

Necrosis de médula ósea: reporte de dos casos

Bone marrow necrosis: report of two cases

Có A, Savlasky M, Finucci Curi B, Street E, Tamagnone N,
Suligoy J, Sagardoy L, Eleonori M, Borra E, Chiesa, H

Servicio de Clínica Médica - Hospital Provincial de Rosario, Argentina

norbertolt@hotmail.com // residentesclinicamedicaHPR@hotmail.com

Fecha recepción: 06/07/2018
Fecha aprobación: 14/08/2018



COMUNICACIÓN
BREVE

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 n° 2: 197-205
Mayo - Agosto 2018

Palabras claves: necrosis médula ósea,
enfermedades,
biopsia.

Keywords: bone marrow necrosis,
diseases,
biopsy.

Resumen

La necrosis de médula ósea (NMO) es una entidad clínico-patológica que cursa con necrosis estromal con afectación de las tres series hematológicas y citopenias consecuentes. Las causas que la ocasionan son múltiples, pueden ser benignas, aunque en su mayoría son malignas. Sin embargo, en algunos casos no se identifica la etiología. Se presentan en el presente trabajo dos situaciones, un hombre y una mujer, ambos tabaquistas, que debutaron con lumbalgia, en quienes se diagnosticó NMO. En ninguno de los dos pacientes arribamos al diagnóstico etiológico a pesar de haber seguido los pasos recomendados por la literatura con la finalidad de descartar las posibles causas. Se realizaron estudios microbiológicos, inmunológicos, imagenológicos y anatómo-

patológicos que no fueron concluyentes. Interesa la presentación por la baja frecuencia de esta patología, como también por la dificultad para arribar al diagnóstico causal pese a los estudios realizados.

Abstract

Bone marrow necrosis (BMN) is a clinical pathological entity that presents with stromal necrosis with involvement of the three hematological series and consequent cytopenias. The causes that origin it are multiple, they can be benign although in their majority they are malignant. However, in some cases the etiology is not identified. Two situations are presented in the present work, a man and a woman, both smokers, who debuted with low back pain, in

whom the BMN was diagnosed. In despite of having followed the steps recommended by the literature in order to rule out the possible causes, in none of the two patients we were able to arrive to an etiological diagnosis. Microbiological, immunological, imaging and anatomopathological studies were performed that were inconclusive. The presentation is interesting due to the low frequency of this pathology, as well as the difficulty in arriving at the causal diagnosis despite the studies carried out.

Introducción

Esta enfermedad fue descrita por primera vez hace aproximadamente 60 años, existiendo menos de 50 casos reportados hasta el año 1980⁽¹⁾. Clásicamente se conocía como un evento pre mortem, aunque actualmente sabemos que es consecuencia de diversas enfermedades benignas o malignas, agudas o crónicas⁽²⁾. Para algunos autores una definición más detallada es “necrosis del estroma medular y tejido mieloide de la médula ósea”⁽³⁾. Se caracteriza por necrosis del estroma medular que conduce a afectación de todas las series hematopoyéticas, con preservación de la cortical ósea⁽⁴⁾. Anatomopatológicamente se distingue por la disrupción de la arquitectura, con pérdida de los espacios grasos y del estroma o tejido conectivo, con imposibilidad de distinguir los límites de las células hematopoyéticas, lo cual la diferencia claramente de otras entidades como la aplasia de médula ósea⁽²³⁾. Respecto de las causas que la ocasionan, son muy variadas, pudiendo ser benignas o malignas, siendo estas últimas el 90% de los casos, y dentro de ellas, las oncohematológicas las más frecuentes⁽³⁾.

El objetivo de la presente publicación es reportar dos casos de necrosis de médula ósea, en los cuales no se arribó a un diagnóstico etiológico preciso, exponiendo la experiencia vivenciada en el transcurso del estudio de esta interesante patología, como así también aprovechando la oportunidad para hacer una revisión de la temática.

Materiales y métodos: descriptivo, por medio de revisión de historias clínicas y revisión de la literatura. Dicho trabajo cuenta con el aval de los Comités de Bioética y Docencia de nuestra institución.

