

骨化性气管支气管病 1 例并文献复习

林国娟 孙建军*

重庆市九龙坡区第二人民医院呼吸与危重症医学科 重庆 400000

摘要: 骨化性气管支气管病临床罕见, 病因至今不明, 临床表现无特异性, 容易误诊、漏诊。随着胸部 CT 和电子纤维支气管镜的普及, 近年来临床确诊病例报道增多。回顾国内外相关文献发现, 报道以 I 期局限型、II 期弥漫型骨化性气管支气管病病例相对多见, III 期融合型鲜少报道。本文报道我院近期确诊的 1 例 III 期融合型骨化性气管支气管病, 结合相关文献复习, 提高临床医师对该病的认识。

关键词: 骨化性气管支气管病; 气道结节; 胸部 CT; 纤维支气管镜表现; 组织病理学诊断

骨化性气管支气管病 (tracheobronchopathia osteochondroplastica, TO) 是一种病因不明的罕见的良性气道疾病, 以气管、支气管管壁多发性骨或软骨组织结节突向管腔, 气道膜部正常为主要特征。本文报道 1 例明确诊断的骨化性气管支气管病, 结合国内、国外相关文献, 复习本病的病因、临床特征、诊断、鉴别诊断及治疗。

1 病例资料

1.1 一般情况

患者女, 71 岁, 退休工人, 否认吸烟史及粉尘接触史。

1.2 病史

患者因“反复咳嗽、咳嗽、气促 2 年, 加重 1 周”于 2024 年 7 月 15 日入院。2 年前始, 患者反复受凉后咳嗽、咳白色泡沫痰, 每次发作诊所服用感冒药可缓解。病程中逐渐出现活动后气促, 平路快走气促明显, 在外未规律治疗。1 周前患者受凉后上述症状加重, 咳少量黄白粘液痰, 偶痰中带血, 稍活动即感气促明显, 无畏寒、发热、胸痛、咯血、消瘦。无心悸、胸闷、心前区压榨。在外诊治无缓解来院。既往有“高血压”病史多年, 血压控制可。

1.3 体格检查

T36.4℃, P69 次/分, R22 次/分, BP 130/82 mmHg, 神志清楚, 全身浅表淋巴结无肿大。气管居中。双肺呼吸音清晰, 未闻及明显的哮鸣音和湿啰音。心率 69 次/分, 心律整齐, 未闻杂音。双下肢无水肿。

1.4 辅助检查

血常规: 白细胞 $6.58 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞比率 76%、淋巴细胞比率 21.5%, 淋巴细胞绝对值 $1.41 \times 10^9/L$, C 反应

蛋白 5.6 mg/L, PCT 0.10 ng/mL。BNP 153.2pg/ml。电解质、凝血六项、空腹血糖、血沉、肝功八项、肾功五项、感染标志物、抗中性粒细胞胞浆抗体二项及肿瘤标记物均正常。动脉血气分析 (未吸氧): 酸碱度 7.45, 氧分压 72.00mmHg ↓, 二氧化碳分压 37.00mmHg ↑, 实际碳酸氢根 25.7 mmol/L, 乳酸 1.0mmol/L, 氧浓度 21.00%, 氧合指数 343.00mmHg。结核菌素试验阴性。3 次痰涂片及 1 次肺泡灌洗液涂片均未找到结核杆菌。痰培养 + 药敏试验: 铜绿假单胞菌生长及肺炎克雷伯菌鼻亚种生长, 其中铜绿假单胞菌对头孢曲松、氨苄西林 / 舒巴坦等耐药, 对左氧氟沙星、哌拉西林他唑巴坦等药物敏感, 肺炎克雷伯菌鼻亚种对氨苄西林耐药, 对哌拉西林他唑巴坦、左氧氟沙星等均敏感, 超广谱 β-内酰胺酶试验阴性。痰及肺泡灌洗液真菌培养均未见真菌生长。肺泡灌洗液曲霉半乳甘露聚糖抗原检测 (GM 试验): 0.16ug/L (阴性)。胸部增强 CT (见图 1AB): 1、气管及左右主支气管壁黏膜增厚, 表面多发突起伴局部钙化影。2、右肺及右侧胸膜多发占位, 考虑恶性肿瘤: 转移瘤可能。3、右肺炎症、纤维灶。4、右侧胸膜增厚粘连, 右侧胸腔积液。5、纵隔淋巴结增大。腹部增强 CT (见图 1C): 1、右肾占位, 提示肾 Ca 可能性大。2、腹膜后淋巴结肿大, 转移灶可能。3、双肾多发囊肿。肺功能检查: 轻度阻塞性通气功能障碍 (FEV1 预计 1.25L, 舒张前 1.26L, 舒张后 1.33L, FEV1/FVC 舒张后 77.25%), 小气道功能轻度降低, 支气管舒张试验阴性。

