

ACTUALITĂȚI ÎN PROBLEMA OSIFICĂRII HETEROTOPICE NEUROGENE. (Revista literaturii)

Tatiana Musteață¹ – cercetător științific stagiar, Oleg Pascal^{1,2} – d.h.ș.m., prof. univ.,

Olga Golubev² – medic rezident, Angela Feodorovici¹ – medic neurolog,

Cucu Tatiana, – medic neurolog,

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie¹,

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Neurologie²

Rezumat

Osificarea heterotopică neurogenă (OHN) este o complicație care se dezvoltă după leziuni medulare sau cerebrale și, deseori, prezintă dificultăți de diagnostic și în managementul terapeutic. Analiza surselor bibliografice recente include incidența, semnele clinice, diagnosticul și metodele moderne de tratament ale acestei patologii. Deși, mecanismele fiziopatologice exacte ce stau la baza osificării heterotopice neurogene nu sunt încă suficient înțelese, în literatura de specialitate au fost propuse diferite mecanisme patogene. O selecție a celor mai importante teorii vor fi discutate în acest articol.

Cuvinte-cheie: osificarea heterotopică neurogenă, traumatism medular, traumatism cranio-cerebral

Summary. Actualities in neurogenic heterotopic ossification. (Literature review)

Neurogenic heterotopic ossification (NHO) is a complication caused by spinal cord or brain injury which often presents difficulties in diagnostic and treatment management. This review includes the incidence, clinical signs, and modern strategy of therapy. Although the exact pathophysiology underlying NHO in neurologic patients is not yet understood, different pathogenic mechanisms have been proposed in the literature. A selection of the most important theories will be given and discussed.

Key words: neurogenic heterotopic ossification, spinal cord injury, brain injury

Резюме. Нейрогенное гетеротопическое окостенение. (Обзор литературы)

Нейрогенное гетеротопическое окостенение (НГО) является осложнением у пациентов после черепно-мозговых травм и травм спинного мозга, которое часто вызывает трудности в диагностике и лечении. В статье представлены эпидемиологические данные, клинические проявления и методы лечения НГО. Хотя точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе НГО ещё не известны, в литературе существуют различные гипотезы. Наиболее вероятные теории рассмотрены в данной статье.

Ключевые слова: нейрогенное гетеротопическое окостенение, травма спинного мозга, черепно-мозговая травма

Introducere. Osificarea heterotopică reprezintă formarea anormală a osului lamelar matur în țesuturile moi extrascheletale, în locul în care osul nu există în mod normal [1-5]. Osificarea heterotopică după traumatismul coloanei vertebrale a fost prima dată denumită de Dejerine și Ceillier în 1918 ca paraosteopatie. Procesul de osificare implică formarea osului lamelar matur, ce este imperceptibil față de osul normal, în țesuturile moi din jurul articulațiilor imobilizate. De obicei, osul nou format, nu este conectat la periost și devine incapsulat pe măsură ce crește.

Osificarea heterotopică este clasificată în funcție de stadiul clinic, localizarea, și apariția progresivă sau izolată [1-5] posttraumatică, nontraumatică sau neurogenă, incluzând și miozita sau fibrodisplazia osificantă progresivă [2-11]. Există puține date cu privire la evaluarea și tratamentul pacienților cu OHN [2, 11-14]. Au fost propuse câteva tipuri de tratamente, inclusiv excizia chirurgicală a osului heterotopic, radioterapie, terapie fizică și tratamentul medicamen-

tos, cum ar fi antiinflamatorii nesteroidieni și bifosfonații [15, 16].

