Caso clínico-radiológico

FRANCISCO BARRERA Q.¹, JOEL RIQUELME R.¹, ANÍBAL ESPINOZA G.², SANDRA BAREÑO Q.²

- 1. Hospital Clínico San Borja Arriarán.
- 2. Clínica Alemana de Santiago de Chile.

Historia clínica

Paciente de sexo masculino, nacido el 17 de agosto de 2004 producto de embarazo de término grande para la edad gestacional, 4 110 grs de peso y 51 cm de talla. Registra antecedente de displasia de caderas diagnosticada a los 3 meses y sospecha de alergia a la proteína de leche de vaca. Cursó con rinoadenoiditis y amigdalitis frecuentes. A los 5 años 4 meses de edad consultó por hematuria y dolor a la micción, encontrándose además una esplenomegalia a la palpación abdominal. El examen de orina reveló leucocituria y hematuria con urocultivo positivo a Proteus mirabilis más de 80 000 UFC/ml. Se solicitó ecografía abdominal que informó esplenomegalia (bazo de 13 cm) con múltiples quistes esplénicos de diámetros de hasta 2 cm (figura 1). Una segunda ecografía esplénica informó quistes esplénicos, de pared fina, contenido líquido, sólo algunos con contenido ecogénico y presencia de tejido esplénico normal entre los quistes (figura 2).

Se planteó el estudio dentro de lo cual destacaba un hemograma con eosinofilia de 9,4% y serología para *Bartonella henselae* negativa a titulación 1/256. El examen de orina de control fue normal y el urocultivo negativo. Se solicitó serología para *Echinococcus granulosus* (técnica de Elisa Ig G) cuyo resultado negativo, al igual que el examen parasitológico

seriado y el test de Graham. Dada la ausencia de diagnóstico etiológico y el riesgo de complicación esplénica (ruptura), se suspendió de su curso de educación física en el colegio y se indicó vacunación antineumocócica en base a polisacáridos. Posteriormente, se amplió el estudio, solicitando radiografía de tórax que revela sospecha de quiste pleural derecho y estudio radiológico complementario que informa imágenes quísticas en costillas, cuerpos vertebrales y hueso ilíaco. Lo mismo se demostró con tomografía computarizada (TC), aunque con mayor precisión de sus lesiones (figuras 3, 6 y 7). Se efectuó además una Cintigrafía hepático-esplénica (figura 4) y una radiografía de séptimo arco costal derecho (figura 5).

Se planteó la necesidad de una biopsia que en sus evaluaciones iniciales por Cirugía infantil se consideró de difícil abordaje por las características de las estructuras comprometidas, incluido el riesgo de quilotórax. La interconsulta a Hematología-Oncología descartó Histiocitosis de células de Langerhans, la segunda hipótesis diagnóstica en estudio, luego del hallazgo de múltiples lesiones óseas. Finalmente, se estableció contacto con el Grupo de Estudio de Anomalías Vasculares de la Universidad Católica en donde se plantea Enfermedad de Gorham Stout para cuyo estudio se procedió a la obtención de biopsia de tercio superior de húmero derecho. En el momento de la cirugía

Trabajo recibido el 29 de junio de 2011, devuelto para corregir el 22 de agosto de 2011, segunda versión el 08 de septiembre de 2011, aceptado para publicación el 22 de septiembre de 2011.

Correspondencia a: Francisco Barrera Q. E-mail: fbarrerag@gmail.com

Volumen 82 - Número 5 439

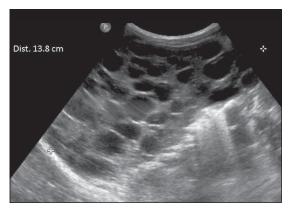


Figura 1. Ecografía esplénica; múltiples quistes esplénicos con diámetros de hasta 2 cm, determinan esplenomegalia. Bazo mide 13 cm.

