

М. С. Опанасенко, І. В. Ліскіна, О. В. Терешкович, О. В. Шадріна,
О. Е. Кшановський, Б. М. Конік, Л. І. Леванда
РІДКІСНИЙ ВИПАДОК ПОЄДНАННЯ ДИФУЗНОЇ ОСИФІКАЦІЇ ЛЕГЕНЬ
І ЛІВОБІЧНОГО ХИЛОТОРАКСУ

ДУ "Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ДИФФУЗНОЙ ОССИФИКАЦИИ
ЛЕГКИХ И ЛЕВОСТОРОННЕГО ХИЛОТОРАКСА

М. С. Опанасенко, І. В. Ліскіна, А. В. Терешкович, О. В. Шадріна,
А. Э. Кшановский, Б. Н. Коник, Л. И. Леванда

Резюме

Диффузная оссификация легких является редкой патологией, которая характеризуется диффузными отложениями мелких фрагментов костной ткани в легких. Заболевание чаще протекает без клинических симптомов и обнаруживается случайно при рентгенологическом обследовании. Иногда возникают одышка, кровохарканье, спонтанный пневмоторакс. Течение болезни хроническое, постепенно прогрессирующее. Как правило, формируется рестриктивный тип нарушения легочной вентиляции. Окончательный диагноз требует его гистологической верификации. Выделяют два гистологических типа легочной оссификации — узелковый (nodules) и ветвистый (dendriform).

Представлен клинический случай необычного сочетания диффузной оссификации легких и левостороннего хилоторакса. До госпитализации в клинику института у пациента по месту жительства диагностированы компрессионные переломы двух позвонков и диффузная легочная диссеминация. Заподозрен опухолевый процесс — метастазы анонимного рака, проведен курс лучевой терапии. Через полгода дополнительно развился левосторонний хилоторакс. В связи с отсутствием точного диагноза больной был госпитализирован в клинику. Выполнен ряд клинико-функциональных и лабораторных исследований, которые не позволили верифицировать патологию. Было принято решение о проведении видеоторакографии с биопсией легкого справа и клипированием ductus thoracicus. Патогистологическое заключение: диффузная легочная оссификация (ветвистый тип). Послеоперационный период — без особенностей. Больной направлен для последующего лечения и наблюдения у пульмонолога.

Заключение. Впервые описан случай сочетания диффузной оссификации легких и хилоторакса. Выполнение видеоторакографии с перекрытием лимфатического грудного протока и последующим патогистологическим исследованием обеспечивает как получение заключительного клинического диагноза, так и достижение лечебного эффекта.

Ключевые слова: диффузная оссификация легких, хилоторакс, диагностика.

Укр. пульмонолог. журнал. 2018, № 1, С. 49–53.

Опанасенко Микола Степанович

ДУ "Національний інститут фізіотерії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Завідуючий відділенням торакальної хірургії і інвазивних методів
діагностики

Доктор мед. наук, професор

10, вул. М. Амосова, Київ, 03680

Тел.: 380672718511, opanasenko@ifp.kiev.ua

A RARE CASE OF OF DIFFUSE PULMONARY OSSIFICATION
COMBINED WITH LEFT-SIDED CHYLOTHORAX

M. S. Opanasenko, I. V. Liskina, O. V. Tereshkovych, O. V. Shadrina,
O. E. Kshanovsky, B. M. Konik, L. I. Levanda

Abstract

Diffuse pulmonary ossification is a rare pathology, characterized by diffuse deposition of small fragments of bone tissue in the lungs. The disease is often asymptomatic and revealed accidentally at X-ray examination. Sometimes a shortness of breath, hemoptysis, spontaneous pneumothorax are found. The course of the disease is chronic, gradually progressing. Typically a restrictive type of pulmonary ventilation is formed. The final diagnosis requires its histological verification. There are two histological types of pulmonary ossification - nodular (nodules) and branching (dendriform).

