



OSTEITIS DEFORMANTE DE PAGET MANIFESTACIONES CLINICAS Y HUMORALES EN 148 PACIENTES ¹

G. A. FROMM, J. F. ROCA, C. A. MAUTALEN, CRISTINA CASCO

Hospital Italiano, Buenos Aires

La observación personal de una población importante de pacientes afectados de osteítis deformante de Paget, que es atribuible tanto a la mayor frecuencia de su reconocimiento incidental en la exploración radiológica cuanto a la mayor concurrencia a la consulta, por la renovación que implica el empleo de los disfosfonatos ¹⁹ y la calcitonina ³ ha permitido el reconocimiento y la valoración de: 1º determinadas manifestaciones clínicas como el dolor y su eventual origen osteócopo, articular o compresivo, así como la incidencia de deformaciones, manifestaciones compresivas y fracturas patológicas; 2º la asociación con la artrosis deformante, la osteoporosis y la litiasis renal, y 3º el efecto de la extensión de las lesiones óseas y la incidencia de las lesiones craneales sobre la fosfatasa alcalina y la hidroxiprolina urinaria, cuya exposición consideramos oportuna.

Material y métodos

En el período 1975-1979 se estudiaron 148 pacientes de los cuales 71 (48.0 %) eran varones y 77 (52.0 %) mujeres, variando la edad entre 31 y 99 años. Cien pacientes (67.6 %) tenían 61 o

Recibido: 10-VII-1980. Aceptado: 3-IX-1980.

¹ Presentado parcialmente en la 2ª Reunión Anual de la American Society for Bone and Mineral Research, Washington (16-18/VI/1980).

Dirección postal: Dr. G. A. Fromm, Paraguay 1353, 1057 Buenos Aires, Argentina.

TABLA I

	Pacientes	%
Población:	148	
Varones	71	48.0
Mujeres	77	52.0
Edad:		
Rango (31 a 99 años)		
Hasta 40 años	3	2.0
41 a 60 años	45	30.5
61 años o más	100	67.6
Extensión:		
Poliostóticos	83	56.1
Oligostóticos	65	43.9

más años (Tabla 1). En todos los casos se consignó la edad acusada por el paciente en la primera consulta.

De acuerdo con la extensión del proceso, hubo 83 (56.1 %) pacientes poliostóticos, considerando como tales a los que tenían 3 o más segmentos afectados y 65 (43.9 %) oligostóticos.

El diagnóstico se fundó preferentemente en la radiología ósea y en la elevación de la fosfatasa alcalina suérica y la hidroxiprolina urinaria. La fosfatasa alcalina fue determinada según King y Armstrong, cuyos valores entre adultos normales varía entre 5 y 15 unidades/dl y la hidroxiprolina urinaria, según Prockop y Udenfried variando los valores, en adultos normales, entre 15 y 45 mg/24 h.

En el examen radiográfico se requirió junto con las zonas directamente afectadas, el cráneo, raquis, tórax, pelvis, ambos fémures, tibias y húmeros. En todos los casos de lesión craneal, se investigó la penetración basilar de apófisis odontoides según Mc Gregor ¹⁶, mediante una radio-

grafía de perfil de raquis cervical. En los pacientes con lesiones pagéticas vertebrales, con manifestaciones de compresión medular o radicular, se recurrió a la mielografía y, con posterioridad, en tres pacientes, a la tomografía computada. En los casos de alteración radiológica de las articulaciones coxofemorales, se recurrió al signo de Goldman y col.¹¹, para distinguir la artropatía pagética de la deformante, en función del estrechamiento súperointerno de la interlínea coxofemoral observado en aquélla.

Dado que el análisis de las muestras reveló que su distribución no es normal, la valoración estadística se realizó con la prueba de Mann y Whitney¹⁵, habitualmente denominado U-test, que no requiere la normalidad de las muestras. Por esa razón, la media y la desviación standard fueron reemplazadas por la mediana y los valores extremos.

