

Microlithiasis alveolaris pulmonum

H. Cardauns und M. Staak

Institut für Rechtsmedizin der Universität Köln, Melatengürtel 60–62, D-5000 Köln 30,
Bundesrepublik Deutschland

Pulmonary Alveolar Microlithiasis

Summary. We report the case of a 33-year-old man who suddenly died with the symptoms of a cardio-respiratory insufficiency. As cause of death we found pulmonary alveolar microlithiasis (MAP) with intra-alveolar calcifications and fibrosis of the alveolar margin. It is not known whether this diagnosis was found during lifetime. In our forensic experience we never met a case of this rare illness causative of sudden natural death.

Key words: Pulmonary alveolar microlithiasis (MAP) – Sudden death, pulmonary alveolar microlithiasis

Zusammenfassung. Es wird über einen 33 Jahre alt gewordenen Mann berichtet, der unter den Symptomen einer cardio-respiratorischen Insuffizienz plötzlich verstarb. Als Todesursache wurde eine Microlithiasis alveolaris pulmonum (MAP) mit intra-alveolären Verkalkungen und Fibrose der Alveolarwände nachgewiesen. Unbekannt ist, ob die Diagnose zu Lebzeiten gestellt wurde. Aus unserer rechtsmedizinischen Praxis ist uns kein Fall bekannt, bei dem diese seltene Erkrankung Ursache eines plötzlichen, natürlichen Todes war.

Schlüsselwörter: Microlithiasis alveolaris pulmonum (MAP), Steinlunge – Plötzlicher Tod, Steinlunge

Einleitung

Die Microlithiasis alveolaris pulmonum (MAP) ist eine seltene Erkrankung unbekannter Ätiologie. Auffällig ist die Diskrepanz zwischen dem ausgedehnten Röntgenbefund und dem Fehlen bzw. der Geringfügigkeit subjektiver und klinischer Erscheinungen. Häufig wird die Diagnose erst anhand einer routinemäßig durchgeführten Thoraxaufnahme oder nach Auftreten eines Spontanpneumothorax festgestellt. Da uns bisher ein plötzlicher Tod infolge einer MAP

Sonderdruckanfragen an: Prof. Dr. M. Staak (Adresse siehe oben)

nach eigener Erfahrung und nach Durchsicht der Literatur nicht bekannt wurde, erscheint uns die Mitteilung des nachfolgenden Falles von besonderem Interesse.

Kasuistik (L. Nr. 347/81)

K.W., Jurist, 33 Jahre alt geworden. Vorerkrankungen nach Angaben der Ehefrau: Als Kind Rachitis. Seit der Schulzeit erhöhter Blutdruck (keine Behandlung). Seit Jahren starke Kopfschmerzen und Erbrechen. 1976 soll bei einer Röntgenthoraxuntersuchung ein „kleines Lungenvolumen“ festgestellt worden sein. Im Januar 1980 Untersuchung durch den Hausarzt wegen „Herzstichen“. Blutdruck RR 160/100 mm Hg. Durch einen Lungenfunktionstest Nachweis einer verminderten Vitalkapazität. Im Juli 1980 Untersuchung wegen Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen. Röntgen-Thoraxaufnahme: Wabenähnliche Veränderungen in beiden Unterlappen. In der letzten Zeit vor dem Tod Kreislaufbeschwerden, Kopfschmerzen, Erbrechen, die auf eine berufliche Streß-Situation zurückgeführt wurden. Keine Behandlung, keine Medikamenteneinnahme. Am 13.4.1981 stellte die Ehefrau gegen 5.45 Uhr fest, daß W. röchelte und nach Luft schnappte. Um 6.05 Uhr Todesfeststellung durch den Notarzt.

Eigene Untersuchungen

Obduktionsbefund

Rechtsherzerweiterung (Herzgewicht 365 g) bei beiderseits ausgedehnten diffus-zystisch-fibrösen Lungenveränderungen mit bullöser Lungenblähung, akute Blutstauung von Leber, Nieren, Milz, akute diffuse Hirnschwellung (Hirngewicht 1570 g).

Durch chemisch-toxikologische Untersuchungen konnte eine Medikamenten- und/oder Alkohol-Intoxikation ausgeschlossen werden.

