

Osteoartropatía hipertrófica: Linaje, orígenes y textura

Manuel Martínez-Lavín,* Carlos Pineda Villaseñor**

* Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez.

** Subdirección de Investigación Biomédica, Instituto Nacional de Rehabilitación.

CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años de edad. Fumadora de un paquete de cigarrillos diario durante los últimos 20 años.

Inició su padecimiento cuatro años antes del diagnóstico con dolor en piernas que lentamente fue progresando en intensidad, el dolor después abarcó también los brazos. En los meses previos a su hospitalización el síntoma se volvió intolerable, ya que los analgésicos incluyendo narcóticos no la aliviaban. Seis meses antes de su hospitalización notó el desarrollo de una deformidad globosa en la punta de sus 20 dedos “como si fueran unos focos pequeños”. También notó pérdida ponderal de 12 kg.

El examen físico mostró a una persona pálida con signos vitales normales. La auscultación de tórax y abdomen no reveló datos anormales. Se encontró un prominente hipocratismo digital en los dedos de las manos y de los pies. Había hiperalgesia en la región de las tibias y los radios.

La radiografía de tórax reveló la posibilidad de una masa en el apex pulmonar izquierdo. La tomografía corroboró el asiento intra-pulmonar de dicha lesión. Las radiografías de extremidades mostraron una banda de radiolucidez por debajo del periostio de tibias y peronés. Había también acro-osteolisis de las falanges distales de los pies. Las tomografías computadas de cráneo y de abdomen no mostraron metástasis.

La paciente fue sometida a toracotomía resecándose el lóbulo superior izquierdo del pulmón, el cual contenía una masa vascularizada bien definida. La histología mostró adenocarcinoma de células grandes.

El intenso dolor óseo desapareció de manera dramática inmediatamente después de la cirugía. Los

dedos en palillo de tambor lentamente se desinflaron y la curvatura exagerada de las uñas disminuyó.

Un mes después de la cirugía la apariencia de los dedos era completamente normal. Las visitas médicas subsecuentes encontraron una paciente asintomática. Nueve años después de la cirugía, no hay datos de recurrencia del cáncer.

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

Definición

La osteoartropatía hipertrófica (OAH) es una proliferación anormal de la piel y del tejido óseo asentada primordialmente en las partes más distales de las extremidades. Dos manifestaciones clínicas caracterizan a esta entidad: 1) la deformidad globosa de la punta de los dedos convencionalmente conocida como hipocratismo digital y 2) proliferación del periostio de los huesos tubulares.¹

Linaje

Hace aproximadamente 2,500 años el Padre de la Medicina reconoció que la excesiva curvatura de las uñas significaba la presencia de un grave padecimiento interno. De aquí se origina el epónimo hipocratismo digital para designar a esta singular malformación. A través de los siglos se corroboró que dicha acropaquia era heraldo de una enfermedad generalmente fatal. No fue sino a finales del siglo XIX, con el advenimiento de los rayos X, cuando se descubrió que la proliferación del periostio de los huesos tubulares y el derrame sinovial acompañan con frecuencia a la acropaquia. Fue entonces cuando se acuñó el término “osteoartropatía hipertrófica”

para designar al síndrome completo.^{2,3} La paleopatología muestra evidencia de OAH en restos esqueléticos mesoamericanos datados a tiempos hipocráticos.⁴

En el siglo XX se definieron las asociaciones clínicas de la OAH. A principios del siglo pasado las infecciones crónicas pulmonares eran causa frecuente de OAH, con el pasar de los años las neoplasias reemplazaron a las infecciones. Se comprobó que las hepatopatías crónicas, la enfermedad de Graves y la enfermedad inflamatoria intestinal pueden causar hipocratismo digital. Se reconoció también la existencia de una forma idiopática de OAH en donde las alteraciones osteo-cutáneas no se acompaña de patología interna alguna.⁵ Se asentó además que el hipocratismo digital se presenta de manera constante en padecimientos cardíacos que producen cianosis.⁶ La histología mostró que la OAH se caracteriza por hiperplasia vascular, edema y proliferación fibroblástica, localizada preferentemente en las partes más distales de las extremidades.⁷