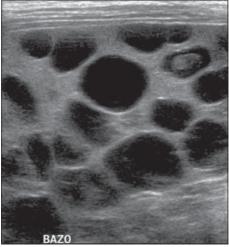
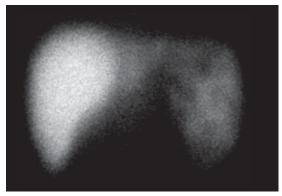


Figura 2. Ecografía esplénica; quistes esplénicos de pared fina, contenido líquido, sólo algunos con contenido ecogénico, tejido esplénico normal entre los quistes.



Figura 3. TC abdominal, manubrio esternal y hueso ilíaco derecho. Se observa esplenomegalia a expensas de múltiples quistes.



Figuras 4. Cintigrafía hepatoesplénica con Tc99m sulfuro coloide; hígado normal, esplenomegalia con procesos de sustitución. Contraste de tejido esplénico presente.

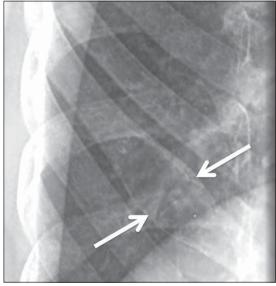


Figura 5. Radiografía de séptimo arco costal derecho. Se observa lesión lítica con discreta expansión del hueso cortical costal.

se observó una cavidad vacía, obteniéndose escaso tejido óseo y un resultado histopatológico no concluyente. Transcurrida una semana post biopsia se presentó una fractura en la zona de quiste en húmero derecho (figura 8), que consolidó. Actualmente, tiene 6 años 8 meses de edad, con estado nutricional normal límite inferior y talla normal, su plan de vacunación ha incluido vacuna antimeningococo A y C y refuerzo con vacuna antineumococo conjugada. El estudio de hemograma, perfil bioquímico y

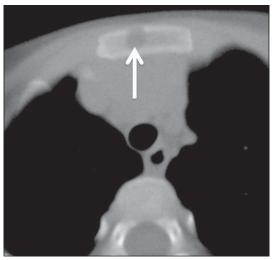


Figura 6. TC manubrio del esternón y hueso ilíaco derecho, lesiones líticas que comprometen hueso esponjoso y parcialmente hueso cortical. Contornos no escléroticos. Sin masa de partes blandas asociada.

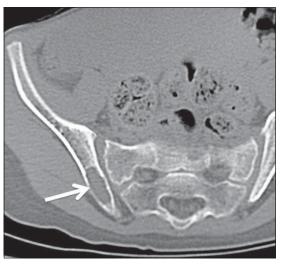


Figura 7. TC manubrio del esternón y hueso ilíaco derecho, lesiones líticas que comprometen hueso esponjoso y parcialmente hueso cortical. Contornos no escléroticos. Sin masa de partes blandas asociada.

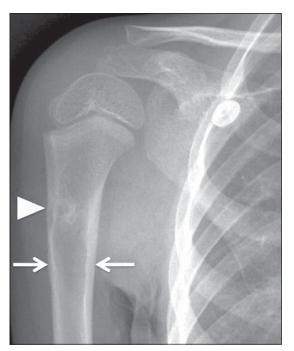


Figura 8. Radiografía de húmero proximal derecho, zona de biopsia y fractura previa con reacción periostal reparatoria (cabeza de flecha). En situación distal se observa lesión ósea radiolúcida de bordes mal definidos, ubicación central y con leve remodelación del contorno corotical interno (flechas).

de hemostasia es normal. Sus lesiones quísticas óseas han comprometido otros cuerpos vertebrales, huesos parietales del cráneo y fémur. De acuerdo a los antecedentes clínicos e imagenológicos aún sin resultados concluyentes del estudio histopatológico, se plantea una Enfermedad de Gorham Stout (enfermedad del hueso fantasma o evanescente) en su modalidad de Osteolisis multifocal con linfangiomatosis de tejidos blandos, también denominada en la literatura como Angiomatosis Quística Multivisceral. Se ha establecido contacto con centros de mayor experiencia en el extranjero, quienes coinciden con dicho diagnóstico. El tratamiento actualmente recomendado para esta patología de tan infrecuente presentación ha sido en base a Interferon a-2b, bifosfonatos, radioterapia y otros. La decisión terapéutica se basa en la observación de la progresión de las lesiones, presencia de fracturas patológicas o complicaciones mayores como quilotórax. Actualmente, se encuentra en control y tratamiento en el Grupo de Estudio de Anomalías Vasculares de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Volumen 82 - Número 5 441

Discusión

Uno de los primeros hallazgos en el estudio inicial del paciente del caso clínico presentado fue el de imágenes quísticas en el bazo, a raíz de lo cual el resto del estudio se enfocó en las posibles causas de esta condición clínica.

