

Relato de Caso

Osteoartropatia hipertrófica secundária ao carcinoma broncogênico (síndrome de Pierre-Marie-Bamberger).

Hyperthrophic osteoarthropathy associated with bronchogenic carcinoma (Pierre-Marie-Bamberger syndrome).

*Adolpho Xavier de Carvalho Filho¹, Sérgio Sardinha², Clarissa Seródio Baldotto³,
Áurea V. R. Mohana- Borges⁴, Ivan Schumann M. Martins⁵.*

RESUMO

Descreveremos um raro e memorável caso de osteoartropatia hipertrófica (OAH), cujos sinais e sintomas osteoarticulares da síndrome conduzem ao diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão em uma paciente assintomática respiratória. Discutiremos também as diversas particularidades da síndrome, fazendo uma revisão da literatura. Nesta revisão, destacaremos alguns dos novos aspectos de sua obscura etiopatogenia, seu diagnóstico diferencial com doenças reumáticas clássicas e os achados singulares da ressonância magnética, que podem, inclusive, preceder os do RX convencional.

Descritores: osteoartropatia hipertrófica; periostite; baqueteamento digital; malignidade; carcinoma broncogênico; adenocarcinoma.

ABSTRACT

We will describe here a rare, notable case of hyperthrophic osteoarthropathy(HOA) of a syndrome, signs and symptoms of which lead to the diagnosis of lung adenocarcinoma in a patient without apparent signs of respiratory problems. We will also discuss the several peculiarities of this syndrome, making a review of the respective literature. In this review, some of the new aspects of its obscure etiopathogeny will be emphasized, alongside with its differential diagnosis compared with classical rheumatic diseases, and the unique findings of magnetic resonance which may, inclusively, precede and/or prevail over the findings of conventional RX.

Keywords: hyperthrophic osteoarthropathy; periostitis; clubbing; malignancy; bronchogenic carcinoma; adenocarcinoma.

1. Médico Staff da Reumatologia do Hospital de Clínicas de Niterói (Especialista pela SBR) e Staff do Serviço de Medicina Interna do HCN.

2. Médico Staff do Serviço de Cirurgia Torácica do HCN.

3. Médica Oncologista do Instituto Nacional do Câncer (INCA) e oncologista assistente no HCN.

4. Médica radiologista Staff do Serviço de Radiologia do HCN.

5. Médico chefe do serviço de medicina interna do HCN.

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Niterói. Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Rua Cel. Moreira César 229/1617, Icaraí, CEP: 24.230-052, Niterói, RJ. e-mail: adolphocarvalho@cremerj.org.br

Recebido em 20/06/2007 e aceito em 10/11/2007, após revisão.

INTRODUÇÃO

O baqueteamento digital foi descrito em anotações de Hipócrates, cerca de 400 a.c., e lançou o rótulo que conhecemos hoje como dedos hipocráticos.¹ Já a associação do baqueteamento digital e da artrite com doenças pulmonares e cardíacas crônicas foi descrita por Von Bamberger (1889) e Marie (1890).^{1,2} Marie distinguiu a osteoartropatia hipertrófica (OAH) da acromegalia e também sugeriu o termo osteoartropatia pulmonar hipertrófica,² que é conhecida como Síndrome de Pierre Marie Bamberger.

A OAH é caracterizada por periostite de ossos longos, baqueteamento digital das mãos e/ou pés e oligo ou poliartrite.^{1,2} Divide-se em primária e secundária.^{1,2,3} A forma primária é uma condição familiar autossômica dominante rara, que também é conhecida como paquidermoperiostose, em virtude do espessamento cutâneo da face, couro cabeludo, mãos e pés. Corresponde a cerca de 3 a 5% dos pacientes com OAH.^{3,4} A paquidermoperiostose, ou síndrome de Touraine Solente Gole, pode ser auto limitada e terminar no fim da adolescência.⁴

Os restantes 95-97% dos casos apresentam a forma secundária da síndrome, que é associada a doenças neoplásicas, infecciosas, pulmonares e cardíacas crônicas, entre outras.^{1,2}

A forma secundária, em geral, é de início mais tardio que a primária, sem ocorrência familiar nem hereditária, e as alterações ósseas são mais agudas e mais dolorosas.³ Os achados radiográficos têm algumas diferenças, sendo a reação periostial na primária mais irregular e menos definida que na secundária.⁵

Descrevemos aqui um caso de osteoartropatia hipertrófica secundária ao carcinoma broncogênico, onde destacamos seu clássico comportamento paraneoplásico, que foi o ponto de partida para a busca de malignidade oculta.

