



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

HALLAZGOS RADIOLOGICOS DE LA AFECTACION
ESQUELETICA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
ENFERMEDAD DE GAUCHER POR RADIOGRAFIA
CONVENCIONAL ATENDIDOS EN EL HOSPITAL
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN:
RADIOLOGIA E IMAGEN
P R E S E N T A :
DR. DANIEL FLORES SORCIA

ASESOR DRA. ALEJANDRA GONZALEZ HERNANDEZ
JEFE DEL SERVICIO DE RADIODIAGNOSTICO



IMSS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



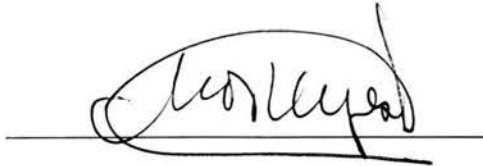
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOJA DE AUTORIZACIÓN FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL DR.
"GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA


HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISION
EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

DR. JOSÉ LUIS MATAMOROS TAPIA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE LABORATORIO Y GABINETE DEL HOSPITAL GENERAL DR.
"GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN



DR. FRANCISCO REYES LARA.

JEFA DEL SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN DEL HOSPITAL GENERAL
DR. "GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.
INVESTIGADOR PRINCIPAL.


DRA. ALEJANDRA GONZÁLEZ HERNÁNDEZ.

AGRADECIMIENTOS

Dedico éste trabajo:

A mis compañeros y amigos residentes que participaron en mi formación como médico y como persona; gracias, en especial a los integrantes de los cuatro fantásticos: Briones, Bety y Mimi

A toda mi familia por su paciencia, amor, apoyo y comprensión. Gracias mamá, gracias Jovita por generar en mí el sentimiento firme de entrega y superación.

A mi esposa Lidia que ha sido fuente de apoyo, cariño y comprensión. A quien amo tanto. ¡Gracias ; Lo logramos chiquita.

ÍNDICE

TITULO	5
RESUMEN	6
ANTECEDENTES.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIONES	16
ANEXOS	17
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

TITULO

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS DE LA AFECTACIÓN ESQUELÉTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER POR RADIOGRAFÍA CONVENCIONAL ATENDIDOS EN EL HOSPITAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

RESUMEN

TÍTULO:

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS DE LA AFECTACIÓN ESQUELÉTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER POR RADIOGRAFÍA CONVENCIONAL ATENDIDOS EN EL HOSPITAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

OBJETIVO GENERAL

Identificar los hallazgos radiológicos por radiografía convencional de afectación esquelética en pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad de Gaucher del Hospital "Dr. Gaudencio González Garza" del C.M.N. La Raza.

DISEÑO

Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes radiológicos de pacientes diagnosticados con enfermedad de Gaucher por determinación enzimática en el Hospital "Gaudencio González Garza" en el periodo comprendido del 1 de enero de 1997 al 1 de enero del año 2004 , mediante la evaluación de radiografías convencionales de columna vertebral , pelvis y huesos largos en busca de los siguientes hallazgos: osteopenia, defectos de la remodelación ósea, lesiones líticas, fracturas y osteonecrosis, los cuales se determinaron como positivos o negativos. Excluyendo a pacientes con enfermedades metabólicas agregadas que pudieran confundir acerca de los hallazgos observados por las radiografías.

RESULTADOS.

De acuerdo a los parámetros establecidos en la inclusión de pacientes con enfermedad de Gaucher y contando con estudios radiológicos; se encontró un número de 8 pacientes de los cuales 6 fueron del sexo femenino (75%) y 2 del sexo masculino (25%). Ninguno de nuestros pacientes cumplió parámetros de no inclusión o exclusión al estudio.

De la población estudiada cabe resaltar que las edades fluctuaron de 1 año de edad a los 10 años , los cuales se presentan en orden creciente de acuerdo a su edad: 1 paciente (1 año de edad), 3 pacientes (2 años de edad), 2 pacientes (3años de edad), 1 paciente (4 años), 1 paciente (10 años de edad).

En nuestra investigación, de los 8 pacientes; el 100% tuvieron algún tipo de afectación esquelética encontrada en su expediente radiológico.

