

Osificación pulmonar difusa asociada a fibrosis pulmonar idiopática

C.A. Fernández Crisosto^a, O. Quercia Arias^b, N. Bustamante^a, H. Moreno^a y A. Uribe Echevarría^a

^aServicio de Cirugía de Tórax y Cardiovascular. Hospital de Córdoba. Córdoba.

^bServicio de Neumología. Hospital de Córdoba. Córdoba. Argentina.

La osificación pulmonar difusa es una rara entidad que consiste en la formación de hueso maduro en el parénquima pulmonar, asociada a patología pulmonar difusa y crónica, cardíaca o extracardiopulmonar. Esta entidad constituye habitualmente un hallazgo anatomopatológico *post mortem*. En este caso se realiza el diagnóstico mediante biopsia pulmonar a cielo abierto.

Presentamos el caso de un varón de 79 años, con disnea, tos seca y pérdida de peso. Había sido fumador. En la radiografía de tórax se apreciaba un infiltrado pulmonar bilateral reticulonodulillar. La tomografía computarizada evidenció afectación intersticial con predominio septal y múltiples cavidades con tendencia a la panalización; engrosamiento pleural, retracción del parénquima y fibrosis bilateral. Se estableció el diagnóstico clínico de fibrosis intersticial idiopática, y el paciente evolucionó desfavorablemente. Se realizó una biopsia a cielo abierto. La biopsia pulmonar evidenció zonas de colapso alveolar y otras enfisematosas, algunas con secreción y extravasación eritrocitaria. Había vasocongestión intersticial; los bronquiolos presentaban infiltrado inflamatorio mononuclear y algunos polimorfonucleares. Llamaba la atención la presencia de trabéculas óseas, algunas que incluían la médula ósea, de tipo adiposo, en focos multicéntricos, predominantemente intersticiales.

La osificación pulmonar difusa constituye habitualmente un hallazgo incidental en autopsias de pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica difusa, siendo inusual el diagnóstico en un paciente vivo. La osificación pulmonar difusa no posee significación pronóstica en la fibrosis pulmonar. Constituye un signo de cronicidad y gravedad de la enfermedad.

Palabras clave: *Osificación pulmonar dendriforme. Fibrosis pulmonar idiopática. Biopsia pulmonar.*

Introducción

La osificación pulmonar difusa (OPD) es una entidad poco frecuente y asintomática, que en la mayoría de los casos es de diagnóstico *post mortem*, como un hallazgo incidental histopatológico. La OPD puede ser idiopática

Diffuse Pulmonary Ossification Associated With Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Diffuse pulmonary ossification is a rare entity that presents with the formation of mature bone in the pulmonary parenchyma and is associated with diffuse and chronic lung disease, heart disease, or other system disorders. Diffuse pulmonary ossification is usually a postmortem finding by the pathologist. In the case we report, the diagnosis was established by open lung biopsy. The patient was a 79-year-old man with dyspnea, dry cough, and weight loss. He had been a smoker. A chest x-ray revealed reticulonodular bilateral pulmonary infiltrates. Computed tomography revealed interstitial disease predominantly in the septum with multiple cavitations that tended to form honeycomb patterns. Pleural thickening, retraction of the parenchyma, and bilateral fibrosis were also visible. A clinical diagnosis of interstitial fibrosis was established and the patient's course was unfavorable. An open lung biopsy was performed. The lung tissue specimens revealed zones with collapsed alveoli and others with emphysema, some of which produced secretion and erythrocytic extravasation. Interstitial vascular congestion was apparent; bronchioles presented mononuclear and some polymorphonuclear inflammatory infiltrates. Noteworthy was the presence of predominantly interstitial, multicentric foci of osseous trabeculae—some of which included adipose bone marrow. Diffuse pulmonary ossification is usually an incidental finding in autopsies of patients with a history of diffuse chronic pulmonary disease, but it is an unusual diagnosis in living patients. Diffuse pulmonary ossification is of no prognostic significance in pulmonary fibrosis. It is a marker of the chronicity and/or severity of the fibrosis.

Key words: *Dendriform pulmonary ossification. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lung biopsy.*

o estar asociada a una variedad de afecciones pulmonares, cardíacas y extracardiopulmonares. Se caracteriza por la formación de hueso maduro en el parénquima pulmonar y se describen 2 tipos: granular y dendriforme. La forma granular, también conocida como nodular, suele ocurrir en el contexto de la congestión crónica. La forma dendriforme o ramificada tiene lugar en el intersticio del pulmón fibrótico crónico.

