

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
A gyermekkori metabolikus csontbetegségek diagnosztikájára és terápiájára

Készítette: A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium és a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság

I. Alapvető megfontolások

1. A főbb ajánlások összefoglalása

1.1. A gyermekkori csontfejlődés

A gyermekek csontfejlődését nagyrészt genetikai elemek determinálják, azonban mintegy negyedrészen a születés utáni tényezők is meghatározzák. Ilyen tényező a táplálkozás (fehérje, energia, kalcium és más ásványi elemek, D-vitamin), a fizikai mozgás és a hormonális érés zavartalansága (nemi hormonok, thyroxin és növekedési hormon). **(A)**

A gyermekkori csontfejlődés megítélésében egyidőben három alapeszköze kell támaszkodni. Az első a serdülés mértékének felmérése a Tanner-stádiumok alapján, a második a csontkor radiológiai vizsgálata a kéz és a csukló csontjain. **(A)**

A harmadik alapeszköz a csontdensitas mérése, amelyben a teljes test és az ágyéki gerinc ásványi tömegét érdemes meghatározni DEXA módszerrel. Gyermekek csontdensitasát mindig Z-score alapján kell értékelni, továbbá feltüntetni, hogy a kronológiai kor vagy a csontkor alapján történt-e a normálhoz való hasonlítás. A gyermekkorban kóros densitasérték a csontfejlődést megzavaró betegség tüneteként értékelhető, azonban nem vonható le belőle olyan következtetés a törési rizikó megnövekedésére, mint a felnőttek esetében. **(B)**

1.2. Primaer osteoporosisok

Ritka kórképek, kórszármazásuk eltér a felnőttkori osteoporosisoktól. A juvenilis osteoporosis mellett az osteogenesis imperfecta tartozik még ide.

1.3. Secundaer osteopathiák a gyermekkorban

A leggyakrabban a D-vitamin anyagcsere zavarából eredő osteopathia fordul elő, ami többnyire a kötelező D-pótlás elmaradása kapcsán, ritkábban veleszületett anyagcserezavarokban észlelhető. A rachitises csontváz ismert kórosságai (tátongó kutacs, caput quadratum, rachitises olvasó) mellett a csukló röntgenképen konkáv és egyenetlen epiphysis, elmosódott csontmagvak, a laborleletben pedig a kalcium és foszforszint csökkenése, továbbá az alkalikus foszfatáz és a PTH emelkedése utal D-vitaminhiányra. A D-vitamin túlhatása exogén intoxicatióban, granulomás betegségekben, absorptív hypercalciuriában fordul elő. **(A)**

A parathyreoidea túlműködése gyermekkorban ritka, diagnosztikája a felnőttkori formával egyezik. Specialis eset a neonatalis hypercalcaemia, amely mögött olykor a kalciumszenzor defektusa áll, ami familiaris hypocalciuriás hypercalcaemiát eredményez. Secundaer hyperfunctió az elégtelen D-hatáshoz társul. Hypoparathyreosis szintén ritkán, többnyire familiarisan fordul elő. **(C)**

1.4. A gyermekkori osteopathiák kezelése

Bizonyított tapasztalatok csak a kalcium- és D-vitamin terapiával állnak rendelkezésre. A rachitisen túlmenően a D-vitamin adása indokolt más malabsortiókban, krónikus májbetegségekben, kortikoszteroidok vagy anticonvulzív szerek tartós szedése esetén. **(B)**

Speciális alkalmazás a malignus betegség miatt kezelt gyermekek esete, ahol a D-vitamin renalis aktivációja is elégtelen, ezért aktivált metabolit alkalmazása jön szóba. (C)

A biszfoszfonátok gyermekkorban még nem regisztráltak, noha jelentős vizsgálatok folynak alkalmazásukról, elsősorban osteogenesis imperfecta esetén.

A különféle hormonális insuffitentiák miatt végzett substitúciók a megzavart csontfejlődést is helyreállíthatják, ezért minél korábban észlelni és kezelni kell ezeket. A substitúció monitorozásához a densitas követése is hozzátartozik, szükség szerint e kezeléseket D-vitaminnal is kiegészítendő.

