

## PRESENTACIÓN DE CASO

# Síndrome de Gorham Stout en un paciente en edad pediátrica. Presentación de un caso

## Gorham Stout syndrome in a pediatric patient. A case report

Ariel Moya Machado<sup>1</sup> Leidelén Esquivel Sosa<sup>1</sup> Yisel González Ríos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Provincial Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

### Cómo citar este artículo:

Moya-Machado A, Esquivel-Sosa L, González-Ríos Y. Síndrome de Gorham Stout en un paciente en edad pediátrica. Presentación de un caso. **Medisur** [revista en Internet]. 2023 [citado 2026 May 2]; 21(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5560>

### Resumen

Dentro de la clasificación de los síndromes de osteólisis idiopática, la enfermedad de Gorham-Stout ocupa el cuarto lugar. Es un cuadro clínico caracterizado por la destrucción progresiva de tejido óseo y proliferación vascular, con angiomatosis y linfangiomatosis ósea que produce una osteólisis progresiva del esqueleto, con pérdida de masa ósea en las áreas afectadas. Este artículo tiene como objetivo presentar un paciente pediátrico con síndrome de Gorham Stout atendido en el Hospital Provincial Pediátrico Universitario José Luis Miranda, de Villa Clara. Es una paciente femenina, de dos años de edad, con cuadro febril de una semana de evolución, aumento de volumen en región dorsal y pérdida de peso. Al examen físico se constataron palidez cutáneo-mucosa y lesión nodular indolora de tres centímetros en la región dorsal. Reapareció la fiebre y se observó marcado aumento de volumen en la región dorso lumbar. Mediante tomografía axial computarizada y resonancia magnética se evidenció osteólisis de cuerpos vertebrales desde D8 a L2 y aumento de las partes blandas adyacentes. Las manifestaciones clínicas e imagenológicas obligaron a descartar etiologías infecciosas y neoplásicas. Se descartaron las primeras y por cumplir con los criterios requeridos se concluyó como enfermedad de Gorham. Esta es una rara y peculiar condición patológica músculo-esquelética en la cual el hueso, virtualmente, se desintegra y es reemplazado por tejido conectivo vascular. Su etiología es especulativa, con una presentación clínica muy variable. Los estudios imagenológicos resultan de gran utilidad. Posee un pronóstico indeterminado a pesar de las opciones terapéuticas empleadas. Por ser un síndrome extremadamente raro se decidió la presentación del caso.

**Palabras clave:** enfermedad de Gorham-Stout, osteólisis esencial, angiomatosis

### Abstract

Within the idiopathic osteolysis syndromes classification, Gorham-Stout disease ranks fourth. It is a clinical picture characterized by the progressive destruction of bone tissue and vascular proliferation, with angiomatosis and bone lymphangiomatosis that produces a progressive osteolysis of the skeleton, with loss of bone mass in the affected areas. This article aims to present a pediatric patient with Gorham Stout syndrome treated at the José Luis Miranda University Pediatric Provincial Hospital in Villa Clara. A 2-years-old female patient with a one week fever evolution, increased volume in the dorsal region and weight loss. The physical examination revealed cutaneous-mucosal pallor and a three centimeters painless nodular lesion in the dorsal region. The fever recurred and a marked increase in volume was observed in the dorsal lumbar region. Computed axial tomography and magnetic resonance imaging revealed osteolysis of the vertebral bodies from D8 to L2 and an increase in the adjacent soft tissues. The clinical and imaging manifestations made it necessary to dismiss infectious and neoplastic etiologies. The former were dismissed and because they fulfill the required criteria it was concluded as Gorham's disease. This is a rare and peculiar musculoskeletal pathological condition in which bone virtually disintegrates and is replaced by vascular connective tissue. Its etiology is speculative, with a highly variable clinical presentation. Imaging studies are very useful. It has an indeterminate prognosis despite the therapeutic options used. Because it is an extremely rare syndrome, the presentation of the case was decided.