Los hallazgos demostrados se presentaron con la siguiente frecuencia:

De los patrones de afectación estudiados observamos que 8 (100%) pacientes presentaron defectos en la remodelación ósea manifestada por deformidad en "matraz de Erlenmeyer", al igual que la osteopenia la cual se encontró en el mismo número de pacientes (100%).

Los cambios morfológicos por osteonecrosis de la cadera se encontraron en 3 pacientes (37%) de los cuales en los tres fue de forma bilateral, en 2 pacientes (25%) se observaron hallazgos de lesiones líticas de localización metafisiaria femoral. El hallazgo de fractura se encontró en una paciente (12.5%) localizada en región metafisiaria del fémur.

CONCLUSIONES.

De acuerdo a esto, encontramos que a pesar de ser una muestra pequeña , aún cuando nuestro hospital es un centro de referencia nacional , los hallazgos y su frecuencia no distan mucho de lo publicado a nivel internacional. De ellos es importante mencionar que los defectos en la remodelación ósea y la osteopenia fueron hallazgos constantes en nuestros pacientes.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Gaucher (EG) constituye la patología de depósito lisosomal más frecuente. Aunque fue descrita en 1882 por Phillippe Gaucher, un dermatólogo francés, hasta 1965 se estableció que la enfermedad se debía a un déficit de la enzima glucocerebrosidasa, que metaboliza el glucocerebrósido, un componente de las membranas celulares. El déficit de esta enzima produce una acumulación de glucocerebrósido en el interior de los lisosomas de los macrófagos, proporcionando al citoplasma un aspecto característico de "papel arrugado", aspecto característico de las llamadas células de Gaucher..(1,2)

La enfermedad de Gaucher se clasifica clínicamente en tres tipos: tipo 1) No neuropático, tipo 2) Neuropático agudo y tipo 3) Neuropático subagudo. De los tres; el tipo 1 es el más frecuente, afectando 1 de cada 40,000- 200,000 personas y presentando una elevada prevalencia en los judíos Ashkenazi, con una incidencia de 1 en 350-1500 individuos. La enfermedad Tipo 1 muestra una marcada heterogeneidad en cuanto signos y síntomas, desde asintomático o sólo medianamente sintomática, hasta la incapacidad grave con deformación e incluso la muerte.(3)

La hepatoesplenomegalia y trombocitopenia están bien documentadas. Menos conocidas son las complicaciones esqueléticas, a menudo insidiosas, que afectan a la mayoría de las personas tipo 1 y que constituyen su característica más debilitante. Con frecuencia, las complicaciones esqueléticas producen dolor crónico y aumentan el riesgo de fracturas en hueso previamente dañado y necrosis ósea. Se ha demostrado que los pacientes con pocos síntomas viscerales y hematológicos pueden presentar enfermedad ósea grave. (3).

El diagnóstico de la enfermedad es determinado por un conjunto de pruebas que determinan la enfermedad por depósito, sin embargo el más importante que debe mencionarse es la determinación enzimática de la enzima glucocerebrosidasa en sangre periférica, cabe mencionar que en el paciente adulto se encuentra una actividad de entre un 10 y un 30% , sin embargo en el paciente pediátrico tiene menos de un 10% de actividad enzimático. (4).

ASPECTOS ESQUELÉTICOS DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

La evaluación radiológica del hueso es particularmente importante debido a:

La EG se asocia con diferentes complicaciones como alteraciones en la remodelación ósea, osteopenia, osteoesclerosis, osteonecrosis, crisis óseas, fracturas y retraso en el crecimiento.

Algunas manifestaciones radiológicas no necesariamente presentan sintomatología.

La EG tiene un índice de progresión variable, al punto de causar incapacidad.

La EG puede estabilizarse con la terapia de reemplazo enzimático (5).

SÍNTOMAS Y CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

Los aspectos esqueléticos de la EG incluyen una diversidad de síntomas y datos radiológicos. La evaluación esquelética en la EG es de vital importancia debido que puede haber afectación esquelética aún cuando no haya afectación visceral.(6)

El dolor óseo es común entre pacientes con enfermedad de Gaucher. El dolor varía en severidad y puede ser agudo o crónico y puede o no correlacionarse con los datos radiológicos. Las crisis óseas son episodios agudos de afectación ósea que producen dolor óseo intenso y fiebre, acompañado de leucocitosis y aumento en la velocidad de eritrosedimentación.