Epidemiologie. Incidența osificării heterotopice în traumatismele coloanei vertebrale este între 16% și 53%. Odata prezentă, osificarea heterotopică neurogenică este semnificativă clinic în 18-27% din cazuri [17,18]. Studiile arată că doar 3-5% din cazuri implică anchiloza articulației. Osificarea circumscrișă nontraumatică (neurogenă) sau miozita circumscrișă nontraumatică este frecventă la pacienții cu leziuni neurologice; apare în 3,4-47% din cazuri după leziuni ale măduvei spinării și la 10-20% dintre pacienții după un traumatism cranio-cerebral închis [2, 7, 11]. Incidența este mai mare în cazul unei extremități spastice, la pacienții cu leziuni complete ale măduvei spinării, imobilizare prelungită, pacienții în comă prelungită, precum și la cei cu spasticitate severă, tromboză venoasă profundă, hipercalcemie și hematoame [2, 8, 10, 12, 13]. Locul cel mai frecvent de apariție a OH neurogene este articulația șoldului (70-97%), unde apare cel mai frecvent în comparti-

mentele flexorii (anterioare) sau adductorii (mediale) [2,8,10,11]. Alte segmente ale corpului, inclusiv genunchii, cotul, umărul, coloana vertebrală pot fi de asemenea implicate. Nu există nici o predilecție cunoscută de rasă sau sex pentru OHN; cu toate acestea, incidența ei după traume ale măduvei spinării este mai mică la copii decât la adulți, variind de la 3% la 10%. În plus, resorbția spontană a OHN este frecvent observată la pacienții tineri (copii și adolescenți) [19].

Patofiziologie. OHN își are originea în țesutul conjunctiv și poate fi conectată cu scheletul, dar nu implică periosul. Când este localizată aproape de o articulație, nu implică spațiul articular și capsula [20,21,22,23]. Fibrele musculare nu sunt implicate primar în acest proces, dar pot fi incorporate sau comprimate de fibroza sau calcifierea țesuturilor moi, ceea ce duce la necroză musculară locală [20,22,24]. OHN începe ca o zonă de edemație, reacția inflamatorie coincide cu un flux sanguin crescut în țesuturile moi afectate [48]. Inițial se observă o infiltrație celulară exsudativă, apoi se produce o proliferare fibroblastică, care este urmată de formarea și depunerea ulterioară a matricei osoase. Osteoidul primitiv se depune ca mase mici în cadrul unei zone de reacție mezenchimală fibroblastică precoce, inițial, la periferie în primele 2 săptămâni. Osteoblastele produc tropocolagen care polimerizează și formează colagenul și, secretă fosfataza alcalină. Fosfataza alcalină lizează pirofosfatul, un compus care previne depunerea de calciu. Astfel, prin inactivarea pirofosfatului în apropierea dezvoltării matricei osoase ectopice, fosfataza alcalină permite calciului să precipiteze și astfel are loc mineralizarea matricei osoase [25, 26]. Întreaga

secvență de maturare osoasă este de obicei finalizată în 6 - 18 luni [27,28, 29, 30]. OHN matură seamănă cu osul normal atât histologic, cât și radiologic și constă din os spongios cu canale Havers, cortex, vasele de sânge și măduvă osoasă, deși cu o cantitate mică de hematopoeză [20,21,22,31,32,33,34]. Potrivit lui Chalmers și colab., trei condiții trebuie să fie îndeplinite pentru osificarea ectopică: prezența celulelor precursor osteogene, un agent inductor și, un mediu permisiv. Deși, mecanismul exact ce cauzează NHO este încă necunoscut, factorii umorali, neuronal și locali, joacă un rol în fiziopatologia acestui proces (figura 1) [35]. Există fie o migrare a celulelor mezenchimale îndepărtate în zona implicată, cu transformarea ulterioară a acestor celule în osteoblaste, sau o transformare a celulelor mezenchimale locale direct în osteoblaste [36,37,38,39].

