

MASTOCITOSIS SISTÉMICA Y AFECTACIÓN ÓSEA

I. VARGAS-MACHUCA SALIDO

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ
Y UNIVERSIDAD AUTÓNOMA. MADRID.

INTRODUCCIÓN

Las mastocitosis constituyen un raro grupo de enfermedades (prevalencia 1/10.000) caracterizadas por la proliferación anormal de células cebadas, a menudo indolora y no neoplásica. Las mastocitosis pueden ocurrir a cualquier edad, siendo más frecuentes en la edad adulta, y afectan a ambos sexos, mostrando un ligero predominio en varones. La etiología es desconocida y son muy heterogéneas en su forma de presentación¹, evolución y pronóstico. La mastocitosis puede ser dividida en dos categorías: localizada en la piel y sistémica, que afecta a varios órganos ricos en fagocitos mononucleares, como la piel, tracto gastrointestinal, hígado, nódulos linfáticos y médula ósea.

La mastocitosis fue descrita inicialmente en 1869 por Nettleship como una dermatosis pura y más tarde, en 1878, por Sangster como urticaria pigmentosa; Unna describió la histopatología de la urticaria pigmentosa en 1887 como infiltrados de mastocitos en las lesiones cutáneas; Serazy, en 1936, acuñó el término de mastocitosis y la infiltración polivisceral por mastocitos fue descrita por primera vez por Ellis en 1949².

Las células cebadas humanas se originan a partir de las células pluripotenciales de la médula ósea (CD34+), particularmente bajo la influencia del factor estimulante de colonias (SCF), circulan como células mononucleares c-kit positivas con tinción no metacromática, y experimentan una proliferación y maduración con especificidad tisular; por eso la hiperplasia suele detectarse en la médula ósea y en localizaciones periféricas como la piel, la mucosa intestinal, el hígado, el bazo, etc. La proliferación de células mastocíticas en tejidos específicos, junto con la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, ha sugerido que la mastocitosis es una enfer-

medad de etiología compleja. Se ha observado que un importante número de pacientes con mastocitosis presenta mutaciones activadoras en c-kit, el receptor para el SCF. Mientras que esta observación puede ser la clave para entender la mastocitosis, esta mutación por sí sola no explica la heterogeneidad de la enfermedad. Se piensa que otras influencias como el polimorfismo genético en el curso de la enfermedad en aquellos pacientes con mutaciones KIT³.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: FISIOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Las manifestaciones clínicas de la mastocitosis sistémica se deben a la ocupación de los tejidos por la masa de células cebadas, a la respuesta tisular frente a esta ocupación y a la liberación de sustancias bioactivas en zonas focales y distantes. Entre las sustancias que segregan destacan: la histamina, que puede producir vasodilatación, broncoconstricción y que se ha relacionado con la aparición de *flushing*; las proteasas neutras, entre las que se hallan la tripsasa, que pueden inhibir la coagulación y producir broncoconstricción, y la quimasa, que también interfiere en la coagulación. También producen mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico, como la prostaglandina D₂ (PGD₂) causante de broncoconstricción. Las manifestaciones clínicas de la mastocitosis sistémica se deben a la ocupación de los tejidos por la masa de células cebadas, a la respuesta tisular frente a esta ocupación y a la liberación de sustancias bioactivas en zonas focales y distantes. Entre las sustancias que segregan destacan: la histamina, que puede producir vasodilatación, broncoconstricción y que se ha relacionado con la aparición de *flushing*; las

proteasas neutras, entre las que se hallan la tripsasa, que pueden inhibir la coagulación y producir broncoconstricción, y la quimasa, que también interfiere en la coagulación. También producen mediadores lipídicos, derivados del ácido araquidónico, como la prostaglandina D₂ (PGD₂) causante de broncoconstricción, vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria, prurito, dolor, rinorrea, broncorrea e hipotensión, y leucotrienos (LT), entre los que se encuentran los LTC₄, LTD₄ y LTE₄, responsables de vasoconstricción coronaria y broncoconstricción. Otros mediadores son el factor de agregación plaquetaria, productor de anafilaxia en animales, y citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, que es proinflamatorio, y la interleucina 8, quimiotáctica para neutrófilos⁴.

