4. Pulmoner Alveolar Mikrolitiazis

Uzm. Dr. Ayşenur ATİLLA, Prof. Dr. Talat KILIÇ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

ÖZET

Pulmoner alveoler mikrolitiyazis (PAM), serumda normal kalsiyum ve fosfat seviyesine sahip iken alveoler boşluklarda kalsiyum fosfat mikrolitlerinin birikimi ile karakterize, nadir görülen ve çoğunlukla SLC34A2 genindeki mutasyon kaynaklı otozomal resesif bir akciğer hastalığıdır. Hastalık uzun yıllar asemptomatik kalabilmekle birlikte, zamanla progresif efor dispnesi, restriktif ventilatuvar defekt, pulmoner hipertansiyon ve kronik solunum yetmezliği gelişebilir. Klinik-radyolojik disosiyasyon, PAM'ın ayırt edici özelliklerinden biri olup, tanıda önemli ipucu sağlar. Karakteristik akciğer grafisi ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (TRBT) bulguları çoğu olguda tanı için yeterli olmakla birlikte, gerektiğinde histopatolojik ve genetik incelemeler ile tanı doğrulanmaktadır. Günümüzde hastalığın doğal seyrini değiştirdiği gösterilmiş etkin bir medikal tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle hasta yönetimi düzenli izlem, destek tedavileri ve komplikasyonların erken tanınmasına dayanırken, ileri evre hastalarda akciğer transplantasyonu tek küratif tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Bu bölümde PAM'ın epidemiyolojisi, genetik ve moleküler temeli, klinik özellikleri, tanısal yaklaşımı ile güncel tedavi ve izlem stratejileri güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

GİRİŞ

Pulmoner alveoler mikrolitiazis (PAM) alveoller içinde kalsiyum fosfat mikrolitlerinin birikmesiyle ortaya çıkan nadir bir akciğer hastalığıdır. Kandaki kalsiyum ve fosfat değerleri normaldir. Hastalığın temelini, alveoler tip II pnömositlerde eksprese edilen tip IIb sodyum-bağımlı fosfat kotransporterini kodlayan SLC34A2 genindeki mutasyonlar oluşturmaktadır (1).

PAM, dünya genelinde oldukça seyrek görülen bir hastalıktır. Bildirilen olguların önemli bir bölümü Akdeniz havzası ve Asya ülkelerinden gelmektedir. Türkiye ise olgu sayısı bakımından literatürde öne çıkan ülkeler arasında yer almaktadır (2).

PAM'ın klinik seyri oldukça değişkendir. Olguların önemli bir kısmı tanı anında asemptomatik olup rastlantısal olarak tanı alırlar. Hastalık yıllar içinde yavaş bir seyir izleyerek orta-ileri yaş döneminde solunum yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir (3).

Hastalığın en dikkat çekici özelliklerinden biri, radyolojik bulguların yaygınlığı ile klinik semptomların şiddeti arasındaki belirgin uyumsuzluk olmasıdır. Bu özgün klinik özellik, hastalığın tanınmasında önemli bir ipucu oluşturmakta ve PAM'ı diğer diffüz akciğer hastalıklarından ayıran temel özelliklerden biri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte hastalık progresif seyir gösterebilmekte ve zamanla restriktif ventilasyon bozukluklarına, pulmoner hipertansiyon

ve kronik solunum yetmezliğine neden olabilmektedir (4).

Hastalığın patogenezine ilişkin bilgi birikimi önemli ölçüde artmış olsa da PAM için etkinliği kanıtlanmış bir medikal tedavi henüz geliştirilememiştir. İleri evre hastalarda akciğer transplantasyonu tek küratif tedavi seçeneği olmayı sürdürürken, yeni tedavi yaklaşımlarına yönelik araştırmalar devam etmektedir (5).