**Key words:** Gorham-Stout disease, osteolysis, essential, angiomatosis

**Aprobado:** 2023-02-06 09:42:26

**Correspondencia:** Ariel Moya Machado. Hospital Provincial Pediátrico Universitario José Luis Miranda. Villa Clara. Cuba. [arielmmachado@infomed.sld.cu](mailto:arielmmachado@infomed.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes de osteólisis idiopática representan un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por destrucción y reabsorción de huesos afectados, con aparición de lesiones osteolíticas. Estos síndromes difieren en la presencia o ausencia de transmisión genética, las características clínicas asociadas y la localización principal de la osteólisis.<sup>(1)</sup>

Dentro de la clasificación de los síndromes de osteólisis idiopática, la enfermedad de Gorham-Stout (síndrome de Gorham), ocupa el cuarto lugar. También es conocida como enfermedad del hueso evanescente, huesos fantasmas, o de los huesos perdidos. Es un cuadro clínico caracterizado por la destrucción progresiva de tejido óseo (osteólisis) y proliferación vascular, con angiomatosis y linfangiomatosis ósea, que produce una osteólisis progresiva del esqueleto, con pérdida de masa ósea en las áreas afectadas.<sup>(1,2)</sup>

Por ser un síndrome extremadamente raro y para mostrar la utilidad de los estudios imagenológicos en su diagnóstico se decidió la publicación de este caso.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina, de dos años de edad, nacida producto de embarazo de alto riesgo obstétrico por madre adolescente, parto pretérmino a las 34 semanas, con un peso al nacer de 2000 gramos. Se recogió como antecedente haber padecido de íctero fisiológico agravado. Requirió de dos ingresos en el primer año de vida por síndrome febril inespecífico. En esta ocasión acudió al hospital por presentar cuadro febril de 38 grados Celsius de una semana de evolución, acompañado de aumento de volumen de la región dorsal. Los familiares refirieron, además, una pérdida de peso de aproximadamente tres kilogramos.

Al examen físico se constataron como datos positivos palidez cutáneo-mucosa e hiperlaxitud articular generalizada, además de una lesión nodular indolora de aproximadamente tres centímetros, eritematosa, en la región dorsal, y otra similar en la cara lateral de la rodilla derecha. No obstante, su estado general impresionaba como una niña no severamente enferma. Se decidió su admisión en sala de Pediatría General y se indicaron exámenes complementarios, que arrojaron los siguientes resultados: (Tabla 1).

**Tabla 1.** Resultados de los exámenes complementarios

Complementarios	Resultados
Hb (g/l)	115
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /mm)	9,6
VSG(mm/h)	10
Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /mm)	65
AST(U/I)	8
ALT(U/I)	22
GGT(U/I)	10
LDH (U/I)	623
Proteína C reactiva (mg/dl)	15
Amilasa sérica (U/I)	38
Ferritina sérica (µg/l)	68,6
Creatinina (mmol/l)	51
Colesterol (mmol/l)	3,9
Triglicéridos (mmol/l)	1,2
Glucemia (mmol/l)	3,2
Proteínas totales y fraccionadas (g/l)	67(alb 41 glob 26)
Inmunoglobulinas (g/l)	IGA 0,8; IGG 8,4 C3 1,62 C4 0,35

Se recogió el antecedente familiar del padre haber sido contacto en la niñez de un adulto con tuberculosis BK + que llevó tratamiento quimioproláctico. Se realizó prueba de tuberculina a la paciente y a todos sus contactos directos de primera línea y la lectura fue de 0 mm en todos los casos. Durante los días sucesivos la fiebre remitió y comenzó con manifestaciones catarrales. A la semana de hospitalización reapareció la fiebre y se observó un marcado aumento de volumen en la región

dorso lumbar. La paciente impresionaba agudamente enferma con facie dolorosa y con limitación marcada de su movilidad en el lecho y llanto intenso a las maniobras de exploración. Se detectaron áreas equimóticas en las extremidades y tronco. Se realizó coagulograma mínimo que mostró cifras de trombocitopenia severa (5x10<sup>9</sup>). Se decidió su traslado a sala de Cuidados Intermedios. Fue reevaluada, se indicaron nuevos complementarios específicos. (Tabla 2).