A clinical case of an unusual combination of diffuse pulmonary ossification and left-sided chylothorax is presented. Before admission to Institute clinic, the patient was diagnosed with compressive fractures of two vertebrae and diffuse pulmonary dissemination. The tumor (metastasis of anonymous cancer) was suspected, and a course of radiotherapy was used. Six months later, left-sided chylothorax additionally developed. Due to lack of an accurate diagnosis, the patient was hospitalized. A number of clinical, functional and laboratory examinations was performed, which did not allow to verify diagnosis. It was decided to perform a videotoracoscopy with right lung biopsy and a clipping of the ductus thoracicus. Pathological conclusion: diffuse pulmonary ossification (branching type). Postoperative period was regular. The follow-up treatment and supervision by a pulmonologist were recommended.

Conclusion. The case of diffuse pulmonary ossification combined with chylothorax has been described for the first time. The performance of a minimally invasive procedure — videotoracoscopy with occlusion of the lymphatic duct and subsequent lung biopsy helped to confirm both final clinical diagnosis and the improvement of the patient's condition.

Key words: diffuse pulmonary ossification, chylothorax, diagnostics.

Ukr. Pulmonol. J. 2018; 4:49–53.

Mykola S. Opanasenko

National institute of phthysiology and pulmonology
named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine

Head of thoracic surgery and invasive
methods of diagnosing department

Doctor of medicine, professor

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv

Tel.: 380672718511, opanasenko@ifp.kiev.ua

Дифузна осифікація легень (ДОЛ) є доволі рідкісним захворюванням, яке характеризується дифузним відкладанням невеликих фрагментів кісткової тканини в легенях. В наш час в світі зареєстровано близько 200 випадків, причому більшість випадків було діагностовано під час аутопсії [2]. В літературі описані поодинокі клінічні випадки прижиттєвого спостереження за хворими з легеневою осифікацією. Виділяють два гістологічних типи легеневої осифікації — вузликову (nodules) та гіллясту (dendriform) [4].

Гілляста форма осифікації зазвичай характерна для ідіопатичної осифікації — остеопластичної пневмопатії. За даними літератури остеопластична пневмопатія частіше спостерігається у чоловіків у віці старше 60 років, але описані випадки захворювання у жінок та чоловіків молодого віку, а також сімейні випадки остеопластичної пневмопатії [4].

ДОЛ частіше протікає без клінічних проявів і виявляється випадково при рентгенологічному дослідженні. В деяких випадках захворювання проявляється задишкою, переважно інспіраторного характеру, та кровохарканням, іноді — спонтанними пневмотораксами. Перебіг хвороби хронічний, поступово прогресуючий. Як прави-

ло, поступово формується рестриктивний тип порушення легеневої вентиляції зі зменшенням дифузійної здатності легень [4].

У випадках гіллястої форми легеневої осифікації при рентгенологічному обстеженні та комп'ютерній томографії визначаються більш специфічні неправильної форми тяжі з розгалуженнями кісткової щільності, розташовані в нижніх частках легень [4]. Патогістологічне дослідження біопсійного матеріалу дає можливість остаточно діагностувати дане захворювання. Гілляста форма характеризується наявністю звивистих кісткових утворень з елементами кісткового мозку, розташованих переважно в інтерстиції, які можуть випинатись в альвеолярні простори [4]. Гілляста форма осифікації легень може бути ідіопатичною або пов'язаною з існуванням інших захворювань, таких як ідіопатичний легеневий фіброз, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, хронічна обструктивна хвороба легень, організація пневмонії, рідкісноземельний пневмокониоз, асбестоз [10, 13, 15, 17]. Є декілька повідомлень про пацієнтів із ДОЛ, які страждали на цукровий діабет, хоча це раніше не обговорювалось в якості можливого етіологічного фактора [5, 7, 10, 16].

Вузликоса форма характеризується відкладанням пластинок остеїдного матеріалу в альвеолярних просторах, частіше без елементів кісткового мозку. Вузликоса форма частіше асоційована з захворюваннями серцево-судинної системи, які призводять до венозного застою крові в системі малого кола кровообігу (мітральний стеноз, хронічна лівошлуночкова серцева недостатність, ідіопатичний гіпертрофічний субаортальний стеноз) [4].

