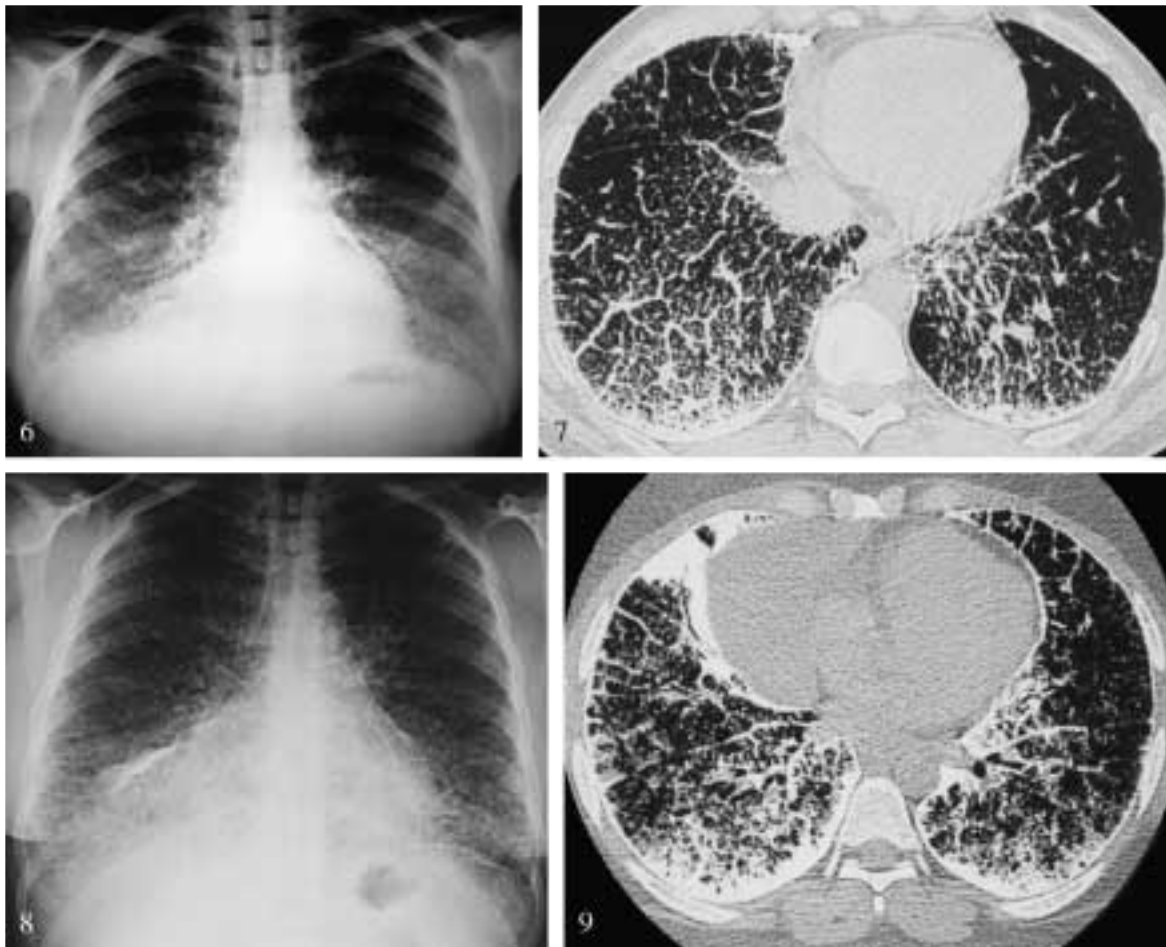


Fig. 6. — Caso 2: radiografia del torace all'età di 28 anni. *Case 2: chest X-ray at the age of 28 years.* Fig. 7. — Caso 2: TC del torace all'età di 28 anni. *Case 2: chest TC at the age of 28 years.* Fig. 8. — Caso 2: radiografia del torace all'età di 39 anni. *Case 2: chest X-ray at the age of 39 years.* Fig. 9. — Caso 2: TC del torace all'età di 39 anni. *Case 2: chest CT at the age of 39 years.*

pacità evidenziata alla radiografia come cisti pericardica non calcifica del diametro di quattro centimetri.

Sottoposta a broncofibroscopia venne documentata la presenza di numerosi microliti nel liquido di lavaggio broncoalveolare. L'indagine radiologica dei genitori e dei fratelli risultò negativa.