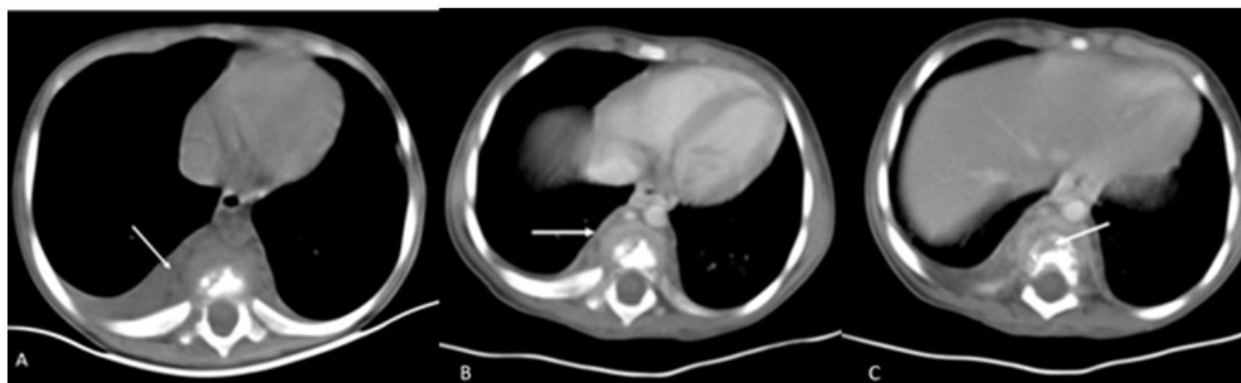
**Tabla 2. Resultados de exámenes complementarios**

Medulograma	Integridad de los sistemas; hiperplasia del megacariopoyético, no células ajenas al parénquima
TASO	Negativo
Hemocultivos	I,II,III,IV sin crecimiento
Urocultivos	I,II,III,IV sin crecimiento
Cultivo LCR	Bacteriológico sin crecimiento BAAR sin crecimiento Tinta china sin crecimiento
GeneXpert	Tejido y LCR negativos
Ecocardiograma	Sin alteraciones
Ecografía abdominal y renal	Sin alteraciones
Ecografía partes blandas	Región dorsal: imágenes ovaladas <u>hipoecogénicas</u> en tejido celular subcutáneo la mayor de 24 x 25 mm rodilla derecha imagen ecolúcida que interesa plano muscular
Biopsia de medula ósea	Médula reactiva hiperplasia del megacariopoyético no células ajenas al parénquima

Se decidió iniciar tratamiento antibiótico con ceftriaxone y dada la severa trombocitopenia se inició esquema con gammaglobulina endovenosa a razón de 400 mg/Kg/día en cinco dosis. La fiebre desapareció y se restablecieron los valores normales de plaquetas.

Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen que informó la

presencia de múltiples imágenes líticas, que se extienden desde D9 a L4, en sacabocados, con mayor destrucción de cuerpos vertebrales superiores respetando lámina, procesos transversos y los discos intervertebrales. Dicho proceso se asociaba a marcado engrosamiento de las partes blandas anteriores a este plano óseo. (Fig. 1).