Se presenta un caso de OPD asociada a fibrosis pulmonar intersticial idiopática como descubrimiento incidental histopatológico en una biopsia pulmonar a cielo abierto.

Correspondencia: Dr. C.A. Fernández Crisosto.
Avda. Patria, 656.
X5004AAP Córdoba. Argentina.
Correo electrónico: cafedoc007@tutopia.com

Recibido: 13-12-2003; aceptado para su publicación: 16-3-2004.



Fig. 1. Radiografía de tórax que demuestra opacidad en la base del pulmón derecho.



Fig. 3. Imagen que muestra trabécula de hueso intralveolar e incluye la médula ósea.



Fig. 2. Tomografía computarizada (TC) torácica donde se observan múltiples nodulillos calcificados y fibrosis.

Observación clínica

Varón de 79 años, que desde 6 meses antes de su ingreso presentaba disnea de esfuerzo progresiva, tos seca, astenia y pérdida de peso (15 kg en 3 meses). Había sido fumador de 20 cigarrillos diarios hasta hacía 10 años. No presentaba antecedentes laborales de interés. En el examen clínico se evidenciaron estertores crepitantes, basales y bilaterales. En los análisis de sangre periférica se observaron: glóbulos blancos, 10.800 (83% neutrófilos, 14% linfocitos); glóbulos rojos, 3.340.000; hemoglobina, 10,5 g/dl; hematocrito del 30%; plaquetas, 161.000, y eritrosedimentación de 70 mm en la primera hora. La gasometría arterial puso de manifiesto un pH de 7,54, presión arterial de anhídrido carbónico de 27,7 mmHg, presión arterial de oxígeno de 85,8 mmHg, saturación arterial de oxígeno del 97,7%, bicarbonato de 23,2 y exceso de base, 2. La radiografía de tórax demostró infiltrados pulmonares bilaterales reticulonodulillares, bibasales, con predominio basal derecho (fig. 1). El test de marcha evidenció insuficiencia hipoxémica postesfuerzo y saturación del 93%. La espirometría reveló la presencia de una restricción moderada y función pulmonar con disminución de la capacidad vital forzada. Se establecieron como posibles diagnósticos: fibrosis pulmonar, tuberculosis y neoplasia. No se detectó la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en el lavado y esputo directo y cultivo, y el derivado proteico purificado de tuberculina dio negativo, al igual que el lavado y cepillado bronquial para detectar malignidad.

En la tomografía computarizada de tórax se observaron imágenes de afectación intersticial bibasal de predominio periférico y tipo reticular, con engrosamiento septal subpleural, y múltiples cavidades con tendencia a la panalización; en los vértices, engrosamiento pleural con infiltrado irregular y retracción del parénquima, sin adenomegalias (fig. 2). Se realizó una biopsia pulmonar a cielo abierto, tras minitoracotomía anterior derecha; se palpaban múltiples nodulillos de 1 mm de diámetro. Se tomó una pequeña lengüeta de pulmón y se dejó drenaje que se retiró al día siguiente. En las muestras biopsicas pulmonares se observó por macroscopia, en un fragmento de tejido pulmonar de 4 x 2,3 x 1,1 cm, una superficie externa de color gris negruzco y rugosa al corte, con áreas nodulares blanquecinas de 1 mm de diámetro, de consistencia elástica. Mediante microscopia, con tinción de hematoxilina-eosina, incluidas las muestras en parafina, en el tejido pulmonar se observaban zonas alveolares atelectásicas con fibrosis intersticial e infiltrado linfocitario; alternaban zonas de colapso alveolar con otras enfisematosas, algunas con secreción y extravasación eritrocitaria. Se apreciaba vasocongestión intersticial; bronquiolos con secreción acidófila e infiltrado inflamatorio mononuclear y algunos polimorfonucleares. Llamaba la atención la presencia de trabéculas óseas, algunas que incluían la médula ósea, de tipo adiposo, en focos multicéntricos, predominantemente intersticiales (fig. 3).

