

SINTOMATOLOGÍA OSTEOARTICULAR COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE ENFERMEDAD TUMORAL

ANTONIO ROMERO PÉREZ, ANA MARÍA RIVAS VELASCO

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO. GRANADA. (ESPAÑA)

RESUMEN

OBJETIVOS: La clínica músculo esquelética puede constituir manifestación de debut de muchos tumores. Pretendemos mostrar datos epidemiológicos relevantes que presentan pacientes diagnosticados de neoplasia en una sala de reumatología. **MÉTODOS:** Estudio retrospectivo longitudinal protocolizado de historiales de pacientes diagnosticados de neoplasia en el período 1996-1998. **RESULTADOS:** 653 ingresos en reumatología de 12 320 consultas externas en dicho período; 5 % con diagnóstico de cáncer (2,7 % del total). Media de edad de 69 años. Tiempo desde inicio de síntomas hasta diagnóstico: 2 a 6 meses en 80 % de casos; clínica osteoarticular presentada: dolor inflamatorio en el esqueleto axial (12 casos; 36 %) lumbalgia (7/ 21 %), dorso-lumbalgia (2/0,6 %), cervicobraquialgia (1/0,3 %), raquialgia global (1/0,3 %); poliartralgias de ritmo continuo (24 %), coxalgia (4/0,12 %), hombro doloroso (3/0,9 %), escapulalgia (1/0,3 %), síndrome polimiálgico en artritis reumatoide (2/0,6 %) y dermatomiositis (1/0,3 %). Tumores diagnosticados: mieloma (10 casos), carcinoma de próstata (9), tumores digestivos (2), pulmón (2), urogenitales (2), mama (1), leucemia (1), endometrio (1) metastáticos (5). Las proteínas C reactiva, y velocidad de sedimentación globular elevadas en el 90 % de pacientes. **CONCLUSIONES:** 5 % de pacientes ingresados en reumatología se diagnostican de cáncer. El perfil epidemiológico que presenta el paciente suele corresponder a adulto mayor de 60 años, con clínica de dolor inflamatorio axial o poliarticular con más de 2 meses de evolución, elevaciones de PCR y VSG suelen estar presentes en la mayoría de casos.

PALABRAS CLAVE: Sintomatología osteoarticular, enfermedad tumoral.

SUMMARY

OBJECTIVES: The musculoskeletal symptomatology could be initial manifestation of many tumours. Our intention is to show relevant epidemiological finds in rheumatology admissions with cancer diagnosis. **METHODS:** Follow up retrospective study by protocol review of medical histories in patients with neoplasm diagnosis in the period 1996-1998. **RESULTS:** 653 rheumatology admissions of 12 320 outpatients in this period; 5 % of them with cancer diagnosis (2, 7 % of all). Mean age was 69 years. Time between the initial symptoms and the diagnosis: 2 to 6 months (80 % cases). Musculoskeletal symptomatology: inflamed pain in the axial skeleton (12/36 %) back pain (7/21 %), dorsal-back pain (2/6 %), cervicobrachialgia (1/3 %), rachialgia (1/ 3 %) and continuous polyarthralgia (24 %), coxalgic (4/12 %), shoulder pain (3/12 %), scapular algid (1/3 %), polymyalgia in rheumatoid arthritis(2/6 %) and dermatomyositis(1/3 %). Main tumours: mieloma (10 cases) prostates carcinoma (9), digestive tumours (2), lung cancer (2), urogenital tumours (2) and others how breast tumours (1), leukaemia (1), endometrial (1) and metastasis status (5). Acute reactants as reactive C protein and the erythrocyte sedimentation rate were elevated in the 90 % of patients. **CONCLUSIONS:** 5 % of rheumatology admissions were diagnosed with cancer. The common epidemiological profile of this patient is an adult older than 60 years old, with symptoms of inflamed axial pain or continuous polyarthralgia, 2 months ago since the beginning of symptoms elevated ESR and RCP are common in the most of these patients.

