

Displasia craneo-metafisaria familiar

Belda D, Toledo F, González Díaz JP, Rodríguez Blanco E,
Bueno M
Revista Española de Pediatría 1974; 30:301-316

Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna. Departamento de Pediatría (Prof. M. Bueno).
Departamento de Radiología (Prof. V. Pedraza)

Displasia cráneo-metafisaria familiar

A propósito de dos nuevas observaciones

D. Belda *, F. Toledo **, J. P. González-
Díaz ***, E. Rodríguez Blanco **** y
M. Bueno *****
La Laguna

INTRODUCCION

La displasia cráneo-metafisaria puede definirse como un trastorno de la osificación hereditario y sistematizado, cuyas características más sobresalientes vienen dadas: en los *huesos largos*, por un ensanchamiento de las zonas metafisarias, con adelgazamiento de la cortical, acompañado de engrosamiento de la cortical en las diáfisis, cuyo grado extremo vendría representado por la llamada "deformidad en forma de frasco tipo Erlenmeyer"; y en los *huesos de cráneo y cara*, por engrosamiento y deformidades cuyo grado máximo constituiría la llamada leontiasis.

Rubin (14) la describe como debida a un fallo de la reabsorción de la esponjosa secundaria y hace distinción entre la variedad congénita y la tarda.

Se trata de una enfermedad rara (10). Hasta el momento se han publicado, en todo el mundo, menos del centenar de casos. No se puede dar una cifra más exacta debido, sobre todo, al gran confusinismo existente, hasta ahora, en lo referente a si esta enfermedad constituye una forma clínica de la entidad nosológica descrita por primera vez por Pyle en 1931 (12), o es, como tajantemente afirman Gorlin, Koszalka y Spranger (4), una enfermedad diferente.

Pese a su rareza, sabemos, gracias a Ingalls (7) y más recientemente a Urteaga y Moseley (17), que alteraciones similares en huesos de las extremidades fueron encontradas en esqueletos procedentes de excavaciones arqueológicas de los períodos arcaico nubio y peruano.

* Jefe clínico de Pediatría.

** Jefe del Servicio de Radiología.

*** Residente de Pediatría.

**** Jefe del Servicio de Neurocirugía. Hospital de Niños (Tenerife).

***** Director del Departamento de Pediatría.

En nuestro país, *Montes y López Sastre* (11) han descrito, en 1968, un caso correspondiente a enfermedad de Pyle o displasia metafisaria familiar, en el que las alteraciones cráneo-faciales eran mínimas.

La frecuencia real, aunque escasa, debe ser algo mayor que la que sugiere el número de publicaciones de la misma, si tenemos en cuenta la cantidad de casos que puede haber enmascarados bajo otros diagnósticos, tales como el de enfermedad marmórea, displasia diafisaria progresiva, osteítis deformante, leontiasis ósea, etc. (5), entidades con las que algún estadio de la que nos ocupa puede ser fácilmente confundido.

El mecanismo genético de transmisión, dadas las escasas publicaciones y el confusionismo de las mismas, es difícil de establecer.

Malpuech y colabs. (10), de acuerdo con *Gorlin* (4) y *Spranger* (15), afirman recientemente que la displasia cráneo-metafisaria se transmitiría de forma autosómica dominante, mientras que la displasia metafisaria (o enfermedad de Pyle en sentido estricto) se transmitiría de forma autosómica recesiva.

Para una metódica descripción de los hallazgos clínicos y radiológicos de la enfermedad que nos ocupa, remitimos a anteriores y excelentes revisiones, tales como la de *Ross* y *Altman* (13).

Nosotros hemos tenido la oportunidad de observar por espacio de unos cinco años a una familia en la que hay dos hermanos afectados de displasia cráneo-metafisaria y que han sido controlados recientemente en la Policlínica universitaria de Pediatría del Hospital General y Clínico de Tenerife. Creemos tendrá interés la descripción de ambos casos, en orden a contribuir a la infrecuente casuística y a discutir algunos de los puntos más sobresalientes de nuestros enfermos.

