

## Osificación pulmonar idiopática

Heredia F <sup>1</sup>, Pérez JM <sup>1</sup>, Varón H <sup>1</sup>, González M <sup>2</sup>, Torres C <sup>2</sup>, Ojeda P <sup>3</sup>.

### RESUMEN

La osificación pulmonar es una enfermedad rara que se caracteriza por la formación de tejido óseo, con o sin elementos de médula ósea, dentro del parénquima pulmonar; se denomina idiopática cuando no se encuentra acompañada de ninguno de los trastornos descritos como asociados con ella. En muchos aspectos tiene el comportamiento de una enfermedad intersticial y su diagnóstico requiere la mayoría de las veces de la confirmación histopatológica. No se ha descrito un tratamiento consistentemente efectivo.

Presentamos el caso de un hombre de 42 años que consultó con tos seca, disnea e infiltrado pulmonar intersticial con mínima repercusión funcional. La biopsia pulmonar abierta comprobó una osificación pulmonar. No se encontró ninguna enfermedad o trastorno metabólico asociados por lo que se catalogó como idiopática. El seguimiento mostró un deterioro clínico y funcional significativo por lo cual se le iniciaron corticoides sistémicos con recuperación parcial pero significativa. Destacamos este caso por su mejoría con la terapia con corticoesteroides.

### INTRODUCCIÓN

La osificación pulmonar (OP) es una enfermedad rara caracterizada por la formación de tejido óseo, con o sin elementos de médula ósea, en el pulmón. Ha sido relacionada con una gran variedad de condiciones patológicas pulmonares, cardíacas y sistémicas <sup>1</sup>. Cuando no es posible encontrar ninguna de estas patologías la enfermedad se define como una osificación pulmonar idiopática (OPI). Hace parte de los trastornos por depósito anormal de calcio en el pulmón.

La OPI se presenta frecuentemente con los rasgos de una enfermedad pulmonar intersticial. Los hallazgos radiográficos y los estudios de medicina nuclear pueden sugerir el diagnóstico pero su confirmación requiere la obtención de muestras de tejido pulmonar por biopsia. Presentamos un paciente con OPI de cuya evolución queremos destacar el deterioro

### SUMMARY

The pulmonary ossification is a rare condition characterized by the formation of bone tissue (calcification in a collagen matrix), with or without bone-marrow elements within the interstitial or alveolar compartments of the lung. The term idiopathic is used when any other disease or metabolic disorder can be demonstrated. Frequently, its clinical, functional, and radiographic presentation is similar to an interstitial lung disease and its diagnosis requires a lung biopsy. None effective therapy is known.

We report the case of a 42-year-old man who presented with dry cough, dyspnea, interstitial lung infiltrates, and mild functional compromise. A pulmonary ossification was diagnosed by open lung biopsy. Any other underlying pulmonary, cardiac, or systemic disorder was found. In the follow-up the patient had a clinical and functional worsening; we decided to start a systemic corticosteroid therapy with significant improvement.

ro clínico y funcional durante el período de seguimiento y la mejoría parcial pero significativa con el uso de corticosteroides sistémicos.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un hombre de 42 años, natural de Bogotá, quien consultó por tos seca y disnea de esfuerzo de tres meses de evolución sin otros síntomas asociados. No tenía historia de tabaquismo o enfermedad pulmonar previa; refirió exposición laboral a bajas concentraciones de plomo, ácido nítrico, formol y ácido acético. No se encontró ningún hallazgo relevante al examen físico.

El estudio se inició con una radiografía convencional (Figura 1 página siguiente) y una TAC de tórax de alta resolución (Figura 2 página siguiente) que mostraron pulmones de tamaño normal con infiltrado intersticial difuso bilateral y silueta cardiovascular normal.

<sup>1</sup>-Departamento de Radiología. Fundación Cardio-Infantil, Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>-Fundación Neumológica Colombiana. Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>-Departamento de Patología. Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.



