

OSIFICACIÓN PULMONAR DIFUSA COMO HALLAZGO DE AUTOPSIA. DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO Y CORRELACIÓN RADIOLÓGICA.

DIFFUSE PULMONARY OSSIFICATION AS AN AUTOPSY FINDING. HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS AND RADIOLOGICAL CORRELATION.

CASCALLANA BRAVO D.¹, CASCALLANA ALVAREZ JL.², GORDO VERONICA.²

RESUMEN.

OBJETIVOS: La osificación pulmonar (OP) difusa es una rara enfermedad caracterizada por la presencia de pequeños fragmentos de hueso en el tejido pulmonar. La etiología es idiopática o asociada con enfermedades pulmonares crónicas o cardíacas de base. Presentamos un caso de OP en un fallecido por patología cardíaca diagnosticado, además, de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), silicosis y diabetes tipo II. Se muestran los criterios para el diagnóstico histopatológico. La existencia en la historia clínica de imágenes radiológicas previas nos permite su correlación con los hallazgos microscópicos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó una autopsia medico-legal completa incluyendo análisis histopatológico. Se muestran y comentan imágenes de la TAC y de radiografías torácicas pre mortem.

RESULTADOS: El parénquima pulmonar de ambos pulmones mostraba múltiples micronódulos blancos y duros, de 2-5 mm de grosor, más abundantes en las regiones subpleurales. El estudio microscópico mostró que los nódulos eosinofílicos envolvían áreas centrales de tejido hematopoyético inmaduro y contenían osteocitos en el interior de la matriz calcificada y osteoblastos en hilera en la periferia; además, aparecían osteoclastos ocasionales, todo lo cual demostró que se trataba de tejido óseo ectópico. En las radiografías pre mortem se identificaba un sutil patrón reticulonodular bilateral periférico, que en la TC se manifestaba como micronódulos de densidad similar al hueso, de distribución subpleural y centrolobulillar, con predominio en los lóbulos superiores.

CONCLUSIONES: La OP nodular es una enfermedad rara de origen todavía no aclarado, que casi nunca es diagnosticada en vida pero que se identifica con facilidad al diseccionar los pulmones en la autopsia. Actualmente, hay un creciente interés en el diagnóstico de esta entidad mediante la TC. El aspecto de las lesiones macroscópicas y microscópicas son inusuales e impactantes y deben ser conocidas y consideradas en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades.

PALABRAS CLAVE: Osificación, heterotópica / patológica. Enfermedades del pulmón, intersticial / diagnóstico. Tomografía axial computarizada. Radiografía torácica.

ABSTRACT.

OBJECTIVES: Diffuse pulmonary ossification (PO) is a rare disease characterized by diffuse small bone fragments in the lung tissue. It can be idiopathic or associated with underlying chronic pulmonary or heart diseases. We present a case of PO in a patient who died of cardiac disease and was also diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome, silicosis, and type II diabetes. Criteria for histopathologic diagnosis are shown. The existence of previous radiological images in hospital records allows us to correlate them with that microscopic findings.

MATERIAL AND METHODS: A complete medicolegal autopsy was performed including histopathological analysis. Pre-mortem CT and toracic radiography images are displayed and commented.

RESULTS: The lung parenchyma of both lungs showed multiple white and hard micronodules, 2-5 mm thick, more abundant in subpleural areas. The microscopic study showed that the eosinophilic nodules surrounded central areas of immature hematopoietic tissue and contained osteocytes inside the calcified matrix and osteoblasts in a row on the periphery; in addition, occasional osteoclasts appeared, all of which showed that it was ectopic bone tissue. At pre-mortem radiographs a subtle reticulonodular diffuse pattern was observed, whereas on CT images this pattern correlated with a collection of small centrilobular and subpleural calcific nodules.

CONCLUSIONS: Nodular diffuse OP has still an unexplained origin and is seldom diagnosed during life, but can easily be identified when sectioning the lungs at autopsy. There is recent renewed interest in diagnosing and determining the significance of PO using high resolution computed tomography. The appearance of macroscopic lesions and especially microscopic ones are infrequent and impressive and must be known and considered in the differential diagnosis with other diseases.

KEY WORDS: Ossification, heterotopic / pathology. Lung diseases, interstitial / diagnosis. Tomography, X-Ray computed. Radiography, toracic.

