Casos Clínicos

OSTEOPETROSIS (ENFERMEDAD MARMOREA) EN UN LACTANTE

Drs. OSCAR QUAPPE y JULIO HASBUN

Cátedra de Pediatría del Prof. Julio Meneghelo. Hospital "Manuel Arriarán".

La osteopetrosis es una enfermedad ósea generalizada que se caracteriza por un aumento del espesor y densidad óseos con el aprisionamiento secundario de los canales medulares y espacios diploicos.

El primer caso de la enfermedad fue observado en 1904 por Albers-Schönberg en un paciente de 26 años, con fractura de ambos brazos por un traumatismo insignificante; radiológicamente no se comprobó estructura ósea, la cavidad medular era inexistente y los huesos parecían "de mármol". Este paciente había presentado numerosas fracturas desde los 4 años de edad, posteriormente tuvo anemia marcada con eritroblastemia, hepatomegalia y adenopatías; él la denominó *Marmor-knochenkrankheit* y se la conoce también con el nombre de enfermedad de Albers-Schönberg¹. Reiche, en 1915, separó el cuadro clínico de esta afección, excluyéndolo de las osteoesclerosis producidas por la leucemia. Laurell y Wallgren la denominaron "Osteoesclerosis fragilis generalisata" y en 1926 Karshner² introdujo el término Osteopetrosis, sugiriendo con esta palabra la dureza y posiblemente la fragilidad del esqueleto.

Es una afección rara. Una revisión muy completa de la literatura es la efectuada por McCune y Bradley³ en 1934, encontrando 65 casos hasta esa fecha y relatando otro. Kneal y Sante⁴ encuentran 164 casos hasta 1950 y agregan uno más. Desde esta fecha hemos encontrado 25 nuevos casos.

La etiología es desconocida. La fuerte tendencia familiar y hereditaria y la

iniciación "in utero" son característicos de esta enfermedad. Estos hechos permiten considerar a este síndrome como una enfermedad del desarrollo que consiste en una indiferenciación del tejido óseo primitivo que se originaría en una propiedad del germinoplasma de los padres. La consanguinidad de los padres se ha descrito en varios casos. El trabajo de McPeack⁵ es el primero que se refiere a observaciones en 3 generaciones y es la serie más numerosa (8 casos). La transmisión no está ligada al sexo y ambos se afectan por igual. Al parecer el caso publicado por Kerr⁶ es el único observado en la raza negra. Existen evidencias de trastorno metabólico originado por hiperfunción paratiroidea^{7,8}.

El trastorno fundamental anatómo-patológico consiste en una reabsorción defectuosa de la sustancia fundamental cartilaginosa y del hueso recién formado, y en una osteogénesis deficiente; los osteoblastos están disminuidos o ausentes. Se describe metaplasia del tejido fibroso en osteoide y también alteración en la formación de hueso endocondral. En las epifisis los cambios son semejantes y los centros de osificación aparecen normalmente^{9,10}. La sustancia compacta y esponjosa de los huesos se presenta aumentada de densidad debido al aumento y grosor de las trabéculas; este hecho origina una disminución y hasta la obliteración de los espacios intertrabeculares, cavidad medular y canales Haversianos. Los espacios medulares que persisten contienen tejido fibroso e islotes de elementos hematopoyéti-

cos activos, los que pueden encontrarse alterados. Por lo general los huesos son duros, difíciles de cortar, pesados y su composición es normal¹¹.

Se ha encontrado grados variables de actividad hematopoyética en el hígado, bazo y ganglios linfáticos.

Las glándulas endocrinas por lo general no presentan alteraciones. En varios casos se ha encontrado hidrocefalia y atrofia de los nervios craneanos.

Generalmente la enfermedad comienza en el primero o segundo año de vida, evoluciona durante todo el período de crecimiento y puede continuar aún, pero con un ritmo más lento.

