

骨化性气管支气管病 4 例及文献复习*

朋毛措 谢俊刚*

华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症科, 湖北武汉 430030

摘要 目的:总结骨化性气管支气管病(TO)的临床特点,减少临床误诊率及漏诊率。方法:收集我院诊治的 4 例 TO 患者的临床资料,并检索国内数据库,总结 116 例 TO 患者的临床特点。结果:116 例 TO 中男性 65 例,女性 51 例。临床表现无特异性,以组合性呼吸道症状多见。支气管镜检查可见气管及支气管前壁及侧壁黏膜下多发质硬结节,突向管腔,后壁不易受累。组织病理活检可见黏膜下出现软骨或成熟骨组织。治疗上对症处理,出现严重管腔狭窄可采用内镜介入或外科手术。结论:TO 是一种预后较好的良性疾病,支气管镜及组织病理活检有特征性改变,可以确诊。

关键词 骨化性气管支气管病; 临床特征; 气管骨化; 骨性结节

中图分类号 R562 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20220505

Tracheobronchopathia osteochondroplastica: four cases report and literature analysis PENG Mao-cuo, XIE Jun-gang*. Department of Respiratory Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: XIE Jun-gang, E-mail: xiejigg@hotmail.com

Abstract Objectives: To summarize the clinical characteristics of tracheobronchopathia osteochondroplastica (TO), and to reduce the clinical misdiagnosis and underdiagnosis rates. Methods: A total of 4 cases of TO admitted to our hospital were selected, and the domestic literature was searched to summarize the clinical characteristics of 116 patients. Results: Among the 116 cases of TO, 65 cases were male and 51 cases were female. The clinical manifestations were non-specific, with combined respiratory symptoms prevalent. Bronchoscopy revealed multiple submucosal hard nodules on the anterior and lateral walls of the trachea and bronchi, protruding into the lumen, and the posterior wall was not easily involved. Histopathological biopsy revealed submucosal cartilage or mature bone tissue. Treatment is mainly symptomatic, with endoscopic intervention or surgical excision of nodules with severe luminal narrowing. Conclusion: TO is a benign disease with a good prognosis. Bronchoscopy and histopathological biopsy have characteristic changes, and a definite diagnosis can be made.

Key words Tracheobronchopathia osteochondroplastica; Clinical features; Tracheal ossification; Osseous nodules

骨化性气管支气管病(tracheobronchopathia osteochondroplastica, TO)又名“气管支气管骨化症”,是一种比较罕见的气道良性疾病,主要累及气管支气管黏膜下,有多发小结节突向气管或支气管管腔,管壁增厚,管腔狭窄。本文报道华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症科收治的 4 例 TO 患者,并复习相关文献进行分析。

资料与方法

病例资料

例 1 患者女,58 岁。因“咳嗽、咳痰、伴胸痛 2 年,加重半年”入院;患者 2 年前无明显诱因出现咳嗽、咳痰,伴双侧季肋区隐痛,以左侧为甚,不伴发热、胸闷、咯血等不适。分别于 2019 年 3 月、7 月、

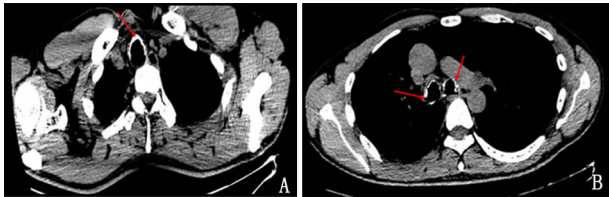
2020 年 4 月至当地医院住院治疗,考虑“肺炎”,未见相关资料。2020 年 9 月再次因“胸痛”入我院就诊。查结核感染 T 细胞检测(T-SPOT)呈有反应性;痰结核菌涂片检查阴性,呼吸道病原体 IgM 抗体检测呈嗜肺军团菌血清 I 型 LgM 阳性,血常规、电解质等无异常。胸部 CT 示双肺下叶感染,肺结核可能;胸膜增厚、粘连;纵隔淋巴结增多,部分稍大;主支气管及双侧支气管壁斑片状高密度影,考虑钙化。电子支气管镜检查示气管-隆突-左主支气管弥漫隆起性病变,左下叶背段支气管呈炎性改变。纤维支气管镜灌洗液结核分枝杆菌及利福平耐药快速检测示阳性。支气管镜病理(左侧主支气管)镜下见渗出物及零碎黏膜组织,呈慢性炎症改变。诊断:①继发性肺结核;②TO;③军团菌肺炎。患者出院前往结