Mikroskopische Untersuchung des Lungengewebes

Lungengewebe wurde teils unentkalkt, teils nach 3-, 6- und 24stündiger Entkalkung (Salzsäure-Ameisensäure-Gemisch) in üblicher Weise in Paraffin eingebettet. An 6 µm dicken Schnitten wurden folgende Färbungen und Reaktionen durchgeführt: Hämatoxylin-Eosin, Elastica-van-Gieson, Goldner, Eisenreaktion (Berliner Blau), PAS-Reaktion. Eine Entkalkung von 3 h erwies sich als ausreichend.

Befund. In zahlreichen Alveolen kugelförmige, zwiebelschalenförmig geschichtete und faserähnliche Verkalkungen, die sich in der Übersichtsfärbung blauviolett darstellen. Am Rand einzelne mehrkernige Riesenzellen mit gelb-braunen kugelförmigen Ablagerungen. Sowohl Verkalkungen als auch Riesenzellen, mit Ausnahme der gelb-braunen Ablagerungen, deutlich PAS-positiv. Am unentkalkten Schnitt die Verkalkungen stark Eisen-positiv, intensiv blau gefärbt, nach 3stündiger Entkalkung blaßviolettfarben. Die in Verbindung mit den Riesenzellen vorkommenden gelb-braunen Kugeln auch nach 3stündiger Entkalkung noch deutlich Eisen-positiv. Häufig die herdförmig auftretenden Kalkablagerungen von kollagenen Fasern kapselähnlich eingeschlossen. In der Umgebung der Kalkherde stellenweise peribronchiale und intra-alveoläre Leukozyten- und Rundzellinfiltrate. Im Zwischengewebe, in den Bronchialästen und in den Alveolarwänden

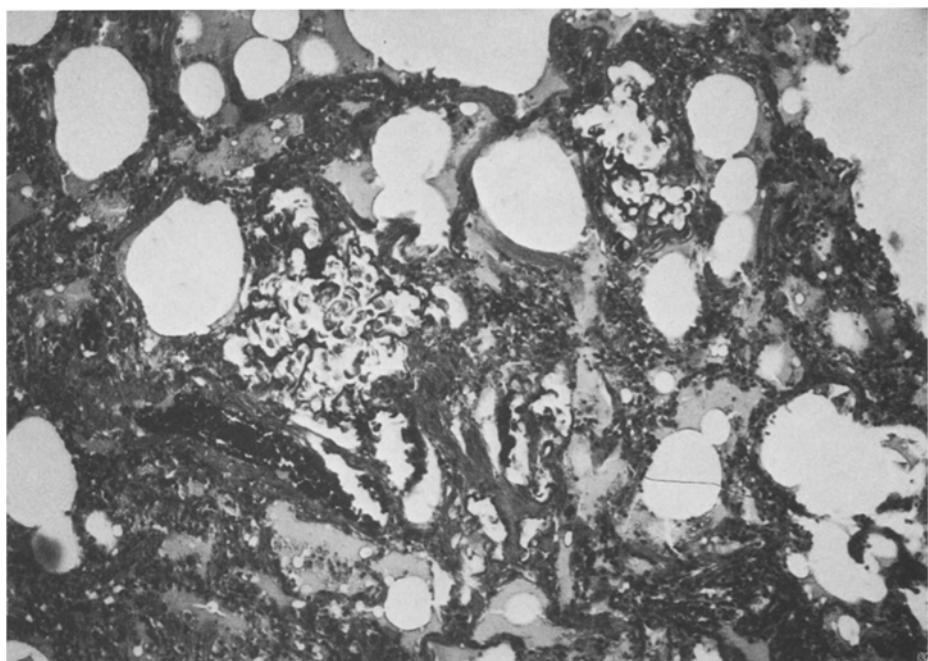


Abb. 1. Intra-alveolare Verkalkungen mit fibröser Verdickung der Alveolarwände. (Vergrößerung: 38×, Goldner-Färbung)

