

SOBRE OSTEOGENESIS IMPERFECTA

(DISPLASIA PERIOSTAL)

Entre las distrofias óseas congénitas, ha llamado desde mucho tiempo la atención por lo extraño de las lesiones anatómicas; una forma bastante rara que, confundida con otras, era designada hasta hace poco, Raquitis fetalís, y que hoy se la conoce más comunmente con el nombre de Osteogenesis Imperfecta, (término usado primeramente por *Vrolik*) o de Displasia periostal (*Klebs, Schuchardt, Durante*).

Como los casos estudiados de una manera completa, con exámen histológico y el auxilio de Rayos X, son todavía escasos; he creído que la exposición de este puede presentar interés.

El feto, nacido muerto como resultó a la necropsia, fué enviado al Instituto de Anatomía Patológica de Córdoba, por la Asistencia Pública, en Noviembre de 1915.

No he podido tener ningún dato sobre los padres.

El feto de sexo femenino, presenta los caracteres de uno casi a término; peso de 2500 grs. Largo de 40 ctms más o menos.

Al exámen exterior, impresiona a primera vista la notable reducción del largo de los miembros superiores e inferiores en relación al largo del cuerpo, lo que da el tipo del micromelo. Circunferencia craneal de 32 ctms.; la cabeza cubierta de cabellos no muy abundantes, plegables, sutiles, de 2 ctms. más o menos de largo.

El cráneo constituye como una bolsa relajada que se aplasta sensiblemente sobre la mesa de autopsia; la calota craneana es tan blanda, que se puede palpar casi en toda su extensión, a travez de los tegumentos, el cerebro.

Tejido adiposo subcutáneo abundante, consistente, forma al nivel de las extremidades pliegues duros, rígidos, con excepción de la región de las manos y de los pies a donde el abundante panículo adiposo cesa súbitamente con una línea neta, en la cercanía de las articulaciones; presentando manos y pies un aspecto normal. Ojos, párpados, boca y fauces, normales; raíz de la nariz ligeramente deprimida. Ninguna alteración del cordón umbilical, ni signos de lesiones externas, de compresión, etc.

Notable la posición de los miembros inferiores, que se presentan doblados en ángulo recto en las articulaciones de la cadera y de la rodilla: pies, en posición equino varus; los muslos aparecen cortos, las piernas dobladas en vaina de sable.

Autopsia.

Cuero cabelludo y galea aponeurótica espesos y algo edematosos: calota ósea casi completamente ausente; solo se observan pequeñas escamas óseas, del diámetro máximo de 2 ctms. aproximadamente, bastante duras aunque delgadas, al nivel del frontal y del parietal; la concha del occipital solo contiene hueso en las cercanías del agujero occipital; los de la base del cráneo, aunque delgados, aparecen normalmente desarrollados. Sobre un corte sagital de la base del cráneo, no se observa osificación de las sicondrosis interesfenoidal y esfeno basilar.

Nada notable en el cerebro ni en los órganos de la cavidad torácica y abdominal: cuerpo tiroideo talvez algo engrosado. El maxilar inferior, delgado, parece no presentar fracturas; su consistencia es blanda, de manera que se deja facilmente incindir con el cuchillo. Las clavículas, fracturadas transversalmente en varios puntos. Costillas, facilmente plegables como si estu-

vieran constituidas puramente por cartilago; ellas se presentan algo engrosadas; no existe engrosamiento de la zona de pasaje entre hueso y cartilago. Todas las costillas, sobre todo de la quinta a la décima presentan, especialmente en la porción posterior, pequeños ensanchamientos, en número de dos a cinco, que hacen prominencia debajo la pléura y que corresponden evidentemente a fracturas antiguas, curadas con formación de callo mas o menos abundante.