La forma localizada cutánea es una enfermedad de la infancia con resolución espontánea de las manifestaciones de la piel en la adolescencia en el 90% de los casos; en el 10% de los pacientes hay progresión a mastocitosis sistémica. La forma adulta que afecta a la piel se inicia en la pubertad o más tarde y se ve en el 15%. Estas formas tienen un pronóstico menos favorable, con progresión sistémica en el 50%, transformación maligna en el 5% y fatal en el 30%.

Entre los tipos de lesiones cutáneas encontramos mastocitoma solitario, mastocitosis cutánea difusa, telangiectasia maculosa eruptiva persistente y urticaria pigmentosa, que es la lesión más típica, en forma de máculo-pápulas eritemato-marrónáceas, que presentan el signo de Darier (producción de habones y eritema tras el traumatismo)⁴.

La mastocitosis sistémica constituye el 10% de todas las mastocitosis^{2,5}. Según una clasificación de la mastocitosis sistémica acordada recientemente⁶, existen cuatro formas diferentes:

I. Indolente, con manifestaciones cutáneas, colapso vascular, enfermedad ulcerosa, malabsorción intestinal, enfermedad ósea, hepatoesplenomegalia o linfadenopatía.

II. Asociada a enfermedad hematológica, mielodisplásica o mieloproliferativa.

III. Agresiva *per se* o mastocitosis linfadenopática con eosinofilia.

IV. Leucemia mastocítica, invariablemente mortal.

En los tipos II y IV existe una mutación puntual de la tirosinasa c-kit en los leucocitos y células cebadas, respectivamente. En los tipos I y III se observa una producción excesiva del ligando c-kit (factor de células madre) en el microambiente de las células cebadas, y este ligando puede ser autocrino en el tipo III⁶.

En las primeras revisiones se consideraba la lesión cutánea como la más frecuente, incluyéndose la urticaria pigmentosa en un 80%-99% de los casos de mastocitosis sistémica, probablemente porque la sospecha diagnóstica se fundamentaba en la clínica cutánea. En las revisiones más recientes la urticaria pigmentosa sólo aparece en el 50% de los casos. Estos datos sugieren que en la actualidad la sospecha diagnóstica se fundamenta en hallazgos diferentes a los síntomas cutáneos. Se ha observado infiltración de la médula ósea en el 90% de los casos, por lo que su estudio presenta una elevada rentabilidad diagnóstica. La mayoría de las revisiones actuales describen alteración ósea radiológica en el 70% de los pacientes con mastocitosis sistémica^{2,4,7,8}.

AFECTACIÓN ÓSEA EN LA MASTOCITOSIS SISTÉMICA

Fue Sagher en 1952 quien demostró la evidencia radiológica de la afectación ósea en pacientes con urticaria pigmentosa². Las radiografías pueden ser normales aunque se produzca una gran acumulación de mastocitos en el esqueleto⁹.

La clasificación de las lesiones radiológicas se divide según la extensión ósea en difusas, focales y mixtas y según el patrón radiológico, en osteoporóticas, osteoescleróticas, líticas y mixtas.

En un estudio reciente en el que han sido revisados 213 casos publicados entre 1977 y 1997 en la literatura universal, se pone

de manifiesto el predominio de las formas difusas (90% de los casos). El patrón radiológico que aparece mencionado en un mayor número de sujetos es el osteoporótico (49,5%), seguido del osteoesclerótico (33%)².

Las lesiones circunscritas aparecen por igual en prepúberes y postpúberes, mientras que el 90% de las lesiones difusas ocurren después de la pubertad y la mitad de ellas en mayores de 50 años. Las *circunscritas* se presentan como pequeñas áreas osteoblásticas y osteolíticas bien delimitadas. Las imágenes de condensación localizadas adoptan la forma de manchas o islotes semejantes a los nódulos metastásicos en las metafisis de los huesos largos; formando condensaciones lineales en el ala ilíaca; triangulares o redondeadas en una o varias vértebras; islotes densos en el cráneo; engrosamiento en la cortical de los huesos largos. Las imágenes osteolíticas, menos frecuentes, se localizan fundamentalmente en el cráneo y en los huesos largos. Las lesiones circunscritas no progresan y pueden desaparecer de forma espontánea. Por lo general, no se asocian con enfermedad sistémica y no se han descrito casos que avancen hacia la forma difusa. Las *difusas* se distribuyen por todo el esqueleto y no presentan una demarcación neta con respecto al hueso circundante. Se presentan como osteoporosis y osteoesclerosis. Las lesiones asientan más en la columna vertebral y en las costillas. Las lesiones difusas pueden permanecer estáticas durante años o progresar con lentitud o rapidez. Los pacientes adquieren a menudo la forma maligna de la enfermedad^{5,9,10}.