Manifestări clinice: Deși, OHN se poate dezvolta chiar după mai mulți ani de la traumatism [7,8,10,12,19,22,45], cele mai frecvente manifestări clinice sunt descreșterea volumului mișcărilor în articulații, dureri și congestie periarticulară din cauza edemului interstițial al țesuturilor moi [21,27,36, 41,43, 44,45,46,47]. Eritemul și căldura periarticulară pot apărea, uneori, însoțite de subfebrilitate [48]. Nivelurile crescute de fosfatază alcalină justifică diferențierea între un proces inflamator și OHN precoce. Spasticitatea poate crește secundar dezvoltării OHN [47]. Reducerea mișcărilor articulare și spasticitatea pot duce la deformități și escare [36].

În urma traumatismului cranian osul heterotopic tinde să se formeze în regiunile paraarticulare. Articulatia cel mai frecvent afectată este articulația șol-

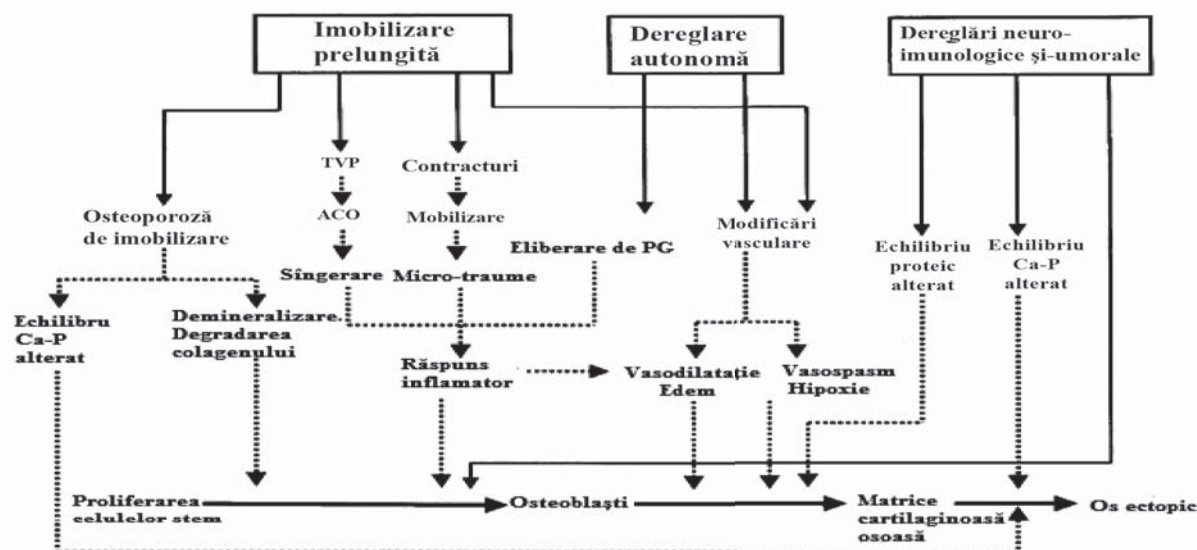


Figura 1. Patofiziologia osificării heterotopice neurogene (după AA van Kuijk et al.). TVP – tromboză venoasă profundă, ACO – anticoagulate orale, PG – prostaglandine.

dului, apoi urmează umerii, coatele şi, rareori, genunchii [49].

În cazul afectării cerebrale osul heterotopic tinde să se formeze anterolateral, inferomedial şi posterior, pe când după afectare spinală – în regiunea anteromedială. Distribuţia osificării în jurul cotului este similară cu cea din jurul umărului.

Osificarea heterotopică apare rar în genunchi ca urmare a traumatismului cranio-cerebral. Atunci când aceasta este prezentă, cea mai frecventă localizare vizează regiunea inferomedială a femurului distal, dar poate apărea în orice plan [50].

Tabelul 1

Clasificarea Brooker a osificării heterotopice a şoldului

Clasa	Descriere
I	Insule osoase în ţesuturile moi din jurul articulaţiei şoldului.
II	Osteofite în pelvis sau la capătul proximal al femurului, lăsând cel puţin 1 cm între suprafeţele osoase opuse.
III	Osteofite care se extind de la oasele bazinului sau de la capătul proximal al femurului, care reduc spaţiul dintre suprafeţele osoase opuse până la mai puţin de 1 cm.
IV	Anchiloza radiografică a şoldului.