Los quistes esplénicos constituyen una entidad clínica rara¹. Se clasifican según su origen en parasitarios (60% de los casos, en su mayoría por *Echinococcus granulosus*) y no parasitarios. Estos últimos a su vez pueden ser primarios o verdaderos (cuya pared está epitelizada y suelen ser de origen congénito, aunque también se describen etiologías inflamatorias, vasculares y neoplásicas), y falsos o pseudoquistes (sin pared epitelial, formados tras licuefacción de hematomas postraumáticos o infartos)^{2,3}.

Los quistes hidatídicos pueden ser múltiples y dentro de sus características presentan quistes hijos, así como membranas intraquísticas y calcificaciones periféricas. Pueden asociarse a quistes hepáticos y/o pulmonares. El diagnóstico se certifica con serología, la que tiene una sensibilidad y especificidad por sobre el 90%. Actualmente, se dispone de técnicas diagnósticas en base a biología molecular.

Los quistes congénitos (verdaderos) contienen un revestimiento epitelial y son también llamados quistes epidermoides o epiteliales; corresponden a la minoría de los quistes esplénicos, son en general quistes únicos, bien delimitados, pueden ser de gran tamaño y tener trabéculas internas, en TC son de paredes imperceptibles³.

Dentro de los *quistes inflamatorios* se describen los abscesos piógenos que pueden ser únicos o múltiples y se observan anecogénicos o hipoegogénicos según el grado de licuefacción y el contenido proteináceo o detritus que contengan. Los abscesos fúngicos son en general múltiples, se ven en pacientes inmunocomprometidos y frecuentemente tienen apariencia en diana, lo que ayuda para el diagnóstico.

Dentro de las *causas vasculares* se encuentra la peliosis que es una condición clínica rara consistente en la formación de espacios quísticos llenos de sangre dentro del parénquima esplénico, los cuales pueden ser de diferentes

tamaños y tener o no una capa endotelial, son en general hipo o anecogénicos aunque a veces pueden verse como lesiones hiperecogénicas de bordes irregulares y en tomografía con contraste tener realce similar a los hemangiomas.

El linfoma es la *neoplasia maligna* que más frecuentemente compromete el bazo, puede tener apariencia quística cuando se asocia a áreas de necrosis. Las metástasis esplénicas pueden ser quísticas y ser bien o mal delimitadas, uniloculares o con algunos septos, aunque son raras en niños.

En cuanto a las *neoplasias benignas* se encuentran los hemangiomas que son proliferaciones de canales vasculares de tamaño variable, cubiertos por una capa de endotelio que contienen eritrocitos. En general son poco frecuentes, pero son las neoplasias primarias más comunes del bazo. Pueden tener porciones quísticas que en ecotomogafía generalmente se observan dentro de masas hiperecogénicas, mostrando flujo en las porciones sólidas al estudio doppler color³.

Los linfangiomas son malformaciones vasculares congénitas de los vasos linfáticos, que probablemente derivan de la falta de adecuadas anastomosis durante el desarrollo vascular. Pueden ser únicos o múltiples (linfangiomatosis) y, cuando comprometen el bazo, se observan como múltiples lesiones quísticas, bien delimitadas que pueden ser focales o comprometer todo el parénquima esplénico e incluso a otros parénquimas^{4,5}.

En el caso clínico presentado se objetivó dentro del estudio radiológico compromiso esplénico de carácter quístico y lesiones ostelíticas poliostóticas (focos de esteolisis en varios huesos), planteándose la posibilidad de una linfangiomatosis generalizada con compromiso óseo, también conocida como Enfermedad de Gorham.