Caso clínico 1

Paciente varón de 48 años, tabaquista, adicto a co-

caína por vía inhalatoria, consultó por cuadro de 15 días de evolución de dolor lumbar continuo, caídas y síndrome de impregnación. Al ingreso se constató laboratorio con bicitopenia (**Tablas 1 y 2**). Se solicitó tomografía de tórax, abdomen y pelvis que expuso marcada heterogeneidad en todas las estructuras óseas e imágenes hepáticas hipodensas micronodulares. Un centellograma óseo informó lesiones sugestivas de secundarismo en múltiples sitios. El frotis de sangre periférica evidenció macrocitosis y la PAMO necrosis coagulativa del tejido hematopoyético con fibrosis focal reparativa, sin signos de malignidad. Ecografía tiroidea, prostática, endoscopías digestivas, y tomografías de cuerpo entero que no mostraron lesiones compatibles con malignidad, como tampoco la biopsia hepática. Durante la internación recibió foscarnet por PCR para CMV positiva en células de sangre periférica, fluconazol por candidiasis esofágica e imipenem por bacteriemia a *E. coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). El paciente evolucionó con infección intrahospitalaria, shock séptico y obitó.

Caso clínico 2

Mujer de 47 años, tabaquista, sin antecedentes patológicos, que ingresó por lumbalgia de 1 mes de evolución y pérdida de peso. Al ingreso se constató bicitopenia (**Tablas 1 y 2**). Laboratorio inmunológico y serologías fueron normales (**Tablas 3 y 4**). Al inicio se solicitó tomografía de cráneo, cuello, tórax, abdomen y pelvis que informó patrón permeativo óseo, compatible con secundarismo. Se realizó ecografía abdominal, mamaria y transvaginal, y endoscopías alta y baja, sin resultados patológicos. El centellograma óseo informó incremento de la concentración de actividad en proyección de calota craneana, húmeros, clavículas, omóplato derecho, parrilla costal, columna vertebral, ilíacos, sacro y fémur izquierdo sugestivos de secundarismo óseo. Se realizó biopsia ósea y de médula que informó extensa necrosis isquémica de la médula hematopoyética y trabeculatura que alternaba áreas de arquitectura normal con zonas de trabéculas neoformadas de tipo reparativo. Por falta de resultados concluyentes se reiteró tomografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis, que no informó alteraciones. Se solicitó resonancia magnética de pelvis que informó múltiples lesiones permeativas que afectan en forma difusa los huesos de la pelvis y fémures proxima-

les (signos de secundarismo); derrame-sinovitis que afecta a ambas caderas a predominio de la derecha; enfermedad degenerativa incipiente de las articulaciones coxo-femorales y sacro-iliacas; discreta edematización sobre los músculos iliacos en forma bilateral. Se realizó tomografía por emisión de positrones que informó adenopatías iliacas, retroperitoneales, latero-aórticas izquierdas con actividad metabólica; colecciones líquidas que reforzaban con el contraste endovenoso con actividad metabólica por delante de músculos psoas iliacos; cambios de tipo

blásticos y/o mixtos en numerosas localizaciones metabólicamente activas (acromion izquierdo, cabeza y tercio proximal del húmero izquierdo, cabeza y tercio proximal del húmero derecho, clavículas, esternón, cuerpos vertebrales dorsales, arcos costales bilaterales, omóplato derecho, cuerpos vertebrales lumbares, sacro, iliacos, sínfisis pubiana y huesos de la cadera). Se repitieron múltiples (8) biopsias de médula ósea, obteniendo el mismo resultado que en la primera. Intercurió con proceso infeccioso intrahospitalario, que condujo a la muerte de la paciente.

Tabla 1.

Hemograma	Caso 1	Caso 2
Hematocrito / Hemoglobina	8.9/3	20.9/6.5
VCM / HCM	93/21	92/29
Glóbulos blancos (fórmula)	16.300 (43/1/4/43/6)	11.600 (80/0/0/14/5)
Plaquetas	23.000	38.000

Tabla 2.

Analítica sanguínea	Caso 1	Caso 2
VES	20	2
PCR	13.3	10.7
Glicemia	115	129
Uremia / Creatinemia	61/0.87	33/0.52
Ionograma	131/4.3/96	136/3.6/96
TGO / TGP	54/56	65/73
FAL / GGT	1164/65	979/28
BT/ BD	1.58/0.81	0.8/0.4
Colinesterasa	6124	5043
Amilasemia	61	103
TP / KPTT (RIN)	12/23	15/24
Ca / P / Mg	7.8/2.2/1.9	8.2/4.3/1.8
Proteínas totales / Albúmina	5.8/3.5	6.8/4
LDH	2280	988
CPK	265	-
PH / PO2 / PCO2 / BIC / EB / SAT	7.55/72/25/21/0.4/96%	7.48/94/32/23/0.5/98%
Lactato	15	17
Col total / HDL / LDL / TAG	135/14/81/200	217/-/->300
Troponinas	-	-
Acido urico	3.4	-
Procalcitonina	0.83	-

Orina completa ingreso caso 1: ámbar límpido, D: 1015, Ph 5, urobilinógeno (+), Hb (+), leucocitos (+), células epiteliales (+), hematíes (+), mucus (+), cilindros hialinos (+), gérmenes (+).