CONTACTO: José Luis Cascallana Álvarez, Ronda de la Muralla 112, 3ºD 27004 Lugo. jlcalvarez@comlugo.org

1. Servicio de Radiología y Radiodiagnóstico del Área sanitaria de Pontevedra e O Salnés, SERGAS.
2. Medico Forense. Sección de Patología Forense. Subdirección de Lugo. Instituto de Medicina Legal de Galicia

Osificación pulmonar difusa como hallazgo de autopsia. Diagnostico histopatológico y correlación radiológica.
CASCALLANA BRAVO D., CASCALLANA ALVAREZ JL., GORDO VERONICA.

1. PRESENTACIÓN DEL CASO.

Un fallecido de 57 años de edad se encontró en su domicilio donde vivía solo. El día anterior al fallecimiento había sido intervenido por una polipectomía colónica. Era un paciente con pluripatología entre las que destacaban: SAOS, tratada con mascarilla CPAP, silicosis crónica simple en el pasado, tabaquismo, obesidad tipo 3, hipertensión arterial, dislipemia y diabetes tipo II. Tras la autopsia se determinó como causa de la muerte una cardiopatía dilatada secundaria a cardiopatía hipertensiva.

2. HALLAZGOS DE AUTOPSIA.

La superficie visceral pulmonar tenía un color blanquecino con un dibujo lobulillar poco definido, sobre la que abultaban pequeños nódulos sólidos de color blanco y consistencia pétrea. Las superficies de sección pulmonares mostraron micronódulos blancos de 2-5 mm de diámetro, que se localizaban preferentemente debajo de la pleura y en los septos interlobulares (Fig. 1).

3. ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Los micronódulos situados en el interior de los espacios alveolares estaban compuestos por tejido óseo que se adaptaba al contorno alveolar. Había hueso lamelar maduro con zonas centrales basófilas hipercalcificadas. Solo algunos nódulos contenían un espacio central constituido por tejido mesenquimal inmaduro sin elementos hematopoyéticos diferenciados. En el espesor de la matriz osteoide había osteocitos y en las zonas periféricas osteoblastos activos dispuestos en hilera. Se identificaron ocasionales osteoclastos multinucleados situados sobre potenciales lagunas de reabsorción. Los nódulos se tiñeron moderadamente de color rosa con el reactivo de Schiff (PAS) y con el azul Alcian (PAS-AA) (Fig. 2)

El parénquima pulmonar mostraba engrosamiento de las paredes alveolares por fibrosis intersticial, áreas enfisematosas y presencia esporádica de nódulos silicóticos.

4. ESTUDIO RADIOLÓGICO.

Seis meses previos al fallecimiento, se realizaron pruebas de imagen, indicadas por una infección respiratoria. En las radiografías simples *pre mortem* destaca un patrón reticulonodular sutil aunque detectable, de predominio en los lóbulos superiores y en la periferia pulmonar. En la TC sin contraste *pre mortem*, el patrón intersticial se correspondía con la presencia de múltiples micronódulos de densidad similar a la del hueso, de disposición tanto centrolobulillar como subpleural, de predominio en los lóbulos superiores y segmentos superiores de los inferiores.

5. DISCUSIÓN.

Aunque el diagnóstico histológico de la OP es definitivo, los hallazgos radiológicos detectados son aislados e inespecíficos, y si bien podrían relacionarse con los antecedentes de silicosis pulmonar, la ausencia de conglomerados silicóticos, adenopatías con calcificación en cáscara de huevo y el pequeño tamaño de los nódulos detectados, obligan a incluir otros diagnósticos diferenciales entre los que se encuentra la osificación pulmonar difusa [1 y 2].