KEY WORDS: Osteoarticular symptoms, tumor disease

Recibido 30/01/2007 Revisado 27/02/2007
Aceptado para publicación 14/03/2007

Correspondencia: Dr. Antonio Romero Pérez
Calle Doctor Barraquer número. 1 piso 3º B. cp.
18012 Granada. Teléfono: +34 958208821
E-mail: aromero30@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La sintomatología osteoarticular constituye una de las manifestaciones clínicas frecuentes con la que debutan muchos tumores⁽¹⁾. En su patogénesis intervienen fenómenos de invasión-extensión locorregional, diseminación a distancia (metástasis), y otros más raros resultado de la propia biología tumoral y que constituyen los denominados síndromes paraneoplásicos (SPN) osteomusculares^(2,4).

Todo médico debe tener muy presente que en el origen de algunos de los cuadros del aparato locomotor de la clínica diaria, subyace una neoplasia. Existen datos epidemiológicos diferenciales en estos pacientes, tanto a nivel clínico como analítico que permiten orientarnos sobre la existencia de una enfermedad tumoral oculta responsable del proceso⁽⁵⁾. La presencia de cambios inesperados en el curso clínico habitual de patologías osteoarticulares degenerativas como un cambio en el ritmo del dolor que pasa de mecánico a inflamatorio, una lumbalgia progresiva refractaria a tratamiento, una poliartritis de reciente comienzo en un anciano así como un ascenso de los reactantes inflamatorios sin clínica reumatológica que lo justifique, son situaciones que nos obligan a realizar un estudio sistematizado del paciente, que incluye el despistaje de neoplasia oculta⁽⁶⁾.

La clínica locorregional se produce por infiltración neoplásica de las estructuras anatómicas articulares y peri articulares, generalmente se debe a tumores primarios del sistema músculo esquelético, a neoplasias hematológicas o a metástasis originadas en otros órganos⁽⁷⁾. Los cuadros clínicos que se describen más habitualmente son:

1. Síndrome de compresión radicular o troncular, generalmente a nivel axial.
2. Dolor óseo localizado habitualmente espontáneo, de ritmicidad continua.

3. Derrames articulares de curso insidioso y recurrente.
4. Monoartritis u oligoartritis, habitualmente localizadas en grandes articulaciones⁽⁸⁾.
5. Fracturas patológicas, por procesos líticos o blásticos de formación ósea.
6. Deformidades progresivas de articulaciones o miembros.
7. Tumefacción local que incluya o no signos inflamatorios (calor, rubor, pérdida de funcionalismo).
8. Dolor óseo generalizado por diseminación tumoral extensa (blástica o lítica) sobre estructuras óseas. En el Cuadro 1 figuran los tumores más frecuentes junto a las manifestaciones clínicas asociadas. En los SPN osteomusculares aparecen manifestaciones reumatológicas de base hormonal, enzimáticas o/e inmunológicas originados de la propia biología del tumor subyacente. Son caracteres comunes de los mismos: a) ausencia de especificidad, no son exclusivos de las neoplasias, observándose en otras entidades de diversas etiologías, b) pueden presentarse en cualquier momento de la evolución del cáncer, pero lo más importante es que pueden preceder a sus manifestaciones. c) Tienen paralelismo evolutivo con la enfermedad tumoral, exacerbándose con el agravamiento y remitiendo con su tratamiento⁽⁹⁻¹⁸⁾. En el Cuadro 2 se muestran los síndromes músculo esqueléticos paraneoplásicos más frecuentes.

En el procedimiento diagnóstico de todos estos cuadros, los marcadores tumorales constituyen una herramienta muy útil. Son sustancias de naturaleza proteica, hormonal, enzimático o inmunológica detectadas en sangre que permiten identificar neoplasias ocultas⁽¹⁹⁻³²⁾, catalogar tumores de origen desconocido⁽³³⁾ y hacer seguimiento evolutivo de tumores tratados⁽³⁴⁾. Su pobre especificidad (también se

incrementan en patologías orgánicas crónicas no tumorales) hace que su uso clínico nunca debe desplazar al resto de pruebas clínicas para el diagnóstico de neoplasias.

OBJETIVO

Pretendemos mostrar los datos epidemiológicos más reseñables, incluyendo hallazgos clínico-analíticos que presentan los pacientes que se diagnostican de neoplasia en una sala de reumatología, ingresados por sintomatología de aparato locomotor.

