

# 弥漫性肺骨化症 1 例

徐梦纯<sup>1</sup>, 季翔<sup>1</sup>, 陈倩<sup>2</sup>, 陈世龙<sup>1</sup>, 董亮<sup>1,2,3</sup>

(1. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)呼吸病学,  
山东省呼吸疾病研究所, 山东省麻醉与呼吸危重症研究所, 山东 济南 250014;

2. 山东大学, 山东省千佛山医院呼吸与危重症医学科, 山东 济南 250014;

3. 烟台市烟台山医院呼吸与危重症医学科, 山东 烟台 264003)

**关键词:** 弥漫性肺骨化症; 特发性弥漫性肺骨化; 异位骨组织; 肺组织活检; 灶性骨化

**中图分类号:** R563.9

**文献标志码:** B

弥漫性肺骨化症(diffuse pulmonary ossification, DPO)是一种以双肺组织广泛出现异位骨组织为特征的罕见疾病<sup>[1]</sup>。国内外关于本病的报道文献极少,大多数DPO是在尸检中偶然发现<sup>[2]</sup>,因此本病的流行病学、发病机制、病因及治疗尚不明确,仍处于探索阶段。本研究报道了1例DPO临床资料,旨在为临床医师对该类患者的早期诊断并及时干预提供参考。

## 1 资料

患者,女,38岁,因“间断咯血1年余,发现肺部多发结节1周”于2024年5月12日入住山东第一医科大学第一附属医院呼吸与危重症学科。患者1年前无明显诱因出现咯血(具体次数不详),为鲜红色、量少;伴咳嗽、咳痰,为白色黏痰,晨起为著,伴胸闷,未予以重视,后自行好转。1周前再次出现以上症状,性质同前,于2024年5月7日行胸部CT示双肺下叶多发微小点状高密度灶(图1)。患者既往曾因“鼻中隔偏曲”于当地医院行手术治疗,其他无特殊病史,无特殊家族史。入院后行体格检查,体温36.2℃、脉率76次/min、呼吸18次/min、血压107/69 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)、经皮血氧饱和度(未吸氧)98%,神志清楚,营养良好,肺部、心脏、腹部及神经系统查体

均未见明显阳性体征。入院后完善相关辅助检查,纤维蛋白原1.74 g/L(参考值:1.8~3.5 g/L);结核菌感染T细胞斑点试验(tuberculin skin test, T-SPOT)(ESAT-6)10(参考值:<6),T-SPOT(CEP10)16(参考值:<6);血常规、血沉、二便常规、GM试验、结核杆菌DNA、抗酸杆菌及曲霉菌、隐球菌、肺孢子菌检测均未见明显异常。且该患者的血清钙、磷及甲状旁腺激素检测、肺功能全项检测(包括肺总量、肺通气、肺弥散功能检测)均未见明显异常,排除禁忌后于2024年5月13日行全麻下经支气管镜肺组织活检术,病理回示:(肺)肺组织,部分区域可见灶性骨化,骨小梁间可见少许造血细胞,局部细支气管周围纤维组织增生,伴少量慢性炎细胞浸润(图2)。肺泡灌洗液外送下一代测序(next-generation sequencing, NGS)示:鼻病毒C型(序列数:263402);流感嗜血杆菌(序列数:2036858);星座链球菌(序列数:38463)。结合包括胸部CT等其他相关辅助检查,最终该患者被诊断为弥漫性肺骨化症。在治疗上给予“醋酸泼尼松片(10 mg/次,1次/d)+莫西沙星”,于2024年5月16日症状好转后出院。患者出院后遵医嘱口服激素“醋酸泼尼松片(10 mg/次,1次/d)”维持治疗3周,后续随访中患者自述未再出现咯血、胸闷等其他症状。

收稿日期:2024-08-28

基金项目:国家自然科学基金(82270032);山东省重点研发计划(2021SFRC0504);山东省自然科学基金联合基金(ZR2021LSW015);济南市呼吸疾病临床医学研究中心项目(202132002)