Discusión

La osificación pulmonar se define como la presencia histológica en el intersticio o en los espacios alveolares de hueso maduro con o sin contenido de médula ósea¹. Es una entidad inusual. Se han descrito 141 casos² desde la primera comunicación, realizada por Luschnka³ en 1856. La bibliografía sobre la OPD consta básicamente de casos aislados en estudios *post mortem*. Jaderborg y Dunton⁴ describen un caso en el que el diagnóstico se estableció por biopsia a través de toracoscopia. Duarte et al⁵ describen como hallazgo histopatológico (entre otros) un 17% de OPD en un estudio de 65 pacientes sometidos a cirugía de reducción de volumen pulmonar como alternativa de tratamiento en el enfisema pulmonar.

La OPD puede ser idiopática o estar asociada con una variedad de afecciones pulmonares, cardíacas y extracardiopulmonares (tabla I). Muchas de las enfermedades asociadas con la OPD suelen ocurrir con la calci-

ficación metastásica o distrófica; de este modo, la osificación puede representar una continuación de cualquiera de estos 2 procesos en el pulmón.

La patogenia de la OPD es desconocida. La mayoría de los trabajos apuntan que la fibrosis de cualquier causa es un factor precursor para su aparición^{6,7}. Podría haber una predisposición genética para su desarrollo⁸. Las concentraciones séricas de calcio y fósforo son usualmente normales, al igual que las de la fosfatasa alcalina, aunque éstas tienen que evaluarse. La osificación es la secuela de una serie de acontecimientos benignos con degeneración de la media arterial, seguida de la inflamación e hialinización del tejido perivascular. De esta forma, la enfermedad puede ser una forma peculiar de reparación o cicatrización del parénquima en determinados pacientes y en condiciones ambientales especiales⁷. Se han postulado varias teorías para explicar el desarrollo de la OPD; por ejemplo, que un ambiente ácido y anóxico crónico estimula la metaplasia de fibroblastos hacia osteoclastos^{4,7,9}. Es bien conocido que los fibroblastos pueden sufrir metaplasia para osteoblastos en otros tejidos, estimulados por este ambiente propicio⁴. En pacientes con múltiples episodios de neumonía u otras enfermedades pulmonares que llevan a la cicatrización, puede darse este tipo de transformación. Se ha

sugerido también que fuerzas mecánicas podrían influenciar una forma de hueso metaplásico y llevar a la distribución dendriforme^{7,9}. Otra teoría es la distrófica, según la cual las alteraciones seniles del tejido conjuntivo perivascular e intersticial serían la causa del proceso¹⁰. Chan et al¹ mencionan en su revisión de la deposición cálcica pulmonar que en los casos asociados a congestión venosa pulmonar crónica, la hemorragia intraalveolar se ha visto implicada como un factor predisponente para la subsiguiente fibrosis y osificación. Además, como señalan, los factores de crecimiento celulares implicados en esta matriz extracelular, en la formación y resolución de la inflamación pueden tener un papel en la osificación. Un ejemplo que ofrecen es que el factor beta transformador del crecimiento, elaborado por los macrófagos inflamatorios y células epiteliales dañadas, es un factor de crecimiento para el colágeno y la matriz extracelular, y está fuertemente implicado en la fibrosis pulmonar idiopática y en otras enfermedades fibróticas del pulmón. Además, estimula la proliferación de osteoblastos y condrocitos. Otro factor de crecimiento que tal vez podría desempeñar un papel importante en la OPD es la proteína morfogénica ósea (BMP, *bone morphogenic protein*), un miembro de la superfamilia del factor beta transformador del crecimiento, que probablemente tenga cierta importancia en el desarrollo de hipertensión pulmonar primaria familiar. Tal como señalan Chan et al, en el adenocarcinoma de colon hay aumento de la expresión de BMP en células tumorales con aumento del colágeno tipo III¹¹. Asimismo se ha mostrado que la interleucina 1 aumenta la osificación heterotópica inducida por la BMP en animales de laboratorio¹². La interleucina 4, junto con el factor estimulador de colonias de monocitos, puede también transformar macrófagos alveolares humanos en osteoclastos, células importantes en el remodelamiento óseo¹³. Aunque no se ha investigado el papel de la fibrogénesis, la angiogénesis, los factores de crecimiento osteogénico y citocinas en la osificación idiopática y secundaria, su influencia puede potencialmente inducir osificación en pulmones con trastornos fibroproliferativos como la fibrosis pulmonar idiopática, indican Chan et al.