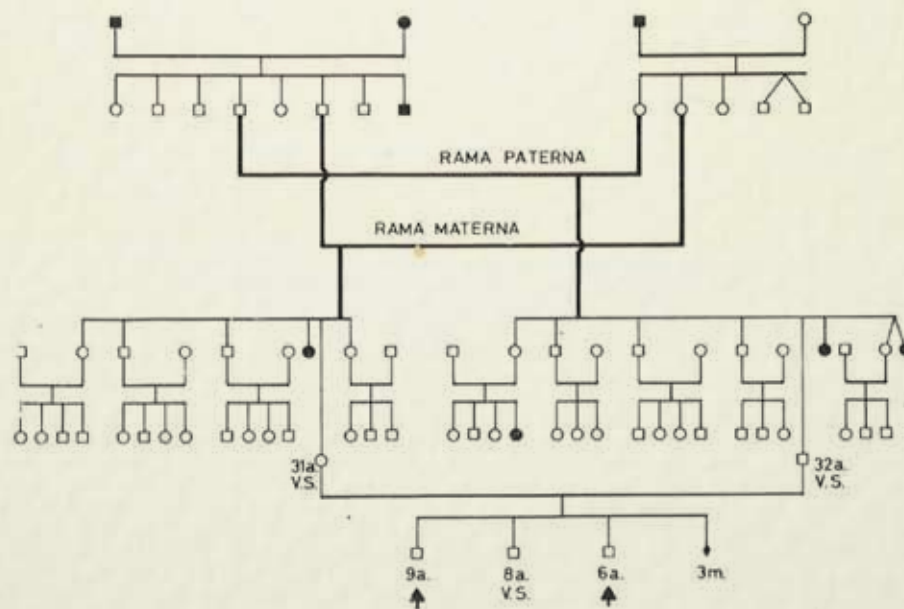


FIG. 1

OBSERVACIONES

PACIENTE NUM. 1.—D. P. P., varón, de 9 9/12 años, natural de La Laguna (Tenerife), de raza blanca, es visto por primera vez cuando contaba cuatro años de edad. Había sido diagnosticado previamente de enfermedad de Albers-Schönberg. Es hijo de padres jóvenes y sanos. En sus antecedentes familiares no encontramos dato alguno digno de referencia, salvo la consanguinidad de los progenitores, que son primos hermanos por partida doble: los padres de ambos cónyuges son hermanos, al igual que las madres, por lo que sus cuatro abuelos son todos comunes (fig. 1), como puede verse en el pedigrée familiar obtenido. Como únicos miembros afectados sólo se han descubierto, además del paciente, el hermano más pequeño. Entre ambos hay otro varón sano. La madre tuvo además un aborto de tres meses.

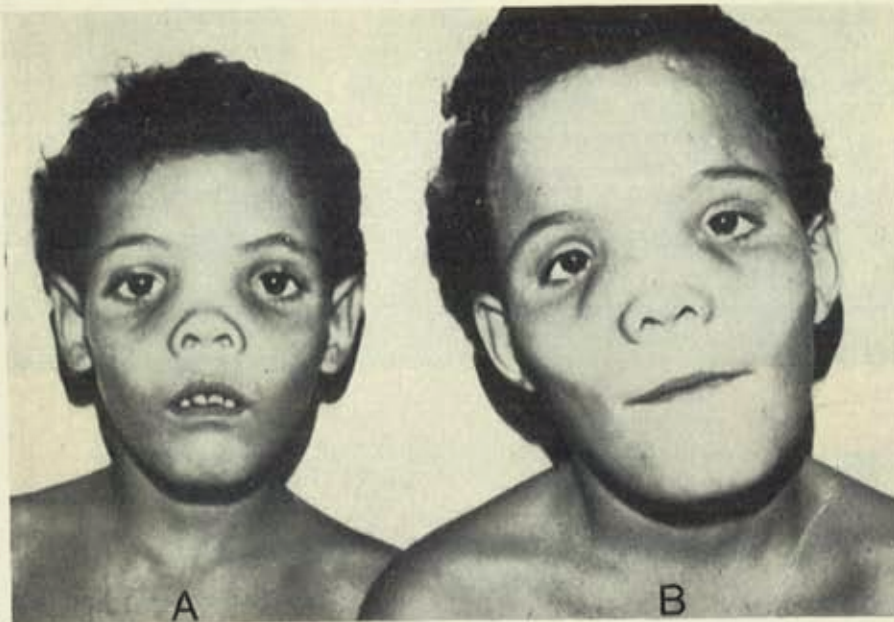


FIG. 2

Es producto de un embarazo normal a término y de un parto eutócico. Tuvo un peso al nacimiento de 3.200 g. Hasta la edad de dos años no le observaron nada anormal sus familiares, teniendo un desarrollo psico-motor y póndero-estatural asimismo normales. A esta edad comenzaron a notarle que respiraba con dificultad y que la raíz nasal se le aplanaba progresivamente, al mismo tiempo que ambos orificios nasales iban tomando una posición antevertida, lo que en conjunto produjo un cambio llamativo en sus facciones. Al poco tiempo observaron que los pómulos se ensanchaban y se hacían prominentes, al igual que el resto de los maxilares, ambos temporales y frontal, mostrando también un hipertelorismo progresivo. En el curso de los años siguientes, además de las deformaciones descritas en la cabeza, notan que el grosor de los tercios inferiores de los muslos aumenta de tamaño, las rodillas las dirige hacia adentro en X, presenta dificultad para la marcha y dolores en extremidades inferiores esporádicamente.