De los huesos de las extremidades, se sacan el fémur, la tibia, el peroné derechos, para el estudio microscópico y más tarde el humero derecho, después de la radiografía; como también dos costillas del lado izquierdo y un pedacito de la calota correspondiente al frontal. En el fémur y huesos de la pierna se notó un cierto grado de acortamiento y al mismo tiempo un notable espesamiento: todos estos huesos presentan una notable disminución de consistencia de la sustancia cortical, de manera que se dejan facilmente cortar con el cuchillo; el fémur aparece tan deformado, como para no ser reconocido como tal. Las epífisis son aún cartilaginosas y parecen de configuración normal. La tibia y el peroné presentan un fuerte encurvamiento casi en ángulo recto, al nivel del punto medio de la diáfisis, lo que explica el encurvamiento en vaina de sable de la pierna.

Exámen con los Rayos X.

El exámen con los Rayos X (Véase la lámina) permite darse cuenta de la extensión de las lesiones óseas. En la radiografía se nota la falta casi completa de hueso en la calota craneal: de los huesos de la cara, no se pueden ver sus detalles. *Columna vertebral*: los cuerpos vertebrales dan una sombra algo pálida; sustancia corticalis muy sutil. Algo más evidentes los arcos con sus núcleos de osificación. Las costillas engrosadas presentan, de una manera evidente, numerosas fracturas, algunas curadas con callos abundantes, pero pobres en hueso: las fracturas son todas transversales.

En los huesos de la pelvis se ven los ilíacos bastante osificados, como también los del pubis; poco evidentes los isquiuns: parece no existir fracturas.

Extremidades superiores.

Brazo derecho: húmero notablemente engrosado y algo acortado; líneas epifisarias superior e inferior rectas y delgadas. En el punto medio de la diáfisis, una fractura transversal curada con callo óseo abundante y ligero desplazamiento de los fragmentos, de manera a formar un ángulo obtuso muy suave con abertura hacia la cara interna del brazo; una línea oscura, también transversal pero algo oblicua, se observa en la parte distal del húmero entre la fractura ya descripta y la línea epifisaria inferior. La corticalis de toda la diáfisis, muy delgada, así que casi no se observa una línea de espesamiento.

Antebrazo derecho: debido a la posición del miembro, las imágenes del radio y del húmero se sobreponen; existen a lo menos dos fracturas transversales y una ligera curvatura a concavidad ántero interna. *Mano derecha*: en los huesos del carpo no se notan aún núcleos de osificación; metacarpos de aspecto normal; las falanges por la posición de la mano no se distinguen bien.

Brazo izquierdo: húmero notablemente deformado, constituye un cilindro achatado que no recuerda la forma normal de este hueso; líneas epifisarias rectas; en la diáfisis se notan algunas líneas transversales oscuras, que corresponden probablemente a fracturas curadas sin callo periostal notable; corticalis sutil. *Antebrazo izquierdo*: radio y cúbito presentan una fuerte curvatura a concavidad ántero interna, formando así un ángulo obtuso; estos huesos, cortos y achatados. En la diáfisis tanto del radio como del cúbito, más o menos a la misma altura, una fractura transversal completa con callo exuberante: *Mano* como la del lado derecho.

Extremidades inferiores.

Femur izquierdo: notablemente deformado, de manera a constituir un cilindro corto y grueso, ligeramente incurvado en la diáfisis con concavidad anterior. En la cabeza no existe todavía núcleo de osificación; la epifisis inferior contiene un pequeño núcleo de osificación muy pálido y sin bordes netos; líneas epifisarias superior e inferior rectas. Fracturas con callos evidentes no se observan, sin embargo existen líneas oscuras transversales, correspondiendo con toda probabilidad a fracturas curadas con formación de callo escaso.

Pierna izquierda: tibia: Es uno de los huesos que presenta mayores deformaciones; en la unión de los dos tercios superiores con el tercio inferior, se observa una curvatura muy pronunciada, casi en ángulo recto, con vértice hacia delante y con abertura posterior. Al nivel de esta curvatura no se observa la formación neta de un callo, y sí solo una línea más oscura. Otra línea oscura transversal se observa en la unión del tercio superior con los dos tercios inferiores de la tibia; aquí se ve mejor la formación de un callo, sobre todo por la presencia de un ligero espesamiento al nivel de la corticalis, la cual en el resto del hueso aparece muy delgada.