MÉTODOS

Realizamos un estudio de seguimiento retrospectivo de todos los pacientes ingresados con clínica de aparato locomotor que se diagnostican de cáncer en la planta de Reumatología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada entre el período 1996 y 1998, ambos inclusive. Se recogen datos

epidemiológicos de forma protocolizada a través de la revisión de los informes de alta, incluyendo edad, sexo, tiempo de evolución con síntomas osteoarticulares, patologías asociadas, sintomatología de aparato locomotor al ingreso, neoplasias diagnosticadas, alteraciones en analítica básica (hemograma, bioquímica y urianálisis general). Los datos obtenidos son incluidos en la base de datos del programa estadístico SPSS (*Statistical Product for Service Solutions*), para obtener la descriptiva básica de nuestra muestra (medias, porcentajes, etc.).

RESULTADOS

De un total de 653 pacientes ingresados en planta de reumatología que proceden de 12 320 atenciones en consultas externas en el período entre 1996-1998, 33 pacientes se diagnosticaron de cáncer (5 % del total de ingresos y 2,7 % del total). La media de edad que presentan dichos

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas más frecuentes derivadas de la extensión-invasión regional del tumor.

Tipo de tumor	Manifestación clínica asociada
Sinoviosarcoma	Dolor-tumefacción local en miembros inferiores, 10 % de casos, intra-articular (monoartritis)
Osteosarcoma, condrosarcoma	Dolor-deformidad en regiones metafisarias óseas
Tumor de células gigantes	Dolor en regiones epifisarias óseas
Fibrosarcoma, linfomasarcoma	Dolor en regiones diafisarias, pueden extenderse a articulaciones (monoartritis)
Leucemias linocíticas y mieloides	Dolor óseo generalizado por diseminación extensa
Linfomas no Hodking	Dolor óseo axial o poliartitis
Micosis fungoide	Dolor óseo axial o poliartitis
Mieloma múltiple	Dolor en raquis, artritis amiloide, túnel del carpo
Mastocitosis sistémica	Dolor óseo generalizado
Tumores metastásicos (mama, pulmón, próstata y riñón)	A. Asentamiento sinovial: monoartritis de cadera (14), sacroilíaca o rodilla. Localización ósea axial: radiculopatía, cervical, dorsal o lumbar B. Metáfisis hueso largo: fractura-dolor óseo en trocánteres, omóplatos, etc.

Cuadro 2. Síndromes musculoesqueléticos paraneoplásicos.

MIOPATÍAS	-Dermatopolimiosistis -Miastenia gravis-Síndrome de Eaton-Lambert
	-Poliartritis carcinomatosa. -Osteoartropatia hipertrófica -Gota secundaria -Amiloidosis
ARTROPATÍAS	-Artritis paraneoplásica (artritis aguda con líquido estéril) -Artropatía de Jaccoud -Sinovitis simétrica seronegativa recidivante con edema (RSSPE) -Sacroileitis -Artritis infecciosa -Artritis piógena secundaria a bacteriemia entérica (carcinoma de colon)
	-Síndrome lupus símil (poliartritis, serositis, incluso AAN+) -Crioglobulinemia tipo I y II (mieloma y macroglobulinemia de Waldestron) Crioglobulinemia mixta tipo III (hepatocarcinoma, linfoma no Hodgkin) -Síndrome antifosfolípido (tumores variados, ovario y riñón) -Esclerosis sistémica o cambios esclero dermiformes del área tibial anterior (adenocarcinoma, carcinoide, melanoma metastásico, leucemia de célula peluda) -Fenómeno de Raynaud refractario que puede evolucionar a gangrena. -Necrosis digital fulminante y progresiva
OTROS	-Fascitis nodular paraneoplásica -Vasculitis necrotizantes o leucocitoclásticas inexplicables (tumores hematológicos) -Poliarteritis. (enf. Hodgkin, leuc células peludas y varios tumores sólidos) -Síndrome de Sweet (leucemia). -Policondritis recidivante (neoplasia hematológica) -Polimialgia reumática-arteritis de la temporal (tumor de mama o digestivo) -Paniculitis, puede asociarse a artritis y nódulos subcutaneous (tumor de páncreas) -Distrofia simpática refleja extendida y rebelde a los tratamientos -Eritromelalgia (desórdenes mieloproliferativos) -Sarcoidosis -Hipercalcemia-osteoporosis -osteomalacia

pacientes es de 69 años; sólo el 9 % de los pacientes que presentan neoplasia tienen una edad inferior a 60 años. El 61 % de las neoplasias se presentan en el sexo masculino, frente a un 39 % que acontece en mujeres.