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 82170049,81973986);湖北省公共卫生领军人才(2022SCZ047)

* 通信作者:谢俊刚, E-mail: xiejigg@hotmail.com, 武汉市硚口区解放大道 1095 号

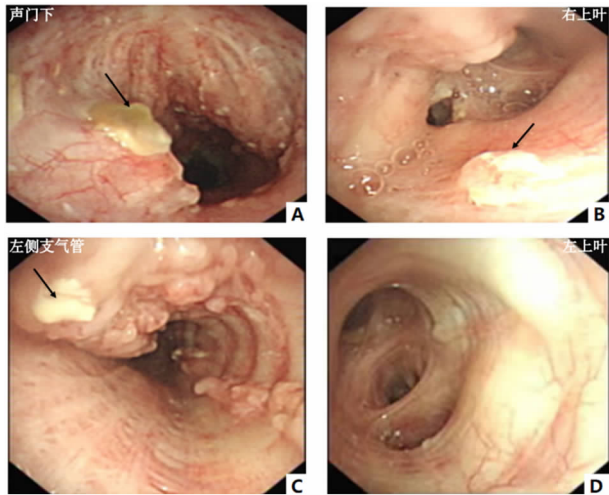
核病防治所抗结核治疗9 个月后胸痛症状明显好转。

例 2 患者男,47 岁。因“咳嗽、咳痰、咯血 10 余年,加重 1 个月”入院;患者 10 年前咳嗽、咳黄色脓痰、伴咯血,无发热、胸痛、胸闷,声嘶等不适,诊断为支气管扩张症,抗感染治疗后好转。2015 年上述症状加重,并行右中下肺叶切除术,术后症状明显缓解。2021 年 7 月剧烈运动后咳嗽、咳痰,痰不易咳出,偶有痰中带血。再次入住我院治疗,查血常规白细胞 $11.89 \times 10^9/L$,查肾功能及血电解质均正常。胸部 CT 示气管及左、右主支气管壁广泛钙化灶;右中下肺术后改变,右上肺叶及左肺下叶斑片状影及模糊影,见图 1。痰细菌培养结果:铜绿假单胞菌阴性。肺功能检查呈轻度阻塞性肺通气功能障碍。纤维支气管镜见气管及双侧支气管广泛黏膜病变,见图 2。病理活检报告组织黏膜上皮轻度鳞状化生,见少量零碎的软骨组织,见图 3。与淀粉样变性鉴别行特殊染色示刚果红染色(-)。明确诊断为 TO,予以抗感染、止咳、化痰等对症治疗,1 周后患者咳嗽、咳痰、咯血症状较前明显改善。出院后 1 年随访,自诉症状未加重。



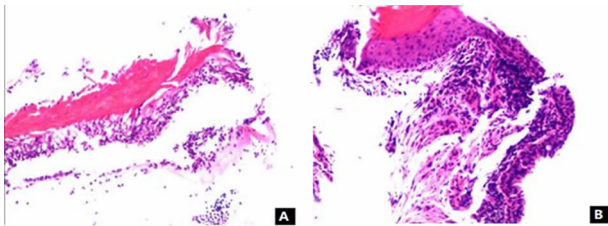
注:红色箭头为气管及左、右主支气管壁广泛钙化灶

图 1 胸部 CT 扫描



注:黑色箭头为支气管及双侧支气管多处广泛黏膜病变(图 A~C),气管后膜壁上覆黏膜完整

图 2 纤维支气管镜检查



A) 示组织黏膜上皮轻度鳞状化生,其上皮内可见大量急、慢性炎症细胞浸润;B) 示零碎的软骨组织

图 3 隆突上方病理活检

例 3 患者女,44 岁。因“咳嗽、胸闷 1 周”入院。患者于 2022 年 3 月 20 日无明显诱因出现咳嗽,咳少量白色痰,自觉发热,未测量体温,自行口服感冒药后稍好转,仍有咳嗽,伴有胸闷,当地医院查胸部 CT 示右肺中叶肺不张,未行治疗。随后于我院急诊就诊,查胸部 CT 示气管及右肺中叶支气管壁钙化,右肺中叶支气管不均匀狭窄,右肺中叶感染,右肺中叶膨胀不全,收入我科进一步诊治。查血常规、肝功能、电解质无异常。肺功能:各项指标正常。细菌培养:铜绿假单胞菌(+ + + +);真菌培养实验:近平滑念珠菌(+)。行纤维支气管镜检查可见气管前壁及侧壁、左右主支气管、右中间段支气管黏膜多发局限性隆起、表面呈白色,致管腔稍狭窄。其病理活检示上皮鳞状化生,其下可见成熟的软骨及骨组织。予以抗感染及对症治疗 1 周后症状较前缓解,偶有少许咳嗽。