McPeak⁵ y Harnapp¹² distinguen dos formas clínicas. La *forma maligna* comienza en la vida intrauterina; desde el nacimiento se encuentra huesos marmóreos, hidrocefalia, retardo mental, anemia acentuada, ceguera debido a la compresión de los nervios ópticos a nivel de los agujeros ópticos; en el fondo de ojo se comprueba atrofia óptica. También se comprometen los nervios auditivos. El curso es fatal en la primera infancia y hay casos descritos en que la muerte se ha producido in útero. La *forma benigna* tiene un comienzo más tardío y la principal manifestación es la historia de fracturas repetidas con ocasión de traumas mínimos; la curación de estas fracturas es rápida. Muchas veces la enfermedad se descubre por un examen radiológico. Además, puede encontrarse agrandamiento de la cabeza, frente cuadrada, facies mongoloide, tórax en quilla de pollo, retraso del desarrollo y dentición defectuosa. La osteomielitis es una complicación frecuente.

Los estudios hematológicos y metabólicos fueron revisados en detalle por McCune y Bradley (1934). En general existe anemia hipocroma y presencia de células rojas nucleadas. Esta anemia responde a veces a la terapia con hierro oral^{13,14}, lo que sugiere que puede tratarse de una anemia carencial asociada. El cuadro de anemia mieloptísica se presenta sólo en la cuarta parte de los casos¹⁵. El recuento de leucocitos está normal o ligeramente descendido en los adultos; en cambio, en los lactantes se encuentra leucocitosis con células mieloides en regular cantidad. Comúnmente la cifra de plaquetas es normal. Se describe hígato y esplenomegalia y adenopatías. El tiempo de sangría, tiempo de coagulación y resistencia globular son normales.

Los estudios metabólicos son escasos. Se ha encontrado un balance positivo de calcio durante la administración de dietas con alto y bajo contenido en calcio, vitamina D y extracto paratiroideo. La calcemia es normal o ligeramente elevada, la fosfemia es normal y las fosfatasa alcalinas pueden estar elevadas. Ensign¹⁶ encontró elevación de las fosfatasa ácidas en un adulto con la forma benigna de la enfermedad y Turano y cols.¹⁴ las encontró permanentemente elevadas en un caso de forma maligna; se desconoce el significado de este fenómeno. Puede existir discretas alteraciones urinarias y la presión arterial estar elevada en los períodos finales.

Las lesiones radiológicas son características y cuando están completamente desarrolladas son patognomónicas y no pueden confundirse con ninguna otra afección. Consisten en una esclerosis intensa de tipo más o menos homogéneo que compromete todo el esqueleto con pérdida de su estructura y en el cual no es posible diferenciar, cortical, hueso esponjoso y cavidad medular. Constantemente se aprecia una expansión en forma de maza de las extremidades de los huesos largos. Usando rayos penetrantes es posible ver en algunos casos estriaciones transversales paralelas a las líneas de crecimiento y en otros, estriaciones longitudinales. Es frecuente encontrar fracturas patológicas. Otra complicación que suele observarse en los primeros meses de vida es el raquitismo.

En la forma maligna, de comienzo in útero, hay un compromiso masivo e intenso de todo el esqueleto. En la forma benigna, de comienzo más tardío, ya sea en el período del lactante o en la edad juvenil, los signos radiológicos más precoces se manifiestan por la aparición de una densidad ósea transversal en las metafisis de los huesos largos y que progresivamente se extiende por la diáfisis. En estados más avanzados el canal medular no es visible y el aumento de densidad progresa a los centros de osificación. Los sitios de mayor esclerosis se observan en los huesos largos, vértebras, pelvis y base del cráneo.

Para el diagnóstico diferencial radiológico hay que considerar sólo aquellos casos en que la enfermedad recién empieza a desarrollarse, pues en los otros, su aspecto es tan característico, que no hay enfermedad con la que pueda confundir-

se. En el recién nacido se tendrá en cuenta la osteoesclerosis fisiológica, que desaparece en el transcurso de pocas semanas. La intoxicación por el fluor produce osteoesclerosis que es de mayor intensidad y, además, calcificación de músculos y ligamentos. La mielesclerosis o mielefibrosis¹⁰⁻¹⁷ resulta de la substitución fibrosa de la médula ósea por depósito excesivo de calcio, pero la esclerosis no es tan densa; se presenta después de la segunda década de la vida y no existen fracturas. Hay anemia y hematopoyesis extramedular. El síndrome de la hipercalcemia idiopática también produce osteoesclerosis, pérdida de la estructura, banda, de mayor densidad en las metáfisis de los huesos largos y compromiso de la base del cráneo, pero el cuadro clínico es diferente¹⁰.