Nel follow-up successivo la Paziente è stata nuovamente sottoposta dopo 11 anni dalla diagnosi ad esame radiologico convenzionale (fig. 8) ed HRCT (fig. 9) che hanno documentato l'incremento del numero dei microliti spesso confluenti in conglomerati calcifici, ma soprattutto l'intensa partecipazione dei foglietti pleurici, delle scissure e dei setti interlobulari al processo di calcificazione. Al maggior impegno radiografico documentato corrisponde la comparsa di modesta sintomatologia clinica caratterizzata da dispnea da sforzo con compromissione degli indici di funzionalità di grado moderato.

**Caso 3.** — Riguarda un paziente di 75 anni che rappresenta il caso di PAM a più lunga sopravvivenza, dall'epoca della formulazione della diagnosi, riportato in letteratura che fu già individuato da Perosa e Ramunni [2] quando aveva l'età di 21 anni proveniente da una comunità rurale.

Dall'analisi del lavoro [2] si attingono i seguenti dati: all'età di 17 anni fu affetto da polmonite e da ileotifo. Non lamentava alcun disturbo a carico dell'apparato respiratorio «salvo non riuscire a fare uno sforzo intenso e prolungato come per esempio quello

nosed as non calcific pericardial cysts with a diameter of four centimetres.

*She underwent bronchofibroscopy, that revealed the presence of many microliths in the bronchoalveolar lavage fluid. Examination of the parents and brother yielded negative results.*

*In the course of follow-up, the patient was examined 11 years after diagnosis by conventional radiography (Fig. 8) and HRCT (Fig. 9) This showed an increased number of microliths, which had merged in many areas to form calcific conglomerates, together with intense involvement of the pleural lining, fissures and interlobular septa in the calcification process. The more severe radiographic picture corresponded to the appearance of mild clinical symptoms consisting of dyspnea on exertion and moderate impairment of the functional parameters.*

**Case 3.**—*This 75-year-old male is the PAM patient with the longest reported survival since diagnosis. He was first described by Perosa and Ramunni [2], when he was 21 years old.*

*The paper [2] reported the following data: living in a rural community he developed pneumonia and ileotyphus at the age of 17; he did not complain of any respiratory disturbance “except for being unable to make a prolonged effort like that “necessary for a cycle race”. Physical examination of the chest revealed*