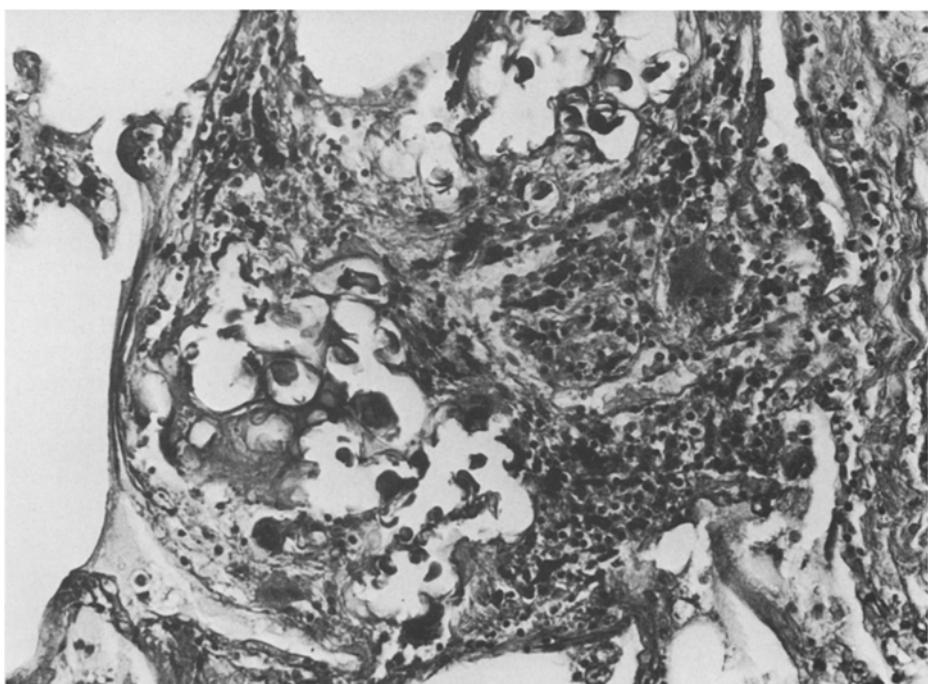


Abb. 2. Intra-alveolare Verkalkungen mit umgebenden entzündlichen Infiltraten. (Vergrößerung: 93×, PAS-Reaktion)

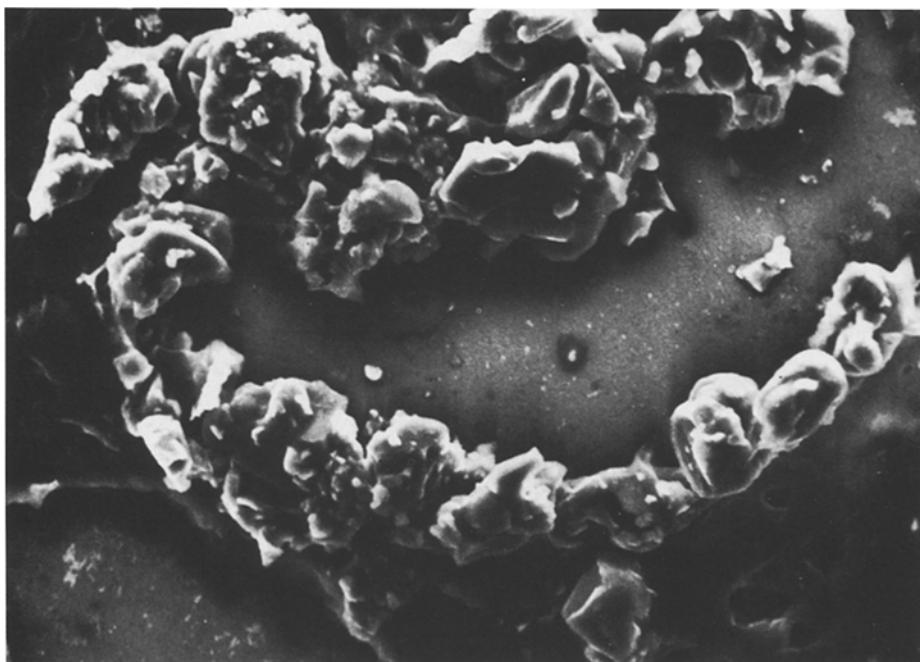


Abb. 3. Rasterelektronenmikroskopische Darstellung intra-alveolarer Verkalkungen. (Gerät Jeol U 3, Vergrößerung: 225×)