通信作者:董亮。E-mail:dl5506@126.com

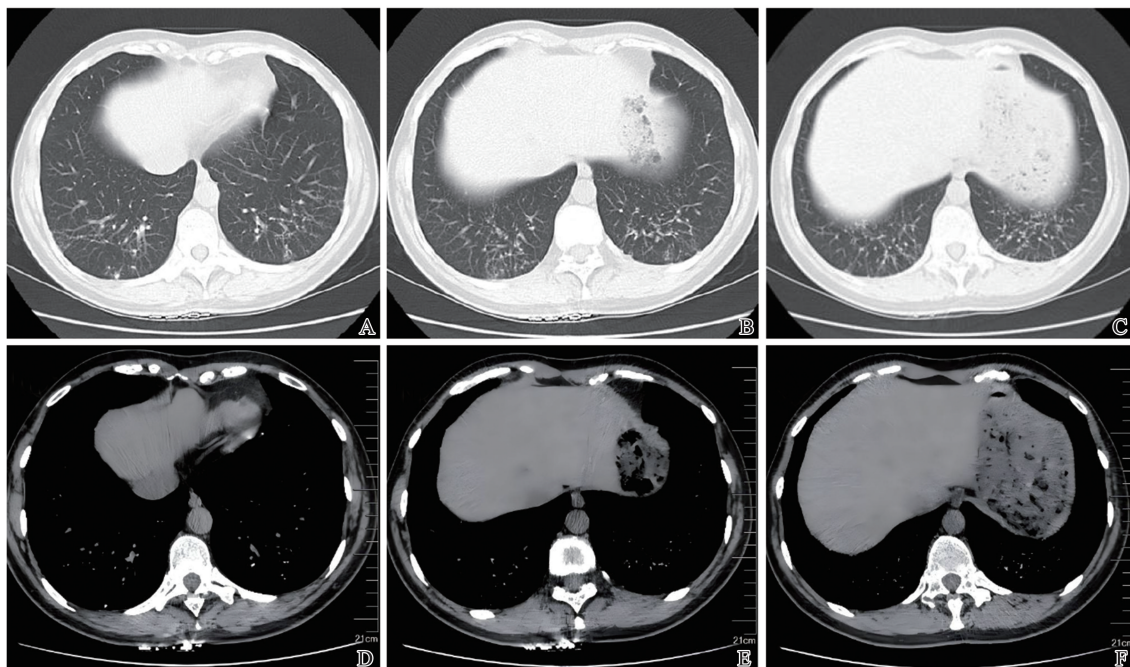


图 1 双肺纹理增多,双肺多发结节,分布以下叶后基底段为主,多呈微小点状高密度钙化,段及段以上支气管支气管开口通畅 A:双肺多发结节(肺窗);B:双肺结节以下叶多见(肺窗);C:双肺下叶后基底段可见多发微小点状结节(肺窗);D:双肺多发高密度灶(纵隔窗);E:双肺下叶可见多发微小高密度钙化(纵隔窗);F:双肺下叶后基底段可见多发微小点状高密度钙化(纵隔窗)。

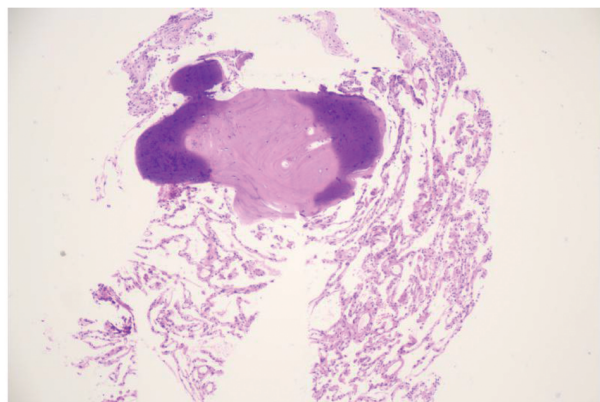


图 2 病理示肺组织内可见灶性骨化,骨小梁间可见造血细胞(HE染色,×400)