FIG. 3



FIG. 4



FIG. 5

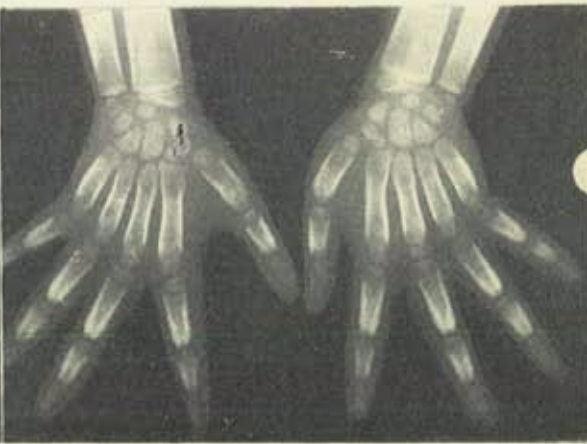


FIG. 6

En la exploración clínica actual se aprecia:

Buen estado general. Psiquismo normal. Talla (1,34 m.) y peso (31 Kg.) en percentiles normales para su edad, con predominio del segmento superior (vértex-pubis) sobre el inferior (pubis-suelo) y de la talla sobre la envergadura. Macrocefalia (P.C.: 59 cm.). Llama la atención el aspecto grotesco de los rasgos faciales, típicamente leontiásico: ensanchamiento y protuberancia muy marcados en maxilares y apófisis zigomáticas, gran plattirrinia y anteversión de orificios nasales, hipertelorismo y epicantus, prognatismo (fig. 2 B). Faltan piezas dentarias y las que posee se encuentran en ligera inclinación hacia dentro. Los huesos frontal, occipital y temporales están prominentes y abombados. En las extremidades no hay limitaciones a los movimientos pasivos y activos; sin embargo, cojea al andar; los diámetros óseos dan la sensación de estar ensanchados, siendo más apreciable esto último en las zonas metafisarias, sobre todo en las distales de fémures y proximales de tibias. Existe un



FIG. 7

marcado *genus valgus* bilateral. Pie plano bilateral. Los dedos de las manos tienen cierta tendencia a la clinodactilia.

Gran anchura a la palpación de los extremos internos de ambas clavículas.

El resto del examen físico por órganos y sistemas no arroja datos de interés.

Estudio radiológico.—En las extremidades inferiores (figs. 3 y 4) se ve un notable y progresivo ensanchamiento hacia las zonas metafisarias, más patente en las distales de ambos fémures y en las proximales de ambas tibias; este ensanchamiento comienza casi en la mitad de las diáfisis, cuya cortical aparece engrosada y alcanza su punto culminante en el extremo de las metafisis correspondientes, zonas estas últimas en las que la cortical se ve extraordinariamente adelgazada y la transparencia ósea exagerada. En la mitad superior de las tibias observamos cierto grado de deformación en "S". En ambos huesos pueden apreciarse algunas líneas transversales de densidad incrementada.

No se ven líneas de fractura. En los peronés apenas si se aprecia un ligero ensanchamiento proximal, aunque sí es bien patente el contraste entre las corticales diafisarias engrosadas y las metafisarias adelgazadas.

En los huesos de la mano (figs. 5 y 6) observamos en dos radiografías obtenidas en el mismo paciente, con un intervalo de cinco años, en primer lugar, que la aparición de los puntos de osificación está de acuerdo con la edad cronológica; además, las alteraciones óseas son similares, estando