Orígenes

Hasta hace pocas décadas las hipótesis acerca de las causas de la OAH estaban basadas en observaciones anecdóticas no sometidas al rigor del método científico. El estudio sistematizado de pacientes con cardiopatías cianóticas planteó varias hipótesis que han sido corroboradas por investigaciones comparativas. Cualquier conjetura que intente aclarar la patogenia de la OAH debe explicar primero las peculiaridades del síndrome. Explicar cómo enfermedades tan diferentes (cáncer del pulmón, la enfermedad de Graves o la enfermedad inflamatoria intestinal) inducen la misma deformidad digital. Aclarar también el porqué de la acropaquia, dicho en otras palabras, explicar la razón por la cual la hipertrofia cutánea y ósea se inician en la parte distal de las extremidades y evolucionan de manera centripeta. Dicho planteamiento deberá también mencionar los mecanismos que llevan a las alteraciones hísticas propias del síndrome, como lo son la activación de las células endoteliales, la hiperplasia vascular, el edema y el depósito excesivo de fibras colágenas.⁸

En 1987 se propuso una hipótesis unificadora la cual ha tenido sustento experimental subsecuente.⁹ Dicha hipótesis se puede resumir de la siguiente manera: La mayoría de enfermedades asociadas a la OAH tienen en común alteración de la función pulmonar. Tal alteración puede ser por exclusión de dicho órgano de la circulación, lo cual es evidente en los casos de cardiopatía congénita cianótica debido a los cortocircuitos veno-arteriales, pero también se

muestra en el cáncer de pulmón y en el síndrome hepato-pulmonar de la cirrosis hepática. Un modelo ejemplar es la persistencia del conducto arterioso con reversión de flujo. En dichos casos la acropaquia está limitada a las extremidades cianóticas. En la década de los ochenta se descubrió la existencia de varios factores de crecimiento fibroblásticos. Se propuso entonces que la causa de la OAH podría ser la presencia en la circulación sistémica, de un factor de crecimiento normalmente inactivado en el pulmón. En casos de corto-circuitos veno-arteriales, tal factor de crecimiento pasaría directamente a la circulación sistémica e induciría la acropaquia.⁹ Más adelante se sugirió que dicho factor de crecimiento podría estar contenido en las plaquetas. Esta última consideración se basa en un modelo matemático iconoclasta que propone que en situaciones normales todas las plaquetas se originan en la circulación pulmonar. La circulación pulmonar tiene estructura fractal, altamente dicotomizada. Se planteó que los megacariocitos sufren una fragmentación progresiva en esta área y así se originan las plaquetas.¹⁰ Esta hipótesis se basa en la configuración logarítmicamente normal de la curva de distribución de los volúmenes plaquetarios. Las matemáticas-físicas demuestran que dicha configuración logarítmicamente normal refleja necesariamente un fenómeno de fragmentación progresiva. Los estudios de la morfología plaquetaria en animales de experimentación apoyan estas hipótesis. En los casos de cardiopatías cianóticas, parte del flujo sanguíneo no es filtrado en el pulmón, por lo tanto no hay fragmentación de megacariocitos. Dichos elementos pasarían directamente a la circulación sistémica. Viajarían en flujo axial junto con otros elementos formes de la sangre, se impactaría preferentemente en la parte más distal de la circulación sistémica (las puntas de los dedos). Allí activarían a las células endoteliales, se liberarían factores de crecimiento y así se desarrollaría la OAH.¹⁰ En los casos de cáncer de pulmón se propone que dichos factores de crecimiento accederían directamente a la circulación sistémica. Varios estudios controlados sustentan esta hipótesis. Hay niveles circulantes elevados del antígeno asociado al factor de vonWillebrand en diferentes tipos de OAH.¹¹ Esta alteración sugiere un estado de constante activación de plaquetas y células endoteliales. Los pacientes con cardiopatías cianóticas tienen una población anormal de plaquetas en su sangre venosa. Las plaquetas están disminuidas en número, pero aumentadas en tamaño y tienen una curva de distribución del volumen desfigurada.¹²