Патогенез ДОЛ достеменно не відомий. Ймовірно, ектопічне окостеніння є результатом впливу різних чинників, включаючи пошкодження клітин і тканин, лужне середовище, припинення легеневого кровотоку, наявність колагену і профібриногенних цитокінів, екстравазацію і відкладанням гемосидерину [17].

Гілляста форма ДОЛ локалізується в ділянках попереднього пошкодження тканин, де підвищений вміст внутрішньоклітинного кальцію активує фосфоліпазу та інші ферменти. Це викликає деградацію фосфоліпідів в жирні кислоти, які зв'язуються з кальцієм. За тривалого існування пошкодження, рН тканини змінюється з попереднього ацидозу на алкалоз. Лужне середовище має важливе значення для преципітації солей кальцію. Лужна фосфатаза в лужному середовищі замінює фосфатну групу гідроксильною групою і підвищує активність остеобластів [17]. Цей фермент викликає особливо високу активність на поверхні альвеолярних клітин II типу і клітин Клара (клітини Клара виробляють компоненти сурфактанту або подібні до нього речовини, які володіють аналогічним ефектом на рівні бронхіол). Припускають, що його «альвеолярна активність» призводить до дифузних фіброзних захворювань легень, таких як ідіопатичний легеневий фіброз [1, 9]. Ще один зв'язок між легневим фіброзом і окостенінням виявляється в здатності інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), у присутності макрофаг-стимулюючого фактору (M-CSF), перетворювати альвеолярні макрофаги в остеокласти — багаторя-

дерні гігантські клітини [5, 15]. Трансформуючий фактор росту β (TGF- β), який приймає участь у процесі фібротизації легеневої паренхіми, стимулює проліферацію остеобластів [17].

Наявна кількість клінічних спостережень ДОЛ, описаних в літературі, дозволяє деяким авторам виділити рентгенологічні ознаки, характерні для даного захворювання. Зважаючи на це, для діагностики пропонується більше спиратися на комп'ютерну томографію високої роздільної здатності та менше використовувати біопсію легень [12].

Внаслідок спорадичності та вкрай рідких випадків легеневої осифікації, лікування, на жаль, на сьогоднішній день, залишається невизначеним. Дієта з низьким вмістом кальцію, кальцій-зв'язувальні препарати і кортикостероїди не показали ефективності [8]. Існує повідомлення про зменшення гетеротопічного окостеніння після тривалого лікування варфарином [18]. Враховуючи відсутність визначених схем терапії, лікування залишається симптоматичним.

Хілоторакс — це накопичення лімфи у плевральній порожнині внаслідок порушення цілісності внутрішньогрудного протоку. Основними причинами цього явища є пухлини середостіння та травма грудної клітини. При іншій патології хілоторакс виникає значно рідше.

Повідомлень про поєднання дифузної осифікації легень з хілотораксом в літературі знайдено не було. В нашій клініці протягом останніх трьох років було зафіксовано два випадки морфологічно підтвердженої ДОЛ. У одного з пацієнтів ДОЛ була асоційована з хілотораксом.

Клінічний випадок

Хворий І., 60 років, госпіталізований у відділення торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики НІФП НАМН із скаргами на задишку, дискомфорт в грудній клітині зліва. З анамнезу встановлено, що у пацієнта після фізичного навантаження виник різкий біль у спині. Пацієнт звернувся до лікаря, був обстежений і за даними МРТ виявлені патологічні компресійні переломи тіл хребців Th6, Th11. В лікарні за місцем проживання пацієнту був проведений курс променевої терапії на хребет з приводу метастазів анонімного раку. При цьому діагноз не був верифікований морфологічно. Через півроку у пацієнта з'явився лівобічний тотальний хілоторакс.