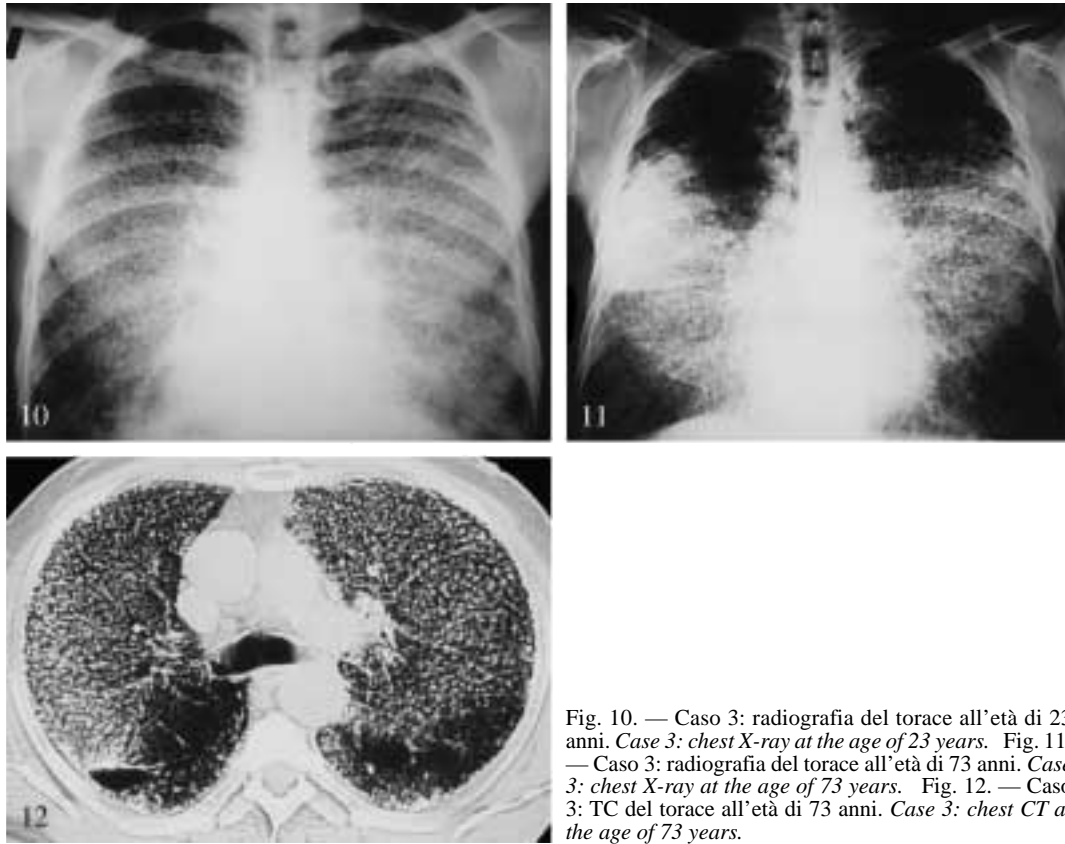


Fig. 10. — Caso 3: radiografia del torace all'età di 23 anni. Case 3: chest X-ray at the age of 23 years. Fig. 11. — Caso 3: radiografia del torace all'età di 73 anni. Case 3: chest X-ray at the age of 73 years. Fig. 12. — Caso 3: TC del torace all'età di 73 anni. Case 3: chest CT at the age of 73 years.

necessario per una corsa in bicicletta». L'esame obiettivo polmonare risultò negativo ad eccezione del reperto di un murmure vescicolare di timbro smorzato ed aspro che gli autori definirono «granuloso», causato dall'ostacolo che l'aria trovava nell'entrare negli alveoli per la formazione di vortici ed attriti.

La radiografia del torace dimostrò numerosi elementi distribuiti uniformemente su tutto l'ambito polmonare, meno fitti agli apici ed alle basi con maggiore concentrazione degli stessi elementi nelle regioni centrali ed agli ili tanto da rendere poco distinguibile il profilo cardiaco. Tali elementi erano di aspetto moriforme e del diametro di 2-3 millimetri (fig. 10). Nelle zone apicali furono rilevate aree di ipertrasparenza attribuibili a bolle di enfisema. L'esame spirometrico risultò normale.

Il Paziente è venuto solo recentemente alla nostra osservazione per una riacutizzazione bronchiale. È stato fumatore di dieci sigarette al giorno fino a dieci anni prima ed è stato colto negli ultimi anni da frequenti episodi di riacutizzazione bronchitica.

Sottoposto a radiografia del torace è stata confermata la micronodulia diffusa di entrambi i campi polmonari (fig. 11) con le stesse caratteristiche topografiche della descrizione del 1952 ed inoltre sono stati rilevate aree iperchiarie ad entrambi i campi polmonari riferibili a bolle di enfisema. La radiografia attuale è altresì sovrapponibile ad un'altra del 1989 esibita dal Paziente.

La HRCT del torace ha evidenziato diffusa micronodulazione endoalveolare con vistoso rinforzo del disegno interstiziale e la presenza di bolle enfisematose a carico dei lobi superiori (fig. 12). L'emogasanalisi è risultata normale mentre la spirometria ha evidenziato una riduzione del volume residuo, della capacità funzionale residua e della capacità totale nella misura rispettivamente del 27%, del 40% e del 22% del valore predetto; il FEV1 è risultato ridotto del 33% con capacità di diffusione del CO nella norma.

*nothing other than a vesicular murmur with a harsh, muffled tone that the authors defined as "granular", caused by impeded entry of air in the alveoli due to the formation of air spirals and friction.*

*Chest X-ray showed many berry-like elements with a diameter of 2-3 millimetres (Fig. 10) uniformly distributed throughout the lungs, less densely at the apex and bases and with the greatest concentration in the central areas and hila, such that the cardiac outline was poorly distinguishable in these regions. In the apical zones some hypertransparent areas were observed, attributable to emphysema bubbles. Spirometry yielded normal results.*

*The patient came under our observation recently due to exacerbation of bronchial symptoms. He had smoked ten cigarettes a day until 10 years before and in recent years he had suffered from frequent episodes of bronchitis.*

*Chest X-rays confirmed the presence of diffuse micronodules in both lung fields (Fig. 11), with the same topographical characteristics as those described in 1952. Hypertransparent areas referable to emphysema bubbles were apparent. The new radiological findings were also comparable to those displayed by another chest x-ray taken in 1989.*