EPİDEMİYOLOJİ, GENETİK VE PATOGENEZ

Pulmoner alveoler mikrolitiyazis, oldukça nadir görülen, kalıtsal, diffüz parankimal bir akciğer hastalığıdır. Hastalığın gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, bugüne kadar literatürde bildirilen olgu sayısı 1100'ün altındadır (6). Son yıllarda YRBT'nin yaygın kullanımı ve hastalığa yönelik farkındalığın artmasıyla beraber tanı alan olgu sayısında artış gözlenmektedir. Bugüne kadarki en geniş literatür taraması, 2015 yılında Castellana ve ark. tarafından yayınlanmış olup, 65 ülkeden 1.022 vaka tanımlanmıştır. Bireysel ülkeler arasında, Türkiye 139 olgu ile en yüksek bilinen vaka sayısına sahipken, onu Çin (133 olgu), Japonya (119 olgu), Hindistan (80 olgu), İtalya (65 olgu) ve Amerika Birleşik Devletleri (50 olgu) izlemiştir (2). Türkiye, literatürde en fazla olgunun yayımlandığı ülkeler arasında yer almakta olup, bu durumun artmış tanısal farkındalık ve bazı bölgelerde daha sık görülen akraba evlilikleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Pulmoner alveoler mikrolitiyazis her yaş grubunda görülebilmektedir. Hastalığın klinik başlangıcı oldukça değişken olup prenatal dönemden ileri yaşlara kadar geniş bir yaş aralığında bildirilen olgular mevcuttur. Literatürdeki en genç bilinen hastalar, doğumdan kısa süre sonra ölen prematüre monokoryonik ikizler (7) ve en yaşlı hasta ise 84 yaşında bir kadındır (8). 576 adet PAM vakasının incelendiği bir araştırmada, vakaların yaklaşık %36'sına 20 yaşından önce, yaklaşık %88'ine ise 50 yaşından önce tanı konulduğu tespit edilmiştir (9). Hastalığın görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında belirgin bir farklılık bulunmamaktadır (10).

PAM, büyük çoğunluğu SLC34A2 genindeki bialelik patojenik varyantlardan kaynaklanan otozomal resesif kalıtımlı bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bugüne kadar SLC34A2 geninde çok sayıda patojenik varyant tanımlanmış olmasına rağmen, bu genetik değişiklikler ile hastalığın başlangıç yaşı, klinik şiddeti veya progresyonu arasında tutarlı bir genotip-fenotip ilişkisi gösterilememiştir (11). Bununla birlikte, genetik doğrulama yapılamayan olgular da bildirilmiştir.

Kromozom 4p15 bölgesinde lokalize olan SLC34A2 bölgesi, tip II alveoler pnömositlerde bulunan sodyuma bağımlı fosfat kotransporteri NaPi-IIb'yi kodlamaktadır. NaPi-IIb, surfaktan katabolizması sırasında açığa çıkan fosfatın alveoler boşluktan geri kazanılmasını sağlayarak fosfat homeostazının sürdürülmesinde kritik rol oynar. Bu homeostazın bozulması sonucunda alveoler boşlukta biriken fosfat, kalsiyum iyonları ile birleşerek çözünmeyen kalsiyum fosfat kristalleri oluşturur (10,11). Alveollerde mikrolitlerin giderek birikmesi, akciğer parankiminde mekanik sertleşmeye neden olarak akciğer kompliyansını azaltır ve gaz değişimini olumsuz etkiler. Bu süreç ilerledikçe restriktif ventilatuvar defekt gelişirken, ileri evrelerde alveoler septalarda fibrotik değişiklikler, pulmoner vasküler yatakta yeniden yapılanma, pulmoner hipertansiyon ve kronik solunum yetmezliği ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, aynı SLC34A2 varyantını taşıyan bireylerde klinik tablonun ve hastalık progresyonunun farklılık gösterebilmesi, genetik faktörlerin yanı sıra çevresel etmenler ve henüz tam olarak aydınlatılamamış biyolojik mekanizmaların da hastalığın seyrini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