Resultados

I. SINTOMATOLOGÍA DOLOROSA (Tabla 2)

De 148 pacientes, 113 (76.4 %) aquejaban manifestaciones dolorosas, habiendo concurrido los restantes 35 (24.6 %) a raíz de una deformación, una fractura patológica o, más frecuentemente, el hallazgo incidental de una alteración radiológica característica.

TABLA 2. — Dolor

	Población examinada	Población afectada	%
Causa	148	← 113	76.4
Osea		64 ↑	56.6
Artrosis:		37	32.7
Pagética		26	23.0
Deformante		11	9.7
Compresión:		12	10.6
Craneal		8	7.1
Vertebral		4	3.5

En el grupo de 113 pacientes se distinguió el dolor:

- 1) *osteócopo* propiamente dicho en 64 casos (56.6 %), manifestado preferentemente en los fémures, las tibias, los húmeros, el raquis;
- 2) *por complicación articular* en 37 pacientes (32.7 %), localizado con mayor frecuencia en las articulaciones coxofemorales. En 26 pacientes, que representan el 23.0 % de los 113 pacientes con dolor, la artropatía era

pagética y en 11 (9.7 %) correspondía a una artrosis deformante. En este grupo de 37 pagéticos afectados de lesiones articulares, el dolor no remitió con el tratamiento con etidronato bisódico ni con la calcitonina;

- 3) *por compresión* en 12 pacientes (10.6 %), debiéndose en 8 casos (7.1 %) a lesiones craneales y en 4 (3.5 %) a lesiones vertebrales. En estos casos tampoco se obtuvieron resultados satisfactorios con la medicación antipagética mencionada. Hemos recurrido frecuentemente a la consulta con el reumatólogo y el ortopedista. En una paciente con compresión acentuada a nivel de las vértebras lumbares 3ª y 4ª, se efectuó una laminectomía, sin que pueda formularse un juicio definitivo sobre el resultado obtenido.

II. DEFORMACIÓN

Sobre 138 pacientes se verificó deformaciones provocadas por alteraciones pagéticas en 71 (51.4 %), correspondientes, en orden de frecuencia, al fémur en 29 (40.8 por ciento), la tibia en 19 (26.7 %), el cráneo en 18 (25.3 %), el húmero en 3 (4.2 %).

Respecto del húmero, cabe destacar que, con independencia de la deformación y tumefacción que provoca, puede manifestarse radiológicamente con imágenes de trabeculación, osteolisis, insuflación y adelgazamiento periostal, que plantean frecuentemente el diagnóstico diferencial con el osteosarcoma pagético.

III. FRACTURAS PATOLÓGICAS

Veinticinco pacientes (16.9 %) sufrieron 31 fracturas patológicas, cabiendo diferenciar el origen: 1) *espontáneo y o traumático*, discriminación que no siempre fue posible, verificado en 23 pacientes que representan el 92.0 %; 2) *iatrogénico* en 2 pacientes (8.0 %). La localización más frecuente correspondió, en orden descendente, a húmero, fémur, tibia, vértebras, pelvis. Destácase la incidencia elevada de fracturas de húmero: 19.3 % del total.

TABLA 3. — *Fracturas patológicas*

	Población examinada	Pacientes afectados		Fracturas	
		Número	%	Número	%
Total	148	25	16.9	31	
Etiología					
Espontánea y/o		23	92.0	29	93.5
Traumática					
Iatrogénica		2	8.0	2	6.4
Edad:					
Menor de 40 años	3	0			
de 41 a 60 años	45	7		11	24.4
61 años o más	100	18		20	20.0
Localización:					
Fémur				11	35.4
Tibia				9	29.0
Húmero				6	19.3
Vértebras				4	12.9
Pelvis				1	3.2

IV. MANIFESTACIONES DE COMPRESIÓN ENCEFÁLICA Y MODULAR (Tabla 4)

En 71 pacientes con lesiones craneales, que implica el 52.0 % de 135 pacientes examinados, hubo manifestaciones compresivas en 22 (31 %). De esta valoración se excluyó la hipoacusia y la sordera, observada en el 22.6 % de 137 pacientes investigados. Las manifestaciones de compresión encefálica más frecuentes fueron cefaleas persistentes, mareos, zumbidos, sensación de estallido craneal, neuralgias de trigémino, hemiespasma facial.