Diagnostic. Nivelul fosfatazei alcaline serice poate fi utilizat pentru a detecta debutul precoce al OHN, deoarece este un marker de activitate osteoblastică şi osteogenică care creşte în timpul formării osului [51]. Nivelul fosfatazei alcaline începe să crească la 2 săptămâni, depăşind valorile normale la 3 săptămâni şi, atinge apogeul la 10 săptămâni, apoi revine la normal după ce osul heterotopic devine matur. Cu toate acestea, nivelul de fosfatază alcalină serică este nespecific pentru această afecţiune, nivelurile fiind de asemenea crescute în caz de traumatisme şi fracture [52]. Valorile calcemiei sunt tranzitoriu diminuate în OHN. Un studiu retrospectiv pe 37 de pacienţi cu OHN indică faptul că proteina C reactivă serică este un test util şi mai specific decât viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) pentru monitorizarea activităţii inflamatorii a OHN [53]. Creşterea creatinkinazei serice poate fi asociată cu o evoluţie mai agresivă a OHN, precum şi rezistenţă la terapia cu etidronat [54]. Nivelul seric crescut de creatinfosfokinază are o valoare predictivă în evoluţia OHN [55].

La modelele animale, a fost demonstrat rolul prostaglandinei E2 (PGE2) în inducerea formării subperiostale a osului lamelar [56]. PGE2 poate fi şi un inductor de formare osoasă la om. Excreţia urinară a PGE2 a fost măsurată pe o perioadă de 24 de ore la

pacienţii cu leziuni acute ale măduvei spinării şi, a fost demonstrată creşterea excreţiei la pacienţii care au dezvoltat OHN [57]. Excreţia continuă până când osul heterotopic ajunge la maturitate.

Tabelul 2

Dinamica modificărilor de laborator şi imagistice

Perioada după accident	Parametrul
1 săptămână	Scăderea tranzitorie a nivelului de Ca^{2+} în ser
1 săptămână	Creşterea nivelului de creatinfosfokinază şi proteinei C reactive
1 săptămână	Creşterea excreţiei urinare de PGE2
2 săptămâni	Creşterea nivelului de fosfatază alcalină serică
3 săptămâni	Vizualizare tomografică
4-6 săptămâni	Vizualizare radiografică

Examenul imagistic. Cel mai precoce semn radiografic al OHN reprezintă o densitate crescută a ţesuturilor moi periarticulare datorate edemului [22,45,58]. Treptat, imaginea arată densităţi floconoase, ca precipitate de calciu. Procesul de maturare demarează rapid cu delimitarea crescută a masei ţesutului moale şi formarea cortexului osos şi trabeculelor. Scheletul care stă la baza OHN poate prezenta grade variabile de demineralizare, dar configuraţia oaselor subiacente şi suprafeţele articulare rămân neafectate [59]. OHN va deveni evidentă pe radiografii simple începând cu acumularea de minerale [51,60,61]. În mai multe studii s-au găsit semne radiografice de OHN, în medie, la 1 - 10 săptămâni după primele manifestări clinice [58,62,63]. Radiografia simplă poate fi pozitivă chiar şi la pacienţii asimptomatici, chiar şi mai devreme de 4 sau 5 săptămâni după traumatismul vertebral. Pentru monitorizarea activităţii OHN, radiografia simplă este valoroasă atât timp, cât sunt vizibile modificările, de la o examinare la alta [22].



Figura 2. Osificare heterotopică a articulaţiei şoldului.

Tomografia computerizată este folosită, în special, pentru a determina volumul de os necesar atunci când se planifica rezecția chirurgicală.

