

Diffuse pulmonary ossification: un'entità ancora in gran parte sconosciuta

**Eleonora Carlicchi¹, Antonella Caminati²,
Davide Elia², Sergio Harari^{2,3},
Maurizio Zompatori^{4,5}**

L'ossificazione polmonare diffusa (*diffuse pulmonary ossification* - DPO) è una condizione non frequentemente riscontrata all'*imaging* o su prelievi biotipici/autotipici e dovuta a un fenomeno di metaplasia ossea con formazione di tessuto osseo maturo ectopico nel parenchima polmonare. Con l'uso sempre più frequente della TC del torace nella diagnosi delle patologie polmonari, il riscontro della DPO all'*imaging* è diventato più frequente.

Vi sono pochi casi descritti in letteratura in soggetti viventi in quanto la patologia dal punto di vista clinico è pauci-sintomatica/subclinica e le alterazioni radiologiche sono generalmente mascherate da altre patologie polmonari.

La DPO è una forma di risposta polmonare a un insulto cronico e può essere secondaria a condizioni di infiammazione, ipossia, acidosi, congestione venosa e fibrosi, che stimolerebbero la proliferazione dei fibroblasti polmonari e la loro differenziazione in osteoblasti. Come la miosite ossificante, la DPO probabilmente rappresenta una forma di risposta protettiva esuberante al danno polmonare.

Sono state formulate alcune ipotesi sulla patogenesi della DPO. Si tratta di una forma che si associa spesso alle patologie polmonari interstiziali fibrosanti; la patogenesi delle forme idiopatiche resta incerta. Il *transforming growth factor* β (TGF- β) è stato associato alla formazione di osso ectopico così come alla normale organogenesi dell'osso oltre a essere uno dei fattori chiamati in causa nella patogenesi della fibrosi polmonare idiopatica (IPF). Sono stati anche pubblicati casi di DPO familiare, in particolare in soggetti giapponesi. In tutti i casi di forme familiari riportati in letteratura, il padre era affetto da DPO. Nella DPO idiopatica potrebbero essere coin-

¹ Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Università degli Studi di Milano

² U.O. Pneumologia, Ospedale "San Giuseppe", IRCCS MultiMedica, Milano, lafitta@libero.it

³ Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

⁴ U.O. Diagnostica per Immagini, Ospedale San Giuseppe, IRCCS MultiMedica, Milano

⁵ Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale (DIMEs), Università degli Studi di Bologna

volte anche alterazioni genetiche; pertanto, quando viene posta diagnosi di DPO in un soggetto si dovrebbero valutare anche i parenti di primo grado, soprattutto quelli di sesso maschile.

Sono state descritte due forme di DPO, nodulare e dendriforme, che si differenziano per le diverse strutture parenchimali coinvolte, caratteristiche istologiche e diverso aspetto all'*imaging*.

Nella DPO nodulare il tessuto osseo ectopico è costituito da osso lamellare maturo senza elementi midollari ed è localizzato negli spazi alveolari, mentre nella DPO dendriforme sono presenti elementi cellulari del midollo osseo contestualmente al tessuto osseo maturo che si trova in corrispondenza dell'interstizio parenchimale, nei setti inter e intra-lobulari, specialmente nelle zone di fibrosi.

La forma nodulare è tipicamente associata a condizioni di congestione polmonare venosa ed edema polmonare cronico, come nei casi di insufficienza cardiaca, stenosi mitralica e stenosi subaortica ipertrofica. La DPO dendriforme è più comunemente associata a patologie polmonari croniche, infiammatorie e non, come le