keine Verkalkungen nachweisbar. Alveolarwände in ausgedehnten Bereichen deutlich, aber unterschiedlich stark fibrös verdickt, z. T. nur bruchstückhaft angeschnitten. Ganz vereinzelte kleine Schlagaderäste mit fibröser und hyaliner Wandverdickung. In den nicht oder kaum pathologisch veränderten Bezirken die Alveolen stark ausgeweitet und ineinandergeflossen, stellenweise angefüllt mit ödematöser Flüssigkeit oder dichten Erythrozyten-Ansammlungen. Kapillaren in den nicht verdickten Zwischenwänden erheblich gestaut und blutreich.

*Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung (Gerät JEOL U3)*¹. 15 µm dicke entparaffinierte histologische Schnitte wurden bis zu einer Vergrößerung von 1:10³ untersucht. Mit dem energiedispersiven System EDAX 707 A wurden daraus die Elemente Calcium und Phosphor bestimmt.

Weitere histologische Befunde

Herzmuskelfaserhypertrophie, Fragmentation von Muskelfasern, extramurale, nicht stenosierende Coronarsklerose, akute Blutstauung von Leber, Nieren, Milz, Gehirn.

Todesursache. Cardio-respiratorische Insuffizienz infolge einer MAP.

¹ Wir danken Frl. Hegner für die technische Assistenz

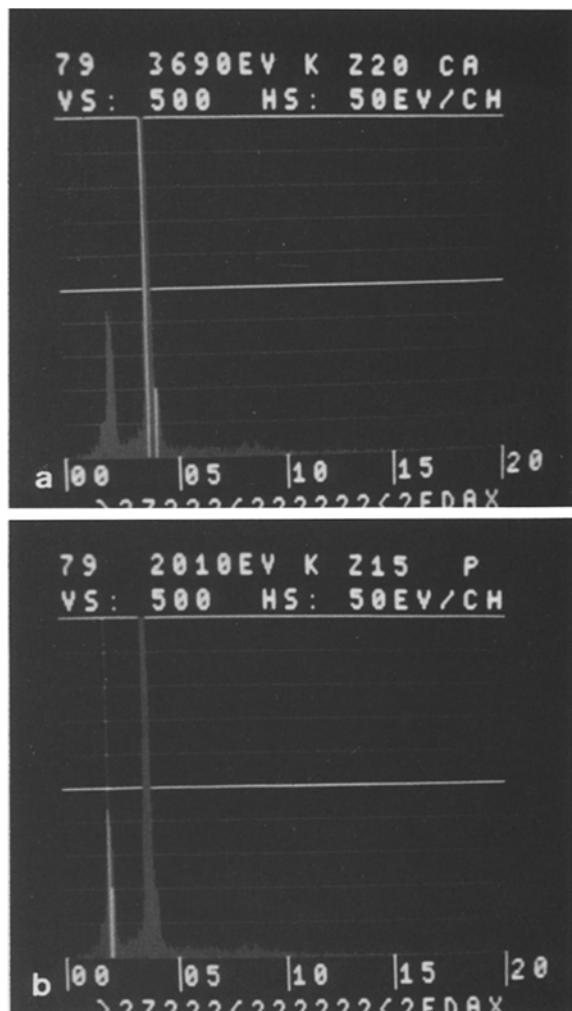


Abb. 4a, b. Energiedispersive Analyse mit Nachweis der Elemente Calcium und Phosphor (Gerät EDAX 707 A)

Diskussion

Bei dem von uns beobachteten Fall einer MAP handelt es sich um eine Krankheit, die in jedem Lebensalter und bei beiden Geschlechtern diagnostiziert wird. Der Krankheitsverlauf ist schleichend und erstreckt sich über viele Jahre. So liegen röntgenologisch gesicherte Verlaufsbeobachtungen von 25 Jahren [18], 27 Jahren [15] und sogar bis zu 40 Jahren [5] vor. Nach langsam zunehmender Atemnot und Zyanose tritt der Tod infolge eines Rechtsherzversagens bei Cor pulmonale [9, 12, 16, 22] oder durch eine cardio-respiratorische Insuffizienz [17, 28], gelegentlich auch durch eine Bronchopneumonie [24] ein. Der Röntgenbefund mit feiner, gleichmäßig kalkdichter Tüpfel- und Netzzeichnung [7] bzw. feinfleckiger miliarer Verschattung [2], in beiden Lungen nach kaudal an Dichte zunehmend, wird als so