Orina completa ingreso caso 2: ámbar, límpida, D: 1014, pH 6, urobilinógeno (++) hemoglobina (++++), leucocitos (+), células epiteliales (+), hematíes (+++). Resto negativo.

Tabla 3.

Serologías	Caso 1	Caso 2
VIH (Elisa)	No reactivo	No reactivo
VHB (AgS - Anticore)	No reactivo	No reactivo
VHC	No reactivo	No reactivo
VDRL	No reactivo	No reactivo
VEB (PCR)	No detectable	No detectable
CMV (PCR células sangre periférica)	Detectable	Detectable
CMV (PCR plasma)	No detectable	No detectable
Chagas: HAI - ELISA	No se solicitó	No se solicitó
VHS I-II (IgM)	No reactivo	No reactivo
VVZ	No se solicitó	No reactivo
Parvovirus (IgM - PCR)	No detectable - No detectable	No detectable - No se solicitó
Clamidia psitacci y pneumoniae	No reactivo - 1/50	No se solicitó
Mycoplasma pneumoniae (IgM - IgG)	1/20 - 1/100	No se solicitó
Toxoplasma gondii (IgM- IgG)	No reactivo- 7,1	No se solicitó
Reacción de Huddleson	No reactivo	No se solicitó
Rosa de Bengala	No reactivo	No se solicitó
Panel Viral	No se realizó	Detectable Influenza B

Tabla 4.

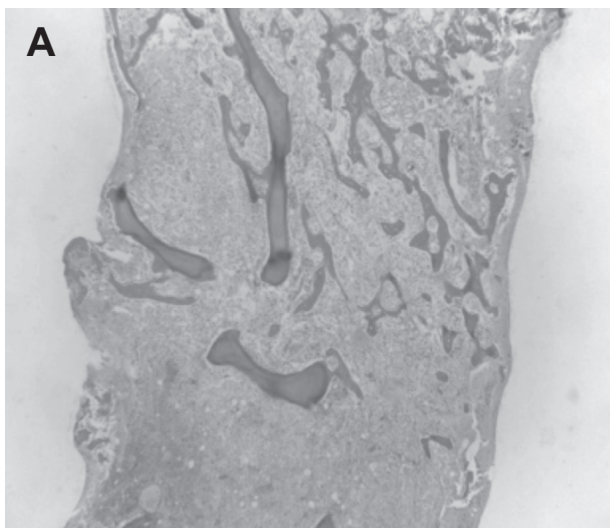
Inmunológico	Caso 1	Caso 2
FAN	No reactivo	No reactivo
Latex AR	11	No se solicitó
C3 (80-190 mg%)	146	103
C4 (10-40 mg%)	19	23
CH50 (30-62 U/ml)	No se realizó	No se realizó
Coombs directa e indirecta	Negativo	Negativo
Anticoagulante lúpico (IgM)	1.3	1.1
Anticardiolipinas (IgM- IgG)	< 9.4 - < 9.4	20 - < 9.4
Anti beta2 glicoproteína (IgM- IgG)	< 9.4 - < 9.4	<9.4 - <9.4
Crioaglutininas	Negativas	Negativas
IgM en sangre (ng/ml)	73	No se solicitó
IgA en sangre (ng/ml)	196	No se solicitó
IgG en sangre (ng/ml)	706	No se solicitó

Tabla 5.