KLİNİK BULGULAR VE TANI

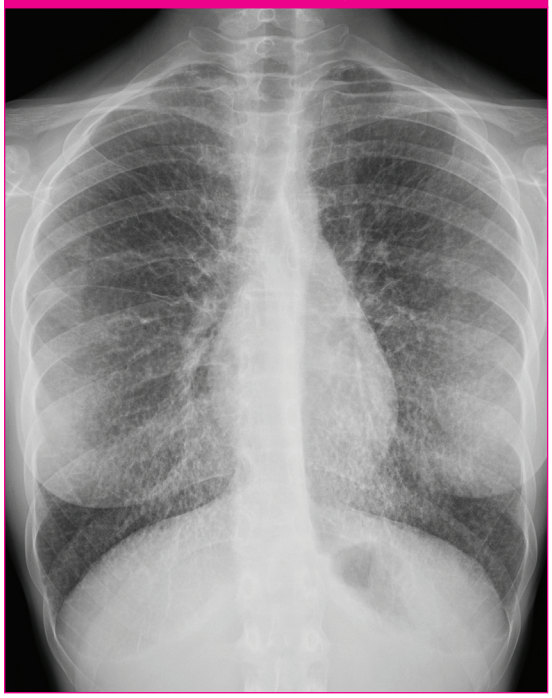
Pulmoner alveoler mikrolitiyazisin klinik seyri oldukça heterojendir. Hastaların önemli bir kısmı asemptomatiktir ve uzun yıllar bu şekilde kalır. Semptomatik olgularda en sık başvuru yakınması progresif efor dispnesidir. Kuru öksürük, göğüste sıkışma hissi, göğüs ağrısı ve egzersiz kapasitesinde azalma diğer sık görülen klinik bulgular arasında yer alır. Bu klinik bulgulardan da anlaşılacağı gibi hastalık ilerledikçe klinik tablo diğer diffüz parankimal akciğer hastalıklarına benzer özellikler kazanabilmektedir (12,13). Mortalite, çoğunlukla ilerleyici solunum yetmezliği ile buna eşlik eden pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimine bağlıdır (14).

Fizik muayene bulguları, hastalığın evresine göre değişkenlik gösterir. Erken dönemde fizik muayenede herhangi bir patolojik bulgu saptanmayabilir. Hastalık ilerledikçe bilateral ince inspiratuar rallere rastlanabilir. İleri evre olgularda siyanoz, çomak parmak, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye bağlı; periferik ödem, juguler venöz dolgunluk, hepatomegali, assit gibi sağ kalp yetmezliği bulguları görülebilir.

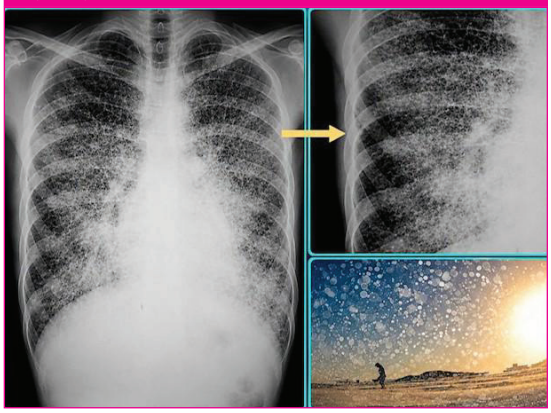
Pulmoner alveoler mikrolitiyazis genellikle yavaş ilerleyen bir hastalık olup, klinik progresyon bireyler arasında değişkenlik gösterebilir. Erken dönemde solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda olabilmekle birlikte, hastalık ilerledikçe restriktif ventilatuvar defekt gelişir ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) azalır. Arter kan gazı bulguları başlangıçta çoğunlukla normaldir; ancak ilerleyen evrelerde önce egzersiz sırasında, daha sonra istirahatte hipoksemi gelişebilir. Egzersiz toleransındaki azalma ile altı dakika yürüme testi sırasında saptanan oksijen desatürasyonu, hastalığın fonksiyonel etkilenmesini ve progresyonunu değerlendirmede yararlı parametreler olarak kullanılmaktadır (10).