El tiempo medio transcurrido desde que aparecen los primeros síntomas osteoarticulares hasta el diagnóstico del tumor es de 2 a 3 meses en el 46 % de los pacientes, entre 4 a 6 meses en

el 36 % de los casos, siendo menor de 2 meses y mayor de 6 en el 9 % de los casos respectivamente. Las enfermedades asociadas que más comúnmente se recogen en el estudio entre el grupo de pacientes diagnosticados de cáncer son en orden de frecuencia: HTA (18 %), diabetes (10 %), EPOC (7 %) y trombosis venosa profunda (7 %). La clínica de aparato locomotor más frecuente que determina el ingreso hospitalario es el dolor inflamatorio en esqueleto

axial, con 12 casos (36 % del total); repartidos en: 7 casos de lumbalgia rebelde (21 %), dos casos de dolor dorso-lumbar (6 %) y un caso de cérico braquialgia y raquialgia global respectivamente. El 24 % de los pacientes presentan un cuadro de poli artralgiás de ritmo continuo; constituyendo la segunda manifestación osteoarticular más frecuente en estos pacientes. Existen 4 casos de coxalgia e impotencia funcional asociada (12 %) y tres de hombro doloroso (9 %). Dos pacientes con artritis reumatoide y síndrome constitucional-polimialgico asociado (6 %), 1 caso de dolor escapular y un paciente diagnosticado de dermatomiositis. De todos los casos diagnosticados (7/33) correspondieron a SPN osteomusculares: (4 poli artritis carcinomatosa seronegativa, 2 poli mialgias reumáticas en pacientes con AR y 1 caso de dermatomiositis).

Las neoplasias más frecuentes diagnosticadas en nuestro estudio fueron en orden de frecuencia: mieloma múltiple (10 casos), carcinoma de próstata (9), tumores urogenitales (2), digestivos (2), de pulmón (2) y otros, en los que se engloban; tumor de mama (1), leucemia (1), endometrio (1) y estados metastáticos sin determinar tumor primario (5). En cuanto a la presencia de alteraciones en la analítica básica; el 86 % y 91 % de los valores recogidos de proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) respectivamente están elevados. El 50 % de los valores de VSG superan los 80 mm/1 hora, mientras que las cifras de PCR superan los 3 mg/dL. Otros valores alterados recogidos, aunque de forma más irregular fueron: presencia de anemia de trastorno crónico, elevación de láctico deshidrogenasa (LDH) y fosfatasa alcalina (FA).

DISCUSIÓN

Los datos de incidencia de cáncer obtenidos en nuestra revisión 33/12 320 (2,7 %, no difieren de los publicados por Luz Hipólito y col., en

revisiones similares de adultos^(34,35) y por Dorronsoro Martín y col. en pacientes pediátricos⁽³⁶⁾; con valores de 20/14 843 (1,3 % y 10/3 982 (2,5 %) respectivamente. En nuestra estadística, no se ha incluido la casuística correspondiente a pacientes de edad pediátrica que no son ingresados en nuestra área.

La mayoría pacientes diagnosticados de cáncer presentan edades superiores a 60 años⁽²⁾; tal fenómeno es de fácil comprensión cuando comparamos las tasas de incidencia por edad de los tumores más frecuentes entre la población⁽³⁷⁾. Un paciente menor de 60 años que presenta una clínica de aparato locomotor tiene una probabilidad muy baja de presentar una neoplasia subyacente como origen del cuadro; valores parecidos hemos hallado en lo publicado en bibliografía⁽³²⁾.

En el 77 % de los cuadros clínicos osteomusculares ingresados subyacen mecanismos patogénicos invasivos locales o diseminación a distancia⁽¹⁸⁾ (metástasis). El tipo de vascularización del tejido osteomuscular en el organismo determina lugares característicos para el asentamiento de metástasis como son todo el esqueleto axial, incluyendo pelvis, omóplatos y regiones trocántereas.

Los datos epidemiológicos de los SPN osteomusculares diagnosticados (23 %) no difieren de características comunicadas en las series; suelen presentarse en varones y en su mayor parte la estirpe del tumor suele ser adenocarcinoma⁽³⁸⁾.