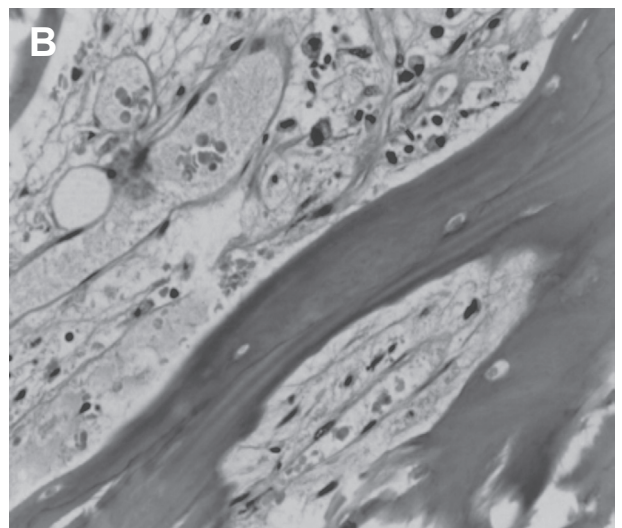
Marcadores tumorales	Caso 1	Caso 2
PSA (ng/ml)	0.28	No se realizó
CEA (Hasta 5 ng/ml en no fumadores/10 fum)	No se realizó	35.89
CA 19/9 (Hasta 37 U/ml)	No se realizó	119.3
CA 125 (Hasta 35 U/ml)	No se realizó	23.7
CA 15/3 (Hasta 53 U/ml)	No se realizó	10.7
B2 microglobulina	No se realizó	No se realizó

Tabla 6.

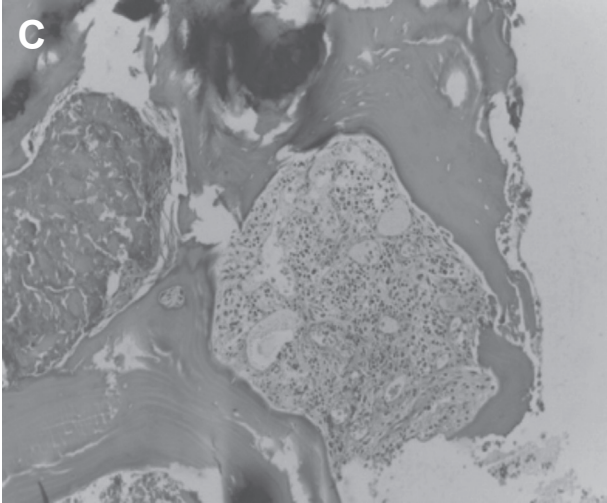
Estudios hematológicos	Caso 1	Caso 2
Vitamina B12 (211-911 pg/ml)	> 2000	-
Ácido fólico (2,7 -17 ng/ml)	2.5	-
Fibrinógeno (200-400)	202	136
Haptoglobina (27 - 139 mg%)	30	-
Ferremia (60-160 ug%)	185	170
TIBC (250-450 ug%)	249	320
%SAT HB (25-40%)	74	50
Reticulocitos (%)	8,4	7
Ferritina (22-322 ng/ml)	7484	-



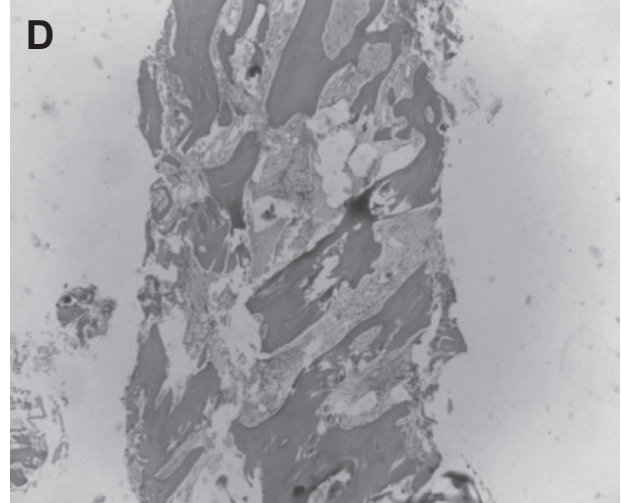
A. Biopsia de médula ósea con microscopio óptico a 40x con tinción eosina-hematoxilina: cilindro de médula ósea con trabéculas óseas de diferente grosor con imágenes de aspecto reparativo y espacios ocupados por necrosis de aspecto isquémico.



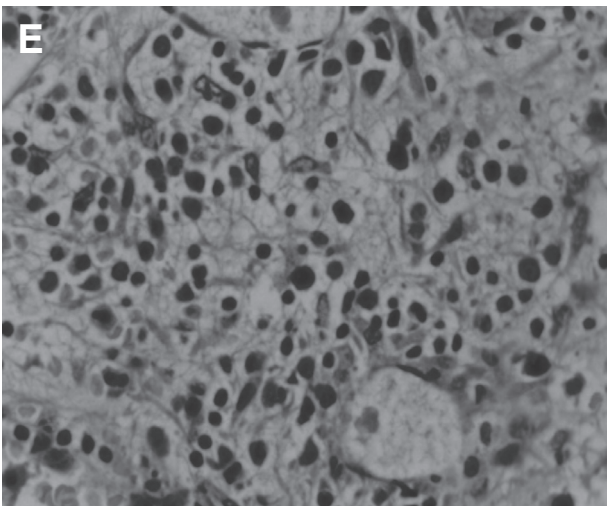
B. Biopsia de médula ósea con microscopio óptico a 400x con tinción eosina-hematoxilina: trabéculas óseas con mielosupresión irregular. Sinusoides dilatados. Edema intersticial y escasos elementos celulares de tipo eritroblástico y plasmocitoide.