为明确气管异常影性质, 全麻喉罩下行电子纤维支气管镜检查 (见图 2ABC): 气管支气管的前壁及两侧壁弥漫分布大小不等且相互融合的结节突向管腔, 表面凹凸不平, 气

管的膜部未累及，致使气管的管腔不同程度的狭窄，活动度明显减弱。于气管内侧壁、前壁活检，质硬，不易钳夹，送组织病理学检查及刚果红染色检查。气管结节病理组织（见图3A）：显示慢性炎伴局部骨化。气管结节组织刚果红染色：阴性。

另在CT引导下经皮右侧胸膜穿刺活检术，右侧胸膜病理组织（见图3B）：显示局部异型细胞增生，结合免疫表型及HE形态符合转移性透明细胞肾细胞癌。免疫组化：CK(+)、CK7(-)、CA9(+)、TTF1(-)、NAPSINA(-)、PAX8(+)、CD10(+)、VIMENTIN(+)、TFE3(-)、STAT6(-)、CD68(-)、P40(-)、KI67约10%。

为明确胸腔积液性质，行胸腔闭式引流术送胸水检查：1、胸水常规：红色，透明度浑浊，李凡它试验阳性(++)↑，有核细胞计数 $1113.00 \times 10^6/L$ ，细胞分类 单个核：88%；多个核：12%。2、胸水生化：总蛋白 $40.00g/L$ ↑，葡萄糖

$7.80mmol/L$ ↑，乳酸脱氢酶 $478.00U/L$ ↑，提示为渗出液。3、胸水腺苷脱氨酶(ADA) $9.00U/L$ ，提示正常。4、胸水癌胚抗原 $1.07ng/ml$ ，提示正常。5、胸水细胞蜡块检查：见红细胞及炎细胞，未见肿瘤细胞。

综上，结合病史、胸腹部CT表现、支气管镜下改变、气管结节和胸膜病理组织活检及全身评估，明确诊断：1、骨化性气管支气管病(Ⅲ期融合型)；2、右肾透明细胞肾细胞癌(T4NXM1, IV期)；3、胸膜继发性恶性肿瘤；4、右侧胸腔积液；5、肺炎(铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌)。

1.5 治疗

入院后给予鼻导管低流量吸氧，哌拉西林他唑巴坦抗感染、止咳化痰、胸腔闭式引流胸水减轻肺压迫等处理。患者咳嗽咳痰、活动后气促症状好转，复查胸水明显减少。请肿瘤科会诊后，因肾恶性肿瘤伴胸膜转移于7月26日转肿瘤科进一步治疗。

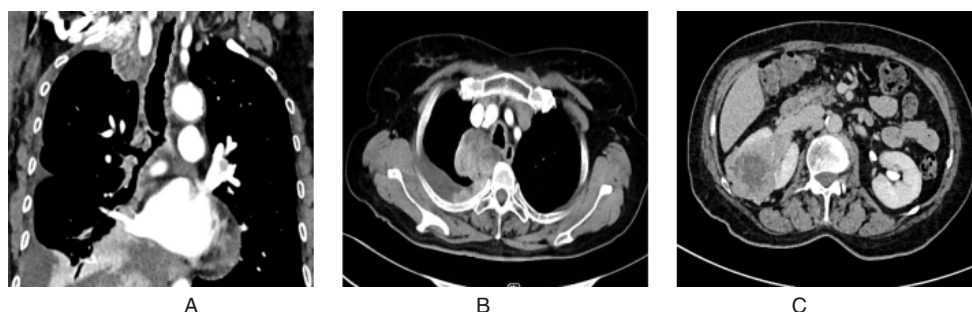
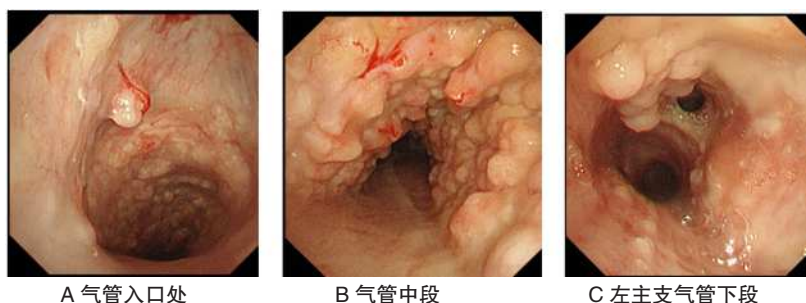