*Chest HRCT showed diffuse endoalveolar micronodules with conspicuous thickening of the interstitial picture and the presence of emphysema bubbles at the level of the upper lobes (Fig. 12). Blood-gas analysis was normal while spirometry revealed a 27% reduction of the residual volume, a 40% reduction of the residual functional capacity and a 22% reduction of the total capacity. FEV1 was reduced by 33% while CO diffusing capacity was within normal range.*

## Discussione

Il quadro radiografico della PAM è così caratteristico da costituire di per sé elemento diagnostico di fondamentale importanza [2]. Il reperto radiologico assume maggiore importanza nei casi asintomatici di soggetti sottoposti alla radiografia del torace nel corso di accertamenti eseguiti per altri motivi: in occasione della visita militare o del lavoro o durante il depistage della tubercolosi.

Una valutazione radiologica superficiale di pazienti affetti da PAM può far confondere la malattia con altre patologie che si accompagnano ad una disseminazione miliaria come la tbc, le micosi, la sarcoidosi, l'emosiderosi, le pneumoconiosi e l'amiloidosi che possono presentarsi con un quadro radiologico di opacità miliari diffuse accompagnate però da sintomatologia più rilevante. Inoltre, per l'intensa calcificazione presente, nella PAM sono necessarie esposizioni 3-5 volte maggiori di quelle usate normalmente, per ottenere buoni radiogrammi che permettano di evidenziare il quadro tipico della malattia.

Anche per questa malattia è valido l'apofisma di un Radiologo [11]: «si vede solo ciò che si cerca e si identifica solo ciò che si conosce».

Gli aspetti radiologici e la loro evoluzione possono essere distinti in quattro fasi che vengono proposte nel presente lavoro.

La prima fase, detta precalcifica, si riscontra nella fase precoce della malattia. In essa gli aspetti radiografici non sono tipici per lo scarso numero e la scarsa calcificazione dei microliti come nella radiografia iniziale del caso 1 (fig. 1). Tale riscontro radiografico è stato riportato solo da altri due autori [23, 27]. Questo modello radiologico di PAM può non essere riconosciuto anche perché riscontro occasionale in bambini asintomatici.

La seconda fase è quella del quadro radiologico tipico: i polmoni appaiono «sabbati», cioè diffusamente cosparsi di numerose micronodulazioni miliari di diametro inferiore al millimetro e di opacità calcifica come rappresentato nella seconda radiografia del torace del caso 1 (fig. 2). Tipica in questa fase è la nitidezza dei microliti, di aspetto brillante, grandezza costante, con distribuzione uniforme in tutte le zone polmonari ma con particolare affollamento dei microliti nelle zone medie ed inferiori dei polmoni. L'aspetto globale è riferibile all'aspetto di «vetro smeriglio» o di «fine sabbia» ma è ancora chiaramente visibile la silhouette cardiaca e diaframmatica [19, 38, 39, 40].

Questo secondo modello di calcificazione è presente solitamente nei casi scoperti nell'infanzia o nella gioventù [19].

In alcuni casi [11, 33] e nel caso 3 descritto (fig. 10), i singoli elementi micronodulari mostrano sin dall'inizio un diametro più grande, di 2-4 millimetri, donde un aspetto «moriforme» del quadro radiologico che sostituisce quello abituale della fine micronodulazione a «tempesta di sabbia».

Nella terza fase si osserva l'incremento del numero e del volume delle opacità. Il quadro diviene nel complesso più granuloso, più nodulare e più confuso per un iniziale ispessimento della trama interstiziale che maschera in parte le opacità micronodulari come nell'ultima radiografia del caso 1 (fig. 4). Nei campi medi ed inferiori le opacità si sovrappongono mascherando i contorni della silhouette cardiaca e diaframmatica.

## Discussion

*The radiographic picture of PAM is highly characteristic and thus constitutes a diagnostic element of extreme importance [2]. It is particularly important in asymptomatic subjects undergoing chest X-rays for other reasons: preliminary check-up for military service or employment or to exclude tuberculosis.*

*Superficial assessment of the radiological findings of patients with PAM can lead to confusion with other diseases associated with miliary dissemination such as TBC, micosis, sarcoidosis, hemosiderosis, pneumoconiosis and amyloidosis, which can present with diffuse opacifications, although the symptoms of such diseases are more severe. Moreover, due to the intense calcifications present in PAM, X-ray exposure needs to be 3-5 times stronger in order to obtain good radiograms demonstrating the typical picture of the disease.*