La radiografía convencional puede mostrar elevación periosteal y un estudio con radionúclidos puede mostrar osteopenia. La resonancia magnética puede mostrar incremento en la señal en secuencias ponderadas en T2 en el sitio de la crisis ósea. Se usan como sinónimos algunos términos como pseudoosteomielitis y osteomielitis aséptica.

Remodelación inadecuada.

La deformidad en matraz de Erlenmeyer es la alteración más común en pacientes con enfermedad de Gaucher (80% de los casos). Generalmente afecta al fémur distal y a la tibia proximal de forma bilateral y simétrica

Esta deformidad resulta de alteraciones en la remodelación de la región metafisiaria de los huesos tubulares provocando una exageración característica del ensanchamiento normal. La neoformación compensatoria del hueso perióstico, en respuesta a la lenta atrofia del hueso circundante causada por la presión del infiltrado de células de Gaucher, puede contribuir también al ensanchamiento (7).

La **osteopenia** es un signo casi universal en niños y adultos con enfermedad de Gaucher y se asocia con incremento en el índice de fracturas. Estos pacientes suelen tener una masa ósea significativamente menor en comparación con sujetos sanos de similar edad y sexo. La osteopenia puede encontrarse adyacente a los sitios de infiltración de médula ósea pero no se limita a esas áreas. Puede afectar al hueso trabecular y al hueso cortical de manera focal o difusa y puede detectarse como un decremento en la densidad ósea usando DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry). (8).

La **osteoesclerosis** puede ocurrir como resultado de una remodelación anormal después de un infarto óseo con depósito de calcio en el hueso. El infarto se presenta con un importante grado de dolor. La osteoesclerosis ocurre en pacientes con enfermedad severa pero puede observarse también en la enfermedad no tan grave. La radiografía convencional es el mejor método de imagen para la evaluación de la osteoesclerosis. Una causa de osteoesclerosis es la calcificación distrófica de la médula ósea necrótica. Otra que ocurre en casos de infarto particularmente grave, se debe a un aumento de la actividad del periostio suprayacente, con formación de hueso nuevo. Ambos procesos pueden producirse independientemente uno del otro.

La **osteonecrosis** también llamada necrosis avascular, es la manifestación clínica mas aparatosa e incapacitante de la enfermedad. La osteonecrosis es la muerte del tejido óseo secundario a isquemia crónica y una vez que se establece el proceso necrótico, el daño es irreversible. La afectación predomina en la cabeza femoral, húmero proximal, y cuerpos vertebrales.

Las **fracturas** se asocian con importante dolor y discapacidad, particularmente cuando afectan la columna vertebral.

La médula ósea se afecta por infiltración de células de Gaucher que reemplazan a las células normales. La infiltración puede causar isquemia y edema acompañado de dolor. El hueso adyacente a la médula ósea infiltrada puede mostrar adelgazamiento cortical, osteopenia y deformidad de huesos largos.

Pueden producirse fracturas en los huesos patológicamente debilitados de pacientes con enfermedad de Gaucher. Los lugares de afectación más frecuentes son las vértebras, fémures, húmeros y radios, debido al adelgazamiento cortical secundario en la absorción endosteal. Las fracturas por compresión, que se producen principalmente en la región toracolumbar, se observan principalmente en pacientes ancianos con enfermedad de tipo 1 y en niños con enfermedad tipo 3. Algunas fracturas vertebrales por compresión pueden producir deformidad, tal como cifosis y escoliosis que pueden provocar más raramente déficit neurológico debido a la compresión de la médula espinal. Tales fracturas pueden precisar reducción o intervención quirúrgica. Aunque las fracturas en otras localizaciones a menudo se curan satisfactoriamente, puede producirse discapacidad por pseudoartrosis en las que no consolidan .

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD ÓSEA

Son tres los procesos que contribuyen a las manifestaciones esqueléticas en EG: enfermedad focal, enfermedad local y osteopenia generalizada.