En 66 casos de lesión vertebral, que representa el 46.2 % de 143 pacientes examinados, hubo manifestaciones compresivas en 8 (12.2 %). Esta incidencia relativamente baja, contrasta con la gravedad de las manifestaciones, caracterizadas por dolores de origen medular o radicular que imposibilitan la marcha, paraparesia, paraplejía, incontinencia de esfínteres.

V. OSTEOSARCOMA PAGÉTICO

Se verificó en dos pacientes (1.35 %). Pertencían al sexo femenino y estaban localizados en tibia y en pelvis, respectivamente, verificándose en ambas una degeneración sarcomatosa de tipo osteogénico.

VI. ASOCIACIÓN CON AFECCIONES NO NEOPLÁSICAS

Se verificó osteoporosis en 42 casos en una población de 132 pacientes (31.8 %). La artrosis deformante que incidió preferentemente en las articulaciones coxofemorales, se halló en 36 pacientes sobre una población de 126 (28.6 %). Se verificó litiasis renal en 11 sobre 90 casos examinados (12.2 %) y hernia discal en dos sobre 138 pacientes (1.4 %).

VII. ASOCIACIÓN CON CARCINOMATOSIS

La asociación con lesiones neoplásicas de otros órganos no implica la coexistencia de ambas, pues frecuentemente la neoplasia había sido reconocida y tratada con mucha anterioridad.

El cáncer de mama se verificó en 5 pacientes en una población de 77 mujeres (6.5 %) no habiendo incidido en ningún varón. En 4 casos fue reconocido y reseado con anterioridad al diagnóstico de la osteítis de Paget, con intervalos que variaron entre 15 y 22 años. Sólo en una paciente de 65 años de edad, el carcinoma fue reconocido y tratado mientras se asistía a su osteítis de Paget.

El cáncer de colon fue verificado en 3 varones sobre 148 pacientes pagéticos de ambos sexos (2 %). Un paciente acusó

TABLA 4. — Lesiones craneales y vertebrales, compresión encefálica y medular

	Población examinada	Incidencia	% de total	% de lesión
Lesiones craneales	135	71	52,6	
Compresión encefálica:		22	16,2	31,0
Cefaleas, mareos, zumbidos, estallido, neuralgias de trigémino, visuales, hemispasmo facial				
Lesiones vertebrales	143	66	46,2	
Compresión medular:		8	5,6	12,2
Dolores, incontinencia esfinteriana, paraparesia, paroplejía				

excelente estado clínico doce años después de la operación, en tanto que de los dos pacientes restantes, uno había sido intervenido 2 años antes y padecía metástasis hepáticas, y en el restante se diagnosticó durante la asistencia del Paget, un carcinoma de colon ascendente, que fue inoperable.

Se verificó asimismo antecedentes de cáncer de recto en un varón (0.7 %) y un tumor cerebral en otro varón (0.7 %) operados, respectivamente, con más de diez años de anterioridad a su consulta.

VIII. VALORACIÓN DE LA FOSFATASA ALCALINA SUÉRICA Y DE LA HIDROXIPROLINA URINARIA EN FUNCIÓN DE: a) LA EXTENSIÓN DE LAS LESIONES ÓSEAS Y b) LA INCIDENCIA DE LAS LESIONES CRANEALES

a) Extensión de las lesiones:

Fosfatasa alcalina (Tabla 5). En un grupo de 66 pacientes con lesiones

craneales se verificó que la mediana hallada en 50 poliostóticos era superior aunque sin significancia, a la hallada en 16 oligostóticos.

En un grupo de 74 pacientes sin lesiones craneales, la mediana hallada en 29 poliostóticos era significativamente superior a la hallada en 45 oligostóticos ($p < 0.001$).