RELATO DE CASO

Paciente de 47 anos, branca, do lar. Cerca de três meses antes de sua internação, iniciou, de forma gradual, uma oligoartrite dos tornozelos e joelhos. Evoluiu com piora significativa no mês seguinte, com queda do estado geral e progressão da dor para os membros inferiores, de forma generalizada.

Havia sido diagnosticada como tendo artrite reumatóide e fibromialgia reumática, encontrando-se em uso de antimalárico e antiinflamatório.

A paciente era tabagista desde os 12 anos. Nos últimos três anos, fumava cerca de quarenta cigarros por dia. Não apresentava qualquer queixa respiratória, exceto na anamnese dirigida, onde descreveu um "pigarro ocasional".

Ao exame físico, apresentava-se eupneica e afebril. Pulmões limpos. Franca artrite dos joelhos e tornozelos. Dor intensa a digitopressão da região anterior das tíbias. Edema (2+/4+) nos membros inferiores a partir do terço inferior das coxas até os pés. O baqueteamento digital era evidente.

A velocidade de hemossedimentação (VHS) foi de 60mm/h e a proteína C reativa (PCR) de 11,75mg/dL.

Fator reumatóide, FAN, antiDNA, anti-Ro, anti-Sm e anti-RNP foram negativos e os exames de rotina laboratorial também foram normais.

O RX de tórax demonstrou uma massa de contornos irregulares no lobo superior do pulmão direito.

A tomografia computadorizada de tórax demonstrou: massa lobulada, com densidade de partes moles no lobo superior direito, com 5,0 x 3,5 cm, fazendo contacto com a pleura. Ausência de linfadenomegalias. A descrição era compatível com processo broncogênico primário(Figura 1).

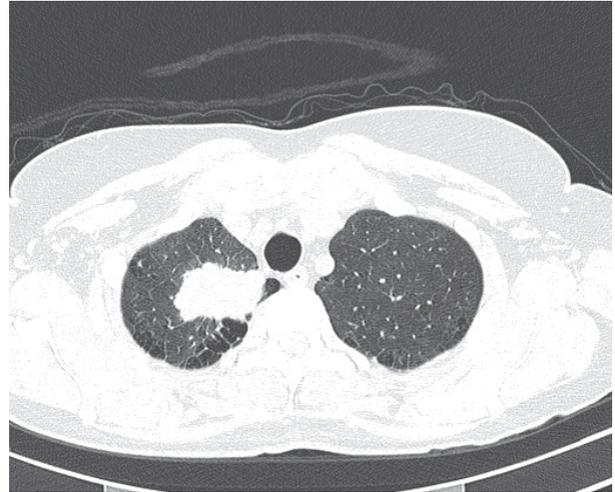


Figura 1 - Tomografia computadorizada de tórax mostrando massa lobulada, com densidade de partes moles no lobo superior direito, com 5,0 x 3,5cm, fazendo contacto com a pleura. Notar, ainda, a presença de áreas de enfisema em ambos os pulmões.

O RX convencional das tíbias e fíbulas era normal.

A cintigrafia demonstrou fixação anormal na cortical da ulna esquerda, cortical femoral bilateral e cortical tibial bilateral.

A ressonância magnética das pernas demonstrou edema nos tecidos circundando toda a extensão das tíbias, fíbulas e septos intermusculares adjacentes. Havia discreto edema na musculatura correspondente e no subcutâneo da região anteromedial da perna. A estrutura óssea era normal, bem como a cortical (Figura 2).



Figura 2 - Ressonância magnética evidenciando o edema nos tecidos ao redor de toda extensão das tíbias e fíbulas

Em associação aos dados clínicos, os achados eram compatíveis com a OAH, em que as alterações de partes moles estavam precedendo as ósseas típicas.

Após terem sido contatadas a Oncologia e a Cirurgia Torácica, a paciente foi submetida à retirada do lobo superior do pulmão direito.