Enfermedad de Gorham

La Enfermedad de Gorham (también conocida como Enfermedad de Gorham-Stout, osteolisis masiva idiopática, linfangiomatosis ósea, enfermedad del hueso evanescente o fantasma) es una entidad clínica extremadamente rara (no más de 200 casos descritos en la literatura) definida por osteolisis espontánea, masiva, idiopática y no seguida de producción de nuevo tejido óseo. Fue descrita por primera vez por Jackson en 1838 y definida como entidad específica por Gorham y Stout en 1955. No presenta predilección por sexo o raza y habitualmente afecta a niños y adultos jóvenes, aunque puede presentarse a cualquier edad^{6,10}.

Histopatológicamente la enfermedad se caracteriza por una proliferación vascular de canales de origen linfático en el hueso y tejidos blandos circundantes. Este tejido angiomatoso no neoplásico (sin atipias) invade segmentos intramedulares y subcorticales (etapa intraósea precoz) y, en etapas avanzadas, induce osteolisis determinando el reemplazo del tejido óseo por tejido conectivo fibroso con disrupción de la cortical (etapa extraósea tardía), sin signos inflamatorios ni proliferación osteoblástica reparativa. Eventualmente puede haber zonas de calcificación en sitios de callo óseo por fractura. Cualquier hueso puede ser afectado, con predilección de cintura escapular, pelvis, cráneo y esqueleto axial^{7,16,19}.

Estudios recientes sugieren que el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y su familia de receptores (PDGFR-b) jugarían un rol preponderante en la patogénesis de la Enfermedad de Gorham al estimular la linfangiogénesis¹⁰.

Existen varios marcadores que apoyan el origen linfático del tejido angiomatoso como el CD-31 (marcador pan-endotelial), LYVE-1 (receptor hialurónico endotelial vascular linfático), la expresión del factor de transcripción Prox1 (uno de los marcadores más específicos de endotelio linfático) y el marcador D2-40 (un anticuerpo monoclonal capaz de unirse con gran afinidad a epítopes del endotelio linfático). Todos estos son utilizados en la práctica de inmunohistoquímica para certificar el origen linfangiomatoso del tejido vascular en la Enfermedad de Gorham, encontrándose su positividad en más del 90% de las muestras¹⁰.

Su etiopatogenia es controversial. Se ha descrito el efecto de trauma previo al evento (hasta en un 50% de los casos). También se plantea que el flujo sanguíneo lento por estos capilares anómalos produce hipoxia y altera el pH local, favoreciendo el efecto de enzimas hi-

drolíticas como la fosfatasa ácida y la aminopeptidasa. Devlin et al, han sugerido que la resorción ósea se debe al aumento de la actividad osteoclástica local mediada pro IL-6, IL-1 y FNT así como también al mayor reclutamiento de células precursoras osteoclásticas⁷.

La presentación clínica de la Enfermedad de Gorham es variable, dependiendo del segmento corporal involucrado. Dicha condición puede ser monostótica o poliostótica, aunque el compromiso multicéntrico es poco frecuente. A menudo puede tomar meses a años plantear el diagnóstico ya que se necesita de un alto índice de sospecha. Los pacientes con esta enfermedad pueden presentar dolor agudo intenso del o los segmentos comprometidos, así como también dolor de curso insidioso, asociado a debilidad progresiva y atrofia de partes blandas. En algunos casos la fractura en hueso patológico permite llegar al diagóstico¹². La enfermedad de Gorham es progresiva en la mayoría de los pacientes; sin embargo, en algunos casos puede tener un curso autolimitado. Su pronóstico es incierto e incluso pudiera ser benigno, aunque secuelante, requiriendo con frecuencia estabilización quirúrgica de los segmentos óseos comprometidos. La enfermedad infrecuentemente es fatal (mortalidad global 13%-17%), concentrándose la morbimortalidad en aquellos pacientes con compromiso neurológico espinal por lesiones vertebrales cervicales (33% de mortalidad) y con compromiso respiratorio por derrame quiloso pleural y/o pericárdico (52% de mortalidad)¹⁹. El compromiso del esternón, vértebras torácicas, cintura escapular y costillas puede facilitar el desarrollo de quilotórax por extensión directa de linfangiectasias al interior de la cavidad pleural o por invasión del conducto torácico^{7,18}. La osteomielitis y shock séptico, aunque poco frecuentes, también han sido descritos⁷.