Hidroxirolina urinaria (Tabla 6). En un grupo de 61 pacientes con lesiones craneales, la mediana hallada en 46 poliostóticos era significativamente superior a la hallada en 15 oligostóticos ($p < 0.01$), y en un grupo de 62 pacientes sin lesiones craneales, la mediana verificada en un grupo de 25 poliostóticos era significativamente superior al hallado en un grupo de 41 oligostóticos ($p < 0.001$).

b) Influencia de las lesiones craneales:

Fosfatasa alcalina (Tabla 7). En un grupo de 79 poliostóticos la mediana

TABLA 5. — Comparaciones estadísticas entre grupos de osteítis de Paget según extensión. Fosfatasa alcalina u.K.A.

Extensión	Localización	Casos	Mediana	Máximo	Mínimo	U - test
Poliostóticos	Craneal	50	96	480	27	No significativo $p > 0.05$
Oligostóticos	Craneal	16	64	280	10	
Poliostóticos	No craneal	29	54	229	17	Significativo $p < 0.001$
Oligostóticos	No craneal	45	28.5	81	10	



TABLA 6. — Comparaciones estadísticas entre tipos de osteítis de Paget según extensión. Hidroxiprolina urinaria mg/24 horas

Extensión	Localización	Casos	Mediana	Máximo	Mínimo	U - test
Poliostósicos	Craneal	46	204,5	720	34	Significativo $p < 0.01$
Oligostósicos	Craneal	15	85	544	24	
Poliostósicos	No craneal	25	124	400	28	Significativo $p < 0.001$
Oligostósicos	No craneal	41	56	243	25	

en 50 pacientes con lesiones craneales fue significativamente superior a la hallada en 29 pacientes sin lesión craneal ($p < 0.05$) y en un grupo de 61 pacientes oligostósicos, la mediana verificada en 16 pacientes con lesión craneal fue significativamente superior a la hallada en 45 pacientes sin lesión craneal ($p < 0.02$).

Hidroxiprolina urinaria (Tabla 8). En un grupo de 71 pacientes poliostósicos, la mediana hallada en 46 pacientes con lesión craneal fue significativamente superior a la hallada en 25 pacientes sin lesión craneal ($p < 0.05$).

En un grupo de 56 pacientes oligostósicos, la mediana en 15 pacientes con lesión craneal fue significativa-

mente superior respecto de la hallada en 41 pacientes sin lesión craneal ($p < 0.02$).

Discusión

Hemos concedido preferente importancia a la investigación del dolor y sus causas inmediatas, pues su discriminación facilita la terapéutica más adecuada. En sí, la incidencia del 76.4 % en una población de 148 pacientes es elevada, ya que diversos autores destacaron la gran frecuencia en que la afección es asintomática^{2, 6, 17, 24}. Distinguese la causa del dolor en: 1) específicamente óseo; 2) articular, con la diferenciación según el origen pagético o de artrosis deformante, y

TABLA 7. — Comparaciones estadísticas entre grupos de osteítis de Paget según localización. Fosfatasa alcalina u.K.A.

Extensión	Localización	Casos	Mediana	Máximo	Mínimo	U - test
Poliostósicos	Craneal	50	96	480	27	Significativo $p < 0.05$
	No craneal	29	54	229	17	
Oligostósicos	Craneal	16	64	280	10	Significativo $p < 0.02$
	No craneal	45	28.5	81	10	

TABLA 8. — Comparaciones estadísticas entre grupos de osteítis de Paget según localización. Hidroxiprolina urinaria mg/24 horas

Extensión	Localización	Casos	Mediana	Máximo	Mínimo	U - test
Poliostósicos	Craneal	46	204.5	720	34	Significativo $p < 0.05$
	No craneal	25	124	400	28	
Oligostósicos	Craneal	15	85	544	24	Significativo $p < 0.02$
	No craneal	41	56	843	25	

3) compresivo, de origen craneal y vertebral, cabiendo señalar que sólo el primer grupo es tributario del tratamiento médico con etidronato bisódico y/o calcitonina, que resulta inoperante cuando el dolor es promovido por lesiones articulares o compresivas. En este aspecto, Smith y col.²³ se limitaron a hacer mención del eventual origen óseo o articular del dolor en el Paget y, a su vez, Altman y col.¹ refirieron que el dolor provocado por la artrosis deformante no es modificado por el etidronato bisódico, insistiendo el mismo grupo¹² en las dificultades para distinguir el dolor pagético del provocado por la artrosis deformante. Los dolores y demás manifestaciones provocadas por compresión craneal y/o vertebral, imponen la consulta con el neurólogo y el neuroortopedista.