Son múltiples los factores que pueden incidir en la aparente demora que existe desde que aparecen los primeros síntomas osteoarticulares hasta el diagnóstico final. El carácter insidioso y fluctuante que presenta la sintomatología paraneoplásica en los primeros estadios (poliartralgiás intermitentes, estados febriculares, polimialgias autolimitadas, etc.) junto a la buena respuesta inicial al tratamiento con AINES son algunos de los factores que pueden incidir en tal demora diagnóstica⁽⁶⁾.

Existe una gran coincidencia cuando comparamos la incidencia de tumores entre la población frente a los diferentes tumores que han aparecido en nuestro estudio. Es llamativo el escaso número de cánceres de mama hallados. A pesar de ser la neoplasia más frecuente en el sexo femenino, con reconocida capacidad metastatizante, no hemos encontrado en la bibliografía⁽³⁸⁾ datos que recojan tal observación, por lo que en principio asumimos que la baja incidencia hallada se debe puramente al azar.

Una de las enfermedades asociadas más frecuentes halladas en nuestros pacientes es la enfermedad trombo embólica venosa considerada por muchos autores como manifestación paraneoplásica cuando acontece en enfermos

diagnosticados de neoplasia. En su base patogénica jugaría un papel primordial la existencia de sustancias pro coagulante generada por el tumor⁽³⁸⁾.

Entre los valores de analítica básica de sangre y orina, los reactantes agudos inflamatorios, especialmente PCR y VSG muestran gran sensibilidad para detectar la presencia de enfermedad tumoral en nuestros pacientes. A diferencia de lo que ocurre en enfermedades inflamatorias articulares como artritis reumatoide o espóndilo artropatías seronegativas; los niveles séricos de estos permanecen más elevados y suelen responder mal a la terapia inmunomoduladora con corticoides y agentes FARAL (fármacos antirreumáticos de acción lenta)⁽²¹⁾.

REFERENCIAS

1. Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner. The rheumatic manifestations in occult cancer. *Cancer*. 1995;12:2954-2958.
2. Wilson S, Brooks PM. Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opin Rheumat*. 1993;5(1):99-103.
3. Seda H, Alarcón GS. Musculoskeletal syndromes associated with malignancies. *Curr Opin Rheumat*. 1995;7(1):48-53.
4. Robbins M. Patología estructural y funcional. 5ª edición. Interamericana-McGraw-Hill. NY. NY 1995:331-333.
5. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Elias N, Yeshurun D. Cancer associated disorders: Clues to occult neoplasia. *Sem Arthr-Rheum*. 1995;24(4):231-241.
6. Estapé Rodríguez J, González Barón M. Medicina Interna, Farreras. Mosby-Doyma; 1995.p.1133-1137.
7. Ulmann J, Phillips T. Actualizaciones oncológicas en Clínica Médica. Uruguay. 1992.
8. Resnick D, Kyriakos M, Greenway GD. Tumours and tumours like lesions of bone: Imaging and pathology of specific lesions. En: Resnick D, Niwayama G, editores. *Diagnosis of the bone and joint diseases*. Filadelfia: WB Saunders; 1995.p.3628- 3638.
9. Evans TL, Nercessian BM, Sanders KM. Leukemic arthritis. *Semin Arthritis Rheumat*. 1994;24(1):48-55.
10. Resnick D, Hazghiglu P. Myeloproliferative disorders. En: Resnick D, Niwayama G, editores. *Diagnosis of the bone and joint disorders*. Filadelfia: WD Saunders; 1995.p.2247-2294.
11. Mody GM, Cassim B. Rheumatologic manifestations of malignancy. *Curr Opp Rheumatol*. 1997;9:75-79.
12. Simms RW. Arthropaties associated with haematological and malignant disorders. En: *Primer of the Rheumatic Diseases*. Atlanta. 1997.p.335-338.
13. Calabozo M. Síndromes musculoesqueléticos paraneoplásicos. *Manual de las enfermedades reumáticas*. 3ª edición. SER. p.591.
14. Brooks PM. Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opp Rheumatol*. 1992;1:90-93.
15. Murm RK, Pierce ST, Slean D, Weeks JA. Malignant