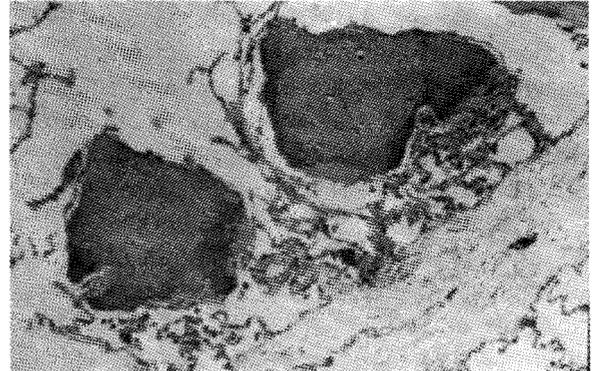
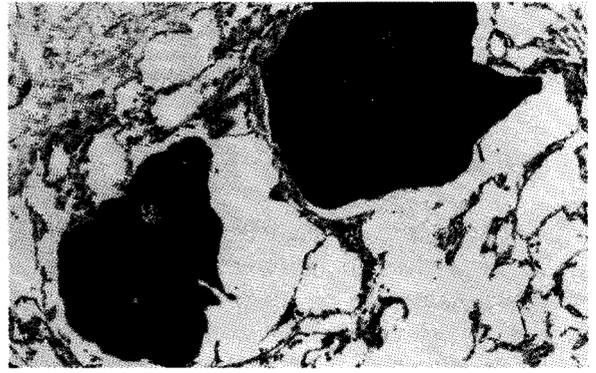
**Figura 1.** Radiografía del tórax que muestra infiltrados lineales de distribución difusa bilateral.



**Figura 2.** Corte de tomografía de alta resolución con escasos infiltrados difusos de tipo intersticial.

La curva de flujo-volumen fue normal y la capacidad de difusión de monóxido de carbono ajustada por altura y hemoglobina se encontró levemente disminuida.

Se continuó la evaluación como una enfermedad pulmonar intersticial. Se realizó una fibrobroncoscopia que fue normal; las biopsias transbronquiales mostraron pulmón normal y el lavado broncoalveolar linfocitosis. Para determinar el diagnóstico se decidió realizar una biopsia pulmonar a cielo abierto la cual mostró la presencia de tejido óseo constituido por trabéculas y médula ósea principalmente en los alvéolos (Figuras 3 y 4). El intersticio, la pared de los bronquiolos y los vasos, fueron normales. Para completar el estudio se solicitó una gammagrafía ósea en la cual no se encontró captación pulmonar del medio. Las pruebas de función renal y las titulaciones séricas de calcio y fósforo fueron normales. Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico



**Figuras 3 y 4.** Cortes histológicos (H & E y tricrómico) que muestran la presencia de trabéculas óseas y médula en la luz de los alvéolos diagnósticas de osificación pulmonar.

de osificación pulmonar idiopática y se decidió hacer seguimiento clínico, radiológico y funcional sin realizar ninguna intervención.

En la evaluación realizada un año después persistía con disnea leve, sin tos y con examen físico normal. Las pruebas funcionales mostraron caída de los índices espirométricos y de la capacidad de difusión de monóxido de carbono con gasimetría arterial normal. Por la sintomatología tan leve y ante la ausencia de tratamiento aceptado se dejó sin medicación. Veintidós meses después del diagnóstico consultó por aumento de la disnea y aparición de tos. El examen cardiopulmonar continuaba normal. La radiografía (Figura 5 página siguiente) y la TAC del tórax (Figura 6 página siguiente) mostraron pulmones pequeños con aumento de los infiltrados pulmonares y signos radiológicos de hipertensión arterial pulmonar (HTP). Se realizó un ecocardiograma que mostró dilatación del ventrículo derecho sin otros signos de HTP. Los gases arteriales fueron normales y las pruebas de función pulmonar mostraron una alteración restrictiva con pérdida de 1090 mL de la capacidad vital y 980 mL de el VEF, (Tabla 1 página siguiente). Por deterioro