La incidencia de fracturas halladas en el 16.9 % de nuestra población, semeja al 18 % referido por Dickson y col.⁵ en 365 pacientes y supera al 6.9 % observado por Lennox¹³ en 88. Las fracturas asentaron preferentemente en los huesos largos que revelaron mayor deformación, como el fémur y la tibia. Destácase que la fractura del húmero incidió en el 19.2 % del total de pacientes con fracturas, lo que contrasta con la incidencia relativamente baja del Paget en dicho hueso. Además, la circunstancia de que se haya verificado una elevada incidencia porcentual de degeneración sarcomatosa pagética en el húmero, que Barry² refiere en el 21 % de 287 casos, Villiaumey y Larget-Piet²⁵ en el 21 % de 495 y Schajowicz²¹ en el 17.3 % de 52 casos, impone la necesidad de ahondar el estudio en torno de las localizaciones humerales. Las denominadas fracturas iatrogénicas, observadas en dos pacientes, son atribuibles a un proceso osteomalácico consecutivo a la medicación con etidronato bisódico con las dosis inadecuadamente elevadas preconizadas en la bibliografía inicial^{22, 23} que impusieron una corrección posterior^{8, 9}.

En lo concerniente a las afecciones que pueden asociarse con el Paget, ya se hizo mención de la artrosis deformante y la

osteoporosis, que inciden en los mismos períodos de edad. La artrosis deformante, aunque a menudo es asintomática, puede ser distinguida radiológicamente^{11, 14}. El síndrome osteoporótico ofrece más dificultades para su diagnóstico, lo que unido a su condición de factor asociado en complicaciones como las fracturas del cuello femoral y de las vértebras, acrecienta la importancia de su reconocimiento, que actualmente reside fundamentalmente en la radiología, la evaluación del contenido mineral óseo y la histomorfometría ósea.

La frecuencia de la litiasis renal, concuerda con la experiencia de Singer²⁰. Correspondería un estudio específico de los caracteres de la litiasis renal y del metabolismo del ácido úrico, cuya síntesis estaría aumentada en el Paget²⁰.

La incidencia de osteosarcoma en el 1.4 % semeja a las referencias de Porretta y col.¹⁸, Goldenberg¹⁰ y Barry². Es presumible que el reconocimiento progresivo de una creciente población de pacientes con osteítis deformante de Paget haya disminuido la incidencia porcentual de la degeneración sarcomatosa. En cuanto a la asociación con otras neoplasias, ya se destacó que si bien la incidencia del carcinoma mamario y la del cáncer de colon en 148 pagéticos de ambos sexos, parece elevada, el período amplio de vida considerado así como la magnitud relativamente reducida de la población estudiada, impide las comparaciones estadísticas con valoraciones efectuadas en poblaciones de 100 000 individuos⁴.

Aunque ha sido referida con anterioridad la relación entre la extensión de las lesiones óseas pagéticas, en general, y de la localización craneal, en particular, con la magnitud de la fosfatasa alcalina sérica y la hidroxiprolina urinaria^{7, 20} consideramos que los resultados de la valoración estadística efectuada en nuestra población, confieren mayor precisión a dicha relación. Además, la circunstancia de que en el grupo de pacientes con lesión craneal, la fosfatasa alcalina sérica no



Noviembre - Diciembre de 1980

OSTEITIS DEFORMANTE DE PAGET

revelara diferencia significativa entre los subgrupos de poliostróticos y oligostóticos, si bien está condicionado a la investigación de una casuística más extensa, permite presumir que la localización pagética craneal incide en forma más manifiesta en la fosfatasa alcalina que sobre la hidroxiprolina urinaria.