C. Biopsia de médula ósea con microscopio óptico a 200 x con tinción eosina-hematoxilina: hueso trabecular algo engrosado con médula de aspecto necrobiótico.



D. Biopsia de médula ósea con microscopio óptico a 100 x con tinción eosina-hematoxilina: hueso trabecular engrosado de aspecto reactivo reparativo con espacios intertrabeculares vacíos.



E. Biopsia de médula ósea con microscopio óptico a 400 x con tinción eosina-hematoxilina: muy escasos focos de elementos eritroides dispersos y desorganizados.

Frotis sangre periférica caso 1: anisopoiquilocitosis con macrocitos, microcitos, habanocitos, acantocitos, esquitocitos, policromatofilia, punteado basófilo, linfocitos activados. Macroplaquetas aisladas. 20 normoblastos c/100 leucocitos.

Frotis sangre periférica caso 2: anisopoiquilocitosis con macrocitos, microcitos, habanocitos, esquitocitos y dacriocitos. Policromatofilia. Granulaciones tóxicas.

Epidemiología

La necrosis de médula ósea es considerada una entidad muy poco común, y que muchas veces es pasada por alto antemortem. Sin embargo, existen estudios que demuestran la presencia de esta entidad en hasta más de un tercio de las autopsias de pacientes que han fallecido debido a causas poco definidas⁽⁵⁾. Por lo antedicho, su incidencia es extremadamente variable en la literatura y varía de 0.3% a 37% según si los análisis se realizaron in vivo o post mortem, la experiencia del patólogo y los criterios diagnósticos utilizados. Una revisión reciente demostró un porcentaje aproximado de 2%⁽⁶⁾.

El primer caso reportado fue en el año 1942 en relación con el diagnóstico de enfermedad de células falciformes. Antes del año 1979, sólo se mencionan en la literatura médica un total de 38 pacientes en los que se arribó al diagnóstico mientras se encontraban con vida⁽⁷⁾. Posteriormente, el reporte de casos fue en aumento, como así también las diferentes etiologías asociadas, probablemente en relación con la mayor capacidad de realización de biopsias de médula ósea y del avance de los métodos diagnósticos.

Fisiopatología

Aunque la fisiopatología de la necrosis de la médula ósea no está claramente definida, parece ocurrir en situaciones en las que hay disrupción de la microvasculatura con anoxia tisular localizada. Se han sugerido varias hipótesis⁽⁷⁾:

- en el caso de la necrosis de médula ósea asociada a linfoma de Hodgkin (LH) y leucemia mieloide aguda (LMA) se plantea que debido a la proliferación activa de células neoplásicas o a la oclusión vascular relacionada con la CID se genera hipoxia de la médula que podría conducir a necrosis celular⁽⁸⁾.
- en pacientes con cáncer se ha evaluado el papel de los factores solubles, como el factor de necrosis tumoral (TNF) en la mediación de la necrosis de médula ósea. El TNF tiene un efecto protrombótico y se ha formulado la hipótesis de que los niveles plasmáticos elevados de TNF podrían promover la trombosis de pequeños vasos en la médula ósea, dando como resultado isquemia e infarto⁽⁹⁾.
- también se ha observado la asociación de BMN con LMA-M3 en pacientes que reciben terapia con ácido transretinoico (ATRA). Existen trabajos que postulan que la necrosis de la médula ósea en LMA-M3 está relacionada con la combinación de ATRA e hidroxiurea que conduce a lisis celular masiva y a una CID acompañante. El ATRA también se ha visto implicado en eventos tromboembólicos que sugieren que el desarrollo de trombos en la microcirculación de la médula ósea podría provocar un infarto de médula⁽⁷⁻¹⁰⁾.
- recientemente se ha planteado la participación de diversas citoquinas, toxinas y sustancias vasoactivas liberadas por las células tumorales en la patogenia de la BMN, pero hasta la fecha no existe ningún estudio que avale dicha relación⁽¹⁰⁾.