Az egészségügyi ellátásban a megelőzés jelentősége egyre inkább előtérbe kerül. Különösen vonatkozik ez a gyermekgyógyászatra, hiszen a prevenció határfoka annál jobb, minél korábbi életkorban kezdünk vele foglalkozni. A csontakkumuláció folyamatának, a csúcs csonttömeg optimalizálásának témaköre a gyermekgyógyászat tárgykörének fókuszába került a felnőttkori metaboliás csontbetegségek nagy anyagi, társadalmi vonzata miatt. *Dolgozatunkban csak azokat a jellegzetességeket, betegségeket emeljük ki, amelyek a gyermekkor sajátjai és felismerésükben ill. kezelésükben a felnőttekétől eltérő eljárások alkalmazandók.*

2. A gyermekkori csontfejlődés

A csont fejlődését - mely végső legnagyobb értékét a csúcs csonttömeget (peak bone mass), a serdülés végén éri el - mintegy háromnegyed részben genetikai tényezők határozzák meg, negyed részben azonban különféle környezeti faktorok befolyásolják. Ez utóbbiak között a táplálkozás és a fizikai mozgás a gyermekkor egész idejében alakítja a csonttömeget, a hormonális hatások ellenben a pubertás idején a legnagyobbak.

2.1. A táplálkozási tényezők szerepe a gyermekkori csontfejlődésében

A gyermekkorban a táplálkozás mind mennyiségi, mind minőségi szempontból igen fontos. Különösen igaz ez a gyors növekedés fázisaiban (ún. növekedési spurt, a csecsemő- és kisdedkorban, valamint a serdülőkor idején). A fehérjék, zsírok és ásványi anyagok elégtelen bevitele egyaránt károsítja a testi és a pszichés fejlődést.

Obesitasban a menarche ideje korábbra, anorexiában későbbre tolódik, illetve a kóros soványság a már normális ciklust is leállítja. Az előbbi kórkép segíti, míg az utóbbiak csökkentik a csontképzést.

A fehérjehiány alacsony növést eredményezhet, a csontformációja csökken. A protein malnutritio a GH→IGF-I tengely működését károsítja. A csontakkumuláció zavarát is elsősorban ennek tudják be. A felnőttekével ellentétben, fiatalkorban a fokozott fehérjebevitel nem okoz hypercalciuriát.

Az ásványi anyagok közül a túlzott foszforbevitel a modern üdítőitalok nagy mennyiségben történő fogyasztásával tömeges jelenség a gyermekek körében, hatására pedig hyperphosphataemia, emiatt csökkenő tendenciájú szérumszint és secunder hyperparathyreosis keletkezik, ami végül is csontvesztésre vezet.

A kalcium (Ca) bevitelnek alkalmazkodnia kell a gyermekek növekedési fázisaihoz. A táplálék és a vizelet Ca tartalma között gyermekkorban jóval kevésbé szoros az összefüggés, mint felnőttkorban. Gyermekkorban a calciuria és a natriuria közti egyenes kapcsolat jelentősebb.

2.2. Fizikai mozgás szerepe a csontakkumulációban

A fizikai terhelés hatása a csontépülésre és a mineralizációra a csúcs-csonttömeget meghatározó egyik fontos tényező. Az utóbbi években nemcsak a növekvő szervezetben, de a felnőttkori csontszövetben is jelentősnek tartják a csont nehezedő fizikai erőterhelés szerepét, amelynek hatására a már konszolidálódott csontszövetben is „átválthat” a remodelling modellé. Frost ún. mechanostat-elmélete szerint a csontrendszer nem magában, hanem az izomrendszerrel együttesen vizsgálható csupán, minthogy a kettő