interstiziopatie fibrosanti (tipicamente *pattern usual interstitial pneumonia* - UIP e IPF, Figura 1) o la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). Altre condizioni in cui è stata descritta la DPO dendriforme sono l'amiloidosi, l'esposizione all'asbesto e la fibrosi cistica. Alcuni studi riportano che la DPO dendriforme, in assenza di patologia polmonare diffusa, possa essere riscontrata anche in pazienti affetti da malattia da reflusso gastroesofageo, disturbi neurologici con rischio di aspirazione cronica o apnee notturne, come conseguenza dell'ipossia e dell'esposizione all'acido gastrico. Alcuni autori affermano che la prevalenza della DPO sia maggiore nell'IPF rispetto alle altre interstiziopatie fibrosanti, suggerendo la presenza della DPO come criterio ancillare nella diagnosi dell'IPF; tuttavia, questo risultato non è stato confermato da altri studi. Nelle interstiziopatie fibrosanti l'ossificazione polmonare si osserva principalmente nelle zone di reticolazione subpleurica. I fattori di rischio per lo sviluppo di ossificazione polmonare associata alle forme fibrosanti sono l'età avanzata, il sesso maschile, la storia di fumo di sigaretta, la presenza di

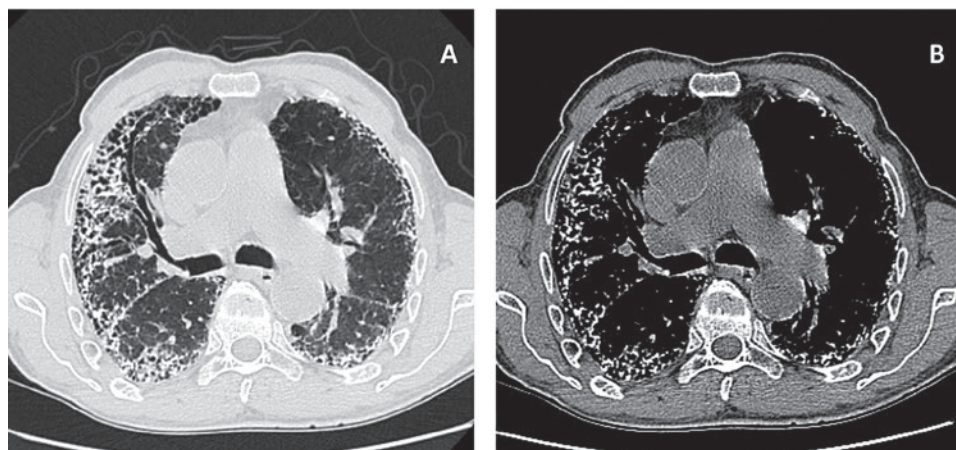


Figura 1. Finestra parenchimale (A) e mediastinica (B) in un paziente con diagnosi di IPF e associata DPO.

honeycombing alla TC del torace, la presenza di enfisema e aspetti di interstiziopatia "più grossolana".

La DPO è definita come la presenza di almeno un *focus* di ossificazione polmonare, bilaterale, con almeno 10 micronoduli calcifici. Risulta difficilmente apprezzabile all'esame radiografico del torace, a meno di forme molto estese, mentre è solitamente diagnosticata alla TC del torace.

Le due forme di DPO danno luogo a due *pattern* TC diversi che riflettono le strutture parenchimali coinvolte: il *pattern* nodulare si presenta come multipli micronoduli centro-lobulari (dimensioni comprese tra 1-5 mm) a elevata densità/calcifici o calcificazioni a margini lobulati, visibili nella finestra per osso o tessuti molli, che a volte possono confluire. La DPO dendriforme invece si presenta sottoforma di sottili calcificazioni ramificate, definite anche "coralliformi", nell'interstizio polmonare periferico, in particolare nei setti inter e intra-lobulari specie nel contesto di reticoli fibrotici.

Entrambe le forme di DPO tendono a interessare prevalentemente le basi polmonari, soprattutto le regioni sub-pleuriche dei segmenti posteriori e laterali; il coinvolgimento dei lobi superiori è raro e, quando presente, solitamente riguarda le regioni dorsali dei lobi superiori ed è quasi sempre associato al contemporaneo interessamento delle regioni basali.