Causas

Entre las causas subyacentes a la necrosis de médula ósea figuran un buen número de patologías, entre ellas benignas y malignas, siendo éstas últimas las que encabezan la lista. En una revisión actual de más de 240 casos⁽⁷⁾, la enfermedad neoplásica maligna se reportó como la causa más frecuente en el 91% de los casos (n=218). Las neoplasias hematológicas se hallaron en el 60% (n=145), siendo la leucemia aguda la causa predominante en el 41% (n=98), seguido de los linfomas en el 15% (n=35). Los trastornos mieloproliferativos crónicos se asociaron en menor medida (5%).

La asociación entre necrosis de médula ósea y neoplasias sólidas es menos sorprendente (n=72,30%). En muchas ocasiones, por no decir en la mayoría, el origen primario no puede ser precisado a pesar

de los estudios complementarios. El carcinoma de estómago es el más frecuente dentro de esta categoría, seguidos en menor medida por el de pulmón y ovario.

Entre las causas benignas se mencionan causas infecciosas siendo agentes importantes a descartar el *Mycobacterium tuberculosis*⁽¹¹⁻¹²⁾, el virus de HIV y el parvovirus B19⁽¹³⁾. En muchos casos, se observa el diagnóstico de necrosis de médula en el contexto de la sepsis, siendo los gérmenes más frecuentes *Escherichia coli*⁽⁴⁾, *Streptococcus*⁽¹⁴⁾, *Staphylococcus*⁽¹⁵⁾, *Salmonella*⁽¹⁶⁾ y otros. Se han reportado casos aislados de necrosis en el contexto de síndrome urémico hemolítico⁽¹⁷⁾, mucormicosis⁽¹⁸⁾ y fiebre Q⁽¹⁹⁾ en ausencia de enfermedad maligna subyacente. Sin embargo, cabe destacar que, en esta revisión de 22 pacientes con infecciones, en 16 de ellos se encontró posteriormente un desorden hematológico subyacente (leucemia, linfoma, enfermedad de células falciformes).

Los fármacos constituyen una causa rara de necrosis de médula ósea. Las familias de las sulfas se han asociado tradicionalmente con afectación medular. Bien es conocido el efecto supresor que generan sobre la médula este grupo de drogas. En 1980 se reportó el primer caso de necrosis por sulfasalazina⁽²⁰⁾. Ciertos agentes utilizados en el contexto de quimioterapia, como la fludarabina⁽²¹⁾ y el ácido transretinoico⁽²²⁻²³⁾, incluso el factor estimulante de colonias de granulocitos⁽²⁴⁾, han sido asociados a necrosis de médula ósea. En la lista también aparece el interferón alfa⁽²⁵⁻²⁶⁾, el diclofenac⁽²⁷⁾ y el paracetamol.

Finalmente se mencionan algunas entidades nosológicas reportadas en asociación con necrosis de médula ósea. La anorexia nerviosa ha sido reportada en el contexto del déficit nutricional generado por esta patología⁽²⁸⁻²⁹⁾. Se mencionan también casos asociados a síndrome antifosfolípido⁽³⁰⁻³¹⁻³²⁾, coagulación intravascular diseminada⁽³³⁾ y postradioterapia. Son muy pocos los casos en los que no se ha podido determinar la causa subyacente y se exponen como de etiología idiopática.

Discusión

La NMO fue descrita por primera vez hace aproximadamente 80 años, y su prevalencia actual es muy variable según las series, oscilando entre un 2% (en series que incluyen sólo pacientes vivos, excluyendo así la posibilidad de NMO postmortem), hasta un

37% (en aquéllos que incluyen autopsias).

Esta patología suele presentarse con síntomas inespecíficos, como lumbalgia, fiebre y citopenias, según muestra la bibliografía. En nuestros casos se presentó con tales síntomas, aunque se destacó en ambos la pérdida de peso. En el laboratorio, ambos presentaron anemia y plaquetopenia, asociado a leve elevación de transaminasas y marcada elevación de FAL y LDH.

Respecto a las causas que la generan, las distintas series describen que en un 90% o más de los casos el cuadro se debe a enfermedades malignas, de las cuales el porcentaje mayor corresponde a enfermedades oncohematológicas. Linfoma, leucemia y tumores sólidos son los agentes causales más frecuentes, aunque también se describen causas benignas como desencadenantes. Dentro de estas últimas debemos enumerar las causas infecciosas, ciertas drogas, causas hematológicas como PPT y síndrome urémico hemolítico, entre otras. En países con alta prevalencia de tuberculosis, es una etiología que debe tenerse en cuenta en NMO. En un trabajo que evaluó más de 1000 biopsias de MO, detectando 23 casos de NMO, el 80% de los casos se debió a malignidad, siendo el LH la causa más común. Entre las causas benignas, se presentó la TBC en 2 casos, mientras que otro se debió a consumo de paracetamol y otro a SAF.