charakteristisch angesehen, daß differentialdiagnostische Überlegungen lediglich von theoretischem Interesse seien und sich eine Lungenbiopsie in der Regel erübrige [3, 10, 27]. Dennoch ist die miliare Lungentuberkulose eine der häufigsten Fehldiagnosen in diesem Zusammenhang. Vom Krankheitsbild der MAP sind daneben metastatische Lungenverkalkungen bei chronischen Nierenerkrankungen, destruktiven Knochenerkrankungen und Nebenschilddrüsentumoren abzgrenzen [7, 21], die aber bevorzugt die Lungenspitzen betreffen sollen. Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung sind unbekannt. Vermutet wird ein angeborener Enzymdefekt mit nachfolgenden Stoffwechselstörungen der Lungen [3, 7, 10, 20, 22]. Hierfür spricht die von vielen Autoren beobachtete familiäre Häufung. Neben zahlreichen Einzelbeobachtungen u.a. von Sato [23], Abdel-Hakim et al. [1], Drinkovic et al. [6], Uehlinger [28], Kawakami et al. [13], Thind und Bathia [26] liegt von Sosman et al. [25] eine umfangreiche Zusammenstellung aus Literatur und eigenen Fällen vor. Zwischen einer sporadisch-isolierten und einer familiären Form der MAP unterscheiden Fauré und Montagne [8]. Das histologische Bild zeigt intra-alveoläre, konzentrisch geschichtete Konkremente, mehrkernige Riesenzellen, Verknöcherungen, entzündliche Veränderungen, Fibrosierungen der Alveolarwände und des Interstitiums [2, 7, 11, 12, 19]. Neben den intra-alveolären Ablagerungen wurden Mikrolithen auch in Bronchioli [14], in der Submucosa der großen Bronchien [4] und im Zwischengewebe [20] nachgewiesen. In den Bronchiolarenepithelien fanden Kawakami et al. [13] Glykogenablagerungen. Veränderungen an den arteriellen Gefäßwänden in Form einer starken Hyalinisierung bzw. einer fibrösen Intimaverdickung werden von Röher und Michel [22] sowie von Hotchi et al. [12] beschrieben. Durch eine quantitative Analyse der Mikrolithen, die von Landes und Leicher [16] (zit. nach Geisler [10]) ausgeführt wurde, ergab sich folgende Zusammensetzung: 66,5% Calciumphosphat, 8,6% Calciumcarbonat, 1,7% Magnesiumcarbonat und 17,5% organische Eiweißstoffe.

Nach Uehlinger [28] handelt es sich bei der Matrix um neutrale Polysaccharide, in welche Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Magnesiumcarbonat und minimale Mengen Eisen abgelagert werden. Seiner Ansicht nach wird die Matrix durch die Alveolarepithelien gebildet, wobei allerdings noch ungeklärt ist, ob die Substanzen aus zerfallenden Alveolarepithelien freigesetzt werden oder durch aktive Sekretion entstehen. Die Verkalkung der Matrixsubstanz und die interstitielle Knochenbildung wertet der Autor als sekundäre Vorgänge. Unserer Ansicht nach dürfte es sich auch bei den arteriellen Gefäßwandveränderungen der MAP um eine sekundäre Erscheinung handeln, bedingt durch eine langsam zunehmende Behinderung des Gasaustausches. Die Uneinheitlichkeit des histologischen Bildes lässt sich einerseits durch einen unterschiedlich langen Krankheitsverlauf erklären, andererseits ist zu berücksichtigen, daß in der Mehrzahl der Fälle die histologische Diagnose lediglich anhand einer Lungenbiopsie gestellt wurde.