*In short, the aphorism of a radiologist [11] that "we see only what we look for; we recognize only what we know" holds good in PAM, too.*

*The radiological pattern and its evolution can be subdivided into four phases as described below. The first phase, known as precalcific, delineates the early stage of the disease. The radiological pattern is not yet typical due to the small number and poor calcification of the microliths, as shown in the initial radiograph in case number 1 (Fig. 1). Such radiographic findings have only ever been reported by two other authors [23, 37]. This PAM model may fail to be recognized, also because it is occasionally observed in asymptomatic children.*

*The second phase already shows the typical radiological picture: the lungs appear "sandy", in that they feature diffuse, scattered micronodules with a diameter under one millimetre and calcific opacity, as seen in the second X-ray taken of case number 1 (Fig. 2). The microliths are typically clearly outlined and bright, with a uniform size and distribution throughout the lungs, although there tends to be greater concentration in the medial and inferior regions. The overall appearance resembles that of sandpaper, but the outlines of the heart and diaphragm are still clearly visible [19, 38, 39, 40].*

*This second calcification model is generally present in cases discovered in childhood or adolescence [19]. In some cases [11, 33] and in our case number 3 (Fig. 10), the single micronodules show a larger diameter right from the start, about 2-4 millimetres, and resemble berries rather than a fine sandstorm.*

*In the third phase the number and volume of the opacifications increase. The picture becomes more granular, nodular and confused due to initial thickening of the interstitial weave, that partly masks the micronodules, as in the last radiograph of case number 1 (Fig. 4). In the medial and inferior fields superimposition of the opacifications hides the outlines of the heart and diaphragm. This third radiological model is more often seen in young adults.*

*By the fourth phase, the number and size of the calcific deposits have grown even more, and there is intense calcification of the interstices and sometimes pleural serosa, which*

Questo terzo modello radiologico si riscontra più spesso in giovani ed adulti.

Nella quarta fase, sia l'ulteriore aumento di numero e di dimensione delle opacità calcifiche, sia l'intensa calcificazione dell'interstizio ed eventualmente delle sierose pleuriche, rendono i polmoni quasi completamente opachi con l'aspetto complessivo di «polmone bianco» per l'intensa partecipazione di strutture calcifiche che risparmiano in parte le regioni apicali come nel caso 2 (fig. 8) e come riportato da altri Autori [41, 42].

In questa fase possono essere presenti, oltre alla fibrosi interstiziale calcifica [34, 42, 43], enfisema parasettale, grosse bolle o cisti aeree nei lobi superiori come riportato da alcuni autori [14, 34, 35, 44, 45, 46], e rappresentato nel caso 3 (fig. 12) della presente descrizione, infine pneumotorace [34, 47] e zone di ossificazione [9, 14].

Questo quarto modello radiologico è di frequente riscontro negli adulti e comunque nei casi avanzati.

L'estensione e la gravità della PAM sono solitamente in funzione dell'età del paziente e della velocità di progressione della malattia [11, 33].

L'aggravarsi del quadro radiologico ai controlli seriatati nel tempo non è un regola costante essendo stati descritti casi di stazionarietà radiologica e ovviamente clinica della PAM nel corso di molti anni. È stato descritto un caso corredo da controlli radiologici in cui per dodici anni è stata documentata la graduale evoluzione del quadro radiologico fino alle fasi avanzate della malattia [24]. Altri casi sono stati seguiti per molti anni fino alla morte del paziente per insufficienza respiratoria e cuore polmonare cronico [29-31, 33-36]. Il decorso più lungo è risultato di 41 anni dimostrando così la progressione radiografica e clinica della malattia dal momento della diagnosi fino al decesso del paziente [32].

Il caso 3 della presente casistica rappresenta invece un caso unico ed eccezionale per la stazionarietà clinica e radiografica della malattia nel tempo in quanto è il caso di più lunga sopravvivenza descritto e seguito in letteratura, per un periodo di 50 anni, attualmente ancora vivo.

La descrizione radiografica si arricchisce a volte per il riscontro della cosiddetta «linea pleurica nera», come nel caso 2 (fig. 8), che compare nelle zone medie e basse. Felson ritiene che detta linea sia una illusione visiva dovuta al contrasto generato dalla presenza di calcificazioni parenchimali da un lato e delle strutture costali dall'altro [48, 49].