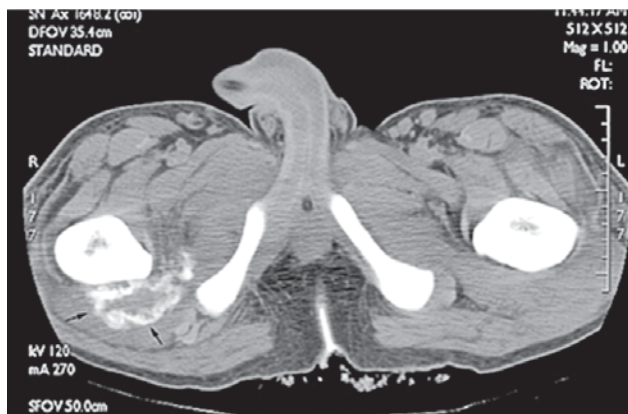


Figura 3. Tomografia computerizată: Osificare heterotopică imatură cu mineralizare periferică în mușchiul cvadriceps.

La investigație prin rezonanță magnetică se poate observa creșterea semnalului T2 (edem) în mușchi, fascii și țesutul subcutanat în timpul debutului acut de OHN [64].

Tratament. Tratamentul OHN depinde în mare măsură de gravitatea și extinderea osului ectopic, precum și gradul dizabilității funcționale. Pacienții cu spasticitate persistentă și recuperare neurologică redusă au o incidență mare a recurenței osificării și a mobilității articulare reduse. Tratamentul poate începe cu fizioterapie și mobilizare articulară și să treacă printr-un spectru de terapie medicală, radioterapie și excizie chirurgicală.

Fizioterapia trebuie să implice o gamă asistată de exerciții de mișcare cu întindere moderată și antrenament de rezistență. Trebuie de menționat că, articulația trebuie mobilizată doar atât, cât să nu producă durere. Fizioterapia este adesea combinată cu alte metode de tratament cu scopul de a oferi un beneficiu terapeutic maxim.

Tratamentul medicamentos are ca scop prevenirea formării de OHN după o leziune spinală sau cerebrală și pentru a evita reapariția după excizia chirurgicală. Grupele de medicamente utilizate în managementul medical al OHN includ antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și bifosfonați. AINS, în special indometacina, s-au dovedit a fi un beneficiu în prevenirea formării de os heterotopic după artroplastii totale de șold [65]. Acestea s-au dovedit a fi de ajutor în prevenirea OHN ca urmare a traumatismului vertebromedular și după excizia de os ectopic în traumatismul cranio-cerebral [66, 67]. Bifosfonații, în special etidronatul, au fost, de asemenea, utilizate în managementul medical al OHN. Unul dintre efectele farmacologice ale etidronatului disodic este blocarea

agregării, creșterea și mineralizarea cristalelor de hidroxiapatită [35,36,68,69].

Radioterapia a fost utilizată cu succes pentru a împiedica osificarea heterotopică după artroplastie de șold [70,71]. Este dificil de a investiga utilizarea sa la pacienții cu osificare după traumatism cranian. Localizarea osului ectopic după o intervenție chirurgicală de șold este previzibilă, însă după traumatismul cranian este dificil de prognozat. Radioterapia profilactică, singura formă dovedită a fi un beneficiu în prevenirea OHN, este astfel dificilă de aplicat la acești pacienți. Radioterapia nu s-a dovedit a fi de folos în reducerea volumului de os ectopic format, dar poate ajuta în controlul durerii refractare la indometacină la acești pacienți [72].