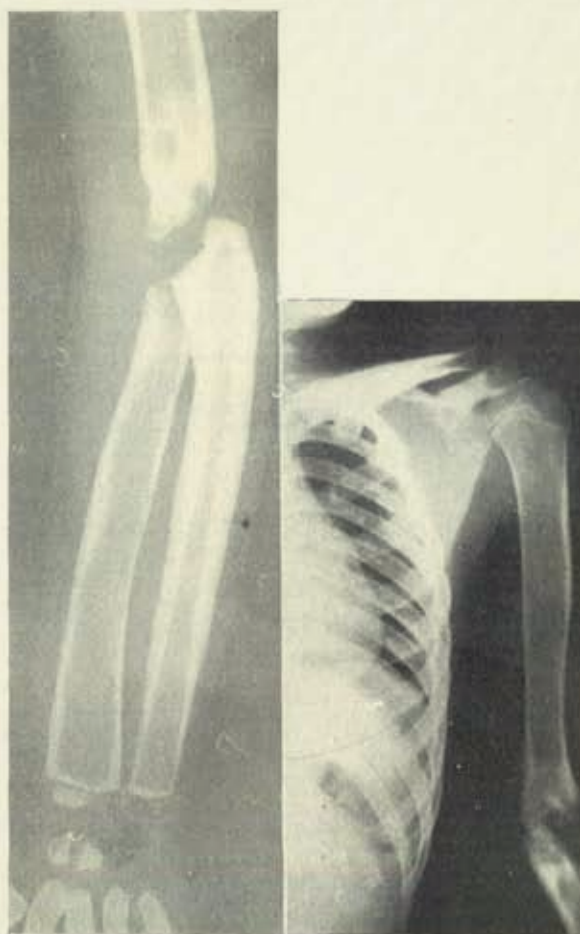


FIG. 8

FIG. 9

ya patentes en la primera obtenida; éstas consisten en: ensanchamiento más notorio en zonas metafisarias, tanto proximales como distales, acompañado de adelgazamiento de la cortical, en todos los metacarpianos, y ensanchamiento proximal e hiperdensificación distal en todas las falanges.

En los huesos de los pies (fig. 7) se observa "efecto Ehrlenmeyer", con ensanchamiento proximal en todos los metatarsianos y falanges y densificación distal en primeros metatarsianos y todas las falanges; en los restantes metatarsianos (segundo y quinto) aparece la cortical de ambas metáfisis,

proximal y distal, adelgazada y la de las diáfisis ensanchada, tal y como ocurre en otros huesos longilíneos; además, estos metatarsianos tienen un cierto grado de deformación sinuosa.

Las alteraciones observadas en huesos largos de las extremidades superiores (fig. 8) consisten en esencia en lo siguiente: En las metáfisis distales de cúbito y radio predomina el ensanchamiento del hueso y adelgazamiento de la cortical, y en sus proximales, la hiperdensificación de esta última; al revés ocurre en el húmero (fig. 9): Aquí el ensanchamiento es predominantemente proximal, y la hiperdensificación, distal. Las clavículas son muy llamativas: tienen un enorme ensanchamiento e hiperdensificación, máximos en su extremidad interna (proximal). Las costillas aparecen ensanchadas más o menos uniformemente y con sus corticales adelgazadas. Las imágenes de las figuras 8 y 9 han sido obtenidas con un intervalo de cinco años, siendo la 9 la más reciente.

En huesos de cara y cráneo (figs. 10, 11 y 12) llama la atención el progresivo ensanchamiento de la calota y la igualmente progresiva esclerosis de la base y obliteración de senos, antros mastoideos

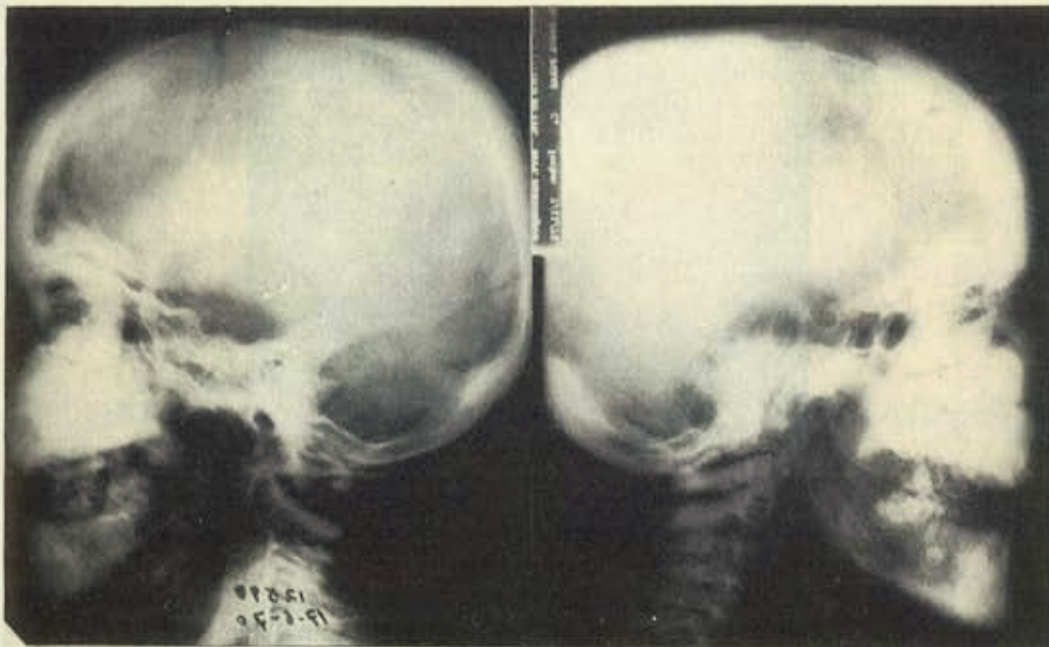


FIG. 10

FIG. 11

y forámenes, así como la protusión bilateral en el punto de unión parieto-temporal. Hay en la actualidad ya una difusa hiperóstosis de casi toda la bóveda, hecho que no era tan marcado hace cinco años (fig. 10). Se observa un cierto retraso en la segunda dentición. La hiperóstosis de maxilares y el prognatismo son evidentes.