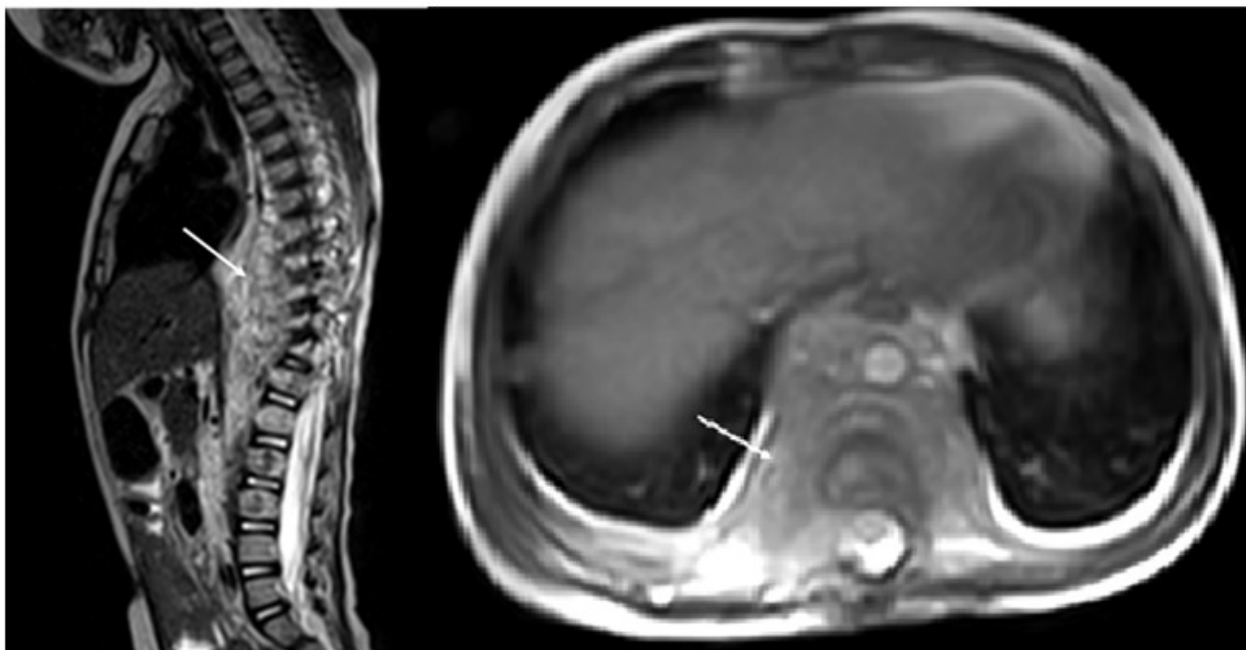


**Fig. 1.** Tomografía de tórax y abdomen simple. Se observan múltiples imágenes osteolíticas en sacabocados con marcado engrosamiento de partes blandas pre y para vertebrales (A) con realce tras la administración de contraste (B, C).

Dada la estabilidad clínica se realizó una biopsia por incisión de la región lumbar que informó la presencia de fragmentos de tejido conectivo con áreas vasculares, áreas de hemorragia, proliferación de células endoteliales con pequeñas áreas de hematíes en su interior.

En días sucesivos se mantuvo sin fiebre, ni signos de trombocitopenia, pero con un marcado aumento de volumen de la región dorsal. Se solicitó nuevo estudio tomográfico contrastado que demostró realce del tejido adyacente a los cuerpos vertebrales. Se indicó, además, gammagrafía ósea que describió focos de hipercaptación de radiofármaco de moderada

intensidad desde D5 a D8 y L1. Con el objetivo de valorar con mayor resolución estructuras raquimedulares se solicitó resonancia magnética (RM) dorso lumbar que informó marcados cambios en la intensidad de cuerpos vertebrales desde D8 a L4, que se comportaba hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 y STIR, disminución de la altura con aplastamiento desde D8 a D11. Se acompañaba de aumento del grosor y cambios en la intensidad de señal de las partes blandas pre y paravertebrales desde D8 a L4. Llamó la atención que las lesiones respetaban los discos vertebrales manteniendo todos la altura e intensidad normal. (Fig. 2).



**Fig. 2.** Resonancia magnética de columna dorso lumbar con marcados cambios en la intensidad de cuerpos vertebrales D8 a L4 con disminución de la altura y aplastamiento de D8 a D11, marcado aumento de las partes blandas pre y paravertebrales desde D8 a L4.

Se rediscutió en comisión multidisciplinaria y se realizó nueva biopsia transpeduncular obteniendo fragmentos de tejido prevertebral que mostraron una compleja proliferación vascular, con estudios de marcadores inmunohistoquímicos CD34 y alfa actina positivos, cromogranina e inhibina negativos, por tanto se concluyó como una angiomasia ósea múltiple.