Otro trabajo reportó 240 casos publicados a lo largo de 10 años, registrando como causa más frecuente las enfermedades malignas en el 91% de los casos, siendo la más común las causas hematológicas (leucemias agudas y linfomas), y tumores sólidos. Dentro de las causas no malignas, se reportaron causas infecciosas como la TBC y HIV, drogas como las sulfas y ATRA, y otras causas como el SAF, PTT, SHU y anorexia.

En los 2 casos de nuestra experiencia no pudimos arribar a un diagnóstico etiológico concluyente a pesar de estudios exhaustivos recomendados por la literatura, apuntando a las causas malignas y benignas descritas. Se realizaron múltiples biopsias de médula ósea, sin diagnóstico de malignidad, y se practicaron estudios imagenológicos, serológicos y analíticos que no fueron diagnósticos, destacando solamente, en uno de los pacientes, la presencia de un CA 19-9 elevado. Nuestros pacientes no estaban expuestos a medicación, aunque ambos eran tabaquistas, y uno de ellos adicto a cocaína.

Tal como recomienda la literatura, se realizaron

múltiples biopsias de médula ósea, informando necrosis isquémica de la médula hematopoyética con tejido óseo trabecular con signos de remodelación. Respecto a la fisiopatología, no está totalmente definido el mecanismo aunque parece crucial la alteración de la microvasculatura, ya sea por obstrucción (por ejemplo por células tumorales, o trombos en caso de CID o SAF), o daño inflamatorio (en caso de sepsis). Los primeros casos descritos de esta patología, destacaban la pérdida de la microvasculatura sin infiltración por células malignas en médula ósea. Parece que en todos los casos surge una lesión tóxica por liberación de citoquinas de las células dañadas por la isquemia, siendo el TNF el principal responsable del daño.

Conclusión

La NMO debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes con citopenias, y puede deberse a múltiples causas, predominando las oncohematológicas. En los casos que presentamos no fue posible arribar a un diagnóstico a pesar de la extensa búsqueda, siendo posiblemente casos idiopáticos, o casos secundarios a enfermedades que no fueron detectadas por los exámenes realizados.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Conrad ME. Bone marrow necrosis. *J Intensive Care Med.* 1995; 10:171-178.
2. Norgard MJ, Carpenter JT Jr, Conrad ME.. Bone marrow necrosis and degeneration. *Arch Intern Med.* 1979; 139:905-911.
3. Janssens AM, Offner FC, Van Hove WZ. Bone marrow necrosis. *Cancer.* 2000 Apr 15;88(8):1769-80.
4. Paydas S, Ergin M, Baslamisli F et al. Bone marrow necrosis: clinicopathologic analysis of 20 cases and review of the literature. *Am J Hematol.* 2002; 70(4):300-305.
5. Brown CH. Bone marrow necrosis. A study of 70 cases. *Johns Hopkins MedJ.* 1972;131:189-203
6. Ann M. Janssens, M.D. Fritz C. Offner, M.D., Ph.D. Werner Z. Van Hove, M.D., Ph.D. Bone Marrow Necrosis. University Hospital Ghent, Department of Hematology, Ghent, Belgium.