En la forma indolente de la mastocitosis sistémica la afectación ósea más frecuente es la osteoporosis, fundamentalmente vertebral¹¹⁻¹⁶, pudiendo aparecer simultáneamente lesiones osteoescleróticas en pelvis, huesos largos, etc., siendo poco frecuentes las lesiones osteolíticas. En la mastocitosis sistémica agresiva son más frecuentes las lesiones osteoescleróticas, siendo muy infrecuente la osteoporosis.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Por lo general las lesiones óseas son asintomáticas y se detectan al realizar una ra-

diografía a estos pacientes. El dolor de localización no articular es el síntoma más frecuente, fundamentalmente en la osteoesclerosis; la osteoporosis puede ocasionar aplastamientos vertebrales y fracturas patológicas. Algunos señalan la presencia de artralgias dentro de la clínica ósea^{2,5}.

La biopsia de médula ósea se considera mejor método diagnóstico que la aspiración. Es importante la preparación posterior de la toma de la muestra. Debe evitarse la decalcificación de hueso y la pérdida de granulaciones de los mastocitos, situación fundamental en su reconocimiento al microscopio tras la correcta tinción. La tinción más utilizada es la de azul de toluidina, seguida de la Giemsa y la de cloracetato de estearasa. Éstas son las que mejor permiten distinguir la metacromasia de los gránulos mastocitarios.

La incidencia global de la afectación de la médula ósea en mastocitosis sistémica probablemente está sobrestimada, puesto que muchos investigadores requieren la presencia de afectación de la médula ósea para el diagnóstico de esta enfermedad¹⁷. Casi todos los pacientes presentan lesiones focales de mastocitos (90% de los adultos con mastocitosis sistémica) o aumento difuso de mastocitos en la médula ósea.

La lesión típica de la médula ósea consiste en focos de células mastocíticas fusiformes dentro de una matriz fibrosa. Con frecuencia se observan abundantes eosinófilos y linfocitos entremezclados, constituyendo las lesiones MEL o lesiones fibrohistiocito-eosinófilas (nódulos polimorfos reagrupando mastocitos, eosinófilos, linfocitos, células histocitarias y fibroblastos, con acentuación de la trama reticulínica). Estas lesiones pueden tener localización perivascular, peritrabecular e intertrabecular, y pueden ser pequeñas o reemplazar amplias regiones de la médula ósea. Las lesiones MEL parecen ser un hallazgo importante para diferenciar la osteoporosis reaccional y la que aparece en la mastocitosis^{2,17}.

Sagher y Even Paz establecieron que un aumento patológico (generalmente mayor a 90/mm²) en el número de mastocitos en médula, es uno de los criterios diagnósticos de mastocitosis con afectación ósea². En fases avanzadas de la enfermedad los pacientes pueden desarrollar ocasionalmente una hipocelularidad moderada en

la médula ósea, frecuentemente acompañada de mielofibrosis extensa¹⁷.

Otras alteraciones no mastocitarias (por ejemplo anemia aplásica, mielodisplasia), pueden acompañarse de un aumento de células mastocíticas de médula ósea. La presencia de lesiones focales de mastocitos o grupos de mastocitos es altamente específica de mastocitosis sistémica, sin embargo el diagnóstico de esta enfermedad no debería hacerse únicamente con los hallazgos de la médula ósea, sino que deberían tenerse en cuenta las manifestaciones clínicas¹⁷.