Resumen

La valoración clínica de 148 pacientes afectados de Paget reveló que 113 padecían dolores osteócopos, cuyo origen fue: a) óseo, en el 56.6 % de los afectados; b) articular, en el 32.7 %, y c) compresivo en el 10.6 %, discriminado en craneal (7.1 %) y vertebral (3.5 %). Se verificaron deformaciones en el 50.7 %, de las que el 41.4 % correspondió a la localización femoral. Hubo fracturas patológicas en el 16.9 %, de las cuales el 44 % incidió en el fémur. Destácase la elevada incidencia relativa (19.2 %) en el húmero, localización que impone una atención selectiva. En dos pacientes (1.4 %) hubo degeneración sarcomatosa, de la variedad osteogénica. Interesa particularmente la asociación con la osteoporosis, que incidió en el 31.8 % y la artrosis deformante en el 28.6 %. Hubo litiasis renal en el 12.2 %. El análisis estadístico de los efectos de la extensión de las lesiones pagéticas y la incidencia de las lesiones craneales sobre la fosfatasa alcalina y la hidroxiprolina urinaria reveló el aumento de la fosfatasa alcalina y de la hidroxiprolina urinaria en los poliostróticos respecto de los oligostóticos, y en los pacientes con lesiones craneales respecto de los no craneales, aunque en un grupo de 66 pacientes con lesión craneal, tal diferencia no fuera significativa para la fosfatasa alcalina. Si bien esta observación está sujeta a la investigación en una casuística mayor, es presumible que el efecto de la lesión pagética sea más manifiesto sobre la fosfatasa alcalina que sobre la hidroxiprolina urinaria.

Summary

CLINICAL AND HUMORAL DATA IN 148 PATIENTS WITH PAGET'S BONE DISEASE.

Pain was present in 113 out of a total of 148 patients with Paget's bone disease who were evaluated. The symptom was originated by: a) bone, in 56.6 % of the cases; b) joints, in 32.7 %; c) skull compression in 7.1 % and spine compression in 3.5 % of the cases. Bone deformities were seen in 50.7 % of the patients. Of this total, 41.4 % were localized in femorae. Pathological fractures were found in 16.9 % of the patients. Of this total, 44.0 % were localized in femorae and 19.2 % in the humerae. The localization of Paget's bone disease in the humerus appears to be specially risky due to the high percentage of fractures found in the present study as well as the frequency of the sarcomatous degeneration described in the literature. Two patients (1.4 %) developed an osteogenic sarcoma in bones previously affected by Paget's disease. It was localized in the tibia in one case and in the iliac bone in the other. Frequent associated diseases were osteoporosis, verified in 31.8 % of the patients, arthritis deformans in 28.6 % and nephrolithiasis in 12.2 %. Associated neoplastic diseases were mammary cancer in 6.5 % of 77 women and colonic cancer in 2.0 of 148 patients of both sexes. The diagnosis had been made previously or during the period of the present study. The effects of the extent of Paget's bone disease as well as the effect of Paget's skull complication on serum alkaline phosphatase and urinary total hydroxyproline were investigated. Serum alkaline phosphatase and urinary total hydroxyproline were higher in polyostotic than in oligostotic patients although the difference was not significant for serum alkaline phosphatase in a group of 50 polyostotics with skull lesions versus 16 oligostotics with skull lesions. There was a significant increase of serum alkaline phosphatase in groups of 29 polyostotics without skull lesions versus 45 oligostotics without skull lesions ($p < 0.001$) and in groups of 50 polyostotics with skull lesions versus 29 polyostotics without skull lesions ($p < 0.05$), and of 16 oligostotics with skull lesions versus 45 oli-

gostotics without skull lesions ($p < 0.02$). There was a significant increase of urinary total hydroxyproline in a group of 46 polyostotics with skull lesions versus 15 oligostotics with skull lesions ($p < 0.01$) and of 25 polyostotics without skull lesions versus 41 oligostotics without skull lesions ($p < 0.001$), as well of 46 polyostotics with skull lesions versus 25 polyostotics without skull lesions ($p < 0.005$) and 15 oligostotics with skull lesions versus 41 oligostotics without skull lesions ($p < 0.02$). Although the differences should be referred to a greater number of patients, the results suggest that the effects of Paget skull lesions are more evident on serum alkaline phosphatase than on urinary total hydroxyproline.