## 2 讨论

DPO 尚未有明确的诊断标准,临床上主要依靠病理检查结果结合影像学确诊。该病缺乏典型的临床症状和影像学特征,起病隐匿,极易误诊、漏诊。发病初期的患者大多无明显临床表现,随着疾病的进展,患者通常会会出现气促、胸痛、呼吸困难、自发性气胸等症状,甚至少数晚期患者因呼吸衰竭、低氧血症、大咯血危及生命<sup>[3]</sup>。本例患者出现了咯血等临床症状,参考既往报道及相关辅助检查,考虑该患者既往无心脏、肺脏等相关慢性基础病史,可能与特发性肺组织毛细血管压力持续处于高压状态,红细胞渗入肺泡腔,红细胞破裂溶解,含铁血黄素在肺泡壁

沉积,引起了一系列炎症反应有关。因此对该患者行肺组织活检,病理可见骨小梁间少许造血细胞,伴少量慢性炎细胞浸润<sup>[4]</sup>。除此之外,该病需与多种疾病进行鉴别诊断,包括:①粟粒性肺结核,患者大多表现为午后低热、盗汗、乏力等较为典型的临床症状,实验室检查提示结核杆菌阳性,X线及CT则表现为分布于双肺的粟粒大小的结节阴影,其特点是“三均匀”,即大小均匀、密度均匀和分布均匀<sup>[5]</sup>。②肺尘埃沉着病,简称尘肺,主要发生于存在粉尘暴露史的个体中,X线发现结节状或网状结节状病变,或胸部CT上发现淋巴周围分布的小结节,伴或不伴蛋壳钙化<sup>[6]</sup>。③肺泡微石症,该病目前病因尚不明确,较难与DPO鉴别,其影像学典型的表现为两肺弥漫分布的、细小的、呈钙化密度的砂粒样微小结节。主要依靠病理学对两病进行鉴别诊断<sup>[7]</sup>。④骨化性气管支气管病,又称骨形成性气管病,该病需与树枝型DPO进行鉴别。骨化性气管支气管病患者的气道内可见大小、数量不等的颗粒样结节突向管腔,且典型病灶常累及气管中段、左右主支气管和叶支气管<sup>[8]</sup>,而树枝型DPO患者的病变部位大多位于终末支气管周围<sup>[9]</sup>。⑤肺错构瘤,是一种由成熟间充质组织异常混合而成的良性肿瘤<sup>[10]</sup>,影像学检查中通常表现为分叶状、界限清晰的周围性孤立结节<sup>[11]</sup>。本例患者临床表现为咯血、咳嗽、咳痰、胸闷等症状,实验室检查结果表明,结核杆菌DNA、GM试验等均为阴性,胸部CT示双肺下叶多发点状高

密度灶,肺泡灌洗液 NGS 未查见结核杆菌,病理检查示肺组织中可见灶性骨化,排除粟粒性肺结核、肺尘埃沉着病、肺泡微石症、骨化性气管支气管病、肺错构瘤等鉴别诊断,综上所述可诊断为 DPO。

目前 DPO 的病因及发病机制尚不明确,李珊珊等<sup>[12]</sup>认为该病与肺组织慢性炎症、肺间质纤维化、反复肺损伤、慢性肾功能不全及使用抗肿瘤药物有关。本例患者除间断咯血、胸闷,无其他典型临床症状,体格检查及辅助检查结果均未见明显异常,因此属特发性 DPO。在组织病理学水平上,根据骨化组织在肺实质中的分布,DPO 主要分为树枝型和结节型两种亚型,其中结节型的影像学检查主要可见弥漫分布的高密度结节影,可部分融合呈圆形或分叶状<sup>[13]</sup>,病理骨化灶内骨髓以及脂肪组织较为罕见;树枝型的影像学检查可见为分枝良好的线性非透亮区及珊瑚礁状影,沿肺泡间隔壁和间隙分布,且病理骨化灶内骨髓及脂肪组织较为常见<sup>[2,14]</sup>。综上,结合胸部 CT 及病理检查结果,本例患者符合 DPO 的结节型表现。