Tras el diagnóstico, la paciente fue evaluada por un equipo multidisciplinario para decidir la

estrategia terapéutica. Por la localización y extensión de las lesiones, el tratamiento quirúrgico y la radioterapia fueron descartados. Inició tratamiento con interferón  $\alpha$  2b y propranolol, sin lograr una reducción de las lesiones, sino que, muy por el contrario, se produjo un aumento de la misma hasta generar una marcada deformidad de la región dorsal (cifosis), y manteniendo niveles de trombocitopenia severas que le provocaron una hemorragia intracraneal extensa que causó la

muerte a los 18 meses del diagnóstico confirmatorio.

## DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas de la paciente al ingreso, dadas por síntomas generales y tumefacción en la región dorsal, obligaron a descartar en primer lugar etiologías infecciosas y neoforativas.

El antecedente de padre con historia previa de exposición a la tuberculosis hizo plantear en primer lugar la posibilidad de una tuberculosis ósea (mal de Pott). Este planteamiento fue descartado por los resultados de los estudios moleculares microbiológicos (Gene-Xpert) para *Mycobacterium tuberculosis*. Además, los hallazgos en los estudios anatomopatológicos mostraron ausencia de lesiones granulomatosas calcificadas y ausencia de compromiso del disco intervertebral (discitis) en los exámenes imagenológicos practicados (TAC y RM) de columna vertebral, a pesar de las severas alteraciones de los cuerpos vertebrales con destrucción por aplastamiento. Otras causas infecciosas comunes de tumefacción dorsal como los abscesos paraespinales, generalmente producidos por *Staphylococcus aureus*, y las osteomielitis vertebrales fueron también descartados por los resultados negativos de los estudios microbiológicos de la lesión, así como de hemocultivos de sangre periférica, y exámenes serológicos para microorganismos como *Bruceella*.

Las afecciones neoforativas malignas cobraron un peso importante en la discusión sobre todo por la rápida y marcada afectación de los tejidos blandos y la presencia concomitante de síntomas generales (fiebre, pérdida de peso, anorexia), acompañada por manifestaciones purpúricas y trombocitopenia severa en los exámenes complementarios. Se valoró, en primer lugar, teniendo en cuenta la edad de la paciente, la posibilidad de un neuroblastoma metastásico, pero los resultados histológicos negativos de la lesión, además de la ausencia de células ajenas al parénquima medular en el medulograma realizado lo descartaron. Otras posibilidades etiológicas neoplásicas como los sarcomas de musculo o hueso, fueron también descartadas por los resultados histopatológicos y los marcadores de inmunohistoquímica negativos.

La trombocitopenia severa se manejó en principio como de posible etiología inmunológica,

pero la ausencia de anticuerpos antiplaquetarios, y la falta de respuesta al tratamiento con intacglobin orientó a una destrucción periférica por el secuestro a nivel del tejido vascular (angiomatosis con consumo de plaquetas y fibrinógeno) debido a un síndrome de Kasabach Merritt.

El planteamiento definitivo de síndrome de Gorham-Stout se llegó al cumplir con todos los criterios requeridos:<sup>(3,4)</sup>

1. Evidencia de proliferación vascular (patrón angiomatoso, incluye vasos arteriales, venosos, o sistema linfático).
2. Ausencia completa de atipia celular en las biopsias realizadas.
3. Ausencia de calcificaciones distróficas.
4. Evidencia de reabsorción progresiva del hueso nativo.
5. Ausencia de evidencia de lesiones ulcerativas, o expansivas.
6. Ausencia de compromiso visceral.
7. Actividad osteolítica demostrada por estudios de imagen.
8. Ausencia de evidencia diagnóstica, después de la realización de exámenes complementarios, de etiología infecciosa, inmunológica, metabólica, y hereditaria.