El *peroné* está cubierto por la imagen de la tibia y presenta la misma curvatura de esta, de manera que la pierna adquiere la característica incurvación en vaina de sable. *Huesos del tarso*: se observa el núcleo de osificación del astrágalo y del calcaneo, pero dan una imagen pálida y difusa: *Metatarsos y falanges*, puede decirse, normales; no presentan ninguna fractura.

Exámen microscópico.

Fueron examinados el fémur, tibia y húmero derechos, un pedacito de calota y dos costillas. Aunque existen diferencias de un hueso a otro, lo que es debido sobretodo a la presencia o no de fracturas, a la mayor o menor antigüedad de ellas, y a los

diferentes períodos de organización del callo, el cuadro histológico se puede resumir en las siguientes líneas.

La osificación encondral se hace de una manera más o menos normal. El cartílago de las epífisis se puede considerar normal; presenta células abundantes, de tamaño en general algo reducido, pero sin diferencia notable con el estado normal.

Los procesos preparatorios en el cartílago proliferante, parecen ser en algunos puntos algo menos activos que en casos normales, pero no de una manera notable. La zona de proliferación es de ancho más o menos normal; en la de las columnas de células cartilaginosas, éstas se presentan adosadas y dispuestas regularmente. Solo en algunos puntos, por ejemplo en la epífisis proximal del húmero, se observa una cierta irregularidad apareciendo, en algunos sitios, largas y delgadas; y en otros cortas y achatadas, con disposición no perfectamente paralela.

Aquí, también la penetración de los espacios medulares primitivos, no es perfectamente regular; de manera que la línea de osificación aparece algo ondulada.

La zona de las células hiperplásicas, aparece en general bien conformada; la calcificación provisoria es bastante intensa y extendida.

La ruptura de las columnas de células cartilaginosas, en el límite entre epífisis y diáfisis, por la penetración de los espacios medulares primitivos, se cumple de una manera, puede decirse, normal. Los brotes capilares inyectados de sangre, son abundantes y circundados por células también abundantes.

La disposición de los espacios medulares primitivos, regular, y muy juntos; la línea de osificación representa en general una recta.

La sustancia esponjosa neoformada, aparece sin embargo muy deficiente. Las trabéculas son escasas en número, delgadas, cortas e irregularmente dispuestas; de manera que aquella no presenta su estructura normal.

El hecho es mas evidente, a medida que nos aproximamos a

la diáfisis; aquí falta en muchos puntos una verdadera esponjosa; no se ven sino escasas laminillas, como perdidas dentro la médula ósea muy abundante. En las partes mas cercanas a la zona de osificación (metafisis), las trabéculas neoformadas están constituidas en su mayor parte, por la sustancia fundamental del cartilago calcificado; con escasos y delgadísimos ribetes de sustancia ósea.

Es de notar que también en la diáfisis, a lo menos en las partes no alteradas secundariamente por la formación de callos, las trabéculas no tienen sino ribetes óseos delgadísimos; y presentan a menudo bordes festoneados, irregulares.

Una estructura laminar neta, puede decirse no se observa nunca. Los corpúsculos óseos contenidos en las trabéculas, aparecen a menudo voluminosos, fuertemente adosados y con disposición irregular. Los osteoblastos, en general disminuidos en número, aunque en proporción no muy notable; no se los ve casi nunca con la típica disposición en empalizada, ni en forma de células cúbicas de aspecto casi epitelial; más comunmente son achatados, y algunas veces fusiformes.