Los casos observados en la infancia corresponden a la forma maligna y son de mal pronóstico. La anemia origina el acortamiento de la vida; pero existen pacientes con síntomas moderados que llegan a una edad avanzada, habiéndose descrito la enfermedad a la edad de 72 años.

No existe tratamiento para esta afección. Se recomienda las transfusiones sanguíneas. Turano y cols.¹⁴ trataron un caso de forma maligna con ACTH durante 2 semanas. Se apreció mejoría subjetiva y del apetito, disminución de la esplenomegalia y de la leucocitosis, pero las lesiones radiológicas no se modificaron. Una vez suspendido el tratamiento el enfermo retornó al estado anterior.

Obs. N° 124.099. E. M. C. 3½ meses. Fecha de ingreso: 12-XI-53. Molestia principal: Diarrea desde la 2ª semana de vida, desviación de la mirada hacia arriba.

Historia familiar: Padres jóvenes con radioscopia de tórax y reacción de Kahn negativas. Madre sana. Padre hipertenso. No hay antecedentes de consanguinidad.

Seis embarazos. Dos hermanos fallecidos: uno por trastorno nutritivo agudo a los 3 meses de edad; presentó diarrea desde el nacimiento, desviación de la mirada, no veía y además tuvo lesiones cutáneas semejantes a las del paciente. El otro hermano falleció en forma súbita a los 3½ meses. También padecía de diarrea desde recién nacido, no fijaba la mirada y era aparentemente ciego. Tres hermanos sanos. Un primo del paciente fallecido a los 9 meses de edad por síndrome hidrocefálico y espina bífida.

Historia personal: Es el 6º hijo. Nació el 30-VII-53, de embarazo normal, controlado; parto de

término, en su casa, eutócico, atendido por matrona. El peso de nacimiento fué de 3.500 grs. Período de recién nacido normal. Alimentada con pecho en forma regular. Jugos de frutas desde el mes de edad. Progresó bien de peso en el primer mes solamente. No sonríe ni sostiene la cabeza. B.C.G. a los 15 días.

Enfermedad actual: Desde el 8º día de vida presenta 6 a 7 deposiciones diarias, verdes, mucosas, sin sangre y reflejo gastrocólico positivo. No ha tenido vómitos y se ha alimentado bien. Ha recibido aureomicina, estreptomina y sulfadiazina, sin notarse mejoría de las deposiciones.

Al mes de edad le llama la atención a los padres que no fija la mirada y dirige la vista hacia arriba. Además en esta fecha le aparecen "cocarduras" en la región inguino-glútea que se extienden por todo el cuerpo y aparece seborrea del cuero cabelludo. Mejoró después de 3 semanas de tratamiento con baños de permanganato de potasio y ungüento de penicilina. A los 2½ meses le aparecen lesiones eritemato-vesiculosas retroauriculares y en el cuello que se acompañan de exudación. Se ha tratado con ungüento de aureomicina, notando una discreta mejoría.

El examen de ingreso comprueba un lactante con deficiente estado nutritivo, bien hidratado y no sostiene la cabeza. Pesa 3.600 grs. Talla 53 cms. Circunferencia craneana, 38 cms. Circunferencia torácica, 32 cms. Circunferencia abdominal 38 cms. Presenta seborrea discreta y eritema del cuero cabelludo, micropápulas en la cara y pápulas en el dorso; intertrigo

Fig. 1. Osteopetrosis maligna en un lactante de 3½ meses.

CUADRO Nº 1.

MODIFICACIONES HEMATOLOGICAS DURANTE LA EVOLUCION INTRAHOSPITALARIA
DE UN CASO DE OSTEOPETROSIS MALIGNA EN UN LACTANTE DE 3½ MESES.