La enfermedad focal consiste en osteonecrosis y osteoesclerosis. Estas son provocadas por infartos secundarios al depósito de células de Gaucher (8).

La enfermedad local incluye adelgazamiento cortical y deformidad ósea. Estos procesos ocurren en áreas adyacentes a la médula ósea infiltrada.

La osteopenia generalizada es el resultado de la alta resorción e índices bajos de formación ósea.

Las complicaciones de la enfermedad de Gaucher se deben a la infiltración de células de Gaucher en el hueso y en la médula ósea. La expansión de la médula ósea es resultado de la infiltración de células de Gaucher que pueden provocar compresión e incrementar la presión intraósea.

Aún no se conoce el mecanismo por el cual las células de Gaucher provocan edema e isquemia.

Una hipótesis del mecanismo patológico de la enfermedad de Gaucher es que las células interfieren con la apropiada función de osteoclastos y osteoblastos.

La actividad osteoclástica es regulada por una variedad de sustancias como lo son (IL-1, IL-6 y TNF.) estas citocinas son producidas por monocitos y macrófagos, así como otras células y pueden estimular la actividad osteoclástica e indirectamente a los osteoblastos (9).

Sin embargo, el hueso está sometido a ciclos de remodelación durante toda la vida del individuo y en estado sano, la resorción ósea osteoclástica y la formación osteoblástica del hueso nuevo están esencialmente equilibradas. Las diferentes partes del hueso poseen diferentes tasas de actividad metabólica. En los adultos, aproximadamente el 25% del hueso trabecular (75 a 80% se encuentra en íntimo contacto con la médula ósea) se reabsorbe y reemplaza cada año, en comparación con únicamente 3 a 8% del hueso cortical, lo cual indica que la velocidad de remodelación está controlada principalmente por factores locales. La actividad de los osteoclastos aumenta después de la liberación inducida por osteoblastos de las citoquinas interleucina 1 y 3 del factor de estimulación de colonias de macrófagos y granulocitos y de 1,25 dihidroxivitamina D (13, 14 , 15).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, es actualmente un centro de referencia nacional para la detección y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher, sin embargo, no se cuenta con un registro institucional de las manifestaciones esqueléticas presentadas en los pacientes pediátricos atendidos, por lo que se hace necesario el conocimiento y organización radiológica de los patrones de afectación, por lo que se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los hallazgos por radiología convencional en la afectación esquelética en pacientes pediátricos con Enfermedad de Gaucher atendidos en el Hospital “Dr. Gaudencio González Garza”?

OBJETIVO GENERAL

Identificar los hallazgos radiológicos por radiografía convencional de afectación esquelética en pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad de Gaucher del Hospital “Dr. Gaudencio González Garza” del C.M.N. La Raza.

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio Pacientes pediátricos de 0 a 16 años de edad, del sexo masculino o femenino con diagnóstico de Enfermedad de Gaucher tipo I y III, establecida por determinación enzimática en sangre, atendidos en el Hospital “Dr. Gaudencio González Garza” del C.M.N. La Raza en el periodo comprendido del 1 de enero de 1997 al 1 de enero de 2004. No incluyendo a pacientes con una enfermedad agregada a la Enfermedad de Gaucher y a pacientes que no cuenten con estudios Radiológicos a pesar de contar con el diagnóstico.

Se revisaron los expedientes radiológicos de los pacientes diagnosticados con enfermedad de Gaucher en el Hospital “Gaudencio González Garza” en el periodo citado en busca de los siguientes hallazgos:

1. OSTEOPENIA.
2. OSTEONECROSIS.
3. OSTEOSCLEROSIS.
4. DEFECTO EN LA REMODELACIÓN.
5. FRACTURA ÓSEA.

Los hallazgos fueron revisados por un médico radiólogo experimentado en la materia y concluyéndolo como presente o ausente de acuerdo a los hallazgos valorados.

La información fue procesada en computadora Pentium 4 con los programas de Word y Harvard Graphics.

Se utilizará estadística descriptiva con cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión.

RESULTADOS

De acuerdo a los parámetros establecidos en la inclusión de pacientes con enfermedad de Gaucher y contando con estudios radiológicos; se encontró un número de 8 pacientes de los cuales 6 fueron del sexo femenino (75%) y 2 del sexo masculino (25%). Gráfica 1. Ninguno de nuestros pacientes cumplió parámetros de no inclusión o exclusión al estudio.