图 1A: 气管及右主支气管壁粘膜增厚，表面多发突起伴局部钙化影。B: 右肺及右侧胸膜多发占位，右侧胸腔积液。C: 右肾占位，腹膜后淋巴结肿大。



A 气管入口处 B 气管中段 C 左主支气管下段

图 2(ABC): 气管支气管的前壁及两侧壁弥漫分布大小不等且相互融合的结节突向管腔，表面凹凸不平，气管膜部正常，致使管腔轻度狭窄，活动度减弱。左主支气管处支气管壁均见散在分布的结节样隆起，结节间粘膜正常。

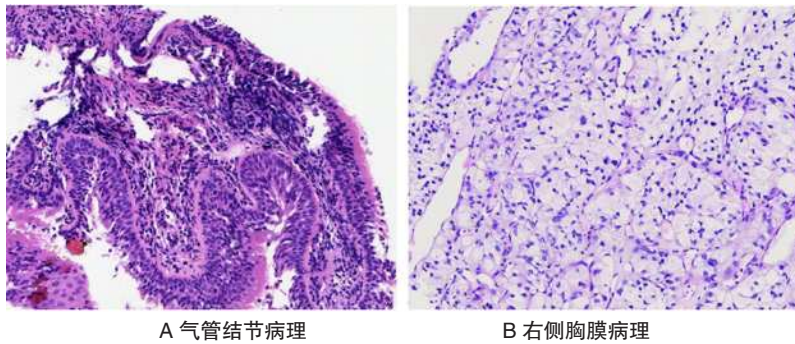


图 3A: 气管结节病理组织显示慢性炎伴局部骨化。图 3B: 右侧胸膜病理组织符合转移性透明细胞肾细胞癌。

2 讨论

骨化性气管支气管病 (tracheobronchopathia osteochondroplastica, TO) 又称气管支气管囊性纤维性软骨骨炎和骨形成性气管病^[1]。1855 年国外的 Rokitansky 首次在尸体解剖中发现该病^[2]。1857 年 Wilks 等首次描述该病为一种喉、气管、支气管的骨沉着性病变^[3]。1896 年 Vonahroetter 经喉镜第一次诊断该病^[4]。1964 年 Secrest 等正式将该病命名为 TO^[5]，得到广泛认可。我国于 1991 年陈工寅等报道首例 TO 患者^[2]，随着电子纤维支气管镜检查及胸部 CT 的普及，近年来临床确诊病例报道不断增多。该病发病率低，约为 0.05%，一般好发年龄 50 岁左右，发病比例男女无明显差异^[6]。

2.1 病因和发病机制

TO 的病因和发病机制不明。可能与气道黏膜慢性炎症、退行性变等病变有关。有以下几种假说：1) 有学者认为 TO 由于气管软骨环增生，形成外生性软骨瘤、外生性骨疣，继而骨化而成^[7]。2) Dalgaard 等认为 TO 结节的形成是由于黏膜下层的弹性纤维化生成弹性软骨，继而发生钙化或骨化而成，是一种弹性组织化生性疾病^[8]。然而，TO 的软骨和骨形成是一个相当复杂的过程，涉及多种生长因子、细胞和细胞外基质的互相作用，也有研究发现转化生长因子 TGF- β 1 与成骨蛋白 BMP-2 协同作用会促进结节的形成^[9]。这一研究支持 TO 的病因为外生性骨疣、外生软骨瘤学说和化生学说^[10]。