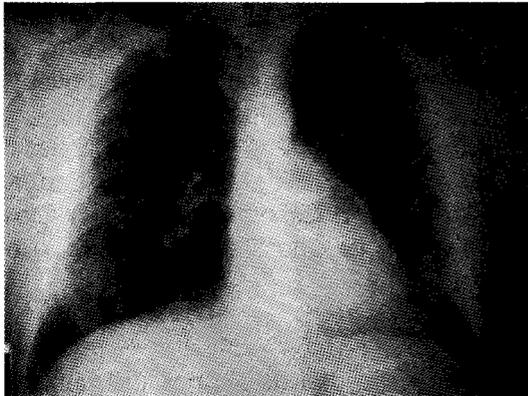


Figura 5. Radiografía de tórax de control con aumento de los infiltrados intersticiales.

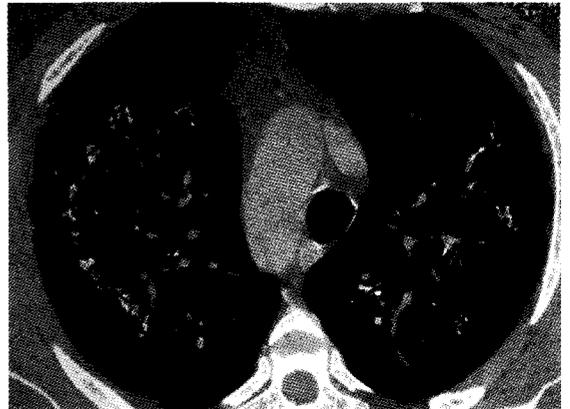


Figura 6. Corte de tomografía de alta resolución a nivel del cayado aórtico con progresión de los infiltrados difusos de tipo intersticial.

Tabla I. Pruebas de función pulmonar. Valores absolutos y % del predicho (entre paréntesis)	08/06/00			25/06/02
		18/07/01	24/04/02	
<b>CVF</b> <sub>1</sub>	4.83(94)	3.83 (75)	3.74 (74)	4.25 (84)
<b>VEF</b>	4.03 (97)	3.14(76)	3.05(74)	3.28 (80)
<b>VEF1//CVF</b>	83	82	81 -	77 -
<b>DLCOc</b>	29.2 (76)	26.3 (69)	-	-
<b>DLCOc//VA</b>	5.08 (109)	5.25 (113)		-
<b>PaO</b> <sub>2</sub>	62	61	64	-
<b>PaCO</b>	30	30	28.7	-
<b>P(A-a)O<sub>2</sub></b>	8	9	8.2	

clínico, radiológico y funcional se decidió iniciar tratamiento de prueba con prednisona 1 mg por kg de peso. Ocho semanas después de iniciado el tratamiento se obtuvo disminución de los síntomas (tos y disnea) con notoria mejoría en los valores espirométricos por lo que se continuó el tratamiento con prednisona.

## DISCUSIÓN

**La osificación pulmonares** una enfermedad rara que se caracteriza por la formación de tejido óseo con o sin elementos de medula ósea dentro del parénquima pulmonar. Debe diferenciarse del depósito de sales de calcio en el pulmón sin formación de hueso, alteración que es mejor denominada calcificación pulmonar <sup>1</sup>. Menos de 100 casos han sido reportados desde su primera descripción por Luschka en 1856 <sup>2,4,5,6</sup>. La osificación puede ser idiopática o estar asociada con una variedad de enfermedades subyacentes cardíacas, pulmonares o sistémicas (Tabla II página siguiente). Hace parte de las enfermedades

por depósito de calcio al lado de la calcificación pulmonar <sup>1</sup>.