De la población estudiada cabe resaltar que las edades fluctuaron de 1 año de edad a los 10 años, los cuales se presentan en orden creciente de acuerdo a su edad: 1 paciente (1 año de edad), 3 pacientes (2 años de edad), 2 pacientes (3 años de edad), 1 paciente (4 años), 1 paciente (10 años de edad). Gráfica 2.

En nuestra investigación, de los 8 pacientes; el 100% tuvieron algún tipo de afectación esquelética encontrada en su expediente radiológico.

Los hallazgos demostrados se presentaron con la siguiente frecuencia:

De los patrones de afectación estudiados observamos que 8 (100%) pacientes presentaron defectos en la remodelación ósea manifestada por deformidad en "matraz de Erlenmeyer", al igual que la osteopenia la cual se encontró en el mismo número de pacientes (100%).

Los cambios morfológicos por osteonecrosis de la cadera se encontraron en 3 pacientes (37%) de los cuales en los tres fue de forma bilateral, en 2 pacientes (25%) se observaron hallazgos de lesiones líticas de localización metafisiaria femoral. El hallazgo de fractura se encontró en una paciente (12.5%) localizada en región metafisiaria del fémur. Gráfica 3.

DISCUSIÓN

Se demostraron alteraciones esqueléticas en todos los pacientes (100%) de los cuales la afectación predominante fue la osteopenia y defectos en la remodelación ósea manifestada por deformidad en “matraz de Erlenmeyer” de localización femoral distal, en todas ellas fue de tipo bilateral.

En cuanto a la osteonecrosis encontramos que el 37% de nuestros pacientes tuvieron hallazgos positivos. Si bien es cierto que no es el método de estudio ideal para su diagnóstico, es el método inicial para su valoración, así pues todos ellos presentaron datos que de acuerdo a nuestros criterios previamente establecidos se encasillaron en este grupo.

Las lesiones líticas se encontraron en el 25% de los pacientes, todas ellas localizadas en Fémur distal y categorizadas como lesiones líticas de tipo geográfico sin borde escleroso de acuerdo a la clasificación de Ludwick para lesiones osteolíticas.

El hallazgo de fractura se encontró en un paciente del sexo femenino con una afectación severa, misma que contó con todos los hallazgos de afectación contemplados en nuestro estudio.

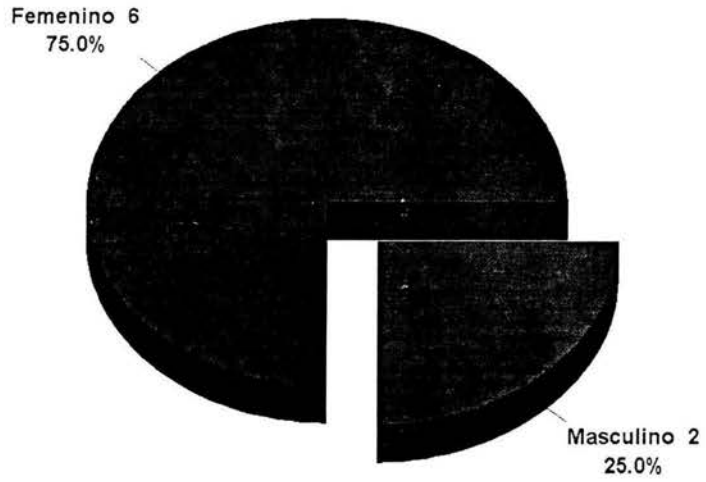
De acuerdo a esto, encontramos que a pesar de ser una muestra pequeña, aún cuando nuestro hospital es un centro de referencia nacional, los hallazgos y su frecuencia no distan mucho de lo publicado a nivel internacional.

CONCLUSIONES

El presente trabajo demostró que la manifestación esquelética más frecuente demostrada por radiografía convencional en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher fue la osteopenia, seguida con la misma incidencia por los defectos en la remodelación ósea manifestada por morfología en “matraz de Erlenmeyer”, sin embargo estos hallazgos son preeliminares por lo que deberá ampliarse la muestra para obtener una validación estadísticamente significativa.