PATOGENIA

Las aminas biógenas liberadas por el mastocito, como la heparina y las prostaglandinas, tienen efectos reabsortivos sobre el hueso y se considera que desempeñan un papel importante en la patogenia de varios estados osteoporóticos. Se sabe que la histamina estimula la formación de tejido fibroso^{5,18,19}. El factor de crecimiento derivado de monocitos tiene un potente efecto mitogénico sobre los fibroblastos; las células mastocíticas liberan factores de crecimiento con igual efecto mitogénico. El mecanismo por el cual las células mastocíticas producen osteoclastosis no está claro. Se piensa que el daño isquémico por oclusión de los canales vasculares por las células mastocíticas puede iniciar la formación de tejido fibroso reactivo y la osteogénesis. Las células mastocíticas parece que pueden inducir cambios fibróticos en la médula ósea con la subsecuente metaplasia de tejido fibroso dentro del hueso fibroso. El hueso fibroso puede ser formado a partir de trabéculas preexistentes o por síntesis *de novo* con condensación del tejido fibroso en el espacio celular. El engrosamiento de las trabéculas preexistentes se transforma en fibrosis peritrabecular y la formación de nuevas trabéculas dan lugar a estrechamiento de la unión corticomédular y osteoesclerosis. La neoformación perióstica puede producir engrosamiento de la cortical ósea. Existe asociación entre la masa de células cebadas y la fibrosis. La osteoesclerosis es el resultado de una reacción osteoblástica local directa frente a varias enzimas liberadas por las células mastocíticas o de los efectos farmacológicos sistémicos de

las aminas biógenas. Cuando la frecuencia de activación de las unidades de remodelamiento está aumentada por factores de reabsorción ósea, este estado conduce a la producción de osteoesclerosis. Cuando el número de osteoblastos o su función están aumentados por varios factores, ocurre un balance óseo positivo en un gran número de unidades de remodelamiento, produciendo osteoesclerosis⁵.

DIAGNÓSTICO

La mastocitosis sistémica es una entidad poco frecuente (prevalencia 1/10.000) y sigue siendo una enfermedad de difícil diagnóstico, al no ser específicos muchos de los hallazgos detectados en la clínica, radiología, analítica y anatomía patológica, ni existir criterios uniformes para el mismo. Aunque el diagnóstico suele sospecharse por la historia clínica y la exploración física, y se puede afianzar mediante determinadas pruebas de laboratorio, el aumento de mastocitos en una muestra de tejido se considera la prueba más específica^{2,6}.

Síntomas como prurito, sofocos, palpitaciones, dolor abdominal espasmódico, lesiones cutáneas como la urticaria pigmentosa, etc., pueden orientar al diagnóstico. Sin embargo, dado que la urticaria pigmentosa sólo se detecta en el 50% de los casos y los síntomas relacionados con la liberación de mastocitos, así como los síntomas sistémicos pueden confundirse con otras entidades clínicas (procesos alérgicos, inflamatorios, infecciosos, hematológicos, neoplásicos, etc.), serían las manifestaciones óseas las que podrían dar la pista más adecuada para el diagnóstico².

Los datos de laboratorio más específicos para el diagnóstico son la elevación de histamina en sangre y orina, así como el incremento de los metabolitos de la histamina (ácido 5-metil-imidazol-acético) y de la prostaglandina D2 en orina. Este último dato es considerado por algunos autores como criterio para el diagnóstico definitivo. La mayoría de los autores hace referencia a que los metabolitos de la histamina son bastante específicos para el diagnóstico, siendo relacionados con la extensión o actividad de la enfermedad e incluso con el número de mastocitos en médula ósea. Según Bernhard J., en los casos

de mastocitosis indolente se considera mejor marcador del curso de la enfermedad la N-metil-histamina urinaria (descrita por primera vez en la mastocitosis sistémica por Demis D. J. en 1962) que el ácido 5-metil-imidazol-acético, pues éste puede estar influenciado por la dieta².

La forma de presentación radiológica más habitual de la mastocitosis ósea es la afectación difusa con patrón osteoporótico. La afectación focal con patrón osteoesclerótico es más rara, pero cuando aparecen estos hallazgos radiológicos son más específicos de esta entidad clínica². Chen C. et al, concluyen que la tomografía axial computarizada (TAC) ósea constituye un método no invasivo eficiente para el diagnóstico y seguimiento de la actividad ósea y de la afectación de la médula ósea en pacientes con mastocitosis sistémica. Es una técnica más precisa, consiguiendo localizar mejor las lesiones óseas².