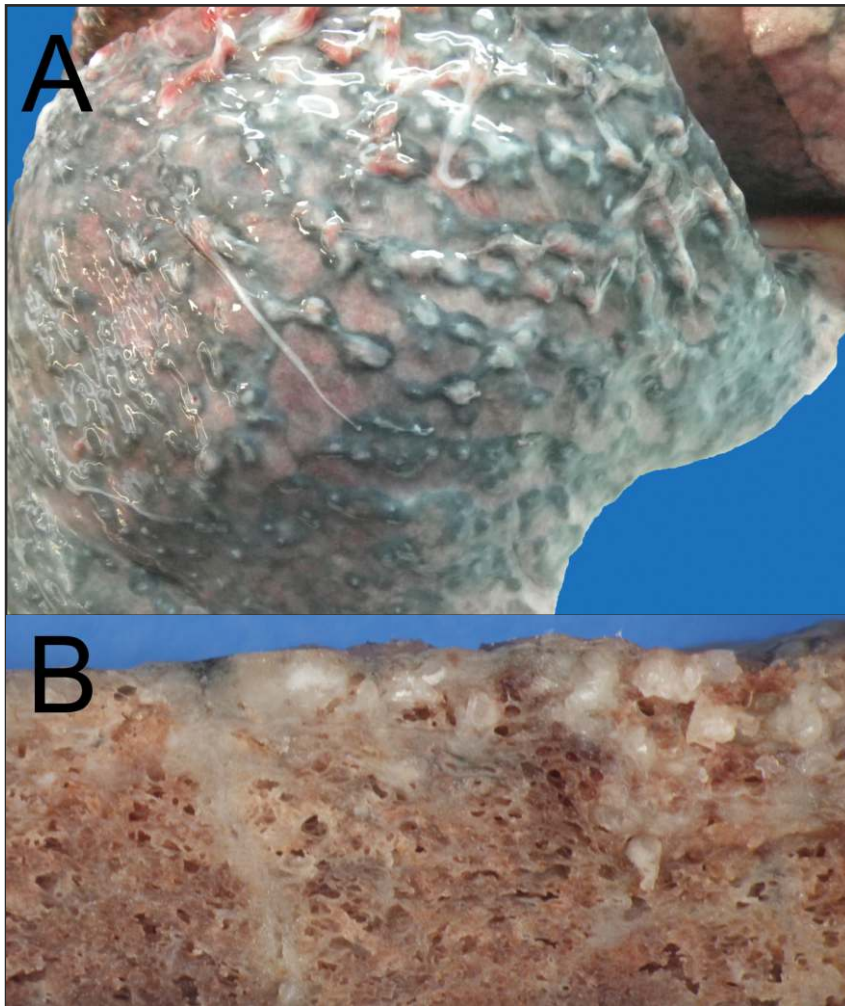
La OP es una enfermedad rara caracterizada por la formación de hueso ectópico en el tejido pulmonar. Es raro encontrar casos en personas vivas, la mayoría son diagnosticados en la autopsia [3]. La patogenia es desconocida, aunque la fibrosis de cualquier causa es un factor precursor de la enfermedad y, además, existe una predisposición genética. Se ha descrito una mayor prevalencia de la OP en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales, incluyendo la fibrosis pulmonar idiopática [4], enfermedades ocupacionales [1], así como en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a estenosis valvular mitral evolucionada [5]. El tejido óseo neoformado puede contener elementos hematopoyéticos en el interior o no [6]. Se han postulado varias teorías que expliquen el desarrollo de la OP, por ejemplo, se sabe que un ambiente ácido y anóxico crónico estimula la transformación de fibroblastos hacia osteoblastos. Los factores de crecimiento celulares implicados en la formación de la matriz extracelular (MEC), en la formación y en la

resolución de la inflamación, como el *transforming growth factor-β*, producido por macrófagos y células epiteliales dañadas, son un factor de crecimiento del colágeno y de la MEC, que están implicados en la fibrosis pulmonar idiopática, también promueven la proliferación de osteoblastos y condrocitos.

La enfermedad presenta un curso indolente o lentamente progresivo de disnea, tos, astenia y pérdida de peso. Suele diagnosticarse de forma incidental en un estudio por otra causa, a través