Bibliografie

1. Brooker A.F., Bowerman J.W., Robinson R.A., Riley L.H., Jr Ectopic ossification following total hip replacement: incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am.* 1973;55:1629–1632.
2. Garland D.E. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;263:13–29.
3. Naraghi F.F., DeCoster T.A., Moneim M.S., Miller R.A., Rivero D. Heterotopic ossification. *Orthopedics.* 1996;19:145–151.
4. Reardon M.J., Tillou A., Mody D.R., Reardon P.R. Heterotopic calcification in abdominal wounds. *Am J Surg.* 1997;173:145–147.
5. Thomas B.J. Heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 1992;23:347–358.
6. Benetos I.S., Mavrogenis A.F., Themistocleous G.S., Kanellopoulos A.D., Papagelopoulos P.J., Soucacos P.N. Optimal treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva with surgical excision of heterotopic bone, indomethacin, and irradiation. *J Surg Orthop Adv.* 2006;15(2):99–104.
7. Gibson C.J., Poduri K.R. Heterotopic ossification as a complication of toxic epidermal necrolysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78:774–776.
8. Inan M., Chan G., Dabney K., Miller F. Heterotopic ossification following hip osteotomies in cerebral palsy: incidence and risk factors. *J Pediatr Orthop.* 2006;26:551–556.
9. Randelli F., Pierannunzii L., Banci L., Ragone V., Aliprandi A., Buly R. Heterotopic ossifications after arthroscopic management of femoroacetabular impingement: the role of NSAID prophylaxis. *J Orthop Traumatol.* 2010;11(4):245–250.
10. Stover S.L., Niemann K.M., Tulloss J.R. Experience with surgical resection of heterotopic bone in spinal cord injury patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;263:71–77.
11. Subbarao J.V., Garrison S.J. Heterotopic ossification: diagnosis and management, current concepts and controversies. *J Spinal Cord Med.* 1999.
12. McCarthy E.F., Sundaram M. Heterotopic ossification: a review. *Skeletal Radiol.* 2005;34:609–619.