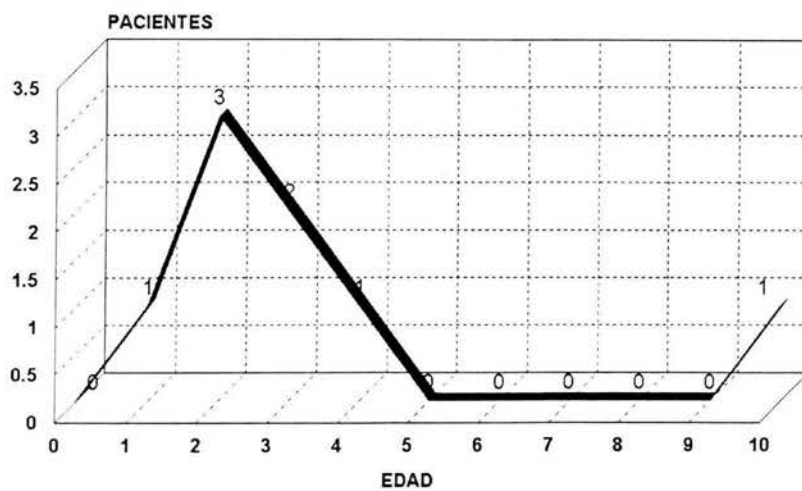
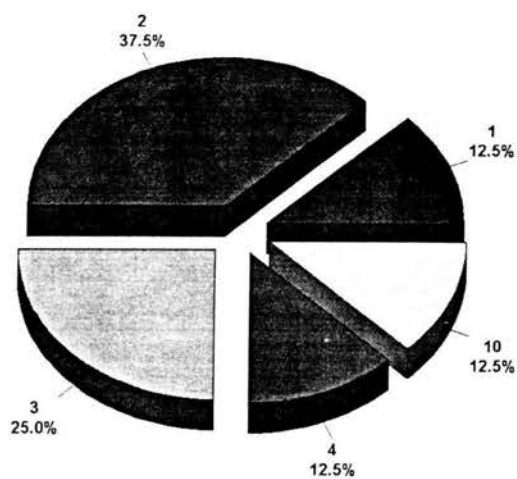
ANEXOS