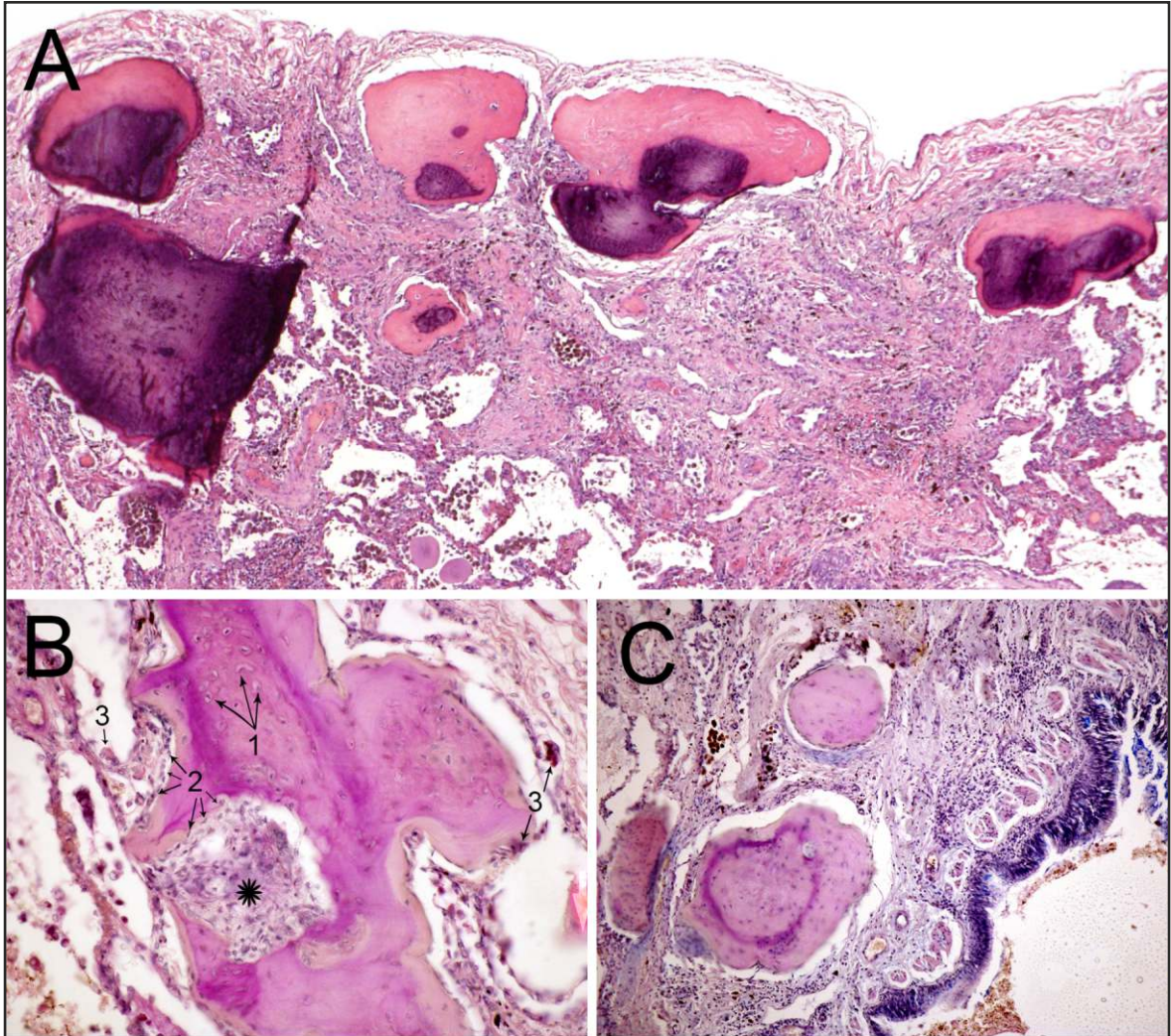
de una radiografía de tórax, aunque la prueba *gold standard* es la tomografía computerizada [7] y [8]. La biopsia pulmonar a cielo abierto confirma el diagnóstico. No se han encontrado en la bibliografía casos de regresión espontánea. Los corticoides, los fármacos relacionados con el calcio y las dietas bajas en calcio, no han ofrecido un beneficio demostrable, aunque no se han evaluado sistemáticamente. En el momento actual, cualquier tratamiento dirigido hacia la OP debería considerarse experimental y reservarse sólo para los casos sintomáticos [9].

IMAGEN 1: A: Superficie pulmonar en fresco. Aspecto empedrado debido a múltiples nódulos en la superficie de ambos pulmones. En los lóbulos pulmonares superiores los nódulos son más prominentes. B: Superficie de sección pulmonar: aspecto macroscópico de los nódulos después de la fijación en formaldehído. Los nódulos subpleurales y septales tienen una consistencia muy dura que imposibilita el corte con el cuchillo. El parénquima pulmonar muestra ensanchamiento de los espacios aéreos y áreas fibrosadas.



Osificación pulmonar difusa como hallazgo de autopsia. Diagnóstico histopatológico y correlación radiológica. CASCALLANA BRAVO D., CASCALLANA ALVAREZ JL., GORDO VERONICA.

IMAGEN 2: A: HE. Sección histológica del parénquima pulmonar subpleural. Los micronódulos alveolares se distribuyen preferentemente por la periferia pulmonar, muestran una estructura laminar eosinofílica con zonas basófilas de calcificación. Hay fibrosis intersticial y presencia de ocasionales *córpora* amilácea. En otras zonas hay dilatación enfisematosa de los espacios aéreos. B: PAS. El hueso lamelar muestra positividad frente al reactivo de Schiff. Los micronódulos están compuestos de tejido óseo maduro con osteocitos incluidos en la matriz (1); se observan osteoblastos dispuestos en hilera sobre el contorno óseo en formación (2) y ocasionales osteoclastos (3). El eje de médula ósea contiene células mesenquimatosas indiferenciadas (asterisco). La aparición de tejido mesenquimal inmaduro en el interior de un foco de metaplasia ósea precede a la formación del hueso heterotópico. C: PAS-AA. Los mucopolisacáridos neutros de la matriz ósea adquieren color fucsia (poca intensidad) y los muco-polisacáridos ácidos se tiñen de azul.