A pesar del aspecto festoneado de la mayor parte de las trabéculas, y de la delgadez de los ribetes de sustancia ósea, que dejarían suponer un activo proceso de reabsorción lagunar, los osteoclastos no aparecen muy numerosos, ni en la zona de crecimiento ni en la diáfisis, ya sea adosados a las laminillas óseas o libres dentro la médula.

Esto nos llevaría a la conclusión, que, a lo menos en el estado actual del proceso, la reabsorción lagunar no es muy activa.

Hechos de alistéresis no se observan; ribetes de tejido osteoide no existen. Así que la cuestión de la diferenciación, entre un proceso de alistéresis y uno de aposición de hueso neoformado y no calcificado, que ha dado lugar a tantas discusiones en otros procesos patológicos de los huesos, aquí no se puede plantear.

Alteraciones todavía más graves, se observan en la osificación periostal. El periostio se presenta generalmente bastante es-

peso, sobre todo en los puntos que corresponden a fracturas. La capa osteogénica, a menudo muy pobre en células; en algunos puntos muy poco evidente.

La formación de hueso periostal, es muy escasa; una compacta bien constituida falta generalmente; las trabéculas escasas y delgadas no tienen siempre, aun independientemente de las fracturas, dirección axial. Una estructura laminar neta, no se observa. También en la compacta, los osteoblastos se presentan en cantidad, algo reducidos. No se nota aumento de osteoclastos.

En muchos puntos, inmediatamente por debajo del periostio, se ven acúmulos de tejido cartilaginoso hialino; a veces de dimensiones notables, con una transformación metaplásica más o menos neta, hácia el lado de la médula, en tejido óseo.

Según algunos autores esta formación metaplásica del hueso, tendría gran importancia en la Osteogenesis imperfecta, por que ejercería en cierto modo una función compensadora, y vendría a substituir la osificación osteoblástica deficiente, por insuficiencia de los osteoblastos.

Estos puntos corresponden evidentemente a fracturas, con formación de callo, prevalentemente periostal, pero también endostal, en vías de evolución.

Sobre un corte transversal de la diáfisis del fémur, que debía corresponder a una fractura, estas masas cartilaginosas constituían un anillo casi continuo, aunque de espesor variable, alrededor de la médula ósea. La superficie del corte, ligeramente ovalada, medía en este punto 12 x 14 mm.; más del doble de la del fémur de un recién nacido a término y normal.

En otros puntos se ven estrias más o menos anchas de tejido fibroso, rico en vasos, que atraviesan el espacio medular, continuándose en ambos lados con la capa osteogénica del periostio; faltan casi completamente en estos puntos trabéculas óseas, a menudo también en la cortical.

La médula ósea, ya bastante rica de elementos en la zona de crecimiento, se hace mucho más, acercándose a la diáfisis; to-

mando en las partes donde no hay fracturas, el aspecto de médula linfoidea con vasos sanguíneos abundantes; más raramente el de médula fibrosa.

En correspondencia del callo, en el húmero y las costillas, las trabéculas óseas son más abundantes y mejor constituidas, con ribetes de osteoblastos bien conformados y osteoclastos bien evidentes.

El callo en general, si no es hipertrófico, como fué descrito por algunos autores, es sin embargo suficiente; en algunos puntos puede decirse abundante. El exámen de un trocito de una de las escamas óseas correspondiente al hueso frontal, demostró una estructura bastante compacta, con buena calcificación; espacios medulares estrechos; los osteoblastos y osteoclastos no presentan modificaciones especiales.

Estas alteraciones en la formación del hueso periostal y endostal, dan como consecuencia, una estructura defectuosa del mismo hueso, que presenta un alto grado de fragilidad; lo que explica la frecuencia de las fracturas completas o incompletas, que pueden producirse en número enorme, ya durante la vida intrauterina o en el parto. De aquí las diferentes denominaciones que se le ha dado a esta enfermedad: *Osteopsathyrosis foetalis* (Hochsinger) *Fragilitas ossium congénita* (Klebs) *Osteoporosis congenita* (Kundrat) *Osteomalacia Congénita* (Marchand) *Malacia Mieloplástica* (Recklinghausen).