En la pelvis (fig. 3) se encuentra afectada la rama isquio-púbica.

No se encontraron alteraciones en columna vertebral.

Exámenes complementarios.—Hematimetría, urinoanálisis, ionogramas y bioquímica sanguínea y urinaria y en especial la investigación de calcio, fósforo y fosfatasas, no arrojaron ningún dato de interés patológico.

En la actualidad, desde el punto de vista O.R.L., el paciente no presenta otra anomalía que dificultad respiratoria nasal por la estrechez de las coanas; la función auditiva está bien conservada.

El examen oftalmológico asimismo no presenta otra anomalía que un discreto defecto de refracción (hipermetropía).

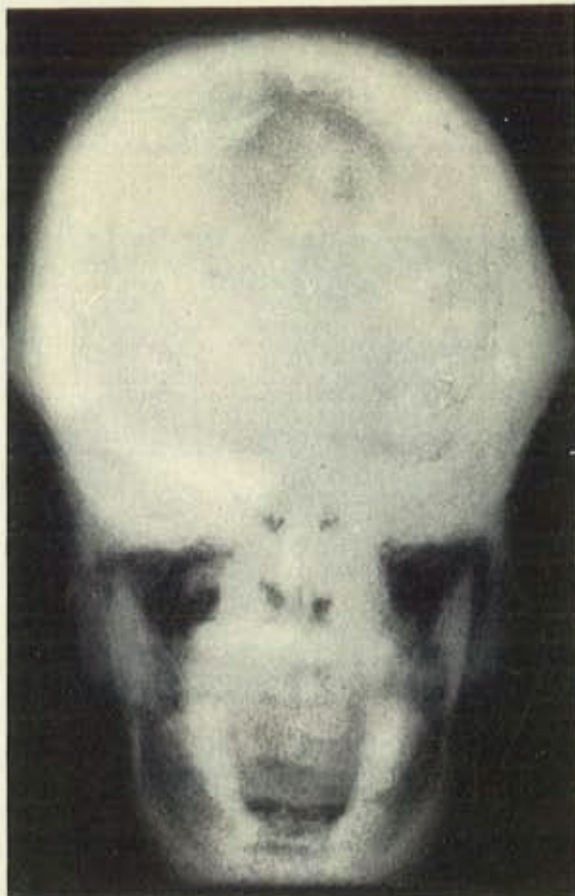


FIG. 12

PACIENTE NUM. 2.—J. L. P. P., varón, de 6 2/12 años, hermano del anterior y de la misma naturaleza. Comienza hacia la edad de dos años a presentar dificultad respiratoria, observándosele un aplanamiento de la raíz de la nariz, anteversión de los orificios nasales, ensanchamiento y prominencia de los huesos zigomáticos y de los maxilares en general, quedando la cara con un aspecto característico "huesudo". También le notan aparición de prominencias óseas a nivel de temporales y frontal.

Al contrario que su hermano, no han apreciado alteraciones en la marcha. Los padres refieren que el niño se ha "deformado" más lentamente que él y estas deformaciones son menos intensas.

En el momento actual presenta una talla (115 cm.), así como un peso (18,5 Kg.), normales para su edad, con predominio del segmento superior sobre el inferior y de la talla sobre la envergadura. Tiene macrocefalia y facies leontíásica (fig. 2 A), con las mismas características, aunque menos marcadas, que su hermano. La dentadura está completa, aunque tiene algunas caries. Se aprecia un



FIG. 13

ensanchamiento del diámetro de las clavículas. Tiene *genu valgum* y pie plano bilaterales, y las zonas metafisarias, sobre todo las proximales de tibiae y distales de fémures, se aprecian al examen externo claramente aumentadas de grosor bilateralmente.

Buen estado general. Psiquismo normal. Resto de órganos y sistemas sin interés patológico. Exploración oftalmológica y O.R.L.: igual que su hermano.

Estudio radiológico.—Presentamos en primer lugar una radiografía (fig. 13) obtenida cuando el niño tenía un año de edad, de antebrazo y pierna, la cual, por el intenso grado de osteoesclerosis,



FIG. 14

hizo pensar erróneamente en un principio que se trataba de una osteopetrosis. Como puede apreciarse, cinco años más tarde (figs. 14 y 15), ya el aspecto típico con deformidades en forma de frasco en las tibiae no ofrece duda en cuanto su adscripción; en el centro de las diáfisis ya no están las corticales tan intensamente engrosadas y se marcan claramente deformidades de tubulación de tipo sinuoso en las tibiae.