Osificación pulmonar difusa como hallazgo de autopsia. Diagnostico histopatológico y correlación radiológica.
CASCALLANA BRAVO D., CASCALLANA ALVAREZ JL., GORDO VERONICA.

IMAGEN 3: Radiografía simple de tórax *pre mortem*. A: proyección pósterio-anterior. B: proyección lateral. Nótese el sutil patrón intersticial reticulonodular de alta densidad, de distribución periférica y predominio en los lóbulos superiores.

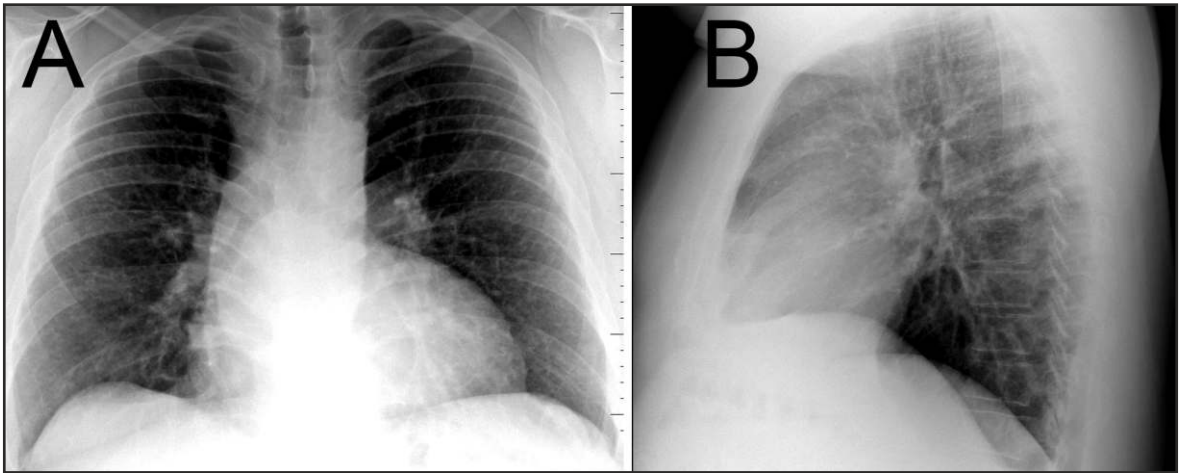


IMAGEN 4: Corte axial de la TC *pre mortem* centrado en los lóbulos superiores y segmentos superiores de los inferiores, donde se demuestra la presencia de micronódulos de densidad calcio/hueso, de distribución subpleural (1) y centrolobulillar (2).



Osificación pulmonar difusa como hallazgo de autopsia. Diagnostico histopatológico y correlación radiológica.
CASCALLANA BRAVO D., CASCALLANA ALVAREZ JL., GORDO VERONICA.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. JUNGMANN, H, et al. Diffuse pulmonary ossification in a patient exposed to silica. *European Respiratory Review* 22.128 (2013): 189-190.
2. MARCHIORI, E, et al. Diffuse high-attenuation pulmonary abnormalities: a pattern-oriented diagnostic approach on high-resolution CT. *American Journal of Roentgenology* 184.1 (2005): 273-282.
3. KONOGLU M, ZAROGULIDIS P, BALIAKA A, BOUTSIKOU E, DRAMBA V, TSAKIRIDIS K. Lung ossification: an orphan disease *J Thorac Dis.* 2013 Feb;5(1):101-4
4. EGASHIRA, R, et al. Diffuse pulmonary ossification in fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and associations. *Radiology* 284.1 (2017): 255-263.
5. GALLOWAY RW, EPSTEIN EJ, COULSHED N. Pulmonary ossific nodules in mitral valve disease. *Br Heart J* 1961; 23:297-304
6. HEREDIA F, PEREZ JM, VARÓN H, GONZÁLEZ M, TORRES C, OJEDA P. Osificación pulmonar idiopática. *Revista colombiana de neumología* 2012; 15 (2):64-68
7. RYAN CF, FLINT JD, MÜLLER NL. Idiopathic diffuse pulmonary ossification. *Thorax* 2004; 59: 1004.
8. MIZUSHINA Y, BANDO M, HOSONO T, MATO N, NAKAYA T, YAMASAWA H. A rare case of asymptomatic diffuse pulmonary ossification detected during a routine health examination. *Intern Med.* 2012;51(20):2923-7
9. TOMASHEFSKI J, CAGLE T., FARVER F., FRAIRE AE., Dail and Hammar's pulmonary Pathology. Volume I. Nonneoplastic lung Disease. Third Edition, 2008. Springer