La alteración principal, en la osteogénesis imperfecta, consiste en una deficiente formación del hueso, del periostio y del endostio; siendo normal la osificación endocondral y los procesos de calcificación; y también normales o aumentados los de reabsorción.

En nuestro caso, como en muchos de los ya publicados, la que se presenta más alterada es la osificación periostal; como lo demuestra la deficiente estructura de la corticalis, que en casi ninguna parte constituye una lámina continua; además el desarrollo muy incompleto de los huesos de la bóveda craneana, que

faltan casi por completo. El diagnóstico en nuestro caso, de osteogénesis imperfecta, no puede dar lugar a dudas.

Los signos característicos, cuya presencia considera *Recklinghausen* necesaria para el diagnóstico de esta enfermedad, son muy evidentes. Para el diagnóstico es menester según el:

1°. Que las fracturas, completas o incompletas, se hayan producido repetidas veces.

2°. Que ellas se manifiesten en los primeros períodos de la vida extrauterina, y que hayan empezado en la intrauterina, y

3°. Que las alteraciones de estructura de los huesos, puedan por si mismas explicar la espontaneidad de dichas fracturas.

Algunos puntos del cuadro histológico, merecen una especial atención:

Osteoblastos—Los hallazgos de varios autores que han examinado casos de osteogénesis imperfecta, no son concordantes. Mientras algunos los consideran normales en número, otros dicen son más escasos, y alguno que son más abundantes. Mientras unos los describen típicos y bien conformados, en plena actividad; otros los describen débiles, delgados y fusiformes.

Al propósito de los fusiformes, algunos sostienen que representan un tipo deteriorado, insuficiente; y serían la expresión morfológica de la disminución de actividad de estos elementos formadores del hueso. (*Stilling, Buday, Scheib*). Otros autores (*Recklinghausen*) sostienen que la forma por si sola, no se puede considerar como expresión de la disminución del valor funcional de estos elementos, siendo ya muy variables en condiciones fisiológicas.

Lo que es cierto, es que estos elementos presentan en esta enfermedad, una gran disminución de actividad; como lo demuestra la falta casi absoluta de ribetes de tejido osteoide.

Osteoclastos

También sobre el número de estos, y sobre la importancia que el proceso de reabsorción lagunar del hueso, puede tener en

la producción del cuadro anatómico de la osteogénesis, los autores no están de acuerdo. *Recklinghausen* sostiene que estos son siempre abundantes, y que en suma, los procesos de destrucción del hueso, ocupan el primer lugar en la producción de las lesiones de la osteogénesis. También *Durante*, atribuye mucha importancia a la acción de los osteoclastos; piensa él, que más que de una pérdida de la facultad de osificación, en la osteogénesis, se trata de una destrucción secundaria del hueso, debida a un proceso de reabsorción exagerado de parte de los osteoclastos; los cuales, normalmente no sirven más que para modelar el hueso.

No todos los autores están conformes en admitir este aumento de la reabsorción lagunar. *Sumita*, se pronuncia al respecto, con mucha reserva.

En nuestro caso, los osteoclastos no eran seguramente más numerosos que lo normal. El aspecto de las trabéculas óseas, en general, dejaba suponer sin embargo que la reabsorción lagunar del hueso, podía haber sido más intensa en un período anterior de la enfermedad. Esto deja suponer, que el proceso pueda desarrollarse con intensidad variable en los diversos períodos; pudiendo presentar fases de exacerbación y de disminución, que podrían explicar hasta cierto punto, las diferencias en el cuadro, constatadas por distintos autores.