D'ía de hospitalización	Eritrocitos	Hemoglobina g. %	Reticulocitos %	Eritroblastos	Plaquetas	Leucocitos	Hemociteoblastos	Mieloblastos	Promielocitos	Mielocitos	Juveniles	Baciliformes	Segmentados	Linfocitos	Monocitos	Linfoblastos	Eosinófilos	Basófilos
2	2,730,000	8.25	13.3	12,000	3,250	37,500	2	3	4	4	3	5	12	40	19	1	3	5
13	Transfusión 3,000,000	7.80	15.0	14,800	7,800	33,200	0	5	4	7'	7'	15'	19	25	13	0	1	4
26	Transfusión 4,000,000	11.05	1.0	0	4,800	21,700	2	0	1	4'	4	9	6	46	20	0	1	7
33	Transfusión 4,100,000	11.50	0	140	5,700	14,000	0	0	2	4	1	0	6	67	13	1	1	6
41	Cortisona 50 mg. diario 2,090,000	6.50	2.0	2,250 — 5,000	25,000	0	0	1	4	1	1	6	11	66	3	5	1	1
49	Cortisona 50 mg. diario, Transfusión 4,200,000	10.05	—	1,140 — 1,090	29,800	0	0	3	3	2	14	15	43	14	0	5	0	0

algunos eosinófilos.

y descamación laminar fina en el cuello, intertrigo intenso de las regiones vulvar e inguinales. Livedo reticularis. Micropoliadenia generalizada.

La conformación del cráneo es más bien transversal (Fig. 1) debido a la prominencia de los parietales, pero no llama la atención por su desarrollo exagerado con respecto al cuerpo. Se aprecia aumento de tamaño de las fontanelas, con aumento de tensión y separación de suturas. No sigue con la mirada y los ojos están en continuos movimientos, nistagmoideos, irregulares. Las conjuntivas son rosado-pálidas y las escleras, azulejas. Faringe congestiva. Coriza seroso. Oídos, externamente n/c.

El tórax es estrecho en su parte superior, blando, con base ensanchada y rosario costal marcado.

Ruidos cardíacos timbrados y regulares.

Pulmones despejados.

Abdomen abultado. Hepatomegalia dura de 6 cms. y esplenomegalia dura de 6 cms. Extremidades hipertónicas.

Se hospitaliza con las hipótesis diagnósticas de leucemia, hidrocefalia, observación de encefalopatía congénita y dermatitis seborreica. Se practica punción lumbar que da salida a líquido cefalorraquídeo claro, a presión aumentada; el examen resulta dentro de límites normales. Se indica alimentación con Eledón, estreptomina oral y penicilina procaina.

Exámenes y evolución. — Los exámenes hematológicos* que se practicaron durante la evolución se resumen en el cuadro Nº 1.

Resistencia globular máxima 0.24. Mínima 0.60 (Técnica salina, Wintrobe. Glóbulos lavados).

Prueba de Coombs. Directa negativa.

* Los estudios hematológicos fueron practicados por el Dr. Jorge Vildósola, a quien agradecemos su colaboración.

Grupo sanguíneo 0.

Sedimentación globular 80 mm. (1ª hora) 100 mm. 2ª hora).

Mielograma. La punción a nivel del esternón, tibia y apófisis espinosas no permitió extraer médula ósea y sólo se obtuvo escasa muestra a nivel de la cresta iliaca. Densidad 33.000. Reticulocitos 7%. Serie progenitora: elementos normales. Serie granulocítica: dentro de lo normal. Moderada desviación a la izquierda. Serie agranulocítica: aumento de regular intensidad. Morfología normal Serie eritroblástica: muy disminuida. Serie megacariocítica: no se encuentran megacarioblastos ni megacariocitos. Plaquetas: escasas.

Proteínas totales: 6.40 grs. %. Albúmina: 2.70. Globulinas: 3.70. I.A.G. 0.73.

Fosfemia: 2.5 mg. %. Fosfatasa: 18.0 U.B. por 100 cc. Calcemia: 11.5 mg. %.

Reacciones de floculación: Oro coloidal 0. Rojo escarlata 0. Timol turbidez: 18.5 u. Colesterol: 2.15 g. %.