**POBLACIÓN ESTUDIADA
DISTRIBUCIÓN POR SEXO**



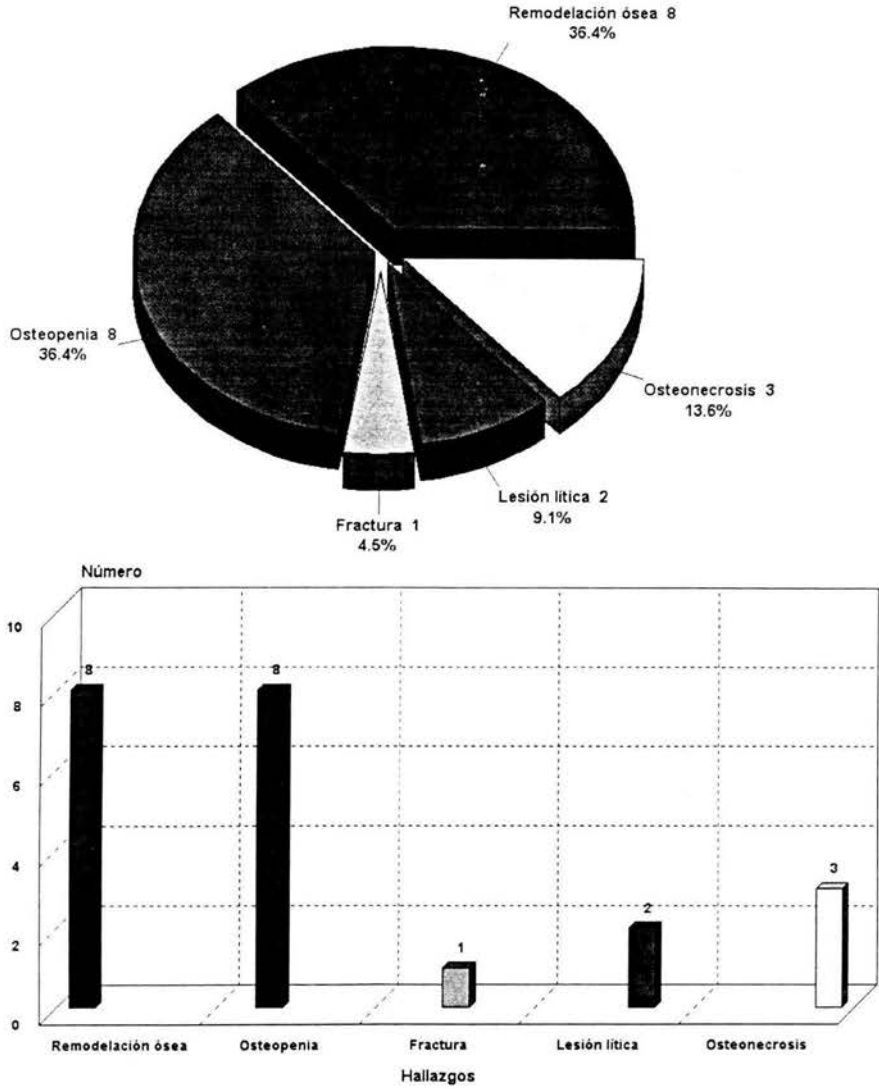
GRAFICA 1

POBLACIÓN ESTUDIADA DISTRIBUCIÓN POR EDAD



GRAFICA 2

HALLAZGOS DEMOSTRADOS



GRAFICA 3

ANEXO I

CAPTACIÓN DE DATOS DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD. DE GAUCHER

NOMBRE:.....
FILIACIÓN:
SEXO:
EDAD:
TIPO DE GAUCHER:

ANEXO 2 HALLAZGOS POR RADIOLOGÍA:

	POSITIVO	NEGATIVO
Defectos de remodelación ósea.		
Osteopenia.		
Fracturas.		
Osteoesclerosis.		
Lesiones líticas.		
Osteonecrosis.		

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gaucher P. De l'épithélioma primitif de la rate hypertrophie idopatique de la rate sans leucémie. Doctoral thesis. Paris, France, 1882.
2. Brady RO, Kanfer J, Shapiro D. The metabolism of glucocerebrosides. *Journal of Biological Chemistry* 1965; **240**: 3766- 3770.
3. National Institutes of Health Technology assessment Conference Statement: Gaucher disease; current issues in diagnosis and treatment, February 27- March 1, 1995.
4. Grabowski GA. Genetic aspects of Gaucher disease. *Gaucher Clinical Perspectives* 1993; **1**: 5-9.
5. Esplin JA. Overview: Gaucher disease. *Gaucher Clinical perspectives* 1994; **Special edition** 1-5.
6. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling : the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *Journal of Cellular Biochemistry* 1994; **55** : 273- 286.
7. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into pathophysiology of osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 1995; **332(5)** 305-311.
8. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of Gaucher disease: pathophysiology, evaluation , and treatment. *Seminars in Hematology* 1995. **32 (3) Suppl 1**: 20-27.
9. Rademarkers RP. Radiologic evaluation of Gaucher bone disease. *Seminars in Hematology* 1995; **32 (3) Suppl 1** : 14-19 .
10. Cremin BJ, Davey H, Goldblatt J. Skeletal complications of type 1 Gaucher disease: The magnetic Resonance features. *Clinical Radiology* 1990. **41**: 244-247.
11. Einhorn TA. Managing orthopedic manifestations of Gaucher disease. *Pawling NY* 1993. pp 1-14.
12. Pastores GM, Luckey M, Wallenstein S. Bone density measurements in Gaucher disease.. *American Society for Bone and Mineral Research* 1995.
13. Siffert RS, Platt A. Gaucher disease : Orthopaedic considerations In *Gaucher Disease: A century of delineation and Research*. New York, NY Liss AR Inc 1982 pp 617-624.
14. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, et al. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine (Baltimore)* 1985; 337-353.
15. Katz K , Cohen IJ, Ziv N, et al. Fracture in Children who have Gaucher disease. *Journal of bone and Joint Surgery* 1987 **69A**: 1361-1370.