funkcionális egységet alkot. Nem mindegy ugyanakkor, milyen hatás éri a csontot. Az izomerő hatása a csontra ugyan jelentősebbnek tűnik, mint magának a gravitációs erőnek az effektusa, a lehetséges mozgásformák közül mégis azok növelik leginkább a csonttömeget, amelyek egyúttal a gravitációs erő legyőzését is szolgálják. Az sem mindegy, hogy milyen életkorban éri a csontot a rendszeres fizikai terhelés: a gyermekkori effektus a leghatékonyabb, de a serdülőkorban is jelentős még. Másfelől viszont a túlságosan intenzív fizikai mozgás, pl. egyes versenysportok esetében több kárt tehet, mind hasznot, mert késleltetik a pubertás megindulását vagy leállíthatják a már folyó serdülést. Ez a veszély különösen fenyeget akkor, ha egyidejű testtömeget korlátozó diétát vezetnek be.

2.3. A hormonok hatása a csontfejlődésre

A csont mineralizációjára szinte mindegyik hormon hatással van, azonban az ásványi csonttömeg alakulása inkább a szexuális érés fokával, semmint a kronológiai korról mutat összefüggést. A pubertás előtt átlagosan 4%-kal nő az ásványi csonttömeg évente, az adolescens életszakaszban pedig további mintegy 40%-kal. Az ásványianyag-akkumuláció a hosszönvekedés sebességével párhuzamos, ez utóbbit pedig főként a növekedési hormon (GH), az inzulinszerű növekedési faktor-I (IGF-I), a nemi hormonok és ezek receptorai határozzák meg. A pubertás kezdetén a megnövekedő nemihormon-szint fokozza a GH, s ezzel az IGF-I mennyiségét. A növekedés leggyorsabb időszakában a nemihormonok-vérszintje a felnőttkori érték egyötöde. A serdülőkor későbbi fázisában viszont már olyan mennyiségben vannak jelen a sexhormonok, amelyek gátolják a csontok hosszönvekedését, mert lezárják az epiphysisfugákat. A csontnövekedés szakában a csontanyagcsere az ún. felépítés (bone modelling) állapotában van, ami a serdülés végén megszűnik. A kialakult csontszövet konszolidálódik, a modelling helyét pedig a felnőttkorban jellemző, állandó csontátépülés (bone remodelling) veszi át. Amíg a gyors csontnövekedés idején a tömeg/térfogat arány még kicsi, addig a csonttörések is gyakoribbak, majd a képződött csont konszolidációjával a törékenység normalizálódik.

A csont konszolidációjában az adolescencia végén elsősorban a nemihormonok szerepe jelentős, mivel hatásukra az endosteális felszínen gátlődik a csont resorptio, mérséklődik a parathormon hatása, nő viszont a calcitonin termelődése és hatásossága is. A konszolidáció ideje egybeesik a sexhormon termelés platójával, lányokban a menarcheal. A konszolidáció a menarchétől a menopauzáig tart. A nemihormon hatás tehát különbözik a fejlődő, az érő és a felnőtt csontszövetben.

II. Diagnózis

1. A gyermekkori csontfejlődés diagnosztikája

1.1. Fizikális vizsgálat

A fizikális vizsgálat során a testméreteket, arányokat a gyermekkori *percentilis* értékhez hasonlítva, standard deviációban (SD) számolva kell megadni. A serdülés stádiumát a *Tanner-féle beosztással* szokás jellemezni (1. táblázat).

1.2. Csontkor meghatározása

A csontkor a biológiai érettséget adja meg. Mivel a gyermekek másodlagos nemi jellege tág határok között alakul ki, lányokban 7-15 éves, fiúkban 8-16 éves kor között, ugyanabban a kronológiai korban tehát más-más lehet a biológiai érettség.