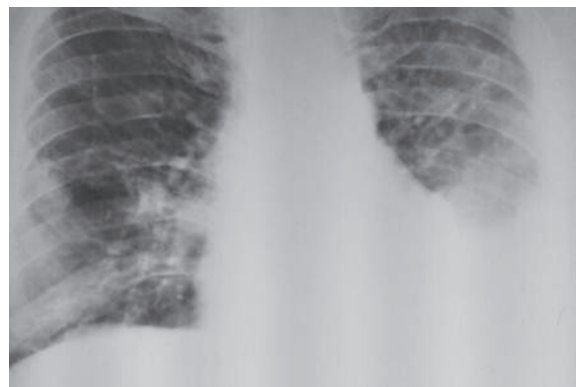


Рис. 1. Хворий І., оглядова рентгенографія ОГП на початку захворювання.

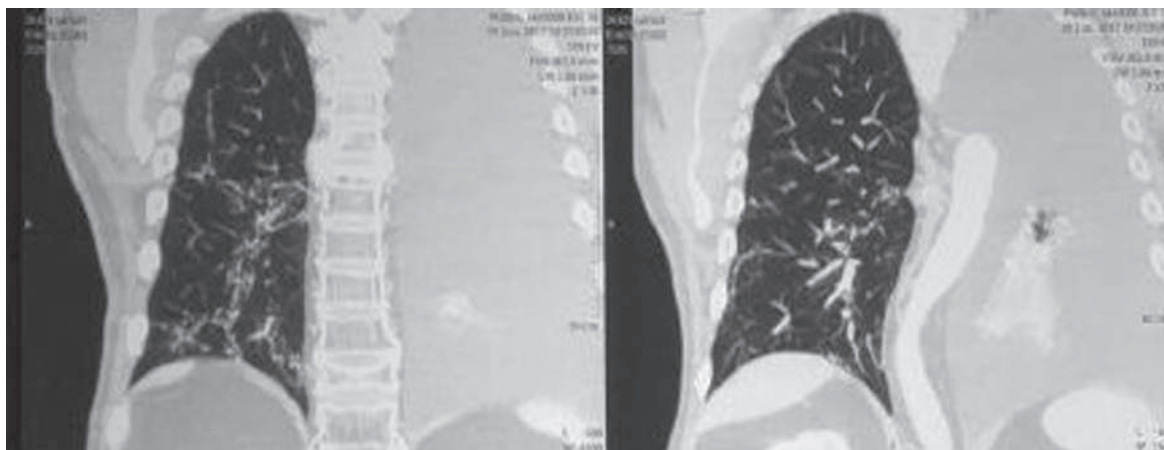


Рис. 2. Хворий І., КТ ОГП при госпіталізації.

Тричі виконувались плевральні пункції з наступним дренажуванням лівої плевральної порожнини (щоденно по дренажу виділялося до 3000 мл хильозного ексудату без тенденції до зниження). У зв'язку з цим та наявністю легеневої дисемінації, а також невизначеністю подальшої тактики лікування, пацієнт був направлений до НІФП для уточнення діагнозу. При госпіталізації був встановлений діагноз: дисемінований процес у легенях неясного генезу, компресійні переломи тіл хребців Th6, Th11, лівобічний хілоторакс. Дані рентгенографії та комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної порожнини (ОГП) представлені на рисунках 1 і 2.

При обстеженні в стаціонарі загальні лабораторні показники були в межах вікової норми, окрім гіпопротеїнемії. Хворому була проведена ехокардіографія, електрокардіографія, спірометрія, дослідження газового та електролітного складу крові; ніяких відхилень гомеостазу не було виявлено.

При проведенні комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням в паренхімі легень, з переважною локалізацією у середніх легеневиx полях, було виявлено групи дрібних вузликів, розмірами 2–3 мм на фоні підсиленого, сітчасто-деформованого легеневого малюнку. Патологічні зміни мали тенденцію до злиття в інфільтрати різної інтенсивності. Патологічних змін зі сторони трахеобронхіального дерева не встановлено. Виявлена вільна рідина в лівій плевральній порожнині, що займає майже весь об'єм геміторакусу. Органи межистіння без особливостей.