La HRCT individua meglio l'aspetto a vetro smeriglio, espressione di alveolite, e le calcificazioni più piccole miliariformi. Evidenzia altresì le calcificazioni presenti nell'interstizio lungo i fasci broncovascolari, nei setti interlobulari ed in sede subpleurica soprattutto nelle regioni dorsali ed inferiori del parenchima.

Inoltre con la HRCT viene meglio evidenziata l'intensa presenza delle calcificazioni nelle diverse strutture del polmone con l'aspetto globale di «polmone brillante» o «di pietra» che comunque è già riconoscibile al radiogramma standard. La confluenza dei microliti rende più evidente l'aspetto alveolare della malattia con comparsa di «stampi» dei bronchi pervi e circondati dai microliti: l'aspetto è assolutamente tipico!

La «linea pleurica nera» ritrovata in alcuni casi alla radiografia, è stata meglio studiata con la HRCT rilevandosi uno strato di 1-2 millimetri di tessuto di densità grassosa tra le coste e l'adiacente parenchima nelle zone medie e basse del

*makes the lungs appear almost entirely opaque. They thus have the overall aspect of "white lungs" due to the diffuse presence of calcification, although the apical regions may be partially spared, as reported by other authors [41, 42] and seen in case number 2 (Fig. 8).*

*In this phase, apart from interstitial calcific fibrosis [34, 42, 43], there may be paraseptal emphysema, large bubbles or air cysts in the upper lobes, as reported by some Authors [14, 34, 35, 44-46], and evident in our case number 3 (Fig. 12), as well as pneumothorax [34, 47] and areas of ossification [9, 14].*

*This fourth radiological model is generally seen in older adults, or in any case in advanced cases.*

*The extent and severity of PAM generally depend on the patient's age and the speed of progression of the disease [11, 33].*

*Serial controls do not necessarily reveal constant deterioration of the radiological picture and in some cases the disease may remain stationary for many years. In one reported case, radiological follow-up showed gradual evolution over the space of twelve years, culminating in an advanced stage of the disease [24]. Other cases were followed up until death of the patient from respiratory failure and chronic cor pulmonale [29, 30, 31, 33-36]. The longest clinical course to be described is 41 years and the case provided a good illustration of the radiographic and clinical progression of the disease from the time of diagnosis until the patient's death [32].*

*Case number 3 in the present series, however, is unique in view of the stationary nature of the patient's disease, from both the radiological and clinical viewpoints. The patient is still alive and therefore has the longest survival to be reported in literature, 50 years since diagnosis.*

*Radiographic findings sometimes include the so-called "black pleural line", as observed in our case number 2 (Fig. 8), that appears in the medial and lower zones. Felson believes this line to be an optical illusion due to the contrast generated by the combination of parenchymal calcification lying under the ribs [48, 49].*

*HRCT is best able to reveal the sandpaper appearance, expressing alveolitis, and smaller calcific deposits. It can also show interstitial calcification along the bronchovascular fascia, in the interlobular septa and subpleural area, especially in the dorsal and inferior regions of the parenchyma.*

*Moreover, HRCT can visualize the diffuse presence of calcification in the different pulmonary structures, showing the overall appearance of "bright lung" or "stone lung", that are, however, already recognizable at standard radiography.*

*As the microliths become confluent, the typical alveolar aspect of the disease with the appearance of patterns of patent bronchi surrounded by microliths becomes more and more unmistakable.*

*The black pleural line seen in some X-rays has been studied in greater detail with HRCT, revealing a layer of 1-2 millimetres of tissue with a fatty density between the ribs and adjacent parenchyma in the medial and lower zones of the lungs [20]. This black line has been attributed by*

polmone [20]. La «linea pleurica nera» è stata ritenuta da alcuni Autori dovuta a cisti subpleuriche [18, 21] e da altri è stata ritenuta dovuta a fibrosi o liquido organizzato [16].

La HRCT pertanto è superiore alla radiografia e alla CT convenzionale nel documentare l'estensione, l'evoluzione e la severità della malattia in particolare per quanto riguarda l'interessamento del lobulo secondario, la fibrosi polmonare e la presenza delle calcificazioni pleuriche. Inoltre la HRCT è utile nel riconoscimento dei casi iniziali, nel monitoraggio dell'evoluzione e rende inutile la biopsia polmonare in quanto l'aspetto morfologico descritto con tale esame è sufficiente per una diagnosi certa di PAM.