El síndrome (enfermedad) de Gorham-Stout es una enfermedad rara en la que se produce una reabsorción espontánea y progresiva del hueso sin conocerse todavía su mecanismo patogénico. El primer caso fue descrito en 1838 por Jackson, y en 1955 Gorham y Stout definieron específicamente la enfermedad e hicieron una revisión bibliográfica de 24 casos. Hasta la fecha son cerca de 300 el número de casos publicados en la literatura por lo que el síndrome de Gorham-Stout es extremadamente raro. En Cuba se reporta solo un caso en el año 1999.<sup>(5)</sup>

Este síndrome se denomina de muy diferentes formas, tales como osteólisis masiva, enfermedad de los huesos evanescentes, absorción espontánea del hueso o hueso fantasma, pero haciendo referencia siempre a una misma entidad.<sup>(6,7,8,9)</sup> Se caracteriza por osteólisis, proliferación linfática y angiomatosis sin regeneración ósea, que condiciona limitación funcional y deformidades. La ausencia de datos clínicos específicos hace de su diagnóstico un

desafío que finalmente se logra por alta sospecha y exclusión de otras patologías, lo que no ha permitido estandarizar el tratamiento.<sup>(9,10,11)</sup>

Los sitios más afectados son vértebras, pelvis, costillas y escápulas; en las extremidades superiores el hueso más afectado es el húmero, y en las inferiores, el fémur y la tibia. Sin tener una predilección de sexo, se presenta mayormente en niños y adultos jóvenes.<sup>(3,4,9)</sup>

Por su falta de predictibilidad, el pronóstico varía mucho en cada paciente, obedece al área afectada y la estabilización o no de la enfermedad. Esta, generalmente, se autolimita y sus complicaciones dependen del lugar y la extensión de su presentación, pero puede llegar a ser fatal como en el caso que se presenta. La afección de las extremidades inferiores o de la cintura pélvica es de buen pronóstico, la afectación de la columna cervical se asocia a una mortalidad del 33 %, que asciende al 52 % cuando cursa con quilotórax secundario a la toma pleural. En la forma espinal de la enfermedad de Gorham Stout se reporta que el 46 % de los casos ocurre a nivel de las vértebras torácicas.<sup>(8,9,10,11)</sup>

En relación con el tratamiento de la enfermedad se han ensayado diferentes modalidades que van desde técnicas de resección quirúrgica, reconstrucción usando injertos óseos y/o prótesis quirúrgica, según la extensión y localización de la lesión vascular, tratamientos con radioterapia, y opciones farmacológicas. Estas últimas han incluido octreotide, calcitonina, bevacizumab (anticuerpo monoclonal anti-VEGF-A), propranolol, interferon alfa-2b, sirolimus, heparina de bajo molecular y bifosfonatos, sobre todo de tercera generación. Estos fármacos se han utilizado de forma independiente o combinada con el objetivo de disminuir la proliferación celular vascular (angiogénesis), y de inhibir la actividad osteoclástica. Si bien han sido utilizadas todas estas opciones, no existe un tratamiento definitivo y aún muchos de ellos están bajo estudio. La rareza de la enfermedad hace que las mayores series sean con muy escasos reportes y prácticamente testimoniales.<sup>(7,8,9,10,11,12)</sup> En algunos casos se ha reportado una regresión espontánea.<sup>(13)</sup>

La enfermedad de Gorham es una rara y peculiar condición patológica músculo-esquelética en la cual el hueso virtualmente se desintegra y es reemplazado por tejido conectivo vascular. Su etiología es especulativa, con una presentación clínica muy variable. Los estudios

imagenológicos resultan de gran utilidad. Posee un pronóstico indeterminado a pesar de las opciones terapéuticas empleadas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Contribuciones de los autores

Conceptualización: Ariel Moya Machado.

Investigación: Ariel Moya Machado, Leidelén Esquivel Sosa, Yisel González-Ríos.

Visualización: Ariel Moya Machado, Leidelén Esquivel Sosa, Yisel González-Ríos.

Redacción - borrador original: Ariel Moya Machado .

Redacción - revisión y edición: Ariel Moya Machado, Leidelén Esquivel Sosa, Yisel González-Ríos.