Le possibili diagnosi differenziali in presenza di calcificazioni parenchimali diffuse e bilaterali comprendono: micro-litiasi alveolare, dove le calcificazioni tendono tuttavia a essere più piccole e puntiformi che nella DPO (descritte anche come "granelli di sabbia") e con distribuzione peri-bronco-vascolare; metastasi polmonari da tumore della mammella, melanoma o sarcoma oste-

ogenico, in questi casi la storia oncologica del paziente è l'elemento chiave per la corretta diagnosi; alcune forme di pneumocoriosi, tra cui la silicosi dove però le calcificazioni parenchimali tendono a confluire in vere e proprie "masse" di maggiori dimensioni localizzate in sede centrale, para-ilare ed è tipica la presenza di calcificazioni dei linfonodi ilo-mediastinici; le patologie granulomatoze (sarcoidosi, tubercolosi e istoplasmosi), tuttavia la localizzazione delle calcificazioni, in corrispondenza dei reticoli fibrotici, e l'assenza di segni di patologia granulomatosa sono a favore della DPO.

I casi di DPO idiopatica sono estremamente rari e in letteratura sono riportati pochi casi. Generalmente interessa giovani adulti, in prevalenza di sesso maschile e sostanzialmente pauci-sintomatici. In alcuni di questi sono riportati i dati di funzionalità respiratoria ma i risultati sono variabili. È stato descritto un *deficit* funzionale di tipo restrittivo e una riduzione della DLCO. Si ritiene che la patologia progredisca molto lentamente nel tempo e abbia un decorso indolente. In un caso è stato osservato un peggioramento significativo della funzione respiratoria nel corso di un *follow-up* di 11 anni. In alcuni casi riportati in letteratura i pazienti con DPO idiopatica si presentano o sviluppano nel corso del *follow-up* episodi di pneumotorace. La causa di questa manifestazione non è chiara ma lo pneumotorace dovrebbe essere considerato una possibile complicanza della DPO idiopatica. Non esiste una terapia per questa patologia e a oggi non è stata descritta una sua regressione.

Il ruolo del lavaggio broncoalveolare (BAL) nella DPO idiopatica è sconosciuto in quanto è stato descritto in pochi casi e con risultati variabili. Il riscontro di un'alveolite linfocitaria talora con un incremento del rapporto CD4/CD8 (descritto in

pochissimi *case report*) suggerisce un ruolo della risposta immunologica nello sviluppo della patologia ma ulteriori studi sono necessari per chiarire questo aspetto.

Si tratta quindi di una malattia per molti aspetti ancora sconosciuta e misteriosa; ulteriori studi sono necessari per chiarirne gli aspetti ancora dibattuti e per chiarire la sua relazione con altre patologie polmonari preesistenti.

Bibliografia di riferimento

- CHAN ED, MORALES D V, WELSH CH, ET AL. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1654-69.
- EGASHIRA R, JACOB J, KOKOSI MA, ET AL. Diffuse pulmonary ossification in fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and associations. *Radiology* 2017;284:255-63.
- GIELIS J, TORFS M, LUIJKS M, ET AL. Nodular pulmonary ossifications in differential diagnosis of solitary pulmonary nodules. *Eur Respir J* 2011;37:966-8.
- GRUDEN JF, GREEN DB, LEGASTO AC, ET AL. Dendri-form pulmonary ossification in the absence of usual intersti-

tial pneumonia: CT features and possible association with recurrent acid aspiration. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209:1209-15.

- KANNE JP, GODWIN JD, TAKASUGI JE, ET AL. Diffuse pulmonary ossification. *J Thorac Imaging* 2004;19:98-102.
- LARA JF, CATROPPO JF, KIM DU, DA COSTA D. Dendri-form pulmonary ossification, a form of diffuse pulmonary ossification: report of a 26-year autopsy experience. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:348-53.
- WALKOFF L, DIXIT AS, RYU JH, ET AL. Diffuse pulmonary ossification on high-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis, systemic sclerosis-related interstitial lung disease, and chronic hypersensitivity pneumonitis: a comparative study. *J Comput Assist Tomogr* 2020;44:667-72.



**UN TEAM PREZIOSO
PER IL SUCCESSO DI QUALITÀ'**

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

✉ gestyweb@sintexservizi.it

gestYweb

La soluzione mirata ed efficace a supporto del Cliente in
piena trasparenza dei processi di investimento