Radyolojik inceleme, PAM tanısının temelini oluşturur. Hastaların büyük çoğunluğunda karakteristik görüntüleme bulguları tanı koydurucudur. Posteroanterior akciğer grafisinde bilateral ve diffüz dağılım gösteren, yüksek dansiteli mikronodüler opasiteler izlenir (Resim 1). Bu görünüm, kum fırtınasını andırması nedeniyle "sandstorm appearance" olarak adlandırılır (Resim 2) (14). Hastalık ilerledikçe mikrolitlerin yoğunluğu artar ve buna bağlı olarak kalp silüeti, diyafram ile mediastinal konturların belirginliği azalır. İleri evrelerde gelişen bu görünüm "vanishing heart sign" olarak tanımlanmaktadır (15).

Resim 1. PA akciğer grafisinde bilateral alt zonlarda daha belirgin olmak üzere yaygın, kemik dansitesinde mikronodüler lezyonlar.



Resim 2. Kum fırtınası "sandstorm appearance" (yapay zeka ile oluşturulmuştur).



Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, pulmoner alveoler mikrolitiyazisin tanısında en duyarlı ve en değerli görüntüleme yöntemidir. YRBT'de bilateral ve diffüz dağılım gösteren kalsifiye mikronodüller, buzlu cam opasiteleri, interlobüler septal kalınlaşma ve intralobüler çizgilenmeler tipik bulgular arasında yer alır (Resim 3). Bu bulguların birlikteliği karakteristik crazy-paving paternini oluşturabilir (16). Subplevral lineer kalsifikasyonlar, plevra altı küçük kistler ve bunlara eşlik eden "black pleura sign" ise hastalık için oldukça özgün radyolojik bulgulardır (16,17). İleri evrelerde yaygın parankimal kalsifikasyonlara fibrotik değişiklikler, akciğer hacminde azalma ve pulmoner hipertansiyona bağlı vasküler yeniden yapılanma eşlik edebilir.

Pulmoner alveoler mikrolitiyazisin en dikkat çekici özelliklerinden biri, radyolojik tutulumun yaygınlığı ile klinik semptomların şiddeti arasındaki belirgin

Resim 3. Toraks BT'de bilateral akciğer alanlarında ve çepeçevre plevrada özellikle alt loblarda daha yaygın kalsifikasyon, peribronşiyal ve alveoler kalsifikasyonla uyumlu değişiklikler.



uyumsuzluktur. Radyolojik olarak yoğun tutulum gösteren bir hastanın klinik olarak asemptomatik olması PAM'da oldukça sık görülen bir durumdur. Klinik-radyolojik disosiyasyon olarak tanımlanan bu durum, hastalığın karakteristik özelliklerinden biri olup, tanısal değerlendirmede önemli bir ipucu sağlar (18).

Pulmoner alveoler mikrolitiyazisin ayırıcı tanısında başta metastatik pulmoner kalsifikasyon olmak üzere pulmoner alveoler proteinozis, miliyer tüberküloz, pnömokonyozlar, pulmoner amiloidoz ve diğer diffüz parankimal akciğer hastalıkları dikkate alınmalıdır (2,10). Özellikle yaygın mikronodüler opasiteler veya diffüz parankimal infiltrasyon ile seyreden hastalıklarda ayırıcı tanı önem taşımaktadır. Klinik bulgular, laboratuvar incelemeleri ve karakteristik radyolojik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi, bu hastalıkların birbirinden ayrılmasını büyük ölçüde kolaylaştırır.

PAM tanısı, klinik bulgular ile karakteristik radyolojik görünümün birlikte değerlendirilmesine dayanır. Tipik akciğer grafisi ve YRBT bulgularının bulunduğu olgularda invaziv tanı yöntemlerine çoğunlukla gereksinim duyulmaz (19).