Quedaba por definir la naturaleza del factor de crecimiento contenido en los trombocitos que pudiese ser causante de la OAH. Primero se investigó el posible papel del factor de crecimiento derivado de plaquetas con resultados negativos.¹³ El estudio profundo de un caso clínico excepcional ofreció una pista interesante. Un varón en la sexta década de la vida desarrolló polineuropatía sensitivo-motora progresiva. El examen físico mostró la presencia de hipocratismo digital. La analítica reveló una proliferación monoclonal de las gamaglobulinas. El diagnóstico fue síndrome de POEMS incompleto. El síndrome de POEMS es un acrónimo en inglés que agrupa a la Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, proliferación Monoclonal de gamaglobulinas y por último alteraciones cutáneas (Skin). Un meta-análisis, basado en este caso clínico excepcional, descubrió un claro traslape entre la OAH y el síndrome de POEMS.¹⁴ Los pacientes que sufren de POEMS con frecuencia tienen hipocratismo digital y otras alteraciones clínicas de OAH. Al tiempo de dicho meta-análisis dos grupos independientes de investigadores describieron niveles circulantes muy elevados de una citocina que en aquel entonces se acababa de identificar; el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en inglés).^{15,16} Esta citocina tiene varias peculiaridades que la hacen atractiva para jugar un papel primordial en la OAH: El VEGF es un agente angiogénico con acción sobre células endoteliales. Provoca edema y también tiene propiedades osteoblásticas. Dicho factor es producido por diversas neoplasias como mecanismo de crecimiento y diseminación. La hipoxia induce la producción del VEGF. Más aun, el VEGF está contenido en los megacariocitos y en las plaquetas.^{17,18} Estas peculiaridades del VEGF aclararían por un lado cómo diversas entidades clínicas manifestadas por cortocircuitos pulmonares y/o hipoxia pueden inducir OAH. Asimismo, explicarían la asociación de la OAH con diversos tumores malignos. Por otro lado, también explicarían las alteraciones histológicas del síndrome manifestada como hiperplasia vascular, edema y proliferación de la piel y huesos. La mayoría de enfermedades asociadas a OAH han mostrado expresión anormal de VEGF. Estudios recientes que buscaron específicamente la expresión de VEGF en OAH han dado resultados positivos. Se ha encontrado niveles elevados de VEGF en el plasma de pacientes con OAH asociada a diversas patologías internas.¹⁹ Además se ha encontrado una expresión excesiva de VEGF en la histología de dedos en palillo de tambor.²⁰

Existen hipótesis alternativas para explicar la acropaquia. Dichas hipótesis proponen que las prostaglandinas podrían jugar un papel fundamental en el desarrollo de la OAH. Se ha identificado una mutación del gen de la dehidrogenasa de la hidroxiprostaglandina-15 en pacientes con la forma primaria de OAH. Tal mutación se asocia con niveles elevados de los catabolitos de la prostaglandina E-2 en la orina de dichas personas.²¹ En nuestra opinión, es poco probable que las prostaglandinas jueguen un papel primordial la OAH. Contamos con potentes medicamentos inhibidores de las prostaglandinas, sin embargo no se han descrito casos de regresión de las deformidades digitales con el uso de dichos medicamentos. Quizás las prostaglandinas pudiesen actuar como “facilitadores” de la expresión excesiva de VEGF. Se ha descrito que la acción de las prostaglandinas sobre el hueso, está mediada precisamente por el VEGF.²²

Textura

La radiología de las extremidades es un método muy útil para estudiar a la OAH.²³⁻²⁶ Con frecuencia se detectan anomalías en pacientes asintomáticos tanto en los tejidos blandos como en los huesos.