Cuando la enfermedad de Gorham se asocia a compromiso de otros órganos corresponde a una Linfangiomatosis Generalizada^{8,9}, que no es más que la expresión de la proliferación difusa y multifocal de vasculares linfáticos anómalos. Los hallazgos clínicos de ésta pueden ser lesiones quísticas parenquimatosas (hígado, bazo, riñón, etc), engrosamiento mesentérico, infiltración intersticial pulmonar,

Volumen 82 - Número 5 443

masa mediastínica, derrame pleural/pericárdico y lesiones ostolíticas²⁰. Como se mencionó previamente, la linfangiomatosis con compromiso multivisceral tiene peor pronóstico, dependiendo de los órganos y segmentos comprometidos^{8,9}.

El diagnóstico de esta enfermedad es esencialmente por exclusión y debe basarse en una combinación de los hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos. Para definir un apropiado diagnóstico es necesario descartar procesos neoplásicos (angiomas, angiosarcoma), infecciosos, metabólicos y endocrinos (hiperparatiroidismo), artritis reumatoídea, así como también es necesario distinguir esta enfermedad de otros tipos de osteolisis idiopática, siendo la clave la ausencia de un patrón hereditario y de nefropatía^{12,14,18,19}.

Criterios diagnósticos de enfermedad de Gorham (Heffez et al)

Biopsia (+) para tejido angiomatoso

Ausencia de atipia celular

Mínima o ausencia de respuesta osteoblástica y ausencia de calcificación distrófica

Evidencia de resorción ósea progresiva local

Lesión no expansiva, ni ulcerativa

Ausencia de compromiso visceral (excepto linfangiomatosis diseminada)

Patrón radiológico osteolítico

Ausencia de etiología hereditaria, metabólica, neoplásica, inmunológica o infecciosa

En la Enfermedad de Gorham el laboratorio general es habitualmente normal, aunque a veces se objetiva un discreto ascenso de las fosfatasas alcalinas. La densitometría ósea mostrará la ausencia de osteoporosis generalizada, encontrándose la osteolisis localizada en la zona afectada, planteándose como fundamental el compromiso cortical⁷.

La evaluación radiológica guarda estricta relación con el estadío evolutivo de la enfermedad. En el primer estadío se observa osteolisis intraósea difusa que puede estar acompañada de fracturas patológicas. Posteriormente, se produce un incremento de la deformidad con pérdida de masa ósea. En el tercer estadío se rompe la cortical invadiendo el tejido adyacente y en ocasiones afectando a la articula-

ción. Por último, se produce una pérdida total del extremo óseo^{7,13,15}.

La Tomografía Computada (TC) con ventana ósea permite evaluar la extensión de la osteolisis y da la posibilidad de reconstruir imágenes en 3D, útil para la planificación quirúrgica. La Resonancia Magnética (RM) permite evaluar el compromiso de la médula ósea, médula espinal y de los tejidos blandos adyacentes. Dependiendo de la cantidad relativa del tejido vascular y de la fibrosis la RM evidenciará señales hipointensas en T1 e hiperintensas en T2^{13,14}.

La cintigrafía ósea demostrará un incremento de la vascularización en imágenes iniciales, seguido de un área de disminución de la captación en aquellas zonas con tejido óseo disminuido o ausente¹³. La linfangiografía clásica (técnica de uso restringido) y la linfocitografía podrían ser útiles en derrames y patología quilosa (quilotórax, quiloperitoneo, quilopericardio), aunque no tanto en el estudio de la linfangiomatosis. Permite visualizar el conducto torácico, observando alteraciones en el flujo linfático, que puede conducir a obstrucción y edema. La proliferación de tejido linfático, característica de esta patología, se contrasta en la linfografía y no lo hace con el contraste endovenoso en TC o angiografía⁹. La linfo resonancia (no disponible en nuestro medio), puede ser un procedimiento diagnóstico de gran utilidad en el futuro.