O anatomopatológico demonstrou tratar-se de carcinoma broncogênico, cujo tipo histológico foi de adenocarcinoma pouco diferenciado, que comprometia em sua extensão somente a pleura visceral. Seu estadiamento foi pT2; pN0; pMX.

Nas primeiras 48-72h de pós-operatório, houve o início de uma melhora dramática da oligoartrite e da dor e edema de partes moles dos sítios envolvidos, evoluindo para oligossintomática, em torno de uma semana, e, finalmente, assintomática em 15 dias.

Nos primeiros trinta dias do pós-operatório encontrava-se assintomática no acompanhamento ambulatorial. Programada quimioterapia com cisplatina e gencitabina.

DISCUSSÃO

As síndromes reumatológicas paraneoplásicas incluem uma variedade de condições que, diversas vezes, apresentam-se de forma indistinguível das habituais apresentações das doenças reumáticas clássicas. Desta forma, doenças e síndromes reumatológicas podem ser pistas para se identificar neoplasias ocul-tas.⁶ Uma dessas síndromes é a osteoartropatia hipertrófica.

Etiologia

A OAH secundária é mais comum em adultos, sendo a distribuição de faixa etária e sexo vinculada à doença de base.¹ Nos adultos, as neoplasias intratorácicas e as infecções são as causas mais comuns da síndrome. O carcinoma broncogênico, encontrado em nossa paciente, é a principal causa dentre as neoplasias.⁷

No caso aqui relatado, encontramos a síndrome secundária ao adenocarcinoma pulmonar, que é descrito na literatura como o mais comum a produzir a síndrome (50%). Em segundo lugar, encontra-se o carcinoma de células escamosas (40%).⁸ Existem diversos relatos na literatura mundial da presença da síndrome secundária a este tipo histológico de tumor maligno de pulmão,^{9,10,11,12} sendo que o baqueteamento digital isolado é bem mais freqüente do que a síndrome propriamente dita.⁹

Um estudo de 53 casos da OAH, além de demonstrar a predominância do adenocarcinoma, relata, também, que em torno de 80% dos casos é a síndrome reumatológica que revela a neoplasia subjacente e que os tumores envolvidos, em sua maioria, são no lobo

superior do pulmão direito.⁸ Tais dados corroboram de forma consistente os achados de nossa paciente.

Prosseguindo com as causas neoplásicas, a OAH ocorre, também, nos mesoteliomas de pleura¹ e em alguns tumores de origem extratorácica que evoluem com metástases intratorácicas, como, por exemplo, o carcinoma de células renais¹³ e o melanoma metastático.¹⁴

As causas não neoplásicas, nos adultos, são muito variadas, tais como: doenças pulmonares supurativas,¹⁵ HIV,¹⁶ doença intestinal inflamatória,¹⁷ entre outras. (ver quadro 1).

Nas crianças, a OAH é, mais freqüentemente, devida a infecções, cardiopatias congênitas e osteossarcoma metastático para os pulmões.¹

Quadro 1: Classificação da Osteoartropatia Hipertrófica.¹

I) Primária	
A.	Paquidermoperiostose
B.	Idiopática
C.	Baqueteamento (familiar, idiopático)
II) Secundária	
A.	Pulmonar: 1) Neoplasia (carcinoma broncogênico) 2) Infecções (abscesso pulmonar, empiema pleural, broquiectasias) 3) Outras (fibrose cística, fibrose pulmonar, sarcoidose, pneumoconiose)
B.	Cardiovascular: 1) Endocardite bacteriana 2) Doença cardíaca congênita 3) Ducto arteriovenoso patente 4) Outras (aneurisma aorta, prótese infectada arterial)
C.	Gastrointestinal: 1) Neoplasias (carcinoma de esôfago, fígado, cólon) 2) Infecção (disenteria amebiana) 3) Hepatobiliar (cirrose, atresia biliar) 4) Outros (doença intestinal inflamatória)
D.	Neoplasias – Linfomas (mais freqüentes com metástases intratorácicas)
E.	Miscelânea
F.	Acropatia Tireóide

Fisiopatologia

A OAH é de causa desconhecida. Não há etiopatogenia satisfatória, entretanto têm sido feitos avanços significativos em sua compreensão, nos últimos anos.²