На основі отриманих клініко-рентгенологічних даних було прийнято рішення провести пацієнту відеоторакоскопію з біопсією легені справа та кліпуванням ductus thoracicus. В день оперативного втручання хворому було проведено дренажування лівої плевральної порожнини та створено штучний пневмоторакс справа в об'ємі 800 мл. При рентгеноскопії злукового процесу в правій плевральній порожнині виявлено не було. Перед оперативним втручанням пацієнт отримав per os розчин метиленового синього зі сметаною з метою кращої візуалізації ductus thoracicus.

Оперативне втручання проводилось з ендобронхіальною інтубацією контрлатеральної легені в положенні хворого на лівому боці. При відеоторакоскопії було підтверджено наявність дисемінації в легеневій паренхімі

кісткової щільності. По всій поверхні легені субплевраль-но щільні білуваті розростання. Зовнішній вигляд зміненої ділянки легені представлений на рис. 3. За допомогою ендоскопічного зшиваючого апарату проведено біопсію зміненої ділянки легені (рис. 4). Плевра не змінена, проте додатково проведено її біопсію. Медіастинальна плевра надсічена біля діафрагми в ділянці hiatus aorticus, розпрепаровано оточуючі тканини, виділено ductus thoracicus. Проток кліпувано, після чого поступлення лімфи по дренажу з лівої плевральної порожнини припинилось. Проведена санація правої плевральної порожнини розчином декаметоксину. Гемостаз шляхом місцевого використання 3 % розчину перекису водню і місцевих гемостатичних препаратів. Плевральна порожнина дренована двома дренажами з підключенням їх до системи активної аспірації. Тривалість операції склала 120 хвилин, інтраопераційна крововтрата — 50 мл.

На рис. 5 представлена оглядова рентгенографія органів грудної клітки на другу добу після операції: права і ліва легеня розправлені, задовільної вентиляції, випоту в плевральних порожнинах не виявлено.

У післяопераційному періоді пацієнт протягом 7 діб отримував парентеральне харчування з виключенням жирових емульсій. Паралельно був проведений курс терапії соматостатином тривалістю 5 діб. Поступлення лімфи по дренажу з лівої плевральної порожнини не було.

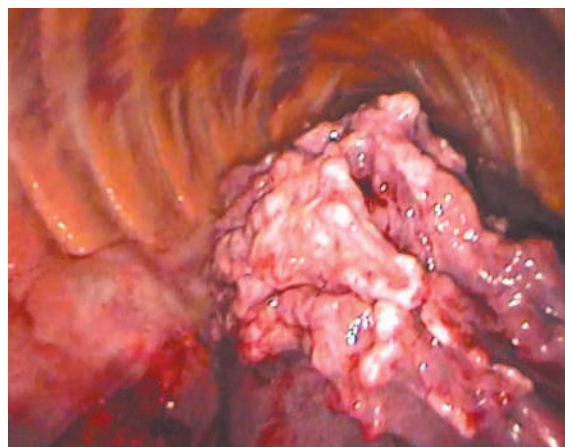


Рис. 3. Зовнішній вигляд зміненої ділянки легені.

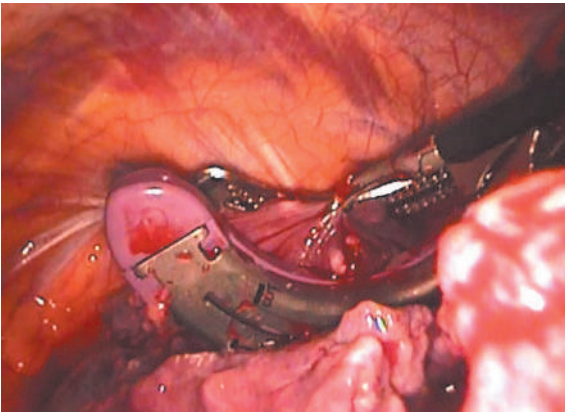


Рис. 4. Момент біопсії зміненої ділянки легені.