Radyolojik görünümün atipik olduğu veya ayırıcı tanının yapılamadığı durumlarda bronkoskopik inceleme ve doku örneklemesi tanısal katkı sağlar. Bronkoalveoler lavaj sıvısında ya da transbronşiyal biyopsi örneklerinde mikrolitlerin gösterilmesi tanıyı destekler (18). Histopatolojik incelemede alveoler boşlukları dolduran konsantrik lameller yapıda kalsifiye mikrolitlerin saptanması tanıyı doğrular. Bu amaçla transbronşiyal biyopsi tercih edilebilir; cerrahi akciğer biyopsisi ise daha az invaziv yöntemlerle tanıya ulaşılamayan seçilmiş olgularla sınırlandırılmalıdır. SLC34A2 geninde bialelik patojenik varyantların gösterilmesi de histopatolojik incelemeye alternatif bir doğrulama yöntemi olup, özellikle ailesel veya atipik olgularda tanısal değer taşır. Ancak genelde tanı koyma konusunda bu invaziv yöntemlere gerek kalmaz.

TEDAVİ VE İZLEM

Pulmoner alveoler mikrolitiyazis için günümüzde etkinliği kanıtlanmış ve hastalığın doğal seyrini değiştirdiği gösterilmiş spesifik bir medikal tedavi bulunmamaktadır (3). Bu nedenle tedavi, semptomların kontrol altına alınması, komplikasyonların önlenmesi ve uygun hastalarda akciğer transplantasyonunun zamanında planlanmasına odaklanmaktadır. Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle mevcut tedavi önerileri çoğunlukla olgu sunumları, küçük olgu serileri ve gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Son yıllarda SLC34A2 genindeki mutasyonların ve alveoler fosfat metabolizmasındaki bozukluğun daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, hastalığın moleküler mekanizmalarını hedefleyen yeni tedavi yaklaşımları üzerinde yoğun araştırmalar yürütülmektedir (11,20). Bununla birlikte, bu tedavilerin hiçbiri henüz rutin klinik uygulamada kullanılabilecek düzeyde kanıtla desteklenmemektedir.

Pulmoner alveoler mikrolitiyaziste asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda düzenli takip temel yönetim yaklaşımını oluşturur. Hastalığın seyri genellikle yavaş ilerlediğinden birçok olgu uzun yıllar boyunca belirgin fonksiyonel kısıtlılık gelişmeden izlenebilir. Bu nedenle tedavi gereksinimi yalnızca radyolojik yaygınlığa göre değerlendirilmemelidir. Klinik yakınmaların şiddeti, solunum fonksiyon testlerindeki değişiklikler, egzersiz kapasitesi ve oksijenizasyon durumu birlikte ele alınarak hastalığın progresyonu değerlendirilmelidir. İzlemde özellikle FVC ve DLCO değerlerindeki düşüş, egzersiz sırasında ortaya çıkan desatürasyon ve artan oksijen gereksinimi ilerleyici hastalığın önemli göstergeleri olarak kabul edilmektedir (3,20,21). Ayrıca, altı dakika yürüme testi, hastaların fonksiyonel kapasitesini ve eforla gelişen hipoksemiyi değerlendirmede pratik ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak izlem sürecinde yararlı bilgiler sağlamaktadır. YRBT hastalığın morfolojik progresyonunu göstermede duyarlı olmakla birlikte, radyasyon maruziyeti göz önünde bulundurularak rutin aralıklarla değil, klinik gereklilik durumunda kullanılmalıdır. Ekokardiyografi ise pulmoner hipertansiyon gelişiminin değerlendirilmesinde önemli bir tamamlayıcı incelemedir.