La edad ósea está en la actualidad (fig. 15) en límites normales bajos. Por lo demás, los hallazgos radiológicos actuales en este paciente son claramente superponibles (figs. 16, 17, 18, 19

y 20) a los encontrados en su hermano cuando tenía su misma edad. En el cráneo (fig. 17), la hiperóstosis no es todavía tan marcada como en su hermano.

Datos de laboratorio.—Se le ha seguido la misma sistemática analítica que a su hermano y las cifras siempre han estado en límites normales.

DISCUSION

En relación con el diagnóstico diferencial de la displasia cráneo-metafisaria, debe considerarse:

a) En la *displasia diafisaria progresiva (Camurati-Engelman)*, las esclerosis diafisarias son más intensas, más extensas y más netamente delimitadas con respecto a las metafisis. Si se afecta el cráneo, los maxilares y el occipital no presentan alteraciones. El desarrollo estático se retrasa casi siempre; en especial cuando existe al mismo tiempo una miopatía.

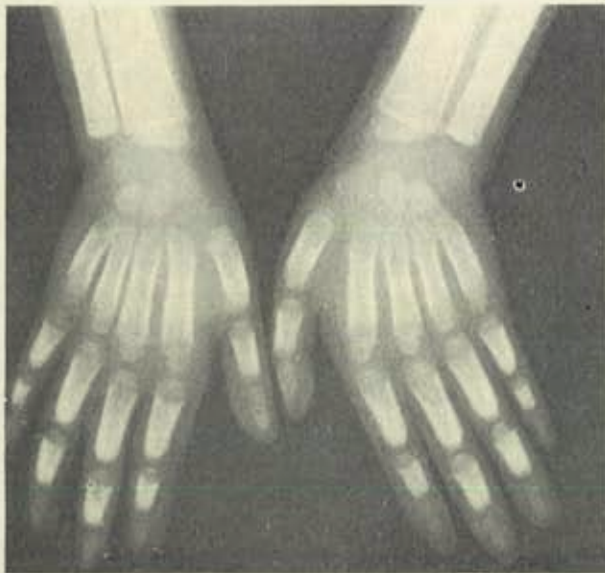


FIG. 15



FIG. 16

b) En la *enfermedad marmórea de los huesos (Albers-Schönberg)*, en su forma inicial benigna, la densificación no suele respetar las metáfisis, es casi constante la participación de la columna vertebral, no hay alteraciones maxilares y suele coexistir una anemia pancitopénica, retraso de la talla y gran variabilidad intrafamiliar [Delgado y colabs. (3)].

c) En la *displasia fibrosa poliostótica (Jaffe-Lichtenstein)*, las alteraciones óseas no suelen ser simétricas y por regla general no se limitan a las metáfisis, alternan los focos de densificación y transparencia, la estructura en los sectores óseos afectados es alveolar, hay anomalías pigmentarias de la piel y pubertad precoz (en la forma de *Albright*), están elevadas las fosfatasas alcalinas y no se sabe que exista herencia.

d) En la *enfermedad de Gaucher*, el ensanchamiento de las metáfisis distales del fémur es asimétrica y falta la densificación diafisaria [Bueno y colabs. (2)].

e) En las *anemias hemolíticas constitucionales*, sobre todo en la talasemia mayor, falta el engrosamiento del maxilar inferior [Delgado y colabs. (3)].

f) La *osteítis deformante (Paget)* no se observa, en su estadio tardío (que puede conducir raras veces a la leontiasis ósea), en la infancia.

g) En la *intoxicación crónica por el plomo* puede haber deformidad tipo Ehrlenmeyer de las metáfisis y líneas transversas de densidad incrementada, pero no está afectado el macizo cráneo-facial.

h) Existe un amplio grupo de afecciones que se engloban bajo el término genérico de leontiasis ósea sintomática (Paget, osteítis fibroquística, displasia fibrosa poliostótica, querubismo), para distinguirlas de la leontiasis ósea propiamente dicha, de la que nos hemos ocupado en un trabajo anterior [Trujillo y Bueno (16)]. Este término de leontiasis ósea se aplica a toda clase de procesos deformantes que afectan a los huesos cráneo-faciales, sin especificar otras participaciones a otros niveles del sistema esquelético. Nuestros casos, si bien presentan la referida deformidad de huesos cráneo-faciales, exhiben simultáneamente manifestaciones metafisarias que permiten su fácil diferenciación.

i) Más difícil es la diferenciación entre la enfermedad que nos ocupa y la displasia metafisaria familiar o *enfermedad de Pyle*.

Todavía se discute (4) la equivalencia entre la displasia cráneo-metafisaria descrita por Jackson y colabs. (8) y la displasia metafisaria descrita por Pyle (12) y Barkwin y Krida (1).