例 4 患者女,37 岁。因“咳嗽、咳痰 3 年余”入院。3 年前患者偶咳嗽、咳痰,咳白色粘液痰,不伴发热,不伴咯血、胸痛等不适,期间未行处理。2020 年 10 月于我院门诊就诊,查胸部 CT 示气管及双侧主支气管管壁钙化、稍粗细不均。肺功能检查示轻度阻塞性通气功能障碍,激发实验阳性。诊断:①TO 可能;②支气管哮喘。建议进一步住院治疗,患者未同意,给予止咳平喘药物口服。2 个月后患者症状未见好转遂住院诊治。纤维支气管镜检查见声门下气管局部明显狭窄(位于声门下 2 cm),双侧支气管可见范围弥漫黏膜凹凸不平。于隆突处行病理活检显示黏膜组织内见多量淡染无定型物及钙化物,局灶见少量骨质形成。特殊染色:刚果红染色(-)。根据病理结果确诊为 TO。治疗后患者咳嗽、咳痰较前好转出院。

文献搜集方法 利用维普数据库,万方数据库及中国知网数据库,以“骨化性气管支气管病”及“气管支气管骨化症”为检索词,检索国内 2000 年 1 月至 2022 年 3 月期间发表的相关文献共 353 篇,

其中临床资料完整的病例报道 83 篇,总计病例数 112 例。并结合本文报道 4 例共 116 例 TO 患者,对其进行总结和分析。

结 果

一般情况 男性占比 56.0%,女性占比 44.0%。年龄最小为马静等^[1]报道的 1 例 6 个月 25 天婴儿,最大年龄 76 岁,平均年龄 48 岁。

临床表现 2 例为无症状患者,其他主要以咳嗽、咳痰为首发症状(64.7%),部分有咯血(29.3%)、活动后气短(20.7%)、发热(20.7%),极少部分有声音嘶哑、咽痛等不适。

合并症 同时有肺部非结核感染 30 例,合并支气管内结核及肺结核 14 例,肺部肿瘤 3 例,支气管扩张症 3 例,阻塞性肺炎 4 例,支气管碳末沉积症 2 例,间质性肺炎 2 例,慢性鼻窦炎 3 例,矽肺 1 例。其中误诊率达 20.0%,误诊为肺结核 12 例,支气管哮喘 3 例,气管支气管内结节 1 例,食管癌 2 例,肺部肿瘤 5 例。

肺功能检查 完善肺功能检查 59 例,其中肺功能正常 31 例,阻塞性通气功能障碍 14 例,混合性通气功能障碍 3 例,限制性通气功能障碍 6 例,气道阻力增加 5 例。

影像学 116 例均完善胸部 CT 检查,97 例 TO 有特征性改变^[2],即为气管及支气管前壁和或侧壁黏膜下散在或多发点状或斑片状结节影,向腔内突出,局部可见钙化,可有管壁增厚,管腔狭窄。其余未见明显的 TO 改变。

支气管镜检查 所有患者均进行支气管镜检查,示气管及支气管黏膜下前壁及侧壁多发呈串珠状或鹅卵石样结节,突向管腔,质地坚硬,其后壁极少受累。116 例气管及主支气管同时受累有 79 例(68.1%),仅累及气管 27 例(23.3%)。其中引起气道狭窄有 44 例(37.9%)。结节为散发型占 25.9%,弥漫型占 63.7%,融合型占 10.4%。

病理学 109 例经支气管镜或手术获得病理组织,主要表现为黏膜下出现软骨或成熟骨组织,多见上皮发生鳞状化生及角化,部分可见具有造血功能的骨髓组织,同时可见大量中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞等炎症细胞浸润。7 例活检未取得病理组织。

治疗 大部分患者以止咳、化痰等对症治疗为主,一部分患者吸入糖皮质激素后症状有所改善。此外,Ⅱ/Ⅲ期部分患者采取外科介入治疗。其中,

支气管镜下介入治疗 9 例,其中 1 例行球囊扩张,电凝及冷冻治疗后明显好转,镍钛合金网状支架置入 1 例;凝固疗法及冷冻治疗 1 例;仅行镜下冷冻治疗 4 例;仅行微波组织凝固疗法 1 例;气管内结节清除术 1 例。手术切除结节 2 例,术后均好转。