A maioria das doenças vinculadas à OAH tem em comum a alteração da função pulmonar, na qual, em alguns casos, encontra-se a exclusão da circulação de parte do pulmão, como é evidente nas cardiopatias congênitas e também, mas em menor grau, em alguns carcinomas pulmonares e na síndrome hepatopulmonar da cirrose.²

Um forte argumento da contribuição do *bypass* pulmonar na etiopatogenia da síndrome é o desenvolvimento de acropatia somente nos membros cianóticos de pacientes com ducto arteriovenoso patente.²

A síndrome é caracterizada, histologicamente, por hiperplasia vascular, edema e excessiva proliferação fibroblástica e osteoblástica.¹⁰ No baqueteamento digital, há proliferação do tecido conjuntivo no leito ungueal e coxim volar dos dedos, com vasos sanguíneos dilatados e de paredes espessas, que, inclusive, podem ser visualizados com angiorressonância.¹⁸

A ausência de fenômenos auto imunes e inflamação franca, associada a esta excessiva deposição de colágeno conduziu à proposição da importância do papel do fator de proliferação de fibroblastos.¹⁹

Também em estudos recentes, atribui-se importância ao VEGF (*vascular endothelial growth factor*)^{10,11,20,21,22} e à ativação de células endoteliais, assim como à ativação de plaquetas, o envolvimento de megacariócitos e o PDGF (*platelet derived growth factor*).^{10,20}

Há uma teoria proposta de formação de plaquetas a partir da fragmentação dos megacariócitos na extremamente subdividida circulação pulmonar.¹⁰ Baseado nesta teoria, é proposto que, em patologias com *shunts* direito-esquerda, diversos megacariócitos não se fragmentariam e atingiriam a circulação, afetando os sítios mais distais, ativando células endoteliais e, por fim, induzindo baqueteamento.¹⁰

Já para o câncer de pulmão, é também postulado que um fator de proliferação produzido pelo tumor alcance a circulação e produza o baqueteamento.¹⁹

O VEGF tem diversas características que são compatíveis com a OAH, tais como: ser derivado do PDGF; ser induzido por hipóxia; ser um potente agente angiogênico; ser um agente formador ósseo e ter sua expressão anormal decorrente de doenças de alta vascularização (mesotelioma, Graves, doença intestinal inflamatória).

Diversos tipos de câncer crescem produzindo o VEGF como mecanismo de disseminação tumoral.¹⁰ Existem relatos, na literatura, de níveis séricos elevados de VEGF com tumor e OAH,¹¹ assim como, de VEGF em níveis acima do normal em um paciente com adenocarcinoma de pulmão e OAH, que retornaram ao nível sérico normal após o tratamento da neoplasia e a resolução da OAH.¹⁰

Esses achados apontam para um papel importante do VEGF dentro da fisiopatogenia da OAH, envolvendo ativação de plaquetas e de células endoteliais, podendo explicar algumas alterações histológicas encontradas na síndrome, como a hiperplasia vascular, o edema e a proliferação fibroblástica e osteoblástica.^{2,10,19}

Manifestações clínicas

A síndrome clássica sustenta-se na presença de periostite, baqueteamento digital e oligo ou poliartrose. Entretanto, a presença somente da periostite e do baqueteamento digital, também define a OAH.¹

O quadro habitual é simétrico, entretanto existem os relatos de OAH localizada em um ou dois membros, como nos aneurismas, na subluxação recorrente de ombro e no *ductus arteriosus* patente.^{1,2} Mais recentemente, tem havido aumento de relatos de OAH localizada, decorrente de infecções em próteses arteriais.²³

Devemos enfatizar que, em alguns casos, sobretudo nos tumores malignos de pulmão, a síndrome pode ser a forma de apresentação da doença e entrar

no diagnóstico diferencial das clássicas doenças inflamatórias articulares,^{1,2} sobretudo no grupo onde o baqueteamento é *borderline*.²⁴

O quadro articular ocorre em torno de 40 % dos casos, em algum momento da evolução da síndrome. As articulações mais acometidas são os joelhos, tornozelos, punhos, cotovelos e metacarpofalangeanas.^{1,2}

O envolvimento articular simétrico das mãos, punhos, joelhos e tornozelos com evolução subaguda podem assemelhar-se com a artrite reumatóide,²⁵ e, inclusive, em casos avançados, produzir anquilose.¹

No caso descrito, recebemos uma paciente com artrite dos tornozelos e joelhos que referiu um diagnóstico prévio de artrite reumatóide soronegativa. Nós ignoramos se havia ou não um baqueteamento digital na época; entretanto, tal confusão diagnóstica inicial demonstra a possibilidade de mimetismo clínico da síndrome, que é descrito na literatura médica.