13. Simonsen L.L., Sonne-Holm S., Krashenninnikoff M., Engberg A.W. Symptomatic heterotopic ossification after very severe traumatic brain injury in 114 patients: incidence and risk factors. *Injury*. 2007;38:1146–1150.
14. Balboni T.A., Gobeze R., Mamon H.J. Heterotopic ossification: pathophysiology, clinical features and the role of radiotherapy for prophylaxis. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2006;65(5):1289–1299.
15. Garland D.E., Alday B., Venos K.G., Vogt J.C. Diposphonate treatment for heterotopic ossifications in spinal cord injury patients. *Clin Orthop Relat Res*. 1983;176:197–200.
16. Ippolito E., Formisano R., Caterini R., Farsetti P., Penta F. Operative treatment of heterotopic ossification in patients with coma after brain injury. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;365:130–138.
17. Wittenberg R.H., Peschke U., Bötzel U. Heterotopic ossification after spinal cord injury. Epidemiology and risk factors. *J Bone Joint Surg Br*. Mar 1992;74(2):215-8.
18. van Kuijk A.A., Geurts A.C., van Kuppevelt H.J. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord*. Jul 2002;40(7):313-26.
19. Hitzig S.L., Tonack M., Campbell K.A., et al. Secondary health complications in an aging Canadian spinal cord injury sample. *Am J Phys Med Rehabil*. Jul 2008;87(7):545-55.
20. Miller L.F., O'Neill C.J. Myositis ossificans in paraplegics. *J Bone Joint Surg* 1949; 31(A): 283 - 294.
21. Chantraine A., Minaire P. Para-osteo-arthropathies. A new theory and mode of treatment. *Scand J Rehabil Med* 1981; 13: 31 - 37.
22. Rossier A.B. et al. Current facts on para-osteo-arthropathy (POA). *Paraplegia* 1973; 11: 36 - 78.
23. Stover S.L., Niemann K.M.W., Miller III J.M. Disodium Etidronate in the prevention of postoperative recurrence of heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *J Bone Joint Surg* 1976; 58(A): 683 - 688.
24. Freehafer A.A., Yurick R., Mast W.A. Para-articular ossification in spinal cord injury. *Med Serv J Can* 1966; 22: 471 - 478.
25. Jensen L.L., Halar E., Little J.W., Brooke M.M. Neurogenic heterotopic ossification. *Am J Phys Med* 1987; 66: 351 - 363.
26. Buschbacher R. Heterotopic ossification. A review. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 1992; 4: 199 - 213.
27. Wharton G.W., Morgan T.H. Ankylosis in the paralyzed patient. *J Bone Joint Surg* 1970; 52A: 105 - 112.
28. Venier L.H., Dutunno J.F. Heterotopic ossification in the paraplegic patient. *Arch Phys Med Rehabil* 1971; 52: 475 - 479.
29. Garland D.E. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop* 1991; 263; 13 - 29.
30. Orzel J.A., Rudd T.G. Heterotopic bone formation. Clinical, laboratory, and imaging correlation. *J Nucl Med* 1985; 26: 125 - 132.
31. Nollen A.J.G. Effects of ethylhydroxydiphosphonate (EHDP) on heterotopic ossification. *Acta Orthop Scand* 1986; 57: 358 - 361.
32. Kewalramani L.S., Orth M.S. Ectopic ossification. *Am J Phys Med* 1977; 56: 99 - 121.
33. Nicholas J.J. Ectopic bone formation in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1973; 54: 354 - 359.
34. Benassy J., Mazabraud A., Diverres J. L'osteogenèse neurogène. *Rev Chir Orthop* 1963; 49: 95 - 116.
35. Chalmers J., Gray D.H., Rush J. Observations on the induction of bone in soft tissues. *J Bone Joint Surg* 1975; 57(B): 36 - 45.
36. Garland D.E. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop* 1991; 263; 13 - 29.
37. Jensen L.L., Halar E., Little J.W., Brooke M.M. Neurogenic heterotopic ossification. *Am J Phys Med* 1987; 66: 351 - 363.
38. Buring K. On the origin of cells in heterotopic bone formation. *Clin Orthop* 1975; 110: 293 - 302.
39. Puzas J.E., Miller M.D., Rossier R.N. Pathologic bone formation. *Clin Orthop* 1989; 245: 259 - 281.
40. Hardy A.G., Dickson J.W. Pathological ossification in traumatic paraplegia. *J Bone Joint Surg* 1963; 45(B): 76 - 87.
41. Freehafer A.A., Yurick R., Mast W.A. Para-articular ossification in spinal cord injury. *Med Serv J Can* 1966; 22: 471 - 478.
42. Dejerine A., Ceillier M.A. Para-osteo-arthropathies des paraplegiques par lesion medullaire: Etude clinique et radiographique. *Ann Med* 1918; 5: 497 - 535.
43. Stover S.L., Hataway C.J., Zeiger H.E. Heterotopic ossification in spinal cord injured patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1975; 56: 199 - 204.
44. Taly A.B. et al. Heterotopic ossification in non-traumatic myelopathies. *Spinal Cord* 1999; 37: 47 - 49.
45. Nicholas J.J. Ectopic bone formation in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1973; 54: 354 - 359.
46. Hsu J.D., Sakimura I., Stauer E.S. Heterotopic ossification around the hip joint in spinal cord injured patients. *Clin Orthop* 1975; 112: 165 - 169.
47. Blankenship L.D., Strommen J.A. 27-year-old man with a swollen leg. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 977 - 980.
48. Tow A.P., Kong K.H. Prolonged fever and heterotopic ossification in a C4 tetraplegic patient. Case report. *Paraplegia* 1995; 33: 170 - 174.
49. Garland D.E., Blum C.E., Waters R.L. Periarticular heterotopic ossification in headinjured adults: incidence and location. *J Bone Joint Surg [Am]* 1980;62-A:1143-6.
50. H.C. Pape, S. Marsh, J. R. Morley, C. Krettek, P. V. Giannoudis. Current concepts in the development of heterotopic ossification
51. Orzel J.A., Rudd T.G. Heterotopic bone formation: clinical, laboratory, and imaging correlation. *J Nucl Med*. Feb 1985;26(2):125-32.
52. Kedlaya D., Nazir C. Heterotopic Ossification With Normal Serum Alkaline Phosphatase Levels: A Case Series. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005/09;86:E44.
53. Estroes I.M., Harrington A., Banovac K. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients

with heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2004;27(5):434-7.