Es importante subrayar que en los estudios radiológicos convencionales, el hipocratismo digital se reconoce por la presencia de un grado variable de deformidad bulbosa del extremo distal de los dedos que se acompaña frecuentemente de un remodelado óseo de la falangeta subyacente, lo que puede manifestarse ya sea por cambios atróficos como acroosteólisis, o bien por cambios proliferativos con hipertrofia del penacho. La curvatura anormal de las uñas también se hace patente en las radiografías simples como una pérdida de la línea raduolúcida normalmente presente entre la uña y la piel. Las alteraciones óseas del hipocratismo digital son más prevalentes y más dramáticas en las extremidades inferiores.^{25,26}

Otras anomalías de los tejidos blandos incluyen: una deformidad cilíndrica de las piernas denominada “pata de elefante” y la hipertrofia cutánea del cuero cabelludo presente en casos de OAH primaria que es conocida como cuticis verticis gyrata y que en casos extremos produce una apariencia cerebroide de la piel cabelluda y la frente del individuo.

El hallazgo radiográfico distintivo de la OAH en los huesos tubulares es la proliferación periostica. Estudios histopatológicos han demostrado que en las etapas iniciales existe una reacción inflamatoria de bajo grado en el periostio, seguida de engrosamiento y

subsecuente formación y depósito de capas de hueso nuevo.²⁷ Por lo que se sugiere emplear el término periostosis en lugar de periostitis y de esta manera enfatizar la naturaleza hipertrófica del padecimiento y resaltar su mínimo componente inflamatorio.²⁶

La periostosis en la OAH es un proceso ordenado que evoluciona en tres dimensiones: en el número de huesos afectados, en el sitio de la afección de determinado hueso y en la apariencia de la periostosis. Así en etapas tempranas hay pocos huesos afectados (generalmente las tibias y los peronés), la periostosis afecta las diáfisis y tiene una configuración monolaminar. En estadios avanzados, se afectan todos los huesos largos tubulares. Además de las diáfisis se alteran las metáfisis y las epífisis y la proliferación perióstica se torna multilaminar. La periostosis en un proceso simétrico que afecta primero los huesos distales de las extremidades inferiores y evoluciona de manera centrípeta. Las tibias, peronés, fémures y cúbitos son en orden de frecuencia los huesos más comúnmente afectados. La forma primaria y la secundaria muestran una proliferación perióstica similar.²⁵ Estas características radiográficas permiten diferenciar a la OAH de otros padecimientos periósticos. Estudios avanzados de imagen como los son la tomografía axial computada y la resonancia magnética permite definir alteraciones óseas adicionales, como lo son irregularidades endosteales y canales vasculares prominentes.²⁶ La gammagrafía ósea es una técnica muy sensible para detectar la formación de hueso nuevo; mediante imágenes panorámicas ofrece la oportunidad de estudiar la distribución esquelética de la periostosis. La participación en el proceso hipertrofiante de los huesos planos y cortos como omóplatos, bóveda craneana, maxilares, malares, costillas y vértebras se ha demostrado mediante esta técnica de imagen.²⁸ Mediante ecografía es posible evaluar las alteraciones de los tejidos blandos del hipocratismo digital, medir el ángulo de la uña y la cutícula y evaluar tanto la vasculatura del pulpejo como las alteraciones de la falangeta subyacente.

Dadas las prominentes alteraciones óseas en los huesos largos y su textura hipertrófica, los estudios radiológicos permiten reconocer esta entidad en los restos esqueléticos siglos después de la muerte del individuo.⁴

REFLEXIONES FINALES

La OAH es un síndrome perfectamente bien definido e inconfundible. Su linaje es singular, siendo el Padre de la Medicina, Hipócrates, quien reconoció

su signo cardinal hace más de 20 siglos. Por lo tanto, al hipocratismo digital se le considera como el signo clínico más antiguo de la medicina. A través de los siglos los médicos reconocieron a esta deformidad digital como un hallazgo de mal pronóstico. Decían los clásicos médicos franceses: "El hipocratismo digital complace al clínico al mismo tiempo que condena al paciente". Sin embargo, los mecanismos de desarrollo de tan peculiar deformidad digital han permanecido incógnitos. La propuesta de que el VEGF juega un papel primordial en la patogenia de la OAH parece coherente y está sustentada en un estudio controlado. Esta propuesta necesita confirmarse con análisis más amplios realizados por otros grupos de investigadores.