Que las células fusiformes, adosadas a las trabéculas óseas pueden representar, como dice *Recklinghausen*, no verdaderos osteoblastos, sino simples células conjuntivas del endostio; y hasta corpúsculos óseos degenerados y encogidos, es posible. Que las fusiformes de la médula fibrosa, en lugar de representar células formadoras de hueso, estén destinadas más bien a la reabsorción (como quería *Dieterle*, también para las células de la capa osteogénica del periostio) falta todavía demostrarlo.

De todas maneras, el hecho predominante es para mí siempre, la deficiencia en la neoformación y la aposición de hueso, por una disminución de número y por una incapacidad funcional de los osteoblastos.

Médula ósea.

Algunos autores la han descrito como escasa, de aspecto fibroso, pobre en células, con tejido adiposo más o menos abundante (*Bamberg* y *Huldschinsky* y otros).

Recklinghausen por el contrario, sostiene que es la médula linfoidea la que prevalece absolutamente, y que se presenta hiperplásica; y a esta hiperplasia verdadera atribuye una gran importancia en la etiología de las alteraciones; de aquí la denominación propuesta por él de "Malacia Mieloplástica".

Kardamatis, aún aceptando las ideas de *Recklinghausen*, y admitiendo el predominio en el cuadro anatómico de la osteogénesis, de la hiperplasia medular, en consideración del hecho que la palabra Malacia implica reblandecimiento, y que este no se encuentra en la osteogénesis; propone la denominación de "aplasia ósea mieloplástica".

Etiología y Patogénesis—Nada se sabe de exacto, sobre la etiología de esta enfermedad.

Kaufmann y *Sumita*, consideran la osteogénesis imperfecta, como una verdadera malformación congénita (*Vitium primae formationis*) que consistiría en una debilidad congénita de los osteoblastos, que no tienen suficiente energía para la formación del hueso.

Niklas hace notar que el hecho que en algunos casos, de individuos con osteogénesis, que han vivido algún tiempo, se ha observado una sensible mejoría (*Bamberg* y *Huldschinsky*, *Kardamatis* y otros); hace aparecer como poco probable la idea de una malformación congénita, a lo menos en el sentido estricto de la palabra; siendo el carácter de estas malformaciones el de conservarse tales para toda la vida; presentando cuando más alteraciones secundarias de poca importancia.

También los estudios sobre intercambio, no han dado ninguna luz, por lo que se refiere a la etiología del proceso.

Bamberg y *Huldschinsky* han podido establecer sin embargo el hecho importante, que, contrariamente a lo que se observa en los procesos malácicos, no se observa en la osteogénesis una pérdida durable de sales de cal; carácter este que puede tener mucha importancia para el diagnóstico diferencial.

Ninguna influencia parece tener la herencia, como tampoco tratarse de una forma familiar.

En el caso presente, no he podido tener datos sobre los padres. Estos datos son en general negativos.

Se trata de padres sanos, que antes y después del hijo con esta enfermedad, han tenido otros perfectamente sanos. Los individuos atacados, nacen muertos, a menudo prematuros; o bien mueren poco tiempo después del nacimiento.

De los casos que se pueden considerar como seguros, por haberse practicado el exámen anatómico, el que tuvo mayor vida fué el de *Recklinghausen* que llegó a 22 meses.

En el caso puramente clínico de *Wieland*, seguro por haberse practicado el exámen radioscópico, la niña tenía en el momento de la comunicación de aquel, 3 años y medio. Todo esto demuestra que también para la osteogénesis, lo mismo que para la acondroplasia, la vida es posible, a lo menos por un cierto tiempo; como ya lo había pensado *Sternberg*. Nos faltan datos hasta el momento, para admitir que esta enfermedad sea curable.

Dada la obscuridad de la etiología y patogénia de esta forma morbosa, se ha pensado también en lesiones de las glándulas de secreción interna, que ejercen su influencia sobre el crecimiento e intercambio del hueso (tiroides, timo, etc).

Los datos que se tienen hasta ahora son muy escasos.

En mi caso, he examinado hipófisis, cápsulas suprarrenales, timo y ovario; en los cuales, haciendo las restricciones debidas a causa del mal estado de conservación del material, no he encontrado nada de notable.