54. Sherman A.L., Williams J., Patrick L., Banovac K. The value of serum creatine kinase in early diagnosis of heterotopic ossification. *J Spinal Cord Med.* 2003;26(3):227-30.

55. Singh R.S., Craig M.C., Katholi C.R., Jackson A.B., Mountz J.M. The predictive value of creatine phosphokinase and alkaline phosphatase in identification of heterotopic ossification in patients after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* Nov 2003;84(11):1584-8.

56. Rapuano B.E., Boursiquot R., Tomin E., et al. The effects of COX-1 and COX-2 inhibitors on prostaglandin synthesis and the formation of heterotopic bone in a rat model. *Arch Orthop Trauma Surg.* Mar 2008;128(3):333-44.

57. Schurch B., Capaul M., Vallotton M.B. Prostaglandin E2 measurements: their value in the early diagnosis of heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *Arch Phys Med Rehabil.* Jul 1997;78(7):687-91.

58. Tibone J., Sakimura I., Nickel V.L., Hsu J.D. Heterotopic Ossification around the hip in spinal cord-injured patients. A long term follow-up study. *J Bone Joint Surg* 1978; 60(A): 769 - 775.

59. Blane C.E., Perkasch I. True heterotopic bone in the paralyzed patient. *Skeletal Radiol* 1981; 7: 21 - 25.

60. Freed J.H., Hahn H., Menter R., Dillon T. The use of three phase bone scan in the early diagnosis of heterotopic ossification and in the evaluation of Didronel therapy. *Paraplegia* 1982; 20: 208 - 216.

61. Banovac K., Gonzalez F., Wade N., Bowker J.J. Intravenous disodium etidronate therapy in spinal cord injury patients with heterotopic ossification. *Paraplegia* 1993; 31: 660 - 666.

62. Knudsen L., Lundberg D., Ericsson G. Myositis ossificans circumscripta in para-/tetraplegics. *Scand J Rheum* 1982; 11: 27 - 31.

63. Chantraine A., Minaire P. Para-osteo-arthropathies. A new theory and mode of treatment. *Scand J Rehabil Med* 1981; 13: 31 - 37.

64. Wick L., Berger M., Knecht H., et al. Magnetic resonance signal alterations in the acute onset of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Eur Radiol.* Sep 2005;15(9):1867-75.

65. Neal B., Rodgers A., Dunn L., Fransen M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database Sys Rev* 2000.

66. Banovac K., Williams J.M., Patrick L.D., Haniff Y.M. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. *Spinal Cord* 2001;39:370-4.

67. Ippolito E., Formisano R., Caterini R., Farsetti P., Penta F. Operative treatment of heterotopic hip ossification in patients with coma after brain injury. *Clin Orthop* 1999; 365:130-8.

68. Citta-Pietrolungo T.J., Alexander M.A., Seg N.L. Early detection of heterotopic ossification in young patients with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73: 258-62.

69. Pelissier J., Petiot S., Benaim C., Asencio G. Treatment of neurogenic heterotopic ossifications (NHO) in brain injured patients: review of literature. *Ann Readapt Med Phys* 2002;45:188-97.

70. Coventry M.B., Scanlon P.W. The use of radiation to discourage ectopic bone: a nine-year study in surgery about the hip. *J Bone Joint Surg [Am]* 1981;63-A:201-8.

71. Knelles D., Barthel T., Karrer A., et al. Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement: a prospective, randomised study using acetylsalicylic acid, indomethacin and fractional or single-dose irradiation. *J Bone Joint Surg [Br]* 1997; 79-B:596-602.

72. Evans E.B., Smith J.R. Bone and joint changes following burns: a roentgenographic study: preliminary report. *J Bone Joint Surg [Am]* 1959;41-A:785-99.