Рис. 5. Хворий І., оглядова рентгенографія ОГП на 2-гу добу після операції.

Післяопераційний період перебігав гладко, без ускладнень, дренажі були видалені через 10 діб, післяопераційні рани загоїлись первинним натягом. Через 14 діб після операції хворий в задовільному стані був направлений на подальше лікування до пульмонолога.

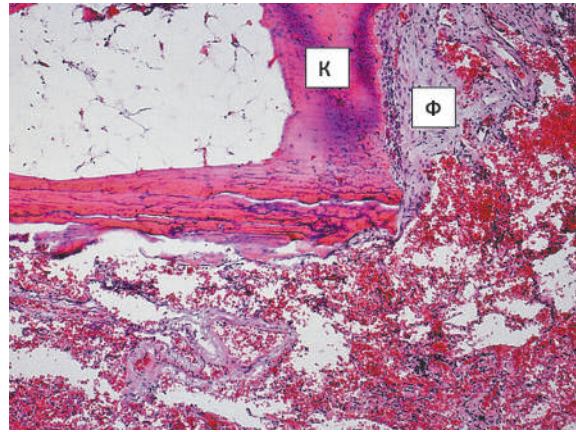


Рис. 6. На мікрофотографії у верхньому лівому куті визначається кісткова тканина (К) з центральним вогнищем кровотвору (жирова тканина та елементи крові). Поза кісткової тканини — фіброзні розростання (Ф). Легенева тканина з численними крововиливами. Забарвлення гематоксилином і еозином. 3б. $\times 40$.

При мікроскопічному дослідженні представлені фрагменти легеневої тканини з численними крововиливами, стаз в капілярах мікроциркуляторного русла, дрібновогнищевий пневмосклероз. Дисемінація в паренхімі легень представляє собою поєднання розростань фіброзної та кісткової тканини, що розташовані в респіраторному відділі. У кістковій тканині визначаються непрямі ознаки кровотворення. Зазначені морфологічні зміни характерні для дифузної легеневої осифікації (гілляста форма) (рис. 6).

При повторному огляді пацієнта через 2 місяці — загальний стан хворого задовільний, ознаки дихальної недостатності не виявлені, на контрольній КТ ОГП зберігаються патологічні зміни в легенях, без динаміки (рис. 7).

На серії сканів легеневий малюнок деформований за рахунок перибронхіального, периваскулярного фіброзу переважно локалізованого в нижніх долях, з наявністю