Por vezes o tecido ao redor da artrite pode tornar-se espesso e indurar com hipopigmentação da pele, sugerindo esclerodermia.¹

Alguns pacientes com DISH (*diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*) podem, por vezes, apresentar periostite e, menos freqüentemente, mimetizar a OAH.²⁶

O exame físico é fundamental no diagnóstico. Esta importância estende-se desde o reconhecimento de um dos sinais clínicos mais antigos da história da medicina moderna, que é o baqueteamento digital ou dedos hipocráticos, passando pela avaliação da artrite e seus comemorativos, até a identificação de sinais e sintomas típicos de todos os sistemas.

No caso que descrevemos, a paciente, apesar de assintomática pulmonar, era grande tabagista e apresentava a exuberância de toda a síndrome ao ser avaliada, pela primeira vez, no HCN. Entretanto, nossa paciente apresentava uma evolução subaguda, diferentemente do que se descreve na literatura, em que a OAH secundária a neoplasia normalmente tem um comportamento mais agudo.

Exames complementares

Os exames laboratoriais são de pouca ajuda diagnóstica.

É descrita a elevação da VHS.¹ No caso relatado, houve elevação da VHS e PCR, que se reduziram aos valores normais, no pós-operatório, com a involução da síndrome.

A literatura também descreve a elevação da fosfatase alcalina, em virtude da neoformação óssea periostial.¹ A manutenção dos níveis normais de fosfatase alcalina, na nossa paciente, possivelmente tem relação com a ausência de sinais de reação osteoblástica na época de seu diagnóstico.

Grande auxílio diagnóstico advém dos exames de imagem, onde destacamos o RX convencional, a cintigrafia óssea, a tomografia computadorizada, e a ressonância magnética.

As alterações de imagem ao RX convencional podem ocorrer na ausência de qualquer sinal clínico em ambas as formas de OAH.¹ O inverso também pode ser verdadeiro, como observamos no caso relatado, onde havia um quadro clínico marcante, sem alteração de imagens ao RX convencional.

A periostose comumente é observada com padrão de distribuição simétrica, evoluindo de forma centrípeta, a partir das regiões diafisárias distais e de inserção musculotendínea dos ossos longos, em geral iniciando-se nas tíbias e fíbulas.^{1,2} Tal comportamento é independente da causa subjacente.²⁷ Com o progredir da síndrome, além do avanço centrípeto, ocorre um fenômeno aditivo ósseo envolvendo outros locais, como rádio, ulna, fêmur, e às vezes clavículas.²

A cintigrafia óssea revela outros possíveis sítios de neoformação periostial, definindo a extensão da OAH.

A tomografia computadorizada é extremamente útil para elucidarmos a causa da OAH secundária, principalmente nas patologias intratorácicas.

A ressonância magnética é mais sensível que a tomografia computadorizada para detectar as alterações inflamatórias nos músculos. Revela, de forma única, o edema subcutâneo e muscular característico da síndrome, demonstrando regiões hiperintensas ao T2 e STIR – *short time inversion recovery*.²⁸

Existem relatos, na literatura, de OAH com achados de alterações de partes moles em seqüências de T2 e STIR na RM, correspondendo ao edema muscular e subcutâneo bem próximo ao córtex femoral, mas não no osso propriamente dito.²⁸

Os achados da ressonância magnética são extremamente importantes e úteis no diagnóstico, podendo, inclusive, como neste relato de caso, preceder as alterações ósseas evidenciadas ao RX convencional, em virtude do acometimento exclusivo do tecido circunjacente.