讨 论

TO 于 19 世纪 50 年代由 RoRitanky, Wilks 等人首次发现、并由 Von Schroetter 在 19 世纪 90 年代通过喉镜检查初次诊断^[2~5]。其特征是远端气管和主支气管黏膜下突出多个软骨和骨性结节,部分可累及位于喉和声门下气管,气管后壁呈膜性极少受影响^[6]。本研究发现 TO 多发病于成年人,平均年龄 48 岁,未成年人仅 2 例(1.7%),男女比率 1.3:1,这跟之前的报道相似^[6~8]。截至 2018 年,全球报道的 TO 病例总数约 600 例,其发病率为 0.5%^[9],尸检检出率 0.30%(3:1 000),通过支气管镜检查检出率 0.80%(1:125)^[10]。

目前,TO 病因及发病机制尚不明确。Tajima 等^[11]发现骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein-2, BMP2)与转化生长因子- β_1 (transforming growth factor beta-1, TGF- β_1)的相互作用促进钙化病灶的形成。有文献认为 TO 可能与慢性炎症,物理及化学刺激、钙、磷代谢失调等可能有关^[6,8]。Li 等^[12]报道 TO 与肺结核和 HBV 可能共存。此外,也有报道 TO 与矽肺和 IgA 缺乏症也有关联^[13]。近期, Hong 等^[14]的研究认为气管支气管基底干细胞(tracheal-bronchial basal cell, TBBC)功能紊乱在 TO 的病理生理中起着重要的作用, TBBC 可介导异位软骨形成,同时在 TBBC 中检测到炎症特征。这也支持了慢性炎症在 TO 的发生发展中的作用。但针对该方面研究尚不充分,仍需进一步探究。

TO 起病隐匿,临床症状不典型。国内一项研究^[6]纳入了 73 例 TO 患者,表明咳嗽(46.6%)、咯血(23.3%)、咳痰(20.5%)为最多发的症状。Cho 等^[15]的研究中咳嗽(30.0%)、活动后气喘(15%)、咳痰(12.5%)为常见症状。考虑咳嗽、咳痰症状的产生是气管及支气管黏膜下发生鳞状上皮化生而损伤了被覆的纤毛,使得气道自洁能力下降,同时发生的骨性化生引起气管及支气管管壁僵硬、导致气道出现严重狭窄,气流阻塞,而最终引发阻塞性肺部炎症,肺不张等并发症^[16]。

胸部 CT 为诊断 TO 的重要检查手段。该病特征性 CT 表现为软骨骨化并向气道管腔突出,显示

气管软骨环变形,但保留膜后壁^[13]。然而,特征性表现不是普遍存在的。Zhu 等^[8]报道胸部 CT 特征性表现的阳性率为 81.3% (18/22),本文综合 116 例中阳性率 83.6%。一些放射科医生由于忽略了其早期病变对钙化敏感这一特征,使得 CT 扫描检出率更低。无论是放射科医师还是临床医师,提高对这一疾病的认识是非常重要的。

支气管镜检查是确诊 TO 的金标准^[17]。在支气管镜检查中该病表现为有多个突出到气道管腔的孤立的或会聚的结节,呈鹅卵石样或钟乳石洞穴外观^[17]。由于有些病变处软骨已发生骨化,对行组织病理检查产生了难度。TO 需与淀粉样变性、复发性多软骨炎、气管支气管内结节病等疾病鉴别^[18]。因此,完善组织病理学检查是必要的。其组织病理学表现为上皮鳞状化生、黏膜下软骨骨化、骨化区域形成钙化、少数有造血功能的骨髓^[19]。

根据支气管镜及组织病理学,可以将其分为 3 个阶段:Ⅰ期是黏膜表面散在黄白色斑块,被炎性细胞浸润;Ⅱ期是软骨结节和/或骨性结节逐渐形成,突向管腔;Ⅲ期为多个结节融合,出现骨细胞及层状骨,并发生气道结构的改变^[8]。该分期标准为临床治疗策略的选择提供了重要的参考依据。本研究中 TO 患者Ⅰ期占比 2.6%,Ⅱ期占比 56.0%,Ⅲ期占比 41.4%。Ⅰ期 TO 患者通常无症状,可长期临床随访观察,Ⅱ/Ⅲ期出现气道严重狭窄,气流阻塞时可选择外科结节性病变切除、冷冻疗法和支气管内支架置入等手段缓解症状^[7,20~23]。同时,也有文献报道,长期规律吸入糖皮质激素可控制症状,可能与吸入皮质类固醇可以逆转柱状细胞和纤毛柱状上皮,减少气道基底细胞化生并部分修复组织有关^[12,24,25]。