Literatur

1. Abdel-Hakim M, El-Mallah S, Hashem M, Abdel-Halim S (1959) Pulmonary alveolar microlithiasis. Thorax 14: 263-266
2. Beyreder J, Fischer B, Garaguly F, Gerstner L, Pantucek F (1980) Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. Wien Med Wochenschr 130: 519-522

3. Bünger P, Fassbender CW, Schütze G (1962) Zur Microlithiasis alveolaris pulmonum. *Fortschr Röntgenstr* 97:775-779
4. Chang AR (1980) Test and teach. Number twenty-two, part 1 and 2. *Pathology* 12:164-167, 282-283
5. Velasco L De (1964) Microlithiasis alveolaris pulmonum. *Prax Pneumol* 18:480-483
6. Drinković I, Strohal K, Sabljica B (1962) Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. *Fortschr Röntgenstr* 97:180-185
7. Ehsani H, Neufang KFR (1981) Microlithiasis alveolaris pulmonum — Bericht über zwei Beobachtungen. *Röntgenblätter* 34:51-54
8. Fauré C, Montagne JP (1977) Le cas radiologique du mois. *Arch Fr Pediatr* 34:557-558
9. Gabriel-Jürgens P, Grossmann U (1976) Microlithiasis alveolaris pulmonum. *Röntgenblätter* 29:374-379
10. Geisler L (1965) Zum Krankheitsbild der Microlithiasis alveolaris pulmonum (Übersicht). *Med Klin* 60:945-948
11. Häberlin F (1958) Beitrag zur Ikonographie miliarer Lungenerkrankungen. *Schweiz Z Tuberk* 15:226-232
12. Hotchi M, Nasu T, Mihara H (1970) An autopsy case of microlithiasis alveolaris pulmonum with special attention to elastosis in lung tissue. *Acta Pathol Jpn* 20:111-125
13. Kawakami M, Sato S, Takishima T (1978) Electron microscopic studies on pulmonary alveolar microlithiasis. *Tōhoku J Exp Med* 126:343-361
14. Kent G, Gilbert ES, Meyer HH (1955) Pulmonary microlithiasis. *Arch Pathol* 60:556-562
15. Klemm FW (1955) Ein weiterer Beitrag zum Krankheitsbild der Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. *Fortschr Röntgenstr* 83:686-690
16. Landes G, Leicher F (1948) Zum Krankheitsbild der Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. *Ärztl Wochenschr* 43-44:692-695 (zit. nach Geisler [10])
17. Leicher F (1949) Über eine generalisierte Lungenerkrankung mit Konkrementbildung (Mikrolithiasis alveolaris pulmonum). *Zentralbl Allg Pathol Pathol Anat* 85:49-62
18. Manz A (1954) Mikrolithiasis der Lungen, mit Pilzbefall. *Beitr Klin Tuberk Spezifischen Tuberk Forsch* 111:598-606
19. Meyer HH, Gilbert ES, Kent G (1956) A clinical review of pulmonary microlithiasis. *J Am Med Assoc* 161:1153-1157
20. Nitscheff W, Strelief ST (1971) Pathogenese, klinische und röntgenologische Kennzeichen der diffusen endoalveolären Pulmolithiasis. *Pneumologie* 144:288-311
21. Päuser P, Becker G (1975) Bericht über ein mikrolithenbildendes Adenokarzinom der Niere. *Zentralbl Allg Pathol Pathol Anat* 119:392-396
22. Röher HD, Michel H (1965) Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. *Med Welt* 42:2395-2400
23. Sato K (1955) Three cases of microlithiasis alveolaris pulmonum occurring in one family. *Sci Rep Res Inst Tōhoku Univ Ser C* 6:391-399
24. Sharp ME, Danino EA (1953) An unusual form of pulmonary calcification: "Microlithiasis alveolaris pulmonum". *J Pathol Bacteriol* 65:389-399
25. Sosman MC, Dodd GD, Jones WD, Pillmore GU (1957) The familial occurrence of pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 77:947-1012
26. Thind GS, Bhatia JL (1978) Pulmonary alveolar microlithiasis. *Br J Dis Chest* 72:151-154
27. Tilling W, Severin G (1961) Zum Krankheitsbild der Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. *Med Klin* 56:51-53
28. Uehlinger E (1965) Mikrolithiasis, Amyloidose und Proteinose der Lungen. *Beitr Klin Tuberk Spezifischen Tuberk Forsch* 132:130-146