Orina: indicios de albúmina. Escasos leucocitos y hematies.

Reacción de Kahn standard y presuntiva: negativa.

Un examen neurológico concluye en un marcado retardo en el desarrollo motor con moderados signos de hipertensión craneal que hacen obligatorio descartar un hematoma subdural.

Radioscopia de tórax: Campos pulmonares claros. Corazón normal. Aumento de la densidad del esqueleto torácico.

Radiografías de cráneo (frontal, lateral), columna, tórax y huesos largos (Fig. 2, 3, 4 y 5).

Impresión: Osteopetrosis. Raquitismo concomitante.

Se practicó radiografías de ambas manos del padre y de la mano derecha de una hermana del paciente, no encontrándose lesiones óseas.

Figuras 2, 3, 4 y 5. Casi todo el esqueleto está comprometido por un proceso caracterizado por una osteoesclerosis homogénea y en la cual no es posible diferenciar cortical, esponjosa o cavidad medular. En los huesos largos tubulares, las metáfisis están extendidas en forma de maza. Se observa una fractura en la región isquiopubiana derecha de la pelvis. El proceso de esclerosis compromete la base del cráneo y deja indemne los huesos de la bóveda. Las suturas y fontanelas están ampliamente abiertas. En las extremidades epifisiarias de los huesos largos existe una línea irregular de calcificación provisoria, separada de la diáfisis por una ancha franja de tejido osteoide.

Fondo de ojo: Papilas atróficas, excavadas, con borde pigmentado. Resto aparentemente sin alteraciones.

Durante toda la hospitalización presenta febrículas y el estado nutritivo se compromete en forma progresiva. Se aprecia irritable, pálida, con edema de las manos y pies, se alimenta mal. En un examen de deposiciones se comprueba abundante mucus, escasos glóbulos de pus y el cultivo no da desarrollo de gérmenes patógenos. La rectosigmoidoscopia no comprueba lesiones. En los periodos de diarrea recibe cloromicetina.

La anemia se trata con transfusiones repetidas, preferentemente de sangre fresca.

Al 9º día de evolución intrahospitalaria presenta un síndrome purpúrico en la mucosa bucal que dura una semana. El estudio de la coagulación comprueba un tiempo de coagulación de 20" (n:5-8). Tiempo de protrombina 18" (n:12"). Consumo de protrombina 40" (normal).

Las lesiones cutáneas se tratan con compresas de permanganato de potasio y cloromicetina tópica, apreciándose gran mejoría a las dos semanas de tratamiento.

En la tercera semana tiene un cuadro dispéptico que requiere administración paraenteral de líquidos. A partir de esta fecha, las deposiciones se aprecian dispépticas en forma permanente. Además se advierte una discreta reducción de la hepatoesplenomegalia.

La punción subdural fué negativa a izquierda. En el lado derecho dió salida a líquido teñido de rosa, opalescente, con nubéculas en suspensión. Sale gota a gota, lentamente. Se deja fluir más o menos 3 cc. Impresiona a simple vista como líquido con hemorragia reciente sobreagregada. El examen citológico de este líquido reveló 20.200 eritrocitos por mm³ y 1.200 leucocitos por mm³.

Se administró un golpe vitamínico D₂ de 600.000 U. al 26º día de evolución. Anteriormente la calcemia era de 11.4 mg. % y no existía calciuria. Dos días más tarde del tratamiento se determinó la fosfemia (4.1 mg. %) y fosfatasa alcalinas (5.7 U.B. por 100 cc.).

Al mes se inicia tratamiento con cortisona inyectable a razón de 50 mgrs. diarios por espacio de tres semanas. En relación con este tratamiento desarrolla edema intenso de las piernas y pies y región sacrolumbar.

Su estado general y nutritivo es cada vez más deficiente, llegando a la atrofia y fallece a los 53 días de hospitalización (5 meses de edad).