2.2 诊断

2.2.1 临床特征

TO 的临床表现及体征均无特异性，极易误诊或漏诊。该病的临床症状和体征与病变范围、管腔狭窄的位置及程度

有关。TO 可发生于喉、声门下区、气管、主支气管及右中间段支气管^[1]。早期基本无症状，随着病变的进展，会反复咳嗽、咳痰，后期由于气管壁变硬、管腔不同程度的狭窄，甚而阻塞，会出现呼吸困难、咯血、咳嗽咳痰等症状，查体双肺可闻及干湿啰音，严重时可导致急性呼吸衰竭而危及生命。如咽喉部异物感、声音嘶哑极可能病变累及喉部。如长期病因不明的咳嗽咳痰、呼吸困难、咯血等表现，常规诊治无效者应考虑到 TO，建议及早行胸部 CT 或支气管镜检查筛查。本例患者反复咳嗽咳痰、逐渐加重的活动后气促 2 年，此症状考虑慢性阻塞性肺疾病，行肺功能检查不支持，仍存在轻度阻塞性通气功能障碍，可能与气管轻度狭窄相关。本例患者以气管受累为主，伴轻度狭窄，左右主支气管、右中间支气管仍见散在结节，以长期咳嗽、咳痰及活动后气促为主要表现。

2.2.2 辅助检查

胸部 CT 是 TO 最重要的非侵入性诊断手段，支气管镜检查具有特异性，组织病理学检查对 TO 具有确诊的作用。

胸部 CT 检查是 TO 诊断的重要依据和线索，其特异度和灵敏度均较高，影像学诊断阳性率 82% 左右^[11,12]，有近 38% 的 TO 可见气道狭窄^[12]。1983 年 Onitsuka 等第一次报道了 TO 的胸部 CT 表现。该病特征性的胸部 CT 征象：见气管、主支气管前壁及两侧壁弥漫的小结节突向管腔，管壁不同程度增厚，可见钙化影，重者可见管腔狭窄，但不累及膜部，部分可能需行薄层 CT 才能发现病灶^[13-16]。如影像科医生对 TO 的影像特征认知不足，极易漏诊或误诊。本例 TO 患者胸部 CT 见气管及左右主支气管壁黏膜增厚，表面多发突起伴局部钙化影。本例患者胸部 CT 还见右肺及右侧胸膜多发占位，考虑恶性肿瘤可能，不支持 TO，故同时行胸膜

穿刺病理组织学检查明确为转移性透明细胞肾细胞癌。

电子纤维支气管镜可直视病变部位、范围及严重程度，是诊断气管支气管结节的最佳方法。TO 的典型支气管镜下见气管、主支气管的前壁、左右侧壁多发结节突入管腔，可散发，亦可融合，但不累及气管后壁（膜部），多为灰黄色或白色，典型者呈鹅卵石样改变，质地较硬，不易钳取，随着疾病的进展，这些结节可引起气道不同程度狭窄^[17]。2004年 Herve' 和 Ali 等^[18] 研究回顾性分析 TO 的支气管镜下表现，根据病变累及气道部位、数量及严重程度分为三期：I 期（散发型）：结节较分散，结节间粘膜正常；II 期（弥漫型）：大量结节弥漫分布于管腔粘膜表面；III 期（融合型）：结节广泛融合，致使管腔不同程度变形、狭窄。Cho 等人^[19] 对 40 例 TO 患者行支气管镜检查，都有特征性的支气管镜表现。本例患者镜下表现为气管支气管的前壁及两侧壁弥漫分布大小不等且相互融合的结节突向管腔，表面凹凸不平，气管膜部正常，致使管腔轻度狭窄，活动度减弱，符合 III 期融合型；左右主支气管及各叶段支气管壁均见散在分布的结节样隆起，结节间粘膜正常。

组织学病理检查是 TO 诊断的金标准，尤其在胸部 CT 和支气管镜下表现不典型尤其重要。TO 的组织病理切片镜下多见病变组织内有软骨灶和 / 或成熟骨组织、骨化灶，有些骨化灶内还可见到具有造血功能的骨髓组织^[20]。本文患者气管结节病理组织显示慢性炎伴局部骨化，组织病理结果支持骨化性气管支气管病病理诊断。

2.3 鉴别诊断

气管支气管淀粉样变：此病常见气道结节，累及膜部，但气道无表现狭窄，以咯血为主要表现。在活检时，淀粉样变病变易破碎和易出血^[21]。病理活检刚果红染色阳性为诊断金标准，光镜下见粉染及无定形物围绕血管沉积。与本文报道患者不符。其他还需与复发性多软骨炎、支气管结核、气管内乳头状瘤或纤维瘤、支气管结石病、韦格纳肉芽肿、老年性气管支气管软骨钙化等疾病相鉴别^[22]。