7. Conrad ME. Bone marrow necrosis. *J Intensive Care Med.* 1995; 10:171-178.
8. Donna L. Forrest, Benjamin J. Mack, Thomas J. Nevill (1999) Bone Marrow Necrosis in Adult Acute Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma.
9. Dong P, Tian R, Li L, Su M. Bone marrow necrosis secondary to metastatic adenocarcinoma revealed by 18F-FDG PET/CT: A clinical case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(49):e9067
10. Badar T, Shetty A, Bueso-Ramos C, Cortes J, Konopleva M, Borthakur G, Pierce S, Huang X, Chen HC, Kadia T, Daver N, Dinardo C, O'Brien S, Garcia-Manero G, Kantarjian H, Ravandi F. Bone marrow necrosis in acute leukemia: Clinical characteristic and outcome. *Am J Hematol.* 2015 Sep;90(9):769-73.
11. Staples W, Getaz E, Botha D. Disseminated tuberculosis, bone marrow necrosis and lymphoma: a case report. *S Afr Med J.* 1977;52:680 -3.
12. Katzen H, Spagnolo SV. Bone marrow necrosis from miliary tuberculosis. *JAMA.* 1980;244:2438-9.
13. Godeau B, Galacteros F, Schaeffer A et al. Aplastic crisis due to extensive bone marrow necrosis and human parvovirus infection in sickle cell disease. *JAMA.* 1991; 91: 557-8.
14. Terheggen HG, Lampert F. Acute bone marrow necrosis caused by streptococcal infection. *Eur J Pediatr.* 1979;130: 53-8.
15. Ortega González G, Molina Boix M, Montoya Martínez J, Gaona Gómez L, Morales Lázaro A, Rodríguez Bermejo M. Necrosis of the bone marrow in Staphylococcus epidermidis sepsis. *Rev Clin Esp.* 1985 May;176(9):473-5.
16. Gupta RK. Extensive fatal bone marrow necrosis in typhoid fever. *Indian J Pathol Microbiol.* 1992;35:668.
17. Hicks CB, Redmond J. Adult hemolytic-uremic syndrome and bone marrow necrosis. *West J Med.* 1984;141:680-1.
18. Caraveo J, Trowbridge AA, Amaral BW, Green JB, Cain PT, Hurley DL. Bone marrow necrosis associated with a mucor infection. *Am J Med.* 1977;62:404-8.
19. Brada M, Bellingham AJ. Bone marrow necrosis and Q fever. *Br Med J.* 1980;281:1108-9.
20. Van de Pette JE, Cunnah DT, Shallcross TM. Bone marrow necrosis after treatment with sulphasalazine. *Br Med J.* 1984; 289:798.
21. Aboulaifa DM, Demirer T. Fatal bone marrow necrosis following fludarabine administration in a patient with indolent lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1995;19:181-4.
22. Limentani SA, Pretell JO, Potter D, DuBois JS, Daoust PR, Spieler PS et al. Bone marrow necrosis in two patients with acute promyelocytic leukemia during treatment with all-trans retinoic acid. *Am J Hematol.* 1994;47:50-5.
23. Cull GM, Eikelboom JW, Cannell PK. Exacerbation of coagulopathy with concurrent bone marrow necrosis, hepatic and renal dysfunction secondary to all trans retinoic acid therapy for acute promyelocytic leukemia. *Hematol Oncol.* 1997; 15:13-7.
24. Katayama Y, Deguchi S, Shinagawa K, Teshima T, Notohara K, Taguchi K et al. Bone marrow necrosis in a patient with acute myeloblastic leukemia during administration of GCSF and rapid hematologic recovery after allotransplantation of peripheral blood stem cells. *Am J Hematol.* 1998;57: 238-40.
25. Kendra JR, Pickens S, Singh K. Bone marrow necrosis at transformation of chronic granulocytic leukemia treated with interferon. *J Clin Pathol.* 1992;45:830-1.
26. Kumakura S, Ishikura H, Kobayashi S. Bone marrow necrosis and the Lambert-Eaton syndrome associated with interferon alpha treatment. *N Engl J Med.* 1998;338:199-200.
27. Aydogdu I, Erkurt MA, Ozhan O et al. Reversible bone marrow necrosis in a patient due to overdosage of diclofenac sodium. *Am J Hematol.* 2006; 81: 298-305.
28. Smith RR, Spivak JL. Marrow cell necrosis in anorexia nervosa and involuntary starvation. *Br J Haematol.* 1985;60:525-30.
29. Wyplosz B, Blanche P, Herry I, Guesne M, Picard F, Casadevall N, Sicard D. Gelatinous bone marrow necrosis in anorexia nervosa. *Presse Med.* 1993 Oct 9;22(30):1419.
30. Bulvik S1, Aronson I, Ress S, Jacobs P. Extensive bone marrow necrosis associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Med.* 1995 Jun;98(6):572-4.
31. Paydas S1, Koçak R, Zorludemir S, Baslamisli F. Bone marrow necrosis in antiphospholipid syndrome. *J Clin Pathol.* 1997 Mar;50(3):261-2.
32. Khalil YK, Pistoria MJ, Wright RE. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome with bone marrow necrosis: a rare complication. *J Rheumatol.* 2011; 38: 2279-81.
33. Rose MS. Apparent necrosis of bone marrow in a patient with disseminated intravascular coagulation postpartum. *Lancet.* 1973;2:730-1.