Tratamento

Os sintomas articulares podem ser controlados com AAS, outros antiinflamatórios não hormonais e analgésicos opióides.²⁹ Os corticóides podem oferecer algum alívio.¹

REFERÊNCIAS

- Altman RD, Tenenbaum R. Hypertrophic Osteoarthopathy: In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of Rheumatology. 5rd ed Philadelphia : WB Saunders, 1997;1514 – 20.
- Martinez-Lavin M, Hypertropic Osteoarthopathy: In: Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. 2rd ed. Mosby, 1994;7/40.1-4
- Carvalho TN, Júnior CRA, Filho SRF, Costa MAB, Ximenes CA. Osteoartropatia hipertrófica primária (Paquidermoperiostose) : relato de caso em 2 irmãos. Radiol Bras. 2004;37(2):147-149.
- Irwin RS. Knee discomfort in a 38-year old man. Chest.2002;122(6):2242-2245.
- Dermipolat G, Sever RN, Stum EE. MR imaging of pachidermoperiostosis. J Neuroradiol.1999(1);26:61-3.
- Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurum D. Rheumatic syndromes : clues to occult neoplasia. Semin Ar-

tritis Rheum.1999;29(1):43-55.

Consegue-se analgesia temporária, por dias ou semanas, com vagotomia química (atropina).²⁹ Entretanto, a forma mais efetiva de tratamento da OAH secundária é a eliminação da causa.

As causas infecciosas são, freqüentemente, controladas com antibióticos e/ou drenagens.¹

Em relação às neoplasias, o tratamento cirúrgico, com a retirada do câncer, pode melhorar a dor e o edema até mesmo em 24 h.⁵⁰ Já as anormalidades radiológicas melhoram lentamente, levando semanas ou meses.¹ Quimioterapia e/ou radioterapia podem conduzir a benefício gradual.²⁹

A nossa paciente obteve melhora da dor e do edema, em torno de 5 a 7 dias após a cirurgia, e ficou assintomática após 15 dias.

Da mesma forma, o retorno do tumor, e a ineficiência da supressão do mesmo com quimioterapia e/ou radioterapia, usualmente resulta na volta dos sintomas em horas ou dias.¹

Os casos refratários tornam-se importante problema clínico. São citadas, na literatura, opções de tratamento, tais como: o pamidronato,¹⁵ o octreotídeo²² e o tamoxifeno.³⁰

Podemos concluir que a OAH é uma síndrome incomum na prática clínica reumatológica e o seu diagnóstico é realizado, sobretudo, através dos achados clínicos e do estudo de imagens. Atualmente, a ressonância magnética representa um recurso de imagem de grande valia, pois é capaz de identificar o edema de partes moles ainda incipiente, com a osteoartropatia em sua fase pré-osteoblástica.

As neoplasias intratorácicas são as causas mais comuns da osteoartropatia hipertrófica, sendo primordial o reconhecimento rápido desta síndrome, com conseqüente instituição precoce do tratamento.

Este comportamento paraneoplásico, que tem sido cada vez mais atribuído ao VEGF e suas ações angiogênicas e osteoblásticas, torna a síndrome um possível sinalizador de uma doença de evolução silenciosa, na qual o tempo de intervenção terapêutica é fundamental no resultado final do tratamento. Da mesma forma, a OAH auxilia no acompanhamento clínico do controle de cura desses pacientes, em que a ineficiência do tratamento pode ser demonstrada pelo retorno do quadro clínico.

- Nicolazzo F, Salvini S, Sebastian GD, Ciavatti M, Serra A, Barzellotti PD, Grasso C, Di Lascio G. Pulmonary Hypertrophic Osteoarthopathy of Pierre Marie Bamberger. Discussion of 5 cases and review of the literature. Clin Ter.1990;132(2):117-123.
- Magdeleinat P, Icard P, Regnard JF, Nicolosi M, Oulid-Aissa D, Sarnacki S, Levasseur P. A retrospective study of 53 cases of resectable primary bronchopulmonary cancer associated with Pierre Marie syndrome. Rev Pneumol Clin.1999;55(22):94-9.
- Goldumb, Milosevic M, Sadikovic S, Stojanovic M. Clinical and radiological manifestations of paraneoplastic syndrome of bronchogenic carcinoma. Srp Arch Celok Lek.2005;133(5-6):248-253.
- Olan F, Portela M, Navarro C, Gaxiola M, Silveira LH, Ruiz V,