En la actualidad, tanto Gorlin y colabs. (4), como Malpuech y colabs. (10) afirman tajantemente, apoyados en criterios clínico-radiológicos y genéticos, que ambas constituyen entidades nosológicas diferentes. Según estos autores, en la displasia cráneo-metafisaria las alteraciones de cráneo y cara serían máximas (leontiasis) y las de los huesos largos mínimas; mientras que en la displasia metafisaria o enfermedad de Pyle las alteraciones craneales se limitarían a discreto engrosamiento de la calota y abombamiento del frontal, siendo las de los huesos largos, sobre todo de extremidades distales de fémures y proximales de tibias, máximas (efecto Ehrlenmeyer o ensanchamiento en forma de frasco). La primera tendría una herencia de tipo dominante autosómica, mientras que la segunda sería recesiva autosómica.

Los dos pacientes observados por nosotros podrían incluirse, según algunos de estos criterios, en la variedad tarda de la displasia cráneo-metafisaria familiar (o ¿enfermedad de Jackson?).

Sin embargo, hemos de hacer resaltar ciertas particularidades de nuestras observaciones que plantean serias dudas en cuanto a una distinción tan neta de ambas entidades:

En primer lugar nuestros dos casos tienen una evidente y llamativa afectación de clavículas, costillas y pelvis, dato que, según *Gorlin* y *colabs.* (4), no aparece



FIG. 17



FIG. 18

más que en la enfermedad de Pyle. Además, los ensanchamientos óseos de las extremidades son muy pronunciados, llegando hasta casi la mitad del hueso (figuras 3, 4 y 9). Por tanto, parece evidente una importante participación metafisaria. Por otra parte, nuestra encuesta familiar, aunque con las debidas reservas, es compatible con una herencia recesiva autosómica, ya que hay una disposición horizontal de los casos afectos y consanguinidad de los padres. Tipo de herencia que sería más propio del descrito para la enfermedad de Pyle. No obstante, sería preciso, para descartar una herencia dominante autosómica, tener más datos ra-

diológicos de los familiares, si bien en los padres de nuestros pacientes no se han obtenido imágenes patológicas. En un futuro, otro dato de interés, si estos pacientes llegan a tener descendencia, sería examinarla cuidadosamente.

En conclusión, a la luz de estas dos observaciones, estimamos que en ciertos casos es muy difícil establecer una distinción entre la displasia cráneo-metáfisaria y la enfermedad de Pyle. Nosotros hemos preferido catalogar nuestros casos como displasia cráneo-metáfisaria, más que como tácita admisión de su entidad



FIG. 19



FIG. 20

independiente, como expresión más correcta, ya que el término incluye la participación característica de cráneo y de las metáfisis de los huesos tubulares. Aquellos otros casos en que la participación craneana es mínima, deben catalogarse, en nuestra opinión, como displasias metáfisarias, si bien pueden tratarse de formas clínicas de una misma entidad.

RESUMEN

Se presentan dos nuevas observaciones de displasia cráneo-metafisaria familiar, destacando los aspectos genéticos, clínicos, radiológicos y evolutivos de la enfermedad e insistiendo en su escasa frecuencia. Se llama la atención sobre la intensidad de las alteraciones observadas, tanto en cráneo y cara como en huesos de las extremidades, clavículas y costillas, así como sobre el tipo de herencia, que es, en principio, compatible con un carácter recesivo autosómico.

Finalmente se discute la posible separación entre la displasia cráneo-metafisaria y la enfermedad de Pyle. Según estas observaciones, pueden ser formas clínicas de un mismo proceso.

RESUME

On présente 2 nouvelles observations de dysplasie cranio-métaphysaire familiale, en soulignant les aspects génétiques, cliniques, radiologiques et évolutifs de la maladie et en insistant sur sa faible fréquence. On attire l'attention sur l'intensité des altérations observées, tant sur le crâne et la face comme sur les os des extrémités, clavicules et côtes, ainsi que sur le type d'hérédité qui est, en principe, compatible avec un caractère récessif autosomique.

On discute finalement la possible séparation entre la dysplasie cranio-métaphysaire et la maladie de Pyle. Il peut s'agir d'après ces observations de formes cliniques d'un même processus.

SUMMARY

The authors discuss 2 new cases of craneo-metaphysary dysplasia in a family, pointing out the genetic, clinical, radiological and evolutionary aspects of the disease, and insisting on its scarceness. They call attention to the intensity of the alterations observed, both in the cranium and face and in the bones in the limbs, clavicles and ribs, as well as to the kind of inheritance which is, in principle, compatible with an autosomic recession.