La gammagrafía ósea es una técnica de elevada sensibilidad, pero poco específica. Algunos autores señalan que puede ser útil para evaluar el pronóstico, indicando que la captación más difusa implicaría una afectación más severa².

Para llegar al diagnóstico de mastocitosis sistémica es preciso encontrar incremento de mastocitos en cualquier víscera o tejido independientemente de la localización cutánea. La biopsia de médula ósea es la prueba que mayor rentabilidad ofrece para el diagnóstico².

TRATAMIENTO

El tratamiento de la mastocitosis sistémica es generalmente conservador y sintomático, dirigido a prevenir o aminorar los efectos deletéreos de los mediadores de las células mastocíticas más que a eliminar los propios mastocitos. Es importante evitar los factores que puedan desencadenar la liberación de histamina como cambios bruscos de temperatura, fricción, ejercicio excesivo, alcohol, opiáceos y antiinflamatorios no esteroideos. Los fármacos más utilizados son antihistamínicos H₁ y H₂, cromoglicato sódico, corticoides sistémicos, etc.^{6,20-22}.

En cuanto a la osteoporosis, algunos autores recomiendan administrar suplementos de calcio, estrógenos en mujeres post-

menopáusicas y bifosfonatos, aunque la mayoría de la experiencia con bifosfonatos publicada es sobre casos clínicos aislados. En una serie publicada, la administración de pamidronato intravenoso en tres pacientes con mastocitosis fue efectiva disminuyendo el dolor óseo y consiguiendo una modesta mejoría en la densidad ósea. En este estudio se encontró que el hueso trabecular era más sensible a los efectos del pamidronato que el hueso cortical. Algunas series también indican que el interferón alfa-2b (IFN α -2b) puede tener alguna eficacia en la disminución del dolor óseo y en la mejoría de la mineralización ósea en pacientes con mastocitosis con extensa afectación ósea.

La decisión de iniciar el tratamiento con IFN α -2b debería sopesar los efectos colaterales potencialmente debilitantes como fiebre, malestar, náuseas, hipotiroidismo y el riesgo de anafilaxia, bajo pero bien descrito, frente a la severidad de la enfermedad del paciente. El tratamiento de la anafilaxia se hace con epinefrina.

Los antiinflamatorios no esteroideos deberían usarse con cuidado ya que pueden potenciar la degranulación mastocítica provocando la liberación de mediadores (histamina, heparina) y posterior exacerbación del dolor óseo. El tratamiento del dolor óseo que es refractario a los analgésicos habituales en pacientes con mastocitosis indolente avanzada y en las formas más agresivas de mastocitosis (categorías II-IV), puede ser manejado con radioterapia.

En la mastocitosis agresiva la mayoría de los pacientes son tratados inicialmente con corticoides y con antihistamínicos H₁ y H₂, pero en la mayoría de los casos las terapias estándar son incapaces de controlar síntomas como el *flushing*, el dolor abdominal y el dolor óseo producidos por la progresión de la enfermedad. Hay un caso publicado que describe resultados satisfactorios con ciclosporina A. El IFN α -2b parece ser útil en disminuir la sintomatología en pacientes con mastocitosis agresiva que no responden adecuadamente a otros tratamientos; sin embargo, no hay evi-