- joint effusions, secondary to solid tumour metastasis. *J Rheumatol.* 1995;75:2954-2958.
16. Souto R. Síndromes Reumáticos y Cáncer. V Simposio Del CIAR. Carlos Paz. Cordoba. 11-14 Nov. 1992.
 17. Batista V. Reumatismo y cáncer. 5º Congreso Nacional de Medicina. Interna. Montevideo-Uruguay, junio 1969.
 18. Acosta Andreotti JJ, Souto Gastelumendi R. Síndromes musculoesqueléticos paraneoplásicos. Tratado Iberoamericano de Reumatología. España. p.548-552.
 19. Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenia syndrome: Clinical diagnosis, immune mediated mechanism and update on therapies. *Ann Neurol.* 1995;37(1):563-573.
 20. Holling HE, Brodey RS. Pulmonary hipertrophic osteoarthropathy. *JAMA.* 1961;178:977-982.
 21. Ravault PP, Lejeune E, Bouvier M, De Gauthier V. Les manifestations articulaires paraneoplasiques. 35 Cogress Fran Çaise du Medicine. Ed. Masson. Paris. 1995.
 22. Jhonson JJ, Leonard-Segal A, Nashel DJ. Jaccoud's-type arthropaty: An association with malignancy. *J Rheumatol.* 1989;16:127-130.
 23. Caldwell D. Musculoskeletal syndrome associated with malignancy. Textbook of Rheumatology. 5ª edición. WB Saunders. Chicago. p.1521-1533.
 24. Freundlich B, Makover D, Maul GG. A novel anti-nuclear antibody associated a lupus-like paraneoplastic syndrome. *Ann Inter Med.* 1988;109(4):295-297.
 25. La Civita L, Zignego AL, Monti M, Longombardo G, Pasero G, Ferri C. Mixed Cryoglobulinemia as posible neoplastic disorder. *Arthritis Rheum.* 1995; 38(12):1859-1860.
 26. Ruffatti A, Aversa S, Ross TD, Tornetto S, Fiorentino M, Todesco S. Antiphospholipid antibody syndrome associated with ovarian cancer. A new paraneoplastic syndrome? *J Rheumatol.* 1994;21(11):2162-2263.
 27. Fernández AM, Abeles M, Wong RL. Recurrent leukocitoclastic vasculitis as the initial manifestation of accute myelomonocytic leukemia. *J Rheumatol.* 1994;21(10):1972-1974.
 28. Michaels RM, Sarber JA. Reflex sympathetic dystrophy as a probable paraneoplastic syndrome: Case report and literature review. *Arthritis Rheum.* 1984; 27(10):1183-1185.
 29. Marin N, Bouchard PA, Gerster JC. Polymialgia rheumatiac et cancer pulmonaire. *Revue du Rhum.* 59 Anée Février. 1992;2:153-154.
 30. Rodríguez J, Pons M. Distrofia simpática refleja. *Rev Esp Reumatol.* 1990;17:137-139.
 31. Zuber M. Antinuclear antibodies in malignancies. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(4):573-574.
 32. Mackay B, Ordoñez, NG. The role of pathologist in evaluation of poorly differentiated tumours. *Semin Oncol.* 1982;9:396-415.
 33. Cancer of unknown primary sites. En: De Vita V, Hellmann S, Rosemberg S, editores. Principles & Practice of Oncology. Lippincott Raven; 1997.p.2423-2439.
 34. Hipólito R L, Román BS, Villegas G J, Pacheco A M, Andrade V L. Artropatía por cáncer oculto. *Rev Peruana Reumatol.* 1999;5:2-5.
 35. I Dorronsoro Martín R, Merino Muñoz A, Sastre-Urguellés P, García-Rosado M, García-Consuegra Molina J. Manifestaciones reumáticas como forma de comienzo de enfermedad maligna. *An Pediatr. (Barc)* 2004;61:393-397.
 36. Llorente Díez I, Alonso Martínez JL, Echegaray Agara M, González Arencibia C, Solano Ramírez M, Urbieta Echezarreta MA. Ocho casos de reumatismos asociados a cáncer. *An Med Int.* 2003.p.1.
 37. Harris JR, Morrow M, Norton L. Malignant tumours of the breast cancer. En: de Vita V, Hellmann S, Rosemberg S, editores. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 5ª edición. Filadelfia: Lippincott Raven; 1997.p.1557-1602.
 38. Creager MA, Dzan VJ. Vascular disease of the extremities. En: Principles of Internal Medicine Harrison. 14ª edición. Mc Graw and Hill; 1998;248:1403-1404.