Finally the discuss the possible separation between craneo-metaphysary dysplasia and Pyle's disease. According to these observations, they may be clinical forms of the same process.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden zwei neue Fälle einer familiären kranio-metaphysären Dysplasie vorgestellt, bei denen die genetischen, klinischen, radiologischen und Entwicklungsaspekte der Krankheit besonders in Erscheinung traten und auf ihre geringe Häufigkeit hingewiesen wird. Es wird die Aufmerksamkeit auf die Intensität der

beobachteten Veränderungen sowohl am Schädel und Gesicht wie auch an den Knochen der Gliedmassen, Schlüsselbeine und Rippen, und ferner auf den Typ der Erbschaft gelenkt, der grundsätzlich mit einem autosomischen rezessiven Charakter vereinbar ist.

Schliesslich wird die mögliche Trennung zwischen der kranio-metaphysären Dysplasie und der Pyle'schen Krankheit erörtert. Nach den gemachten Beobachtungen kann es sich um klinische Formen desselben Prozesses handeln.

BIBLIOGRAFIA

1. BARKWIN, H., y KRIDA, A.: "Familial metaphyseal dysplasia", *Amer. J. Dis. Child.*, 53, 1521 (1937).
2. BUENO, M.; GONZALEZ-SASTRE, F.; PAMPOLS, T., y BUENO, A.: "Forma neurológica infantil de la enfermedad de Gaucher", *Rev. Esp. Pediat.*, 28, 183 (1972).
3. DELGADO, A.; ARGEMI, J. (Jr.); ARGEMI, J.; GONZALEZ, E., y BUENO, M.: "Enfermedad de Albers-Schönberg. Estudio clínico y radiológico", *Rev. Esp. Pediat.*, 27, 293 (1971).
4. GORLIN, R.; KOSZALKA, M., y SPRANGER, J.: "Pyle's Disease (Familial Metaphyseal Dysplasia)", *J. Bone Joint Surg.*, 52/A, 2:347 (1970).
5. HANSEN, H. G., y WIEDEMANN, H. R.: "Displasia familiar (cráneo)-metafisaria (Pyle)", en *Enciclopedia pediátrica*, OPITZ, H., y SCHNID, F., "Enfermedades del esqueleto", tomo VI, pág. 236, Morata Ed., Madrid (1967).
6. HERMEL, M. B.; GERSHON-COHEN, J., y JONES, D. T.: "Familial Metaphyseal Dysplasia", *Amer. J. Roentgenol.*, 70, 413 (1953).
7. INGALLS, N. W.: "Bone growth and pathology as seen in the femur (and tibia). Studies on femur", *Arch. Surg.*, 26, 787 (1933).
8. JACKSON, W. P. U.; ALBRIGHT, F.; DEWRY, G.; HANELIN, J., y RUBIN, M. I.: "Metaphyseal dysplasia, epiphyseal dysplasia, diaphyseal dysplasia and related conditions", *Arch. Int. Med.*, 94, 871 (1954).
9. LEJEUNE, E.; ANJOU, A.; BOUVIER, M.; ROBERT, J.; VAUZELLE, J.; JEANNERET, J., y POIZAT, J. P.: "Une nouvelle observation de Dysplasie Cranio-Metaphysaire familiale", *Bull. Soc. Franç. d'Electroradiologie Med.*, 25, 493 (1967).
10. MALPUECH, G.; RAYNAUD, E.-J.; MERLE, P.; JOURDE, J., y ESPINASSE, G.: "La dysplasie cranio-metaphysaire: étude clinique et génétique d'une observation", *Arch. Franc. Ped.*, 31, 71 (1974).
11. MONTES MORTERA, S., y LOPEZ SASTRE, A.: "Genu valgum bilateral en un caso de enfermedad de Pyle", *Rev. Ortop. Traum.*, 12, 43 (1968).
12. PYLE, E.: "A case of unusual bone development", *J. Bone Joint Surg.*, 13, 874 (1931).
13. ROSS, M. W., y ALTMAN, D. H.: "Familial Metaphyseal Dysplasia, Review of the Clinical and Radiologic Feature of Pyle's Disease", *Clinical Pediatrics*, 6, 143 (1967).
14. RUBIN, P.: *Dynamic Classification of Bone Dysplasias*, págs. 280-296, Book Medical Publishers Inc., Chicago (1964).
15. SPRANGER, J.: "Familial metaphyseal dysplasia?", *Lancet*, 2, 475 (1970).
16. TRUJILLO, R., y BUENO, M.: "Leontiasis ósea: Un caso de características excepcionales", *Radio-logía*, 15, 49 (1973).
17. URTEAGA, O., y MOSELEY, J. E.: "Cranio-metaphyseal Dysplasia (Pyle's Disease) in an ancient skeleton from the mochica culture of Peru", *Amer. J. Roentg.*, 99, 712 (1967).