DPO 起病隐匿,临床进展较为缓慢,患者一般不会出现显著的早期临床症状,因此目前对该病尚无确切有效的治疗方法,大多选择定期复查胸部 CT、肺功能,避免剧烈活动及接触刺激性有害气体,并针对患者基础病、临床症状进行对症支持治疗;此外,Chan 等<sup>[15-16]</sup>曾围绕皮质激素、钙结合药物、低钙饮食对该病的疗效进行评估,但均未显示良好效果。对本例患者综合评估后,采用皮质激素治疗方案,出院时患者症状好转,原因或如下:①该患者为青年女性,无吸烟史,属于轻症病例,且既往无其他基础病史以及肺部疾病史;②皮质激素的使用一定程度减少了慢性炎症细胞的浸润,改善了肺部纤维化。虽然该患者在后续随访中表示暂未复发,但曾有病例报道少数患者特发的表现为严重的限制肺过程,需进行肺移植,说明该病可对患者生命产生极大威胁<sup>[17]</sup>,所以仍需对该患者的激素用量及治疗效果进行定期随访观察。

综上所述,DPO 是一种存在严重潜在威胁的罕见疾病,临床医师需早期明确该病的诊断并及时针对原发病和症状进行对症治疗,紧密跟进随访,改善患者预后。

## 参考文献:

- [1] 李宝江,王建军,姜忠敏,等. 弥漫性肺骨化症 1 例报道及文献复习[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(1): 78-80.
- [2] Lara JF, Catroppo JF, Kim DU, et al. Dendriform pulmonary ossification, a form of diffuse pulmonary ossification: report of a 26-year autopsy experience [J]. Arch Pathol Lab Med, 2005, 129(3): 348-353.
- [3] 刘阳,刘红升,赵晓东. 肺弥漫性骨化症猝死 1 例[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(12): 1282. doi:10.3969/j.issn.1671-6450.2017.12.026
- [4] 张伟. 弥漫性肺骨化症: 1 例报告及文献复习[D]. 延吉: 延边大学, 2020.
- [5] 全跃斌. 肺结核的 X 线诊断分析[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(2): 75. doi:10.3969/j.issn.1673-9523.2011.02.060
- [6] Chong SM, Lee KS, Chung MJ, et al. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings[J]. Radiographics, 2006, 26(1): 59-77.
- [7] 李坚. 肺泡微结石症的影像学诊断[J]. 江苏临床医学杂志, 2002, 6(2): 159-160.
- [8] 刘前,于金燕,杜庆迪,等. 骨化性气管支气管病诊断研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(1): 128-131.
- [9] 李岚,方静怡,罗锦,等. 树枝型肺骨化症 1 例[J]. 诊断病理学杂志, 2021, 28(1): 74-75.
- [10] Leiter Herrán F, Restrepo CS, Alvarez Gómez DI, et al. Hamartomas from head to toe: an imaging overview[J]. Br J Radiol, 2017, 90(1071): 20160607. doi:10.1259/bjr.20160607
- [11] Grigoraş A, Amălinei C, Lovin CS, et al. The clinicopathological challenges of symptomatic and incidental pulmonary hamartomas diagnosis [J]. Rom J Morphol Embryol, 2022, 63(4): 607-613.
- [12] 李珊珊,朴东明. 弥漫性肺骨化症 1 例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(1): 119-120.
- [13] Egashira R, Jacob J, Kokosi MA, et al. Diffuse pulmonary ossification in fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and associations [J]. Radiology, 2017, 284(1): 255-263.
- [14] Joines RW, Roggli VL. Dendriform pulmonary ossification. Report of two cases with unique findings [J]. Am J Clin Pathol, 1989, 91(4): 398-402.
- [15] Chan ED, Morales DV, Welsh CH, et al. Calcium deposition with or without bone formation in the lung [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(12): 1654-1669.
- [16] Peros-Golubicić T, Tekavec-Trkanjec J. Diffuse pulmonary ossification: an unusual interstitial lung disease [J]. Curr Opin Pulm Med, 2008, 14(5): 488-492.
- [17] Carney JM, Mammarrappallil JG, Sporn TA, et al. Dendriform pulmonary ossification leading to bilateral lung transplant: a case report [J]. Virchows Arch, 2018, 473(3): 379-383.