Dado lo infrecuente de esta enfermedad no hay terapias estandarizadas disponibles. Éstas incluyen: cirugía, radioterapia, tratamiento anti-osteoclástico (bifosfonatos) y a2b-interferón. Sin embargo, las principales modalidades de tratamiento descritas son la cirugía y la radioterapia^{7,10,17,21}.

La cirugía consiste en resección de la lesión y reconstrucción ósea utilizando injertos o prótesis. Dicho procedimiento a veces puede verse impedido por la imposibilidad de una adecuada fijación ósea cuando la osteolisis es extensa. Además, en muchos casos, los injertos óseos sufren el mismo proceso de resorción que el hueso nativo.

La radiación en dosis moderadas (40-50 Gy en fracciones de 2Gy) puede disminuir la proliferación endotelial y evitar la diseminación de la enfermedad. Puede ser empleada como coadyuvante a una eventual y discutible intervención quirúrgica, o bien como alternativa, cuando la primera no es factible (por extensión de la enfermedad). Deben ser consideradas siempre las posibles reacciones adversas gastrointestinales, la neumonía inducida por radiación, así como también el potencial efecto neoplásico y de restricción de crecimiento al ser utilizada en altas dosis en pacientes pediátricos.

Los bifosfonatos estimulan la apoptosis de los osteoclastos, disminuyen las células precursoras de osteoclastos y disminuyen su actividad al normalizar los niveles de IL-6 circulantes, con consecuente disminución de la resorción ósea. Si bien no tienen acción sobre la formación ósea, pueden estabilizar la enfermedad de Gorham Stout.

El interferón a-2b tiene propiedades antiangiogénicas e inmunomoduladoras. Esta droga es capaz de inhibir la proliferación vascular y también disminuir los niveles plasmáticos de IL-6. Esta interleuquina es cosiderada por varios autores como la responsable de estimular e inducir la resorción ósea por los osteoclastos^{14,19,21}.

Otras opciones terapéuticas incluyen embolización con esteroides, Vitamina D, andrógenos y calcitonina, no han logrado control permanente de la enfermedad¹⁴. Más recientemente uso de propanolol y Bevacizumab²².

Mención especial merece el tratamiento de los pacientes con quilotórax. Varias alternativas terapéuticas han sido probadas en estos pacientes incluyendo dieta (hipograsa y con ácidos grasos de cadena media), corticoides, drenaje pleural, pleurectomía, pleurodesis, ligadura del ducto torácico, embolización guiada por imágenes, radiación, interferón, bleomicina, con distintos porcentajes de éxito, pero en general, con tendencia a la recidiva y con mortalidad11. Un reporte de Ozeki et al, describe la utilidad del propranolol en un paciente de 13 años en el que había fallado el tratamiento con interferón. Su uso y efecto se sustentarían en que el propranolol es capaz de producir una disminución de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, con inducción de apoptosis de células endoteliales de capilares linfáticos en formación²².

Tratamiento/droga	Mecanismo de acción
Bifosfonatos	Antiosteoclástico
a-2b-interferón	Inmunomodulador, antian- giogénico
Cirugía	Reseccción de lesión/injerto
Radiación (40–45 Gy en fracciones 2-Gy)	Antiangiogénico
Antagonistas PDGF-BB (receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas)	Bloqueo de receptor con anticuerpos monoclonales