TO 是一种缓慢进展的疾病,长期出现咳嗽、咳痰、咯血等症状且病因不明时均应考虑该病可能,以期减少误诊及漏诊率。若能做到早发现、早诊断,对于指导患者进行后期病情管理可起重要作用。

参考文献

- 马静,孟晨,张忠晓,等.儿童气管和支气管骨化症 1 例病例报告[J].中国循证儿科杂志,2014,9(3):220-222.
- Dalgaard JB. Tracheopathia chondro-osteoplastica: A case elucidating the problems concerning development and ossification of elastic cartilage[J]. Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica, 1947, 24(2):118-134.
- Moersch HJ, Broders AC, Havens FZ. Tracheopathia osteoplastica (osteoma of the trachea)[J]. Arch Otolaryngol, 1937, 26(3):291-293.
- Wilks S. Ossific deposits on the larynx, trachea and bronchi[J]. Trans

Path Soc London, 1857, 8:88.

- Nienhuis DM, Prakash UB, Edell ES. Tracheobronchopathia osteochondroplastica[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1990, 99(9Pt1):689-694.
- Luo T, Zhou H, Meng J. Clinical characteristics of tracheobronchopathia osteochondroplastica[J]. Respir Care, 2019, 64(2):196-200.
- Ulasli SS, Kupeli E. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: a review of the literature[J]. Clin Respir J, 2015, 9(4):386-391.
- Zhu Y, Wu N, Huang HD, et al. A clinical study of tracheobronchopathia osteochondroplastica: findings from a large Chinese cohort[J]. PLoS One, 2014, 9(7):e102068.
- Guo R, Zhou M, Wei X, et al. Clinical characteristics of six cases of tracheobronchopathia osteochondroplastica [J]. Canadian Res J, 2020, 6(16):2020:8685126. eCollection.
- Prakash UB. Tracheobronchopathia osteochondroplastica [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2002, 23(2):167-175.
- Tajima K. Immunohistochemical detection of bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor beta-1 in tracheopathia osteochondroplastica[J]. Virchows Archiv, 1997, 431(5):359-363.
- Li D, Jin F, Nan Y, et al. Multi-nodule of large airway: tracheobronchopathia osteochondroplastica[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(2):1115-1121.
- Dincer HE, Dunitz JM. Tracheobronchopathia osteochondroplastica and selective IgA deficiency[J]. Bronchology Interv Pulmonol, 2012, 19(1):54-56.
- Hong Y, Shan S, Gu Y, et al. Malfunction of airway basal stem cells plays a crucial role in pathophysiology of tracheobronchopathia osteoplastica[J]. Nat Commun, 2022, 13(1):1309.
- Cho HK, Jeong BH, Kim H. Clinical course of tracheobronchopathia osteochondroplastica[J]. Thorac Dis, 2020, 12(10):5571-5579.
- Chen AY, Donovan DT. Impaired ciliary clearance from tracheopathia osteoplastica of the upper respiratory tract [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1997, 117(6):S102-S104.
- Li YY, Hu CP, Yang HZ, et al. The diagnostic value of flexible bronchoscopy in tracheobronchopathia osteochondroplastica[J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2009, 32(7):489-492.
- Leske V, Lazor R, Coetmeur D, et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: a study of 41 patients[J]. Medicine (Baltimore), 2001, 80:378-390.
- Zaibi H, Fessi R, Dhahri B, et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: end stage of tracheo-bronchial amyloidosis? [J]. Tanaffos, 2019, 18(3):272-275.
- Yang J, Zhang J. The progress of tracheobronchopathia osteochondroplastica[J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2017, 40(11):862-865.
- 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.
- 李勇,叶向丽,余南丁,等.骨化性气管支气管病 1 例报道[J].福建医科大学学报,2021,55(4):350-352.
- 王耀辉,吕晓静,陈井亚,等.肺骨化性气管支气管病手术切除 1 例[J].临床肺科杂志,2017,22(8):1544-1545.
- Wang N, Long F, Jiang S. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: two cases reports and review of literature [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(19):e3396.
- 谢宝松,陈愉生,岳文香,等.吸入糖皮质激素治疗骨化性气管支气管病三例[J].中华结核和呼吸杂志,2008,31(10):786-788.

(2022-08-15 收稿 2022-09-25 修回)