dencia hasta la fecha de que el tratamiento con IFN α -2b altere el curso de la enfermedad. La quimioterapia parece no tener eficacia en el control de la progresión de la enfermedad. La radioterapia puede tener un papel paliativo en la disminución del dolor óseo en áreas aisladas.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al doctor Luis Escribano la ayuda que amable y desinteresadamente me ha prestado para la elaboración de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Muro MD, Álvarez MJ, Quirce S, Olaguibel JM, García BE, Tabar AI. Mastocitosis y diversidad en su presentación clínica. A propósito de tres casos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1994;9:277-81.
- Sánchez Montero MB, Vaquero Roncero LM, Arias Paciencia M, Rodríguez Robina PF. Mastocitosis ósea. Aproximación al diagnóstico. *Anales Med Inter* 2000;17:267-73.
- Metcalf DD, Akin C. Mastocytosis: molecular mechanisms and clinical disease heterogeneity. *Leuk Res* 2001;25:282-577.
- Lleonart R, Cardona V. Sociedad Catalana de Alergia e Inmunología Clínica. Caso clínico cerrado. Varón de 49 años con erupción, diarrea crónica y alteraciones hematológicas. *Med Clin (Barc)* 1995;105:788-96.
- Uzcátegui L, Rodríguez Santana. Enfermedades menos frecuentes del metabolismo óseo en la adolescencia (III). *Enfermedades esclerosantes*. REEMO 1999;8:74-9.
- Austen KF. Enfermedades por hipersensibilidad de tipo inmediato. En: *Harrison's Principios de Medicina Interna*. 14.ª ed. Tomo II. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998. p. 2119-20.
- López-Gómez M, Mediavilla García J, Omar M, Sampalo Lainz A, Jiménez-Alonso J. Bone involvement in systemic mastocytosis: report of 3 cases. *An Med Intern* 1991;8:395-7.
- García-Erce JA, Giraldo P, de Vicente P, Álvarez R, Losfoblos F, Velilla J, et al. Mastocitosis sistémica. Estudio de 14 casos. *Med Clin (Barc)* 1998;111:499-502.
- Edeiken J. Diagnóstico radiológico de las enfermedades de los huesos. México: Editorial panamericana, 1984;325-34.
- Porras L, Gijón J, Marchán E, Puig A, García Rojo M, Carbajo MI. Osteoporosis de causa infrecuente. II Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. Seminario N° 003. Junio, 1998. www.conganat.org/ficongreso.
- Schoanaers P, De Clerk LS, Timmermans U, Stevens WJ. Systemic mastocytosis, an unusual cause of osteoporosis. *Clin Rheumatol* 1987;6:458-62.
- Harvey JA, Anderson HC, Borek D, Morris D, Lukert BP. Osteoporosis associated with mastocytosis confined to bone: report of two cases. *Bone* 1989;10:237-41.
- Lidor C, Frisch B, Gazit D, Gepstein R, Hallel T, Mekori YA. Osteoporosis as the sole presentation of bone marrow mastocytosis. *J Bone Miner Res* 1990;5:871-6.
- Chines A, Pacifici R, Avioli LV, Teitelbaum SL, Korenblat PE. Systemic mastocytosis presenting as osteoporosis: a clinical and histomorphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:140-4.
- Floman Y, Amir G. Systemic mastocytosis presenting with severe spinal osteopenia and multiple compression fractures. *J Spinal Disord* 1991;4:369-73.
- Grardel B, Hardouin P. Mastocytosis and bone manifestations. Results of the survey of the bone and phosphorus-calcium metabolism section of the French Society of Rheumatology. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992;59:57-63.
- Parker RI. Hematologic aspects of systemic mastocytosis. *Hematol/Oncol Clin North Am* 2000;14:557-63.
- Raffi M, Firooznia H, Golimbu C, Balthazar E. Pathologic fracture in systemic mastocytosis. Radiographic spectrum and review of the literature. *Clin Orthop* 1983;180:260-7.
- Johansson C, Roupe G, Lindstedt G, Mellstrom D. Bone density, bone markers and bone radiological features in mastocytosis. *Age Ageing* 1996;25:1-7.
- Longley BJ, Ma YS, Carter E, McMahon G. New approaches therapy for mastocytosis - A case for treatment with kit kinase inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:689-95.
- Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol/Oncol Clin North Am* 2000;14:659-81.
- Iglesias Díez L, Guerra TA, Ortiz Romero PL. *Tratado de Dermatología*. Madrid: S.A. de Ediciones, 1994;809.
- Fitzpatrick TB. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Vol. II. En: Irwin M, Freedberg IM, et al ed Fifth edition. Philadelphia: McGraw Hill; 1905-6.
- Resnick D. *Bone and joint imaging*. Philadelphia: WB Sanders, 1999;571 y 1236.