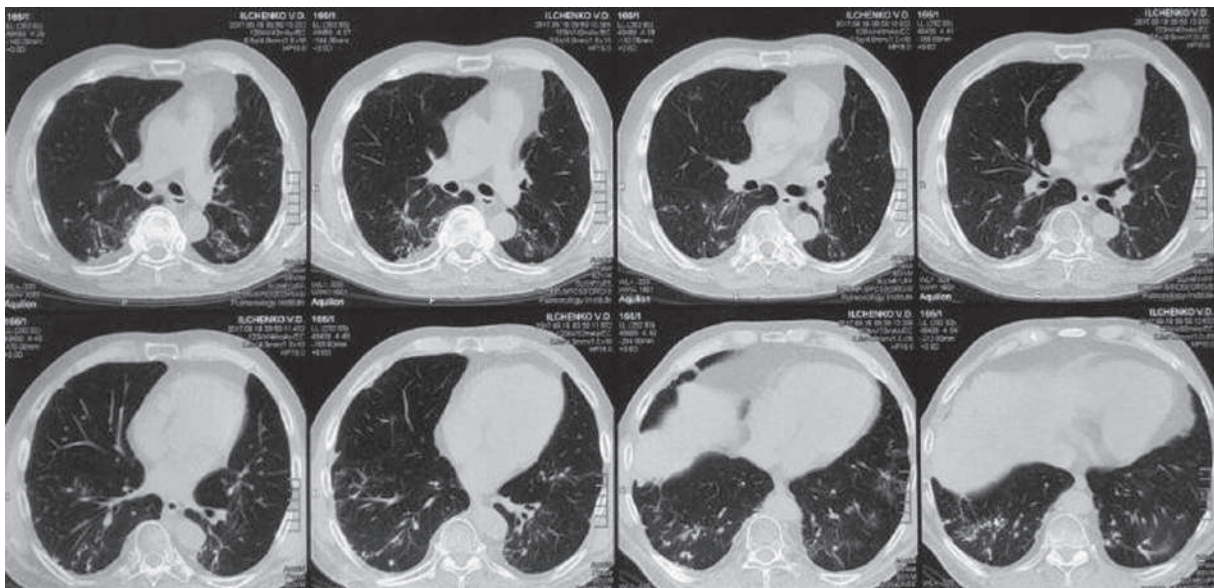


Рис. 7. Хворий І., КТ ОГП через 2 місяці після біопсії легені.

кальцинатів, більше в середньо-нижніх легеневиx полях на фоні ділянок локального пневмофіброзу. Трахея та крупні бронхи вільно прохідні. Випоту в плевральних порожнинах не виявлено.

Висновок

ДОЛ є рідкісною патологією, яка мало відома широкому колу лікарів. Подібного клінічного спостереження поєднання ДОЛ з хілотораксом не було знайдено нами в доступних літературних джерелах, нами він описаний вперше. Клінічні прояви хвороби неспе-

цифічні та зазвичай вона «маскується» під інші інтерстиціальні захворювання легень. Діагностика цієї патології складна, оскільки захворювання протікає тривалий час безсимптомно. У зв'язку з відсутністю патогномічних клінічних та рентгенологічних ознак патології, її достовірна діагностика можлива на підставі патоморфологічного дослідження тканин, отриманих при хірургічній біопсії легень. Виконання біопсії легень може сприяти покращенню і прискоренню своєчасної діагностики та ранньому початку відповідного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврисюк ВК, и др. Случай остеопластической пневмопатии: результаты трехлетнего наблюдения. Укр. пульмонолог. журнал. 2017;(4):53–56.
2. Илькович ММ, Кокосов АН. Интерстициальные заболевания лёгких. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Нордмедиздат. 2005; 560 с.
3. Борисова ВІ, та ін. Рідкісний випадок дифузної осифікації легень у хворого похилого віку. Проблеми старіння та довголіття. 2014;(4):367–374.
4. Гарисюк ВК. Редкие интерстициальные заболевания лёгких. Киев, Велес. 2012;148 с.
5. Tsuji T, et al. A living case of pulmonary ossification associated with osteoclast formation from alveolar macrophage in the presence of T-cell cytokines. Intern Med. 2003;42(9):834–838.
6. Abedin M, Tintut T, Demer LL. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. Atheroscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(7):1161–1170.
7. Ahari JE, Delaney M. Dendriform pulmonary ossification: a clinical diagnosis with 14 year follow-up. Chest. 2007;132(4):701a.
8. Chan ED, et al. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(12):1654–1669.
9. Capelli A, et al. Lung alkaline phosphatase as a marker of fibrosis in chronic interstitial disorders. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155(1):249–253.
10. Lara JF, et al. Dendriform pulmonary ossification, a form of diffuse pulmonary ossification: report of a 26-year autopsy experience. Arch Pathol Lab Med. 2005;129(3):348–353.
11. Yoon HK, et al. Dendriform pulmonary ossification in a patient with rare earth pneumoconiosis. Thorax. 2005;60(8):701–703.
12. Marchioni E, et al. Diffuse high-attenuation pulmonary abnormalities: a pattern-oriented diagnostic approach on high-resolution. Am J Roentgenol. 2005;184(1):273–282.
13. Fernandez Crisosto CA, et al. Diffuse pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis. Arch. Bronchoneumol. 2004;40(12):595–598.
14. Fried ED, Godwin TA. Extensive diffuse pulmonary ossification. Chest. 1992;102(5):1614–1615.
15. Akagawa KS, et al. Generation of CD1 + RelB + dendritic cells and tartrate-resistant acid phosphatase-positive osteoclast-like multinucleated giant cells from human monocytes. Blood. 1996;88(10):4029–4039.
16. Ohtsuki Y, et al. Histochemical demonstration of aluminium and iron deposition in pulmonary bony tissues in three cases of diffuse pulmonary ossification. Histol Histopathol. 2008;23(2):137–141.
17. Peros-Golubicic T, Tekavec-Trkanjec J. Diffuse pulmonary ossification: an unusual interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med. 2008;14(5):488–492.
18. Vallaela HV, Bohling TO, Konttinen YT. Regression of heterotopic ossification after starting warfarin: an effect mediated by inhibition of g-carboxylation of osteocalcin. Acta Orthop. 2007;78(5):693–695.