El esclarecimiento de los mecanismos de la OAH tiene no solo importancia arqueológica sino que necesariamente ayudará a entender la patogenia de los múltiples padecimientos asociados. También ayudará a entender los trastornos de la hemodinámica pulmonar de la biología del cáncer y de los factores de crecimiento.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. José Luis Romero Ibarra (Jefe de Residentes de Medicina Interna, INCMN SZ). ¿Cuáles son los factores que participan en la fisiopatología de la osteoartropatía hipertrófica?
Dr. Manuel Martínez-Lavín (Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez). Las evidencias actuales sugieren que el síndrome se desarrolla por la presencia en la circulación sistémica de un factor de crecimiento normalmente inactivado en el pulmón. Nuestras investigaciones sugieren que dicho factor de crecimiento es el VEGF.
2. Dr. Jorge Acuña Valerio (Jefe de Residentes de Medicina Interna, INCMN SZ). Además del factor de crecimiento derivado de endotelio vascular (VEGF, bevacizumab), ¿qué otros factores se han implicado en fisiopatogenia de la osteoartropatía hipertrófica?
Dr. Manuel Martínez-Lavín. Otras citocinas implicadas en la patogenia de la OAH son el factor de crecimiento transformante beta y la prostaglandina E2. El bevacizumab es un inhibidor del VEGF. De manera hipotética este compuesto podría tener un papel en el tratamiento de la osteoartropatía hipertrófica.
3. Invitada. ¿Cuáles son los avances terapéuticos dirigidos a revertir el proceso o detener la progresión de la osteoartropatía hipertrófica?

Dr. Manuel Martínez-Lavín. No hay estudios controlados al respecto. Hay varios reportes que sugieren que los bifosfonatos, en especial el pamidronato, son efectivos en el alivio del dolor en aquellos casos que no responden a antiinflamatorios no esteroides. Desafortunadamente estos medicamentos no alteran el curso natural del padecimiento.

4. Dra. María Dolores Niembro Ortega (Residente de primer año de Medicina Interna, INCMN SZ). ¿Cuáles son las entidades clínicas que se asocian al desarrollo de osteoartropatía hipertrófica?

Dr. Manuel Martínez-Lavín. Las cardiopatías congénitas cianóticas, el cáncer de pulmón (ya sea primario o metastático), las hepatopatías crónicas y la enfermedad de Graves son quizás las entidades nosológicas que con más frecuencia se asocian a la osteoartropatía hipertrófica.

5. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla (Médico Adscrito a la Dirección de Medicina, INCMN SZ). La proliferación ósea y vascular, ¿son fenómenos paralelos, son fenómenos interdependientes?

Dr. Manuel Martínez-Lavín. Aparentemente lo son. La vasculogénesis es seguida por osteogénesis.

6. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. Los hallazgos radiológicos que se encuentra en los pacientes con osteoartropatía hipertrófica, son reversible una vez que se retira la causa de la osteoartropatía hipertrófica?

Dr. Manuel Martínez-Lavín. Lo son en las etapas tempranas del padecimiento cuando hay periostosis monolaminar. En etapas tardías cuando hay engrosamiento del hueso, la proliferación perióstica es irreversible.