- Martinez-Lavin, M. Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. Correlations with disease activity. *J Rheumatol*.2004;31(3):614-6.
11. Abe Y, Kurita S, Ohkubo Y, Usui H, Hashizume T, Nakamura M, Ueyama Y, Fujimo T. A case of pulmonary adenocarcinoma associated with hypertrophic osteoarthropathy due to vascular endothelial growth factor. *Anti Cancer Res*.2002;22(6B):3485-8.
 12. Albrecht S, Keller A. Postchemotherapeutic reversibility of hypertrophic osteoarthropathy in a patient with bronchogenic adenocarcinoma. *Clin Nucl Med*.2003;28(6):463-6.
 13. Chen YC, Tiu CM, Bai LY, Liu JH. Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropathy associated with disease progression in renal cell carcinoma. *J Clin Med Assoc*.2003;66(1)63-6.
 14. Thompson MA, Warner NB, Hreu WJ. Hypertrophic Osteoarthropathy associated with metastatic melanoma. *Melanoma Res*.2005;15(6):559-561.
 15. Anital H, Applbaum YH, Vasilieu L, Rubinov A. Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropathy : control of pain and symptoms with pamidronate. *Clin Rheumatol*.2004;23(4):330-2.
 16. Biviji AA, Paiement GD, Steinbach LS. Musculoskeletal manifestations of human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Orthop Surg*. 2002;10(5):312-320.
 17. Griga T, Voigt E, Gretzer B, Brasch F, May B. Increased production of vascular endothelial growth factor by intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology*.1999(26);46:920-3.
 18. Mc Phail I, Stanson A. Clubbing due to peripheral hypervascularization: Recognition by contrast-enhanced, three-dimensional magnetic resonance angiography. *Circulation*.2002;106(5):e21.
 19. Martinez- lavin M. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: a unifying hypothesis. *JRheumatol*.1987;14(1):6-8.
 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(2):721-8.
 21. Strizzi L, Catalamo A, Vianale G, et al.Vascular endothelial growth factor is an autocrine factor in human malignant mesothelioma. *J Pathol*.2001;193(4):468-75.
 22. Angel-Moreno MA, Martinez-Quintana E, Swanz-Castellano L, Perez-Arellano JL. Painful hyperthrophic osteoarthropathy successfully treated with octreotide. The patogenetic role of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Reumatology(oxford)*.2005;44(10):1326-7Epub 2005jun21
 23. Stevens M, Helens C, El-Khoury G, Chow S. Unilateral hypertrophic osteoarthropathy with aortobifemoral graft infection. *AJR AM J Roentgenol*.1998;170(6):1584-1586.
 24. Myers KA, Farquhar DR. The Rational clinical examination. Does this patients have clubbing? *JAMA*.2001;286(3):341-7.
 25. Farhey Y, Huggen M. Seropositive, symmetric polyarthritis in a patient with poorly differentiated lung carcinoma: carcinoma-toid arthritis, hypertrophic osteoarthropathy, or rheumatoid arthritis? *Arthritis Care Res*. 1998;11(2):146-9.
 26. Swythe H, Littlejohn G. Diffuse Idiopathic Skeletal hyperostosis:In:Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*.2nd ed.1994:7/9.1-9.5.Varan A, Kuttuk T, Dunirkazik FB, et al: Hypertrophic Osteoarthropathy in a child with nasopharyngeal carcinoma. *Pediatr Radiol*.2000;30(8):570572.
 27. Pinedal C, Martinez-Lavin M, Goobar J, Sartoris D, Clopton P, Resnick D. Periostitis in hypertrophic osteoarthopathy relationship to disease duration. *AJR*.1987;148:773-8.
 28. Capelastegui A, Astiganaga E, Garcia-Itunaspé C: MR findings in pulmonary hypertrophic osteoarthropathy.*Clin Radiol*.2000;55(1):72-75.
 29. Meehan KR, Ernstoff MS. Systemic secretions of cancer cells and their effects-Paraneoplastic syndromes:In: Cecil RL, Bennett JC, Plum F. *Textbook of Medicine*.20th ed. Philadelphia:WB Saunders;1996:1017-1021.
 30. Maeda H, Kuwagai K, Yamakido M. Succesful treatment of arthralgia with tamoxifen citrate in a patient with pachydermo-periostosis. *Rheumatology*.2000;39(10):1158-1159.