**La calcificación pulmonar** es el depósito de sales de calcio en el parénquima. Muchos casos de osificación pulmonar pueden ocurrir como una continuación de procesos de calcificación pulmonar. Se ha propuesto la siguiente clasificación de la calcificación pulmonar:

**Metastásica:** Se refiere a depósitos de calcio ocurridos en tejidos previamente normales. Se asocia principalmente a trastornos del metabolismo del calcio y del fósforo y se puede presentar en pacientes con hemodiálisis por insuficiencia renal crónica.

**Distrófica:** Es la calcificación de tejidos previamente lesionados por procesos de necrosis, caseificación o fibrosis y puede continuar, consecuentemente, a infecciones pulmonares que incluyen

**Tabla II.** Condiciones asociadas con osificación pulmonar. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:1654-70<sup>1</sup>

**I. Idiopática**

**II. Enfermedad pulmonar preexistente:** Fibrosis pulmonar, amiloidosis, SDRAA, sarcoidosis, histoplasmosis, tuberculosis, metástasis de carcinoma de seno, sarcoma osteogénico y melanoma.

**III. Enfermedad cardíaca preexistente:** Estenosis mitral, falla ventricular izquierda crónica.

**IV. Enfermedad extra cardiopulmonar preexistente:** Hiperparatiroidismo primario y secundario, hipervitaminosis D, estenosis pilórico con alcalosis.

algunas granulomatosas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, tuberculosis, etc), virales ( varicela, virus Smallpox, etc) y parasitarias ( paragonimiasis, neumonía por *Pneumocystis carinii*, etc).

**Microlitiasis alveolar:** Es un trastorno idiopático específico con hallazgos radiológicos y clínicos característicos y diferentes a los dos grupos anteriores y a la osificación pulmonar.

La fisiopatología de la osificación pulmonar es desconocida. Se postula que es la consecuencia de una serie de eventos iniciados por la degeneración de la capa media arterial y seguidos por la inflamación y hialinización del tejido perivascular. Recientemente se han involucrado factores de crecimiento como el factor de crecimiento B (TGF-B) elaborado por los macrófagos y las células epiteliales dañadas. Este factor juega un papel importante en la organogénesis embrionaria, regeneración tisular, fibrosis y formación de matriz extracelular, además de que es un estímulo para la proliferación de osteoblastos y condrocitos. Otros factores implicados son la proteína morfogénica ósea, y las interleuquinas 1 y 4<sup>1</sup>.

El depósito intersticial de hueso puede ser localizado o ampliamente distribuido a lo largo del parénquima pulmonar. Dos tipos histológicos han sido descritos<sup>3,5</sup>.

**Nodular:** caracterizada por depósitos lamelares de material osteoide calcificado situados dentro de los espacios alveolares, a menudo sin elementos de médula. La forma nodular está típicamente asociada con enfermedades cardíacas preexistentes que resul-

tan en congestión venosa pulmonar crónica, tales como la estenosis mitral, la falla ventricular crónica izquierda y la estenosis subaórtica hipertrófica.

**Dendríforme:** se refiere a depósitos intersticiales de espículas ramificadas de hueso que pueden protruir dentro del alvéolo. El tipo dendríforme es hallado en la osificación pulmonar idiopática y en la fibrosis pulmonar idiopática.

La osificación pulmonar idiopática es más frecuente en hombres mayores de 60 años. Frecuentemente se presenta sin síntomas y sin anormalidades radiográficas, con muchos casos diagnosticados en autopsia. Los niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina son normales. Funcionalmente hay alteración ventilatoria restrictiva con disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono; todos estos hallazgos estuvieron presentes en nuestro paciente. En las formas secundarias, los signos, los síntomas y las anormalidades fisiológicas son más probablemente debidos al trastorno asociado. Aunque no son comunes los hallazgos radiográficos, cuando están presentes, suelen comprometer los lóbulos inferiores, apareciendo como densidades retículo-nodulares no específicas. En los cortes de tomografía de alta resolución aparecen densidades cálcicas lineales de 1 a 4 mm y, ocasionalmente calcificaciones puntiformes, miliares o pequeños nódulos.