REFERENCES

1. Gavrisyuk VK, et al. Sluchay osteoplasticheskoy pnevmopatii: rezultaty trekhletnego nablyudeniya (The case of osteoplastic pneumopathy: the results of a three-year observation). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2017;(4):53–56.
2. Ilkovich MM, Kokosov AN. Interstitsialnyye zabolevaniya legkikh. Rukovodstvo dlya vrachej (Interstitial diseases of the lungs. Guidelines for doctors). Sankt-Peterburg: Nordmedizdat. 2005;560 p.
3. Borysova VI, et al. Ridkisnyy vypadok dyfuznoyi osyfikasiyi legen u khvorogo pokhylogo viku (A rare case of diffuse ossification of the lungs in an elderly patient). Problemy starinnya ta dovogolittya. 2014;(4):367–374.
4. Garisyuk VK. Redkiye interstitsialnyye zabolevaniya legkikh (Rare interstitial diseases of the lungs). Kiev. Veles. 2012;148 p.
5. Tsuji T, et al. A living case of pulmonary ossification associated with osteoclast formation from alveolar macrophage in the presence of T-cell cytokines. Intern Med. 2003;42(9):834–838.
6. Abedin M, Tintut T, Demer LL. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. Atheroscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(7):1161–1170.
7. Ahari JE, Delaney M. Dendriform pulmonary ossification: a clinical diagnosis with 14 year follow-up. Chest. 2007;132(4):701a.
8. Chan ED, et al. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(12):1654–1669.
9. Capelli A, et al. Lung alkaline phosphatase as a marker of fibrosis in chronic interstitial disorders. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155(1):249–253.
10. Lara JF, et al. Dendriform pulmonary ossification, a form of diffuse pulmonary ossification: report of a 26-year autopsy experience. Arch Pathol Lab Med. 2005;129(3):348–353.
11. Yoon HK, et al. Dendriform pulmonary ossification in a patient with rare earth pneumoconiosis. Thorax. 2005;60(8):701–703.
12. Marchioni E, et al. Diffuse high-attenuation pulmonary abnormalities: a pattern-oriented diagnostic approach on high-resolution. Am J Roentgenol. 2005;184(1):273–282.
13. Fernandez Crisosto CA, et al. Diffuse pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis. Arch. Bronchoneumol. 2004;40(12):595–598.
14. Fried ED, Godwin TA. Extensive diffuse pulmonary ossification. Chest. 1992;102(5):1614–1615.
15. Akagawa KS, et al. Generation of CD1 + RelB + dendritic cells and tartrate-resistant acid phosphatase-positive osteoclast-like multinucleated giant cells from human monocytes. Blood. 1996;88(10):4029–4039.
16. Ohtsuki Y, et al. Histochemical demonstration of aluminium and iron deposition in pulmonary bony tissues in three cases of diffuse pulmonary ossification. Histol Histopathol. 2008;23(2):137–141.
17. Peros-Golubicic T, Tekavec-Trkanjec J. Diffuse pulmonary ossification: an unusual interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med. 2008;14(5):488–492.
18. Vallaela HV, Bohling TO, Konttinen YT. Regression of heterotopic ossification after starting warfarin: an effect mediated by inhibition of g-carboxylation of osteocalcin. Acta Orthop. 2007;78(5):693–695.