A meghatározás, a kéz és a csukló összesen 20 csontjának röntgen felvételéből antropológiai úton történik. A radius, ulna, metacarpus I, III, V, a proximalis phalanx I, III, V, a középső phalanx III, V, a distalis phalanx I, III, V, valamint a kéztőcsontok capitatum, hamatum, triquetrum, lunatum, scaphoideum, trapezium, trapezoideum csontmagjai különböző életkorban jelennek meg, ill. fejlődési stádiumuk is meghatározó. A kézfelvétel egyes

csontjainak a csontfejlődést bemutató atlasz képeihez hasonlítva, az azokhoz rendelt viszonyszámokat összeadva, majd a kapott értéket a percentilis táblázatban visszakeresve kapjuk meg a csontkor értékét. A RUS score 13 csont összességéből számolható ki, míg a Carpals score a 7 kéztőcsontból. A RUS és a Carpal érték különböző betegségekben, ill. a serdülés táján lényegesen eltérhet egymástól. A skeletal maturity score (SMS) számol mind a 20 csonttal.

1.3. Denzitometria

Az elhanyagolhatóan kis sugárterheléssel járó denzitometria a gyermekkorban is alapeszköz a metabolikus csontbetegségek vizsgálatában, a felnőttekhez képest azonban számos fontos különbséggel. Az első és legfontosabb eltérés, hogy a gyermekek denzitometriája nem tartalmaz olyan éles határértékeket, amelyek meghaladásakor a calcipeniás osteopathia feltétlenül kimondható. Lényeges szempont az is, hogy a gyermekkorban csökkent densitas nem áll olyan közvetlen kapcsolatban a törési rizikóval, mind a felnőttek esetében. A gyermekkori osteoporosis diagnózisának felállításában a densitas mérése elengedhetetlen, de egymagában nem elégséges adat.

A lányok gerincében 11-12 éves korban kezd felgyorsulni az ásványianyag felhalmozódása és a legnagyobb sebességgel 12-14 éves kor között folyik, a serdülés Tanner szerinti P: 3-4 stádiumában. A fiúkban mindez két évvel később kezdődik és játszódik le. Érdekes, hogy a femur ásványi gyarapodásában nem mutatkozik hasonló időbeli eltolódás. Lányokban 15 éves, fiúkban 16 éves kor után az ásványi akkumuláció sebessége csökken, majd az előbbieken 18, az utóbbiakban 20 éves kor körül befejeződik.

Gyermekkorban az alkar, a gerinc és a teljes test denzitometriája végezhető. Az alkaron korábban SPA módszerrel gyűlt össze jelentős tapasztalat, e módszer azonban túlságosan érzékeny a növekvő csontméretekkel adódó különbségekre, ezért gyermekkorban ma már nem ideális eljárás. Az alkar distalis végén pQCT eljárással végzett mérések előnye a volumetriás densitasmérés, továbbá a corticalis és trabecularis csont fejlődésének elkülönült vizsgálati képessége; hátránya viszont a distalis csontvégek változékony összetétele és biológiai viselkedése. A módszer hátránya még, hogy az anyagcsere csontbetegségek elsődlegesen és legerősebben az axialis és nem a perifériás csontokat érintik. Mindezen problémák közti előnyös kompromisszumként terjedt el a lumbalis gerinc denzitometriája, amelyet a kétfotonos (DEXA) módszer valóban csekély sugárdózisa tett lehetővé. A legújabb DEXA készülékek előnyös vizsgálati opcióként a teljes test ásványianyag tartalmának pontos meghatározását kínálják, még a gerinc vizsgálatánál is kisebb sugárintenzitással és speciális gyermek-szoftver alkalmazásával. E metódus előnye a testméretekkel való függetlenedés, miközben az axialis és perifériás csontokról egyszerre ad információt. A Nemzetközi Klinikai Denzitometriai Társaság /International Society of Clinical Densitometry (ISCD) / is ez utóbbi mérési technikát ajánlja és fogadja el. A gyermekkori denzitometria terén mutatkozó jelentős technikai és ismereti fejlődés talaján az ISCD határozott irányelveket fogalmazott meg, amelyeket a 2. táblázatban foglaltunk össze. Ezen irányelvek mind a mérési eljárás, mind az értékelési mód és az interpretáció tekintetében tartalmazznak ajánlásokat, amelyek a hazi gyakorlatban is követendők. Hangsúlyozni kell azonban, hogy e terület fejlődése igen gyors, így a közeljövőben egyes irányelvek módosulhatnak.