El examen anátomo-patológico (Necropsia N° 7/54) comprueba lesiones evidentes de osteopetrosis, raquitismo (zonas de craneotabes de las regiones escamosas de ambos temporales, rosario costal y línea de calcificación provisoria engrosada y gris-rojizo-amarillenta) y caquexia. Foco hemorrágico antiguo del ramño de una mandarina del lóbulo frontal derecho. Edema e hiperemia del cerebro. Focos de atelectasia de

las regiones paravertebrales medias e inferiores de ambos pulmones. Escara dorsolumbar. Bazo supernumerario. Lobulación fetal de los riñones.

Exámenes microscópicos *

Epífisis femoral inferior derecha: El proceso de osificación endocondral aparece de acuerdo con sus líneas generales normales, apreciándose, sin embargo, abundantes trabéculas de tejido osteoide e interrupción de la zona de cartilago seriado y vesiculoso por bandas de tejido fibroso, a cuyo nivel aparecen vasos sanguíneos con paredes propias. (Debemos señalar que por dificultades técnicas no se practicó estudio histológico de las metáfisis, que es el sitio donde cabe esperar las lesiones características de esta afección).

Hígado: Intensa atrofia fusca. Numerosos y pequeños focos hematopoyéticos.

Bazo: Discreta hiperplasia de la pulpa roja. Senos venosos algo estrechados y con sus endotelios proliferados. Regular cantidad de pigmentos sanguíneos fagocitados.

Riñones: Ligera tumefacción turbia. Sudan III negativo.

Comentario

Es indudable que nuestro paciente presentó una forma maligna de osteopetrosis, de iniciación precoz y evolución fatal a corto plazo; ya a los 3½ meses se comprobó cráneo de conformación transversal, ceguera, atrofia óptica, anemia, hepato y esplenomegalia, adenopatías, síndrome purpúrico y osteoesclerosis marcada generalizada.

La asociación con raquitismo ha sido descrita en varias oportunidades^{2,3,8} y la presentó nuestro paciente. Además tuvo lesiones de dermatitis seborreica que no hemos observado en la literatura.

Fué llamativo que dos hermanos del paciente presentaran síntomas semejantes y fallecieran en el primer trimestre de vida. Este hecho lo hemos encontrado descrito en varias familias en que ha existido osteopetrosis⁴.

La investigación intrafamiliar de la enfermedad fué incompleta; no se encontró lesiones de osteopetrosis en las radiografías de ambas manos del padre y de la mano derecha de una hermana del paciente. Es poco probable que los familiares del paciente padezcan de osteopetrosis, ya que

* Agradecemos la cooperación del Dr. Julio Espinoza, quien informó los cortes histológicos.

al parecer la forma maligna de la enfermedad se transmite con carácter mendeliano recesivo¹⁸.

El cuadro hematológico de este caso se caracterizó por anemia acentuada de tipo mieloptísico con gran eritroblastemia, intensa reacción mieloide y trombocitopenia. La resistencia globular resultó estar disminuída, el tiempo de coagulación y tiempo de protrombina fueron prolongados y, el consumo de protrombina, normal. Estas alteraciones no las hemos encontrado descritas. También se apreció anormalidad en la reacción del timol turbidez.

Como muchos autores sostienen que la osteopetrosis se debería a una alteración primitiva del mesénquima, precursor del tejido osteoblástico y de la médula ósea, se justificaría el ensayo de las hormonas que tienen acción sobre el tejido mesenquimático. Turano y cols.¹⁴ no apreciaron cambios importantes en un caso maligno de osteopetrosis que recibió ACTH. Nuestro enfermo recibió transfusiones repetidas, con lo que se apreció reparación de la anemia y disminución apreciable de los signos de hematopoyesis extramedular. La administración de cortisona durante tres semanas, no modificó notoriamente los cambios precedentes; sólo se apreció una reducción de la hígato y esplenomegalia, fenómeno que ya se venía observando antes de recibir cortisona.

Resumen

Se relata la observación de 1 caso de osteopetrosis de forma maligna en un lactante de 3½ meses con iniciación probablemente "in útero" por el acentuado compromiso de esclerosis ósea. Hubo asociación a raquitismo y dermatitis seborreica.

El cuadro hematológico se caracterizó por anemia mieloptísica acentuada y reacción mieloide.