Conclusión

Las causas de esplenomegalia han ido cambiando, en la misma medida que han desaparecido o disminuído significativamente algunas enfermedades infecciosas, parasitarias e incluso mejor manejado las enfermedades de depósito. A ello ha contribuido significativamente la actual mejor disponibilidad de recursos de imagenología. Se presenta un paciente con esplenomegalia clínica pesquisada en relación a una consulta por molestias urinarias. El estudio inicial de imágenes a través de ecografía demuestra un bazo poliquístico. Descartada la infección por equinococcus granulossus y demostrada la presencia de imágenes quísticas en distintos huesos, se procede a un estudio exhaustivo incluyendo una probable histiocitosis. Se concluye una enfermedad linfangiomatosa multivisceral, cuva relación con la Enfermedad de Gorham Stout, aún no está clara. Se procede a una actualización de estas dos últimas patologías, que de acuerdo a muchos autores pueden ser diversas manifestaciones clínicas de una misma enfermedad. Sin embargo. en la actualidad hay concenso en la comunidad científica internacional (International Society for the Study of Vascular anomalies, ISSVA) en denominar Gorham-Stout al fenómeno de rosorción ósea en el contexto de un paciente con una malformación linfático venosa. 6,23

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Unidad de Anomalías Vasculares de la Pontificia Universidad

Volumen 82 - Número 5

Católica de Chile, especialmente al Dr. Alejandro Zavala B., por su excelente disposición y contribución al desarrollo y revisión de esta publicación y posterior manejo del caso clínico.

Referencias

- Diagnostic problems with parasitic and non-parasitic splenic cysts. BMC Surgery 2009, 9: 9.
- Quistes esplénicos: aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos Rev Esp Enferm Dig (Madrid) 2005; 97 (5): 378-9.
- Non-parasitic splenic cysts. Rev Col Bras Cir 2010; 37
 (6): 442-6.
- The clinical spectrum of lymphangiomas and lymphangiomatosis of the Spleen. Am Surg 1992; 58 (10): 599-604.
- Diagnosis and Management of Lymphatic Vascular Disease. J Am Coll Cardiol 2008; 52:799-806.
- 6.- Somoza I, López Gutiérrez JC: Heterogeneidad del síndrome de Gorham-Stout: asociación con malformaciones linfáticas y venosas. An Pediatr (Barc) 2003; 58 (6): 599-603.
- 7.- Gorham's Disease or Massive Osteolysis. CM&R 2005; 3 (2): 65-74.
- 8.- Generalized Lymphangiomatosis. AJR 2004; 182: 1068.
- Linfangiomatosis generalizada: reporte de un caso. Pediatr Panamá 2000; 29 (2): 83-7.
- 10.- Gorham's Disease An Osseous Disease of Lymphangiogenesis? Ann. NY Acad Sci 2008; 1131: 203-5.
- 11.- Linfangiomatosis Generalizada: tratamiento médicoquirúrgico. Rev Mex Cir Ped 2006; 13 (3): 13.

- Gorham-Stout syndrome: arare clinical entity and review of literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010; 109: e41-8.
- Gorham_s disease of the radius: radiographic, scintigraphic, and MRI findings with pathologic correlation Skeletal Radiol 1997; 26: 659-63.
- Gorham-Stout syndrome: a rare clinical entity and review of literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010; 109: e41-8.
- Generalized Lymphangiomatosis: Radiologic Findings in Three Pediatric Patients. Korean J Radiol 2006; 7: 287-91
- Cutaneous lymphatic malformations in disappearing bone (Gorham-Stout) disease: A novel clue to the pathogenesis of a rare syndrome J Am Acad Dermatol 2007; 56: S21-5.
- 17.- Use of zoledronic acid in the treatment of Gorham's disease. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2010; 74: 319-22.
- Vanishing Bone Disease: A Review J Oral Maxillofac Surg 2011; 69: 199-203.
- 19.- Gorham-Stout Disease: Diagnostic Utility of an Autopsy for a Rare Bone Disease. J Pediatr Health Care (2011).
- 20.- Generalized cystic lymphangiomatosis of bone with splenic involvement: minor variant of a systemic disease. J Radiol 2010; 91 (9 Pt 1): 907-10.
- 21.- Gorham-Stout disease: the experience of the Rizzoli Institute and review of the literature. Skeletal Radiol. 2010 Oct 25.
- 22.- Propanolol for Intractable Diffuse Lymphangiomatosis: N Engl J Med 2011; 364: 1380-1.
- 23.- International Society for the Study of vascular anomalies Montreal. Meeting Abstracts Book 2000; p. 19.