2.4 治疗

TO 大多进展缓慢，预后较好，无特异性治疗。对症治疗为主，比如止血、止咳、祛痰、抗感染等措施。有报道称吸入糖皮质激素可减轻早期患者的症状^[23]。如后期气道狭窄甚而梗阻者，可纤维支气管镜下气道介入或手术切除等治疗减轻症状，以期延长生命。

综上，骨化性气管支气管病的症状体征无特异性，常合并呼吸系统其他疾病，易误诊漏诊。TO 确诊的金标准是组织病理学检查，但胸部 CT 能提示重要的线索，电子纤维支气管镜下可见特异性表现。对症治疗为主，气道梗阻的重症患者，可气道介入治疗或外科手术治疗。对于不明原因、常规诊治无缓解的长期咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难者，建议常规肺 CT、气管镜等检查协助诊断。

参考文献：

- [1] 杨姣, 张杰 骨化性气管支气管病研究进展 [J], 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40 (11) : 862.
- [2] 刘宇 骨化性气管支气管病 1 例报道 [J]. 临床肺科杂志, 2020, 25 (12) : 1923-1925.
- [3] NIENHUIS D M, PRAKASH U B, EDELL E S. Tracheobronchopathia osteochondroplastica [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1990, 99 (9Pt1) : 689-694.
- [4] SHAH N A, URUSOVA I A, D' AGNOLO A, et al. Primary hepatic carcinoid tumor presenting as Cushing' s syndrome [J]. Endocrinol Invest, 2007, 30 (4) : 327-330.
- [5] 朱莹, 郭盛昌, 胥武剑等 骨化性气管支气管病临床分析 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11: 592-595.
- [6] ZHU Y, WU N, HUANG H D, et al. A clinical study of tracheobronchopathia osteochondroplastica: findings from a large Chinese cohort [J]. PLoS One, 2014, 9 (7) : E 102068.
- [7] Paaske PB, Tang E, Tracheopathia osteoplastica in the larynx [J]. J Laryngol Otol, 1985, 99(3): 305-310.
- [8] Da Lgaard 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.
- [9] Tajima K, Yamakawa M, Katagiri T, et al. Immunohistochemical detection of bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor beta-1 in Tracheopathia osteochondroplastica [J]. Virchows Archiv, 1997, 431(5): 359-363.
- [10] Leske V, Lazor R, coetmeur D. et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: a study Of 41 patients [J], Medicine (Baltimore), 2001, 80(6): 378-390.
- [11] 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.

[12] 朋毛措, 谢俊刚. 骨化性气管支气管病4例及文献复习叨. 内科急危重症杂志, 2022, 28(5): 374-377。

[13] 罗莉, 冯妮, 肖阳宝, 等. 骨化性气管支气管病36例回顾性分析叨. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(3): 30-32.

[14] Cho HK, Jeong BH, Kim H. Clinical course of tracheobronchopathia osteochondroplastica[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(10): 5571-5579.

[15] Ullash SS, Kupeli E. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: a review of the literature[J]. Clin Respir J, 2015, 9: 386-391.

[16] 刘启梁, 雷美, 胡智敏. 骨化性气管支气管病的临床特征(附16例分析)[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(4): 533-536.

[17] Restrepo S, Pandit M, Villamil MA, et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: helical CT findings in 4 cases[J]. J Thorac Imaging, 2004, 19(2): 112.

[18] Herve´ D, Ali M. Treatment of severe tracheobron-

chopathia osteochondroplastica[J]. J Bronchol, 2004, 11(3): 182-185.

[19] Cho HK, Jeong BH, Kimh. Clinical course of tracheobronchopathia osteochondroplastica[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(10): 5571.

[20] 邓务生, 蒋云, 莫万勇. 骨化性气管支气管病1例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(10): 1252-1253.

[21] Leske V, Ijaz R, Coetmeur D, et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: a study of 41 patients[J]. Medicine (Baltimore), 2001, 80(6): 378-390.

[22] White B D, Kong A, Khoo E, et al. Computed tomography diagnosis of tracheobronchopathia osteochondroplastica[J]. Australas Radiol, 2005, 49(4): 319-321

[23] 李兴明, 张永, 李先华, 等. 骨化性气管支气管病1例并文献复习[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(1): 178。

作者简介:

林国娟, 女, 汉族, 重庆市渝中区人, 本科, 主任医师, 重庆市九龙坡区第二人民医院, 呼吸与危重症医学科副主任, 主要研究呼吸病学