La anemia se repara con transfusiones sanguíneas. Se ensaya sin resultado un tratamiento con cortisona, droga que podría interferir en los procesos de osteogénesis.

SUMMARY

An infant of three and a half months with a malign type of osteopetrosis is reported. There was associated symptoms of rickets and seborrheic dermatitis.

The hematological picture was characterized by a marked myelophthisic anemia and a myeloide reaction.

The anemia was treated with transfusion. A treatment with cortisone was tried without any result; this drug could interfere in the osteogenesis process.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—HELMMEYER, L. — Anemias osteoscleróticas. Forma infantil: Tipo Albers-Schönberg. Tratado de Medicina Interna, Bergmann, Staehelin y Sallé, Tomo II, págs. 716-718. Editorial Labor, Barcelona, 1946.
- 2.—KARSNER, R. G. — Osteopetrosis. Am. J. Roentgenol. 16:405, 1946.
- 3.—McCUNE, D. J. y BRADLEY, CH. — Osteopetrosis (Marble Bones) in an Infant. Review of the Literature and Report of a Case. Am. J. Dis. Child. 48:949, 1934.
- 4.—KNEAL, E. y SANTE, L. R. — Osteopetrosis (Marble Bones). Report of a Case with Special Reference to Early Roentgenologic and Pathological Findings. Am. J. Dis. Child. 81:613, 1951.
- 5.—McPEAK, C. N. — Osteopetrosis. — Am. J. Roentgenol. 36:816, 1936.
- 6.—KERR, H. D. — A Case of Osteopetrosis (Marble Bones) Complicated by Osteogenic Sarcoma. Am. J. 35:212, 1936.
- 7.—PUGSLEY, L. L. y SHELVE, H. — The Histological Changes in the Bone Responsible for the Action of Parathyroid Hormone on the Calcium Metabolism of the Rat. J. Physiol. 79:113, 1933.
- 8.—PINCUS, J. B.; GITTLEMAN, L. F. y KRAMER, B. — Juvenile Osteopetrosis. Am. J. Dis. Child. 73:458, 1947.
- 9.—PIRIE, A. H. — The Development of Marble Bones. Am. J. Roentgenol. 24:147; 1930, Marble Bones, idem. 30:619, 1933.
- 10.—CLIFTON, W. M. y FRANK, A. — Osteopetrosis. Marble Bones. Breunemann's Practice of Pediatrics. IV, Chap. 23; pag. 19. W. F. Prior Co. Hagerstown, 1948.
- 11.—KRAMMER, B.; YUSKA, H. y STEINER, M. — Marble Bones: II. Chemical Analysis of Bone. Am. J. Dis. Child. 57:1044, 1939.
- 12.—HARNAPP, G. O. — Zum Bilde der Marmorknochenkrankheit. Die familiäre, gutartige Form der diffusen Osteosklerose. Monatsschr. f. Kinderh. 69:1, 1937.
- 13.—VIDGOFF, B. y BRACHER, G. J. — Osteopetrosis. Report of a Case. Am. J. Roentgenol. 44:197, 1940.
- 14.—TURANO, A. F.; FAGAN, K. A. y CORBO, T. A. — Variations in Clinical Manifestations of Osteopetrosis. J. Pediat. 44:688, 1954.
- 15.—VAUGHAN, J. M. — Leuco-erythroblastic Anaemia. J. Path. and Bacteriol. 42:541, 1936.
- 16.—ENSIGN, D. C. — Serum Phosphatase in Osteopetrosis. J. Lab. and Clin. Med. 32:1541, 1947.
- 17.—ROSENTHAL, N. y ERF, L. A. — Clinical Observations on Osteopetrosis and Myelofibrosis. Arch. Int. Med. 71:793, 1943.
- 18.—NUSSEY, A. M. — Osteopetrosis. Arch. Dis. Child. 13:161, 1938.
- 19.—LOWE, K. G.; HENDERSON, J. L.; PARK, W. W. y MCGREAL, D. A. — The Idiopathic Hypercalcaemia Syndromes of Infancy. Lancet. II, 101, 1954.