*some authors to subpleural cysts [18, 21], while others consider it to be due to fibrosis or accumulations of fluid [16].*

*HRCT is thus a more powerful tool than radiography and conventional CT as a means of assessing the extent, stage and severity of the disease, especially as regards involvement of the secondary lobule, pulmonary fibrosis and the presence of pleural calcification. Moreover, HRCT helps to identify initial cases, to monitor evolution of the disease, and can replace lung biopsy because the morphological pattern depicted by HRCT is sufficient in itself for a firm diagnosis of PAM to be made.*

## Bibliografia/References

- Chinachoti N, Tangchai P: Pulmonary alveolar microlithiasis associated with inhalation of snuff in Thailand. *Dis Chest* 32: 687-689, 1957.
- Perosa L, Ramunni M: La microlitiasi endoalveolare del polmone. *Rec Progr Med* 26: 353-429, 1959.
- Mikhailov V: Pulmonary alveolar microlithiasis. *Klin Med* 32: 31-36, 1954.
- Portnoy LM, Amadeo B, Henningar GR: Pulmonary alveolar microlithiasis: an unusual case. *Am J Clin Pathol* 41: 194-201, 1964.
- Castellana G, Lamorgese V: La microlitiasi endoalveolare polmonare. Caso clinico a sostegno dell'ipotesi ereditaria. *Rass Pat App Resp* 12: 247-251, 1997.
- 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* 111: 220-224, 2002.
- Pollice L, Pirrelli A: La microlitiasi endoalveolare del polmone. *Rec Progr Med* 48: 63-96, 1970.
- Meyer HH, Gilbert ES, Kent G: A clinical review of pulmonary microlithiasis. *JAMA* 161: 1153-1157, 1956.
- Sharp ME, Danino EA: Unusual form of pulmonary calcification: microlithiasis alveolaris pulmonum. *J Path Bact* 65: 269-299, 1953.
- Mariani B, Montanini N, Torelli G: La microlitiasi polmonare. *Ann Ist C Forlanini* 10: 179-199, 1947.
- Sosman MC, Dodd GD, Jones DW *et al*: The familial occurrence of pulmonary alveolar microlithiasis. *AJR* 77: 947-1012, 1957.
- Harbitz F: Extensive calcification of the lungs as a distinct disease. *Arch Intern Med* 21: 139-146, 1918.
- Kent G, Gilbert ES, Meyer HH: Pulmonary microlithiasis. *A.M.A. Arch Path* 60: 556-562, 1955.
- Biressi PC, Casassa PM: La microlitiasi polmonare endoalveolare. *Minerva Med* 47: 930-939, 1956.
- Badger TL, Gottlieb L, Gaensler EA: Pulmonary alveolar microlithiasis, or calcinosis of the lungs. *N Engl J Med* 243: 709-715, 1955.
- Chalmers AG, Wyatt J, Robinson PJ: Computed tomography and pathological findings in pulmonary alveolar microlithiasis. *Br J Radiol* 59: 408-411, 1986.
- Chang YC, Yang PC, Luh KT *et al*: High-Resolution computed tomography of pulmonary alveolar microlithiasis. *J Formos Med Assoc* 98: 440-443, 1999.
- Cluzel P, Grenier P, Bernadac P *et al*: Pulmonary alveolar microlithiasis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 15: 938-942, 1991.
- Helbich TH, Wojnarovsky C, Wunderbaldinger P *et al*: Pulmonary alveolar microlithiasis in children: radiographic and high-resolution CT findings. *AJR* 168: 63-65, 1997.
- Hoshino H, Koba H, Inomata SI *et al*: Pulmonary alveolar microlithiasis: High-resolution CT and MR Findings. *J Comput Assist Tomogr* 22: 245-248, 1998.
- Korn MA, Schurawitzki H, Klepetko W *et al*: Pulmonary alveolar microlithiasis: findings on high-resolution CT. *AJR* 158: 981-982, 1992.
- Lee YC, Milne D, Rea HH: Pulmonary alveolar microlithiasis: an alternative diagnosis to miliary tuberculosis. *Aust NZ J Med* 27: 336-337, 1997.
- Kino T, Kohara Y, Tsuji S: Pulmonary alveolar microlithiasis. *Am Rev Resp Dis* 105: 105-110, 1972.