Pulmoner alveoler mikrolitiyaziste tedavinin temelini destekleyici yaklaşımlar oluşturmaktadır. Uzun süreli oksijen tedavisinin PAM'ın doğal seyrini değiştirdiğine ilişkin kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, hipoksemik hastalarda dispnenin kontrolüne katkı sağlayabilir ve interstisyel akciğer hastalıklarından elde edilen veriler doğrultusunda egzersiz toleransı ile yaşam kalitesinde iyileşme sağlayabileceği düşünülmektedir (22). Ayrıca kronik hipokseminin kontrol altına alınması, pulmoner hipertansiyon gelişimi veya progresyonu açısından da önem taşımaktadır. İleri evre hastalarda kronik hiperkapnik solunum yetmezliği gelişmesi durumunda ise uygun olgularda noninvaziv mekanik ventilasyon, semptom kontrolü

ve ventilatuvar desteğin sağlanması amacıyla değerlendirilebilir.

Pulmoner rehabilitasyon, dispne ve egzersiz intoleransı gelişen pulmoner alveoler mikrolitiyazis hastalarında düşünülebilecek destek tedavilerinden biridir. PAM'a özgü kanıtlar diğer tedavilerde olduğu gibi sınırlı olmakla birlikte, interstisyel akciğer hastalıklarında pulmoner rehabilitasyonun egzersiz kapasitesi, dispne ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu nedenle semptomatik hastalarda pulmoner rehabilitasyon uygulanması değerlendirilebilir.

Enfeksiyonlardan korunma da uzun dönem izlemin önemli bileşenlerinden biridir. Pulmoner alveoler mikrolitiyazise özgü aşı önerileri bulunmamakla birlikte, kronik akciğer hastalıklarına yönelik güncel erişkin bağışıklama önerileri doğrultusunda influenza ve pnömokok aşılarının uygulanması uygun bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Sigara kullanımı bırakılmalı, pasif sigara maruziyetinden kaçınılmalıdır. Mesleki ya da çevresel inhalasyon maruziyetleri mümkün olduğunca azaltılmalıdır (3,18).

Pulmoner alveoler mikrolitiyaziste çeşitli medikal tedaviler denenmiş olmakla birlikte, etkinliği kanıtlanmış bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır. En fazla deneyim disodyum etidronat ile bildirilmiş olsa da, mevcut veriler klinik etkinliğini desteklemek için yeterli değildir (3,10,19). Benzer şekilde kortikosteroidler, terapötik akciğer lavajı ve diğer deneysel tedavi yaklaşımlarının da hastalığın doğal seyrini değiştirdiği gösterilememiştir. Bu nedenle bu tedaviler rutin klinik uygulamada önerilmemektedir.

Pulmoner alveoler mikrolitiyaziste hedefe yönelik tedavilere ilişkin araştırmalar devam etmektedir. Özellikle SLC34A2 genini ve alveoler fosfat homeostazını hedefleyen tedavi yaklaşımları umut verici olmakla birlikte, bu yöntemler henüz deneysel aşamadadır ve rutin klinik uygulamada yer almamaktadır (11).

İleri evre pulmoner alveoler mikrolitiyaziste etkinliği kanıtlanmış tek tedavi seçeneği akciğer transplantasyonudur (23). İlerleyici solunum yetmezliği, uzun süreli oksijen gereksinimi veya pulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda transplantasyon açısından erken değerlendirme yapılmalıdır. Günümüzde bilateral akciğer transplantasyonu daha sık tercih edilmekte olup, transplante akciğerde hastalığın nüks ettiği bildirilmemiştir. Transplantasyonun yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasite üzerinde belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Buna rağmen toplam bildirilen nakil sayısı 19 adettir (23,24).