Los cambios iónicos locales, la inflamación y la anoxia tisular crónica promueven la transformación de cultivos de fibroblastos en osteoblastos. Se ha demostrado microscópicamente la transición de fibrosis en el tejido óseo⁴. En una serie de casos aislados no se evidenció fibrosis pulmonar en zonas de osificación, y tampoco en el parénquima adyacente a la OPD. Así pues, no existe una teoría definitiva que explique el desarrollo de la OPD¹⁴.

El depósito intersticial de hueso puede ser localizado o distribuirse extensamente por todo el parénquima pulmonar.

Se han descrito 2 tipos histológicos de osificación pulmonar: la forma nodular circunscrita y el tipo dendriforme o ramificado. La primera se caracteriza por depósitos laminales de material osteoide calcificado situado dentro de los espacios alveolares, frecuentemente sin elementos medulares. Es la forma más común y típicamente se asocia a enfermedades cardíacas preexistentes

TABLA I
Causas de osificación pulmonar

Osificación pulmonar idiopática
Afecciones pulmonares preexistentes
Fibrosis pulmonar idiopática
Fibrosis pulmonar asociada a la exposición al asbesto
Alveolitis fibrosante debida a tratamiento crónico con busulfán
Síndrome de distrés respiratorio agudo
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Síndrome de Hamman-Rich
Sarcoidosis
Silicosis
Histoplasmosis
Tuberculosis pulmonar
Fibrosis quística
Amiloidosis pulmonar
Metástasis de cáncer de mama
Metástasis de melanoma
Metástasis de sarcoma osteogénico
Metástasis de adenocarcinoma de colon
Tromboembolia pulmonar crónica
Afecciones cardíacas preexistentes
Estenosis mitral
Fallo crónico del ventrículo izquierdo
Estenosis subaórtica hipertrófica idiopática
Afecciones extracardiopulmonares preexistentes
Insuficiencia renal crónica
Hemodiálisis
Hiperparatiroidismo primario y secundario
Diabetes mellitus
Artritis reumatoide
Tratamiento con sales de oro
Asociada a deficiencia congénita de proteína C
Hipervitaminosis
Estenosis pilórica con alcalosis
Tumores productores de calcitonina
Leucemia mieloblástica
Hipercalcemia
Acromegalia

que producen congestión venosa pulmonar crónica, como la estenosis mitral¹⁵, el fallo crónico del ventrículo izquierdo y la estenosis subaórtica hipertrófica idiopática. Por el contrario, la osificación dendriforme se refiere a la bifurcación intersticial de espículas óseas que contienen elementos medulares con actividad osteoblástica y osteoclástica que pueden protruir dentro de los alvéolos⁶. Este tipo de OPD se encuentra en la osificación pulmonar idiopática y muestra fibrosis intersticial. La osificación pulmonar idiopática puede representar una secuela de lesiones pulmonares no identificadas.

La OPD es más frecuente en varones de entre 70 y 80 años de edad, pero se han comunicado casos en varones jóvenes y en mujeres. Friedrich et al² señalan que la relación varón:mujer en pacientes mayores de 80 años es de 7:1 y en menores de 80 años, de 1:1.

La enfermedad es lentamente progresiva. Los pacientes pueden estar asintomáticos o expresar mínimas quejas, y la OPD representar un inexplicable hallazgo radiológico. La mayoría de los casos se diagnostican por la autopsia. Se observa fisiología pulmonar restrictiva con baja capacidad de difusión cuando la enfermedad es extensa. En las formas secundarias, es más probable que los signos, los síntomas y las anomalías fisiológicas acompañen a la OPD. No es común que la osificación pulmonar se aprecie en las radiografías de tórax. Cuando está presente, se desarrolla en los lóbulos inferiores, donde aparece una densidad reticulonodular no específica, generalmente bilateral. En la mayor parte de los casos es difícil determinar si las imágenes lineales corresponden a áreas calcificadas o a fibrosis pulmonar, porque las líneas son muy finas. Así pues, en general la enfermedad se descubre accidentalmente en las autopsias^{4,7,16}, pero se deben tener en cuenta los diagnósticos diferenciales de calcificación pulmonar como la microlitiasis alveolar. En la tomografía computarizada de tórax de alta resolución pueden verse líneas de 1-4 mm en forma de áreas arboriformes calcificadas, de distribución broncovascular en la variedad dendriforme, y de múltiples áreas de nodulillos subpleurales calcificados en la variedad nodular¹⁷. La OPD puede también detectarse por gammagrafía ósea con radiomarcador (metilendifosfonato nuclear con tecnecio 99)¹⁸.