REFERENCIAS

1. Martínez-Lavín M, Matucci-Cerinic M, Jajic I, Pineda C. Hypertrophic osteoarthropathy: Consensus on its definition, classification, assessment and diagnostic criteria. *J Rheumatol* 1993; 20: 1386-7.
2. Marie P. De l'ostéo-arthropathie hypertrophique pneumique *Rev Med* 1890; 10: 1-36.
3. Martínez-Lavín M. Hypertrophic osteoarthropathy. 4th. Ed. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.). *Rheumatology*. Edinburg: Mosby; 2007.
4. Martínez-Lavín M, Mansilla J, Pineda C, Pijoán C, Ochoa P. Evidence of hypertrophic osteoarthropathy in human skeletal remains from prehispanic Mesoamerica. *Ann Intern Med* 1994; 120: 238-41.
5. Martínez-Lavín M, Pineda C, Valdez T, Cajigas JC, Weisman M. Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17: 156-62.
6. Martínez-Lavín M, Bobadilla M, Casanova J, Attié F, Martínez M. Hypertrophic osteoarthropathy in cyanotic heart disease: Its prevalence and relationship to bypass of the lung. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1186-93.
7. Currie AE, Gallagher PJ. The pathology of clubbing: Vascular changes in the nail bed. *Br J Dis Chest* 1988; 82: 382-5.
8. Martínez-Lavín M. Exploring the cause of the oldest clinical sign of medicine; finger clubbing. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 380-5.
9. Martínez-Lavín M. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: A unifying hypothesis. *J Rheumatol* 1987; 14: 6-8.
10. Dickinson C, Martin J. Megakaryocyte and platelet clumps as cause of finger clubbing. *Lancet* 1987; 11: 1434-5.
11. Matucci-Cerinic M, Martínez-Lavín M, Rojo F, Fonseca C, Kahaleh B. von Willebrand factor in hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol* 1992; 19: 765-7.
12. Vazquez-Abad D, Martínez-Lavín M. Macrothrombocytes in the peripheral circulation of patients with cardiogenic hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 59-62.
13. Fonseca C, Martínez-Lavín M, Hernandez-Rodriguez N, Osorio-Vargas A. Circulating plasma levels of platelet-derived growth factor in patients with hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10(Suppl. 7): 73.
14. Martínez-Lavín M, Vargas AS, Cabré J, Nava A, Silveira LH, Amigo MC, Pineda C. Features of hypertrophic osteoarthropathy in patients with POEMS syndrome: A metaanalysis. *J Rheumatol* 1997; 24: 2267-8.
15. Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I, Authier FJ, Gherardi RK. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996; 347: 702.
16. Soubrier M, Dubost JJ, Serre AF, Ristori JM, Sauvezie B, Cathelbras P, Piette JC, Chapman A. Growth factors in POEMS syndrome: Evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 786-7.
17. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25: 581-611.
18. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999; 13: 9-22.
19. Silveira LH, Martínez-Lavín M, Pineda C, Fonseca MC, Navarro C, Nava A. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 57-62.
20. Atkinson S, Fox SB. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing. *J Pathol* 2004; 203: 721-8.
21. Uppal S, Diggle CP, Carr IM, Fishwick CW, Ahmed M, Ibrahim GH, Helliwell PS, Latos-Bielenska A, Phillips SE, Markham AF, Bennett CP, Brnthon DT. Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. *Nat Genet* 2008; 40: 789-93.
22. Harada S, Nagy JA, Sullivan KA, Thomas KA, Endo N, Rodan GA, Rodan SB. Induction of vascular endothelial growth factor expression by prostaglandin E2 and E1 in osteoblasts. *J Clin Invest* 1994; 93: 2490-6.
23. Pineda C, Weisman M, Guerra A, Resnick D, Martínez-Lavín M. The skeletal manifestations of clubbing: a study in patients with cyanotic heart disease and hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 14: 263-7.
24. Pineda C, Fonseca C, Martínez-Lavín M. The spectrum of soft tissue and skeletal abnormalities of hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol* 1990; 17: 626-32.
25. Pineda C, Martínez-Lavín M, Goobar J, Sartoris D, Clopton P, Resnick D. Periostitis in hypertrophic osteoarthropathy: Rela-

- tionship to diseases duration. *AM J Roentgenol* 1987; 148: 773-8.
26. Pineda C. Diagnostic imaging in hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10(Suppl.): 27-34.
 27. Gall E, Bennett GA, Bauer W. Generalized hypertrophic osteoarthropathy: A pathologic study of seven cases. *Am J Pathol* 1951; 27: 349-81.
 28. Jajiæ Z, Jajiæ I, Nemcic T. Primary hypertrophic osteoarthropathy: Clinical, radiologic, and scintigraphic characteristics. *Arch Med Research* 2001; 32: 136-42.

Reimpresos:

Dr. Manuel Martínez-Lavín

Departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez

Juan Badiano No. 1

14080, México, D.F.

Correo electrónico: mmlavín@infosel.net.mx

Recibido: el 15 de diciembre de 2009.

Aceptado: el 26 de marzo de 2010.