La tiroides presentábase talvez algo engrosada; el cuadro histológico era distinto del que se suele encontrar en el recién

nacido, a término. Notable es en primer lugar la enorme cantidad de vasos sanguíneos, sobre todo capilares, enormemente dilatados, de aspecto casi cavernoso. El parenquima, puede decirse que esta constituido casi exclusivamente por cordones celulares sólidos, casi sin formación de vesículas, y sin contenido coloidal.

En cuanto lo permite el mal estado de conservación del material, se puede pensar en una estruma parenquimatosa.

Después de los estudios de *Kaufmann*, *Dieterle* y *Sumita*, según los cuales parecería estar demostrado, que la tiroides no ejerce influencia sobre el desarrollo del esqueleto en la vida fetal, parece poco probable que alteraciones de esta glándula, puedan tener una importancia directa en la etiología de esta enfermedad.

En varios casos de la literatura, se ha notado un aumento de volúmen de la tiroides. *Sumita* con el exámen de la tiroides en tres casos de osteogénesis, ha llegado a la conclusión que este engrosamiento, no es sino una anomalía accidental, una estruma congénita como se observa no tan raramente en el recién nacido.

Sin embargo, más recientemente *Niklas* habiendo constatado en el caso presentado por él, la presencia de una estruma adenomatosa muy voluminosa, se inclina a admitir que las alteraciones tiroideas, por medio de las del intercambio, pueden tener una importancia etiológica en esta enfermedad.

Notable es el hecho que en el caso de *Niklas*, la madre de la enferma presentaba también una tiroides voluminosa; así que el autor piensa en la posibilidad de haberse sumado los efectos de la estruma de la madre y del feto.

Mas justificado sería pensar en influencias de origen materno. Sobre la naturaleza de ellas, si se trata de infecciones, intoxicaciones, o alteraciones de las glándulas de secreción interna, no sabemos nada.

FERDINANDO STRADA

BIBLIOGRAFIA

- BAMBERG y HULDSCHINSKY—Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 78. 1913.
 BUDAY—Sitzungsberichte d. kais. Akad. d. Wissensch. Wien 1895.
 DIETERLE T.—Virchow's Archiv. Bd. 184. 1906.
 DURANTE G.—Académie de Medicine. Juin 1905.
 KARDAMATIS C.—Virchow's Archiv. Bd. 212. 1913.
 KAUFMANN E.—Untersuchungen über die sog. foetale Rachitis.
 Berlin 1892.
 KLEBS—Allgemeine Pathologie. Jena 1887-89.
 NIKLAS F.—Ziegler's Beiträge Bd. 61. H. 1. 1915.
 PORAK y DURANTE—Iconographie de la Salpêtrière. 1905.
 PORAK y DURANTE—Annales de la Societé obst. de France. 1905.
 V. RECKLINGHAUSEN—Untersuchungen über Rachitis u. Osteomalacie. Jena. 1910.
 SCHEIB—Beiträge z. klin. Chirurgie Bd. 26. 1900.
 SCHUCHARDT—Die Krankheiten der Knochen und Gelenke
 Deuts. Chirurgie Lief. 28. 1899.
 STERNBERG—en: Nothnagel's Spez. Pathol. u. Ther. Bd. VII. T.
 2 Abt. 2. Wien 1899.
 STILLING—Virchow's Archiv. Bd. 115. 1889.
 SUMITA—Deuts. Zeitschrift f. Chirurgie Bd. 107. 1910.
 SUMITA—Jahrbuch f. Kinderheilkunde Bd. 73. 1911.
 VROLIK—Tabulae ad illustrandam embriogenesisin, etc. Amster-
 dam. 1849.
 WIELAND—en: Schwalbe Brüning's. Handbuch d. allg. Path. u.
 path. Anat. des Kindesalters. II. 1. Wiesbaden 1913.