- Krokowsky E, Michel H: The roentgenogram in the course of microlithiasis alveolaris pulmonum. *Forsch Roentgenstr* 105: 201-203, 1972.
- Puhr L: Mikrolithiasis alveolaris pulmonum: Virchow Arch Path Anat 290: 156-160, 1933.
- Rotem Y, Solomon M, Hertz-Frankenhaus M: Pulmonary alveolar microlithiasis. *Ann Paediat* 201: 4-12, 1963.
- Ucan ES, Keyf AI, Aydılek R *et al*: Pulmonary alveolar microlithiasis: review of Turkish reports. *Thorax* 48: 171-173, 1993.
- Mariotta S, Guidi L, Papale M *et al*: Pulmonary alveolar microlithiasis: review of Italian reports. *Eur J Epidemiol* 13: 587-590, 1997.
- de Velasco L: Microlithiasis alveolar pulmonum. *Prax Pneumol* 18: 480, 1964.
- Manz A: Mikrolithiasis der Lungen mit Pilzbefall. *Beitr Z Klin Tuberk* 111: 598-606, 1954.
- Mascie-Taylor BH, Wardman AG, Madden CA *et al*: A case of alveolar microlithiasis: observation over 22 years and recovery of material by lavage. *Thorax* 40: 952-953, 1985.
- Moran CA, Hochholzer L, Hasleton PS *et al*: Pulmonary alveolar microlithiasis. A clinicopathologic and chemical analysis of seven cases. *Arch Pathol Lab Med* 121: 607-611, 1997.
- Prakash UB, Barham SS, Rosenow EC *et al*: Pulmonary alveolar microlithiasis. A review including ultrastructural and pulmonary function studies. *Mayo Clin Proc* 58: 290-300, 1983.
- Shishido S, Toritani T, Nakano H *et al*: A case of alveolar microlithiasis which developed spontaneous pneumothorax due to progression of emphysematous bullae during 34 years after established diagnosis. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 31: 881-885, 1993.
- Tatti V, Riniker P: Diffuse familial pulmonary alveolar microlithiasis. *Helv Med Acta* 29: 611-613, 1962.
- Usui M, Watanabe M, Hattori J *et al*: A case of pulmonary alveolar microlithiasis. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 31: 501-505, 1993.
- Sears MR, Chang AR, Taylor AJ: Pulmonary alveolar microlithiasis. *Thorax* 26: 704-711, 1971.
- Balikian JP, Fuleihan CN, Nucho CN: Pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Roentgenol* 103: 509-518, 1968.
- Schmidt H, Lorcher U, Kitz R *et al*: Pulmonary alveolar microlithiasis in children. *Pediatr Radiol* 26: 33-36, 1996.
- Volle E, Kaufmann HJ: Pulmonary alveolar microlithiasis in pediatric patients: review of the world literature and two new observations. *Pediatr Radiol* 17: 439-444, 1987.
- Turktas H, Ozturk C, Guven M *et al*: Pulmonary alveolar microlithiasis with the absence of Technetium-99m MDP uptake of lungs. *Clin Nucl Med* 13: 883-885, 1988.
- Hasan S, Cevat O, Sami C *et al*: Pulmonary alveolar microlithiasis with pectus excavatum. *Ind J Med Sci* 48: 199-200, 1994.
- Barnard NJ, Crocker PR, Blainey AD *et al*: Pulmonary alveolar microlithiasis: a new analytical approach. *Histopathology* 11: 639-645, 1987.
- Hira HS, Singh T, Chowdhary V: Pulmonary alveolar microlithiasis: role of transbronchial lung biopsy. *J Assoc Physicians India* 48: 832-833, 2000.
- Hotchi M, Nasu T, Mihara H: An autopsy case of microlithiasis alveolaris pulmonum. *Acta Path Jap* 20: 111-125, 1970.
- Waters MH: Microlithiasis alveolaris pulmonum. *Tubercle* 41: 276-278, 1960.
- Gaude GS, Pinto MJW, Bagga AS: Pneumothorax in pulmonary alveolar microlithiasis: a case report. *Antiseptic* 91: 135-136, 1995.
- Felson B: The roentgen diagnosis of disseminated pulmonary alveolar disease. *Semin Roentgenol* 2: 3-6, 1967.
- Felson B: Chest roentgenology. Philadelphia: Saunders, pag 479: 1973.

Dott. G. Castellana  
Unità Operativa di Pneumologia  
Piazza Padre Pio  
70017 Putignano BA  
Tel. 080/4050675  
Fax 080/4050625  
E-mail: bepcaste@libero.it