El estudio debe dirigirse a establecer el diagnóstico definitivo lo cual se logra mediante biopsia pulmonar, sea transbronquial o a cielo abierto. Cuando el paciente tiene un trastorno aparente del metabolismo del calcio y el fósforo, o tiene una patología subyacente bien establecida, una gammagrafía ósea que muestra captación del medio en el pulmón, puede ser suficiente para establecer un diagnóstico de calcificación u osificación pulmonar, sin requerirse la biopsia.

Una vez establecido el diagnóstico de osificación pulmonar un segundo paso es la búsqueda de una enfermedad subyacente cuando ésta no es aparente. Una cuidadosa evaluación del metabolismo del calcio y del fósforo, de la función renal y un ecocardiograma están indicados. En el caso de la osificación secundaria, el pronóstico y el tratamiento están determinados principalmente por la condición de base.

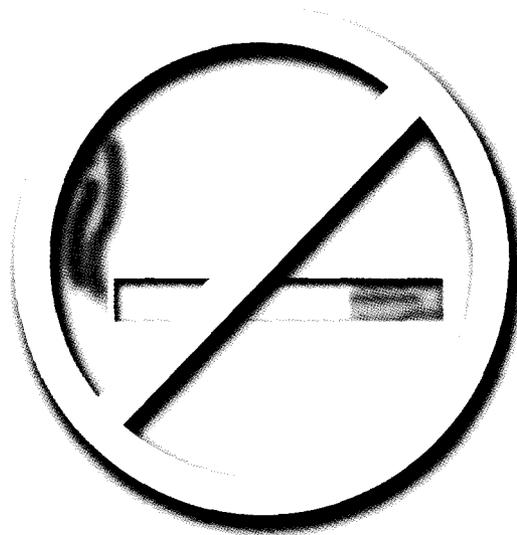
El pronóstico de la forma idiopática es menos conocido y parece tener una gran variabilidad individual. En muchos casos tiene un curso benigno y es un

hallazgo incidental y en otros puede progresar y comprometer clínica y funcionalmente, de manera significativa al paciente, como ocurrió en nuestro caso. No hay confirmación de la utilidad de los corticoesteroides, los bifosfonatos, la dieta baja en calcio o de ningún otro tratamiento. Se ha sugerido el uso de corticoesteroides en casos de síntomas significativos, especialmente si muestran progresión clínica o funcional, como sucedió en nuestro paciente. Aunque poco se sabe del curso y la respuesta de estos pacientes, en nuestro caso obtuvimos una mejoría clínica y funcional evaluada a corto plazo. Es importante el seguimiento para determinar la estabilidad de esta mejoría y el curso que tome la enfermedad al iniciar la reducción y la suspensión de la corticoterapia.

Destacamos este caso por su deterioro clínico y funcional, por la progresión del compromiso intersticial y especialmente por su mejoría temprana después de la administración de corticosteroides.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Chan E, Morales D, Welsh C, McDermott M, Schwarz M. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1654-70.
2. Gevenois P, Abehsera M, Knoop C, Jacobovitz D, Estenne M. Disseminated pulmonary ossification in end-stage pulmonary fibrosis: CT Demonstration. *AJR* 1994; 162:1303-1304.
3. Joines R, Roggli V. Dendriiform Pulmonary Ossification. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 398- 402.
4. Chow LT, Shum. BS, Chow WH, Tso CB. Diffuse pulmonary ossification a rare complication of tuberculosis. *Histopathology* 1992; 20: 435-437.
5. Fried ED, Godwin T. Extensive diffuse pulmonary ossification. *Chest* 1992; 102: 1614-1615.
6. Torres C, Ojeda P. Osificación parenquimatosa difusa del pulmón. Presentación de un caso. *Rev. Colomb. Neumol.* 1997; 9: 33-6.



**¡se puede lograr!**