Bununla birlikte, hastalığın moleküler mekanizmalarını hedefleyen yeni tedavi yaklaşımlarının etkinliğini ve güvenilirliğini ortaya koyacak ileri deneysel ve klinik araştırmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. *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(4): 650-6.*
2. *Castellana G, Castellana G, Gentile M, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of the 1022 cases reported worldwide. Eur Respir Rev 2015; 24(138): 607-20.*
3. *Kosciuk P, Meyer C, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Pulmonary alveolar microlithiasis. Eur Respir Rev 2020; 29 (158): 200024.*
4. *Mohseni Ahangar R, Golparvar Azizi M, Babazadeh S,et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: A case report and brief review of literature. Casp J Intern Med 2025; 16(3): 570-6.*
5. *Alrossais NM, Alshammari AM, Alrayes AM, et al. Pulmonary hypertension and polycythemia secondary to pulmonary alveolar microlithiasis treated with sequential bilateral lung transplant: a case study and literature review. Am J Case Rep 2019; 20: 1114-9.*
6. *Jönsson ÅLM, Bendstrup E, Mogensen S, et al. Eight novel variants in the SLC34A2 gene in pulmonary alveolar microlithiasis. Eur Respir J 2020; 55(2): 1900806.*
7. *Caffrey PR, Altman RS. Pulmonary alveolar microlithiasis occurring in premature twins. J Pediatr 1965; 66(4): 758-63.*
8. *Krishnakurup J, Abdelsayed G. The calcareous lung. Mayo Clin Proc 2011; 86(2): 85.*
9. *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(3): 173-81.*
10. *Shaw BM, Shaw SD, McCormack FX. Pulmonary alveolar microlithiasis. Semin Respir Crit Care Med 2020; 41: 280-7.*
11. *Jönsson ÅLM, Hilberg O, Simonsen U, et al. New insights in the genetic variant spectrum of SLC34A2 in pulmonary alveolar microlithiasis; a systematic review. Orphanet J Rare Dis 2023; 18: 130.*
12. *Chopra M, Tendolkar MS, Vardhan V. Case series of Pulmonary Alveolar Microlithiasis from India. BMJ Case Rep 2019; 12(3): e227406.*
13. *Alkhankan E, Yamin H, Bukamur H, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis diagnosed with radiography, CT, and bone scintigraphy. Radiol Case Rep 2019; 14(6): 775-7.*
14. *Chen CW, Wu FZ. Progressive sandstorm lung in pulmonary alveolar microlithiasis. Ann Thorac Surg 2019; 107(1): e55.*
15. *Saito A, McCormack FX. Pulmonary alveolar microlithiasis. Clin Chest Med 2016; 37(3): 441-8.*

16. *Sumikawa H, Johkoh T, Tomiyama N, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: CT and pathologic findings in 10 patients. Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace 2005; 63(1): 59-64.*

17. *Francisco FAF, Rodrigues RS, Barreto MM, et al. Can chest high-resolution computed tomography findings diagnose pulmonary alveolar microlithiasis? Radiol Bras 2015; 48(4): 205-10.*

18. *Enemark A, Jönsson ÅLM, Kronborg-White S, Bendstrup E. Pulmonary alveolar microlithiasis – a review. Yale J Biol Med 2021; 94(4): 637-44.*

19. *Bendstrup E, Jönsson ÅLM. Pulmonary alveolar microlithiasis: no longer in the stone age. ERJ Open Res 2020; 6: 00289.*

20. *Altınışık G, Yiğit N, Çetin N. Pulmonary alveolar microlithiasis: a review of a rare disease through rarely discussed perspectives. Semin Respir Crit Care Med 2026; 47: 396-408.*

21. *Mari PV, Coppola A, Macagno F. Lung function decline in pulmonary alveolar microlithiasis. Cureus 16(11):e74430.*

22. *Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202(10): e121-41.*

23. *Mardani P, Naseri R, Shahriarirad R, et al. Successful bilateral lung transplantation in pulmonary alveolar microlithiasis: A case report and review of literature. Clin Respir J 2024; 18(5): e13773.*

24. *Al Ebrahim KE. Pulmonary alveolar microlithiasis: revisiting the first lung transplant experience. Open Respir Arch 2025; 8(1): 100515.*