Bibliografía

- Altman RD, Johnston CC, Khairi MRA, Wellman H, Serafini AN, Sanket RR: Influence of disodium ethidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *New Engl J Med* 289: 1379, 1973.
- Barry HC: Paget's Disease of Bone. E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh, 1969.
- Bijvoet DLM, Van der Sluys Veer J, Jansen AP: Effects of calcitonin on patients with Paget's disease, thyrotoxicosis or hypercalcemia. *Lancet* 1: 876, 1968.
- Cutler SJ, Young JL Jr: Third National Cancer Survey: incidence data. National Cancer Institute *Natl Cancer Inst Monograph* 41: 1, 1975.
- Dickson DD, Camp JD, Ghormley RK: Osteitis deformans: Paget's disease of the bone. *Radiology* 44: 449, 1945.
- Evans IMA: Calcitonin treatment of Paget's disease. *Lancet* 2: 1232, 1979.
- Franck WA, Bress NM, Singer FR, Krane SM: Rheumatic manifestations of Paget's disease of bone. *Am J Med* 56: 592, 1974.
- Fromm GA, Schajowicz F, Mautalén CA: Disodium ethane-1-hydroxy-1-1-diphosphate (EHDP) in Paget's disease. *Lancet* 2: 666, 1975.
- Fromm GA, Schajowicz F, Casco C, Ghiringhelli G, Mautalén CA: The treatment of Paget's bone disease with sodium e.hidronate. *Am J Med Sci* 277: 29, 1979.
- Goldenberg RR: Neoplasia in Paget's disease of bone. *Bull Hosp Jt Dis NY* 22: 1, 1961.
- Goldman AB, Bullough P, Kammernan S, Ambos M: Osteitis deformans of the hip joint. *Am J Roentgenol* 128: 601, 1977.
- Khairi MRA, Johnston Jr CC, Altman RD, Wellman HN, Serafini AN, Sankey RR: Treatment of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *JAMA* 230: 562, 1974.
- Lennox B: The complications of osteitis deformans. *Postgrad Med J* 25: 49, 1949.
- Lequesne M, Narboni R, Pérez C: La coxopathie pagétique. Etude radio-clinique et statistique de 50 cas. Symposium International sur la maladie de Paget organisé par D. J. Hioco. Le Mas D'Artigny-St Paul de Vence. 20-23 Juin, 1973.
- Mana HB, Whitney DR: On a test of whether one of random variables is stochastically larger than the other. *Ann Math Statist* 18: 50, 1947.
- Mc Gregor M: Significance of certain measurements of skull in diagnosis of basilar impression. *Brit J Radiol* 21: 171, 1948.
- Paterson CR: Metabolic Disorders of Bone. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, 1974.
- Porretta CA, Dahlin DC, Janes JM: Sarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Jt Surg* 39-A: 1313, 1957.
- Russell RGG, Smith R, Preston C, Walton R, Woods JC: Diphosphonates in Paget's disease. *Lancet* 1: 894, 1974.
- Singer FR: Paget's Disease of Bone. Plenum Medical Book Company, New York, 1977.
- Schajowicz F: Comunicación personal, 1979.
- Smith R, Russell RGG, Bishop M: Diphosphonate and Paget's disease of bone. *Lancet* 1: 945, 1971.
- Smith R, Russell RGG, Bishop MC, Woods CG, Bishop M: Paget's disease of bone. Experience with a diphosphonate (Disodium Ethidronate) in treatment. *Quart J Med* 42: 235, 1973.
- Vignon G: La douleur dans la maladie de Paget. Symposium International sur la maladie de Paget, organisé par D. J. Hioco. Le Mas D'Artigny-St Paul de Vence; 20-23 Juin, 1973.
- Villiaumey J, Larget-Piet B: La dégénérescence sarcomateuse de l'os pagétique en La Maladie de Paget. Symposium International organisé par Denis J. Hioco, 1973.

Se reproduce con la autorización de la revista Medicina (Buenos Aires).

Fromm GA, Roca JF, Mautalén CA, Casco C. Evaluation of clinical and humoral data in 148 patients with Paget's bone disease. *Medicina (B Aires)*. 1980; 40(6 Pt 1):635-42.