Es difícil establecer un pronóstico, ya que son pocos los casos diagnosticados en vida. En algunas comunicaciones no se describen modificaciones considerables con el paso del tiempo, y en otras la enfermedad progresa lentamente¹⁹. No se han encontrado en la bibliografía casos de regresión espontánea²⁰.

Los corticoides, los fármacos relacionados con el calcio y las dietas bajas en calcio no han ofrecido un beneficio demostrable, aunque no se han evaluado sistemáticamente. El papel de los bisfosfonatos debe deter-

minarse. Cualquier tratamiento dirigido hacia la OPD debería considerarse experimental y reservarse sólo para los casos sintomáticos.

Con el progreso de las unidades de tratamiento intensivo, el avance de la ventilación mecánica y de las técnicas de tratamiento de pacientes graves, sin duda se producirá un aumento de la supervivencia de los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas. Por otro lado, la prevalencia de la OPD puede aumentar en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chan ED, Morales DV, Welsh CH, McDermott MT, Schwarz MI. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1654-69.
2. Friedrich T, Steinecke R, Horn LC, Eichfeld U. Idiopathic pulmonary ossification. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1998;169:267-73.
3. Luschka H. Verastige knochenbildung im parenchyma der lung. *Virchows Arch* 1856;10:500-5.
4. Jaderborg JM, Dunton RF. Rare clinical diagnosis of dendriform pulmonary ossification. *Ann Thorac Surg* 2001;71:2009-11.
5. Duarte IG, Gal AA, Mansour KA, Lee RB, Miller JL. Pathologic findings in lung volume reduction surgery. *Chest* 1998;113:660-4.
6. Fried ED, Godwin TA. Extensive diffuse pulmonary ossification. *Chest* 1992;102:1614-5.
7. Córdoba A, Jáuregui I, Monzón F, Martínez-Peñuela JM. Osificación pulmonar difusa ramificada, presentación de dos casos. *Rev Clin Esp* 1996;196:751-3.
8. Azuma A, Miyamoto H, Enomoto T, Usuki J, Kudoh S. Familial clustering of dendriform pulmonary ossification. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:152-4.
9. Popelka CG, Kleinerman J. Diffuse pulmonary ossification. *Arch Intern Med* 1977;137:523-5.
10. Gortenui G, Portuese A. Disseminated pulmonary ossification. *Eur J Radiol* 1985;5:14-6.
11. Birzele J, Schmitz I, Muller KM. Ossification in lung metastases of primary colorectal adenocarcinomas. *Pathologie* 2003;24:66-9.
12. Mahy PR, Urrist MR. Experimental heterotopic bone formation induced by bone morphogenetic protein and recombinant human interleukin-B. *Clin Orthop* 1988;237:236-44.
13. Tsuji T, Nakamura S, Komuro I, Baba M, Tanaka M. A living case of pulmonary ossification associated with osteoclast formation from alveolar macrophage in the presence of T-cell cytokines. *Intern Med* 2003;42:834-8.
14. Cury PM, Soares Souza A Jr, Marchiori E. Ossificação pulmonar dendriforme: relato de caso. *Radiol Bras* 2003;36:123-5.
15. Woolley K, Stark P. Pulmonary parenchymal manifestations of mitral valve disease. *Radiographics* 1999;19:965-72.
16. Ndimbie OK, Williams CR, Lee MW. Dendriform pulmonary ossification. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:1062-4.
17. Gevevois PA, Abehsera M, Knoop C, Jacobovitz D, Estenne M. Disseminated pulmonary ossification in end-stage pulmonary fibrosis: CT demonstration. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:1303-4.
18. Silberstein EB, Vasavada PJ, Hawkins H. Idiopathic pulmonary ossification with focal pulmonary uptake of technetium-99m HMDP bone scanning agent. *Clin Nucl Med* 1985;10:436.
19. Reinehr M, Rittinger M, Muller-Wening D, Wagner T, Gabelmann A, Moller P, et al. Diffuse pulmonary ossifications with mortal consequences. A case report. *Pathologie* 2003;24:114-8.
20. Trejo O, Xaubet A, Marín-Arguedas A, Torres A, Ramírez J, Luburich P. Osificación pulmonar dendriforme asociada con fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol* 2002;38:399-400.