## Financiación

Hospital Provincial Pediátrico Universitario José Luis Miranda. Villa Clara. Cuba.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hardegger F, Simpson LA, Segmueller G. The syndrome of idiopathic osteolysis classification, review, and case report. *J Bone Joint Surg Br* [revista en Internet]. 1985 [ cited 19 May 2021 ] ; 67 (1): 88-93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3968152/>.
2. Al Kaissi A, Scholl-Buergi S, Biedermann R, Maurer K, Hofstaetter JG, Klaushofer K, et al. The diagnosis and management of patients with idiopathic osteolysis. *Pediatr Rheumatol Online J* [revista en Internet]. 2011 [ cited 19 May 2021 ] ; 9: 31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3203843/>.
3. Nagaveni NB, Radhika NB, Umashankara KV, Satisha TS. Vanishing (Disappearing) Bone Disease in children - A review. *J Clin Exp Dent* [revista en Internet]. 2011 [ cited 19 May 2021 ] ; 3 (4): e328-35. Available from: <http://www.medicinaoral.com/odo/volumenes/v3i>

[4/jcedv3i4p328.pdf](#).

4. Somoza Argibay I, Díaz González M, Martínez Martínez L, Ros Mar Z, López-Gutiérrez JC. Heterogenicidad del síndrome de Gorham-Stout: asociación a malformaciones linfáticas y venosas. *An Pediatr* [revista en Internet]. 2003 [ cited 19 May 2021 ] ; 58 (6): 599-603. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403303781284>.

5. Rondán GV, Tamayo FA, López AA, Sánchez NE. Osteólisis masiva (enfermedad ósea evanescente, de Gorham y de desaparición ósea). A propósito de un caso. *Rev Cubana Oncol*. 1999 ; 15 (1): 13-8.

6. Hurtado García R, Nortes Cañizares E, Ruiz Maciá JA, Paredes Martínez ML. Síndrome de Gorham. *Rev Osteoporosis Metab Miner* [revista en Internet]. 2018 [ cited 19 May 2021 ] ; 10 (2): 96-97. Available from: [http://www.revistadeosteoporosismetabolismoineral.com/pdf/numeros/10\\_2.pdf](http://www.revistadeosteoporosismetabolismoineral.com/pdf/numeros/10_2.pdf).

7. Patel DV. Gorham's Disease or Massive Osteolysis. *Clin Med Res* [revista en Internet]. 2005 [ cited 19 May 2021 ] ; 3 (2): 65-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1183435/pdf/0030065.pdf>.

8. Moreno-Regidor A, Borrego-Ratero D, de Cabo-Rodríguez A. Síndrome de Gorham-Stout. *Rev Ortop Traumatol* [revista en Internet]. 2004 [ cited 19 May 2021 ] ; 48: 295-7. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-cirugia-ortopedica-traumatologia-129-pdf-S188>

[8441504762220](#).

9. Sá P, Marques P, Oliveira C, Rodríguez AS, Amorim N, Pinto R. Gorham's disease: clinical case. *Rev Bras Ortop* [revista en Internet]. 2015 [ cited 19 May 2021 ] ; 50 (2): 239-42. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbort/a/r4ZCnFc4F4q68fTkYrtzkBv/?lang=en>.

10. García V, Alonso-Claudio G, Gómez-Hernández MT, Chamorro AJ. Sirolimus on Gorham-Stout disease. Case report. *Colombia Médica* [revista en Internet]. 2016 [ cited 19 May 2021 ] ; 47 (4): 213-216. Available from: <https://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/2406/3229>.

11. Koto K, Inui K, Itoi M, Itoh K. Gorham Stout disease in the rib and thoracic spine with spinal injury treated with radiotherapy, zoledronic acid, vitamin D, and propranolol: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol* [revista en Internet]. 2019 [ cited 19 May 2021 ] ; 11 (6): 551-56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6870053/pdf/mco-11-06-0551.pdf>.

12. Agyeman K, Pretell-Mazzini J, Subhawong T, Kerr DA, Jose J. Gorham Disease. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2017 ; 46 (6): E458-E462.

13. Chattopadhyay P, Bandyopadhyay A, Das S, Kundu AJ. Gorham's disease with spontaneous recovery. *Singapore Med J* [revista en Internet]. 2009 [ cited 19 May 2021 ] ; 50 (7): e259-e263. Available from: <http://www.smj.org.sg/sites/default/files/5007/5007cr10.pdf>.