2. táblázat: Az International Society of Clinical Densitometry (ISCD) ajánlása a gyermekek ásványianyag tartalmának mérésére

- Gyermekekben a densitásmérésre *javasolt csont régió a gerinc és a teljes test.*
- Nem bizonyított, hogy a densitas alapján gyermekkorban is megállapítható a törési kockázat.
- Egyelőre nem állnak rendelkezésre olyan standardok, amelyekkel a mért densitas illeszthető lenne a gyermek csontméreteihez, pubertális fejlődési stádiumához, a csontváz érettségi állapotához vagy a testösszetételhez. Ha ilyen hasonlítás történik, azt a leletben közölni kell.
- A WHO kritérium gyermekkorban nem alkalmazható. A T-score használata a gyermek mérésekor tiltott, a leleten sem szabad feltüntetni.
- Kizárólag a Z-score alapján szabad értékelni. Az osteoporosis diagnózisát azonban nem lehet egyedül csak a densitásmérés alapján felállítani.
- Ha a Z-score $-2,0$ alatt van, akkor a helyes megállapítás: „a kronológiai korhoz képest kisebb csontdensitas”.
- A Z-score kiszámításához a rendelkezésre álló legjobb gyermekkori referencia adatbázist kell használni és erre hivatkozni kell a leletben.
- Ismételt mérés kizárólag azonos gépen, azonos üzemmódban, azonos szoftver és azonos analízis-módszer alkalmazásával megengedett. Az ismétlésben észlelt változás nemcsak a betegségből vagy kezelésből, hanem a gyermek növekedéséből is eredhet.
- A standard densitometriás protokolloktól való bármilyen eltérés (pl. kisdensitású szoftver használata, ROI manuális beállítása az automatikus ROI helyett) esetén ezt a leletben közölni kell.

A gyermekek densitasértékei ugyancsak a normális értékhez hasonlítandók, ami alapesetben a kronológiai kor szerinti referenciaérték. Nincs egyetértés abban, hogy a fejlődés zavarai kapcsán a csontméretekhez, a pubertas stádiumaihoz, illetve a csontfejlődés stádiumához is történjék-e illesztés, vagy csupán az életkori normálhoz. Az értékelés kizárólag Z-score formájában történhet, a T-score ebben az életkorban nem értelmezhető. Kórosnak tekintendő a Z-score $+2$ feletti vagy -2 alatti értéke. Minden esetben meg kell jelölni, hogy az értékelés a kronológiai korhoz, vagy egyéb fejlődési paraméterhez hasonlítva történt (pl. “csökkent densitas a kronológiai korhoz képest”). A gyermekek densitometriás vizsgálatát csak olyan készüléken szabad végezni, amelyre vonatkozó gyermekkori normálértékek rendelkezésre állnak. Részletes hazai normálértékek felállítása kívánatos, ami egyes korcsoportokra és mérési helyekre vonatkozóan folyamatban van. A hazai normálértékek közzétételéig lehetőleg európai normál adatbázisok alkalmazandók, az életmódi (táplálkozás, mozgás) eltérések hatásának minimalizálása érdekében.

Követéses vizsgálatok esetén figyelembe kell venni a változásnak azt a legkisebb mértékét (least significant change, LSC), amelyet már biztosan nem a mérés megbízhatósági hibája okoz. A legkisebb kimutatható változás elfogadható mértéke LSC: gerinc 3-4 %, teljes test 3-4 %, combnyak 4-6 %, alkar:2-3 %.

Az ismételt vizsgálatok időpontját a várt biológiai változás és a legkisebb kimutatható változás aránya határozza meg. A rendelkezésre álló adatok alapján tett ajánlás évi gyakoriságot határoz meg, melyet a beteg statusa befolyásolhat. Gyors csontvesztés esetén gyakrabban is lehetséges, illetve ritkábban, ha hosszabb intervallumú hatással számolunk.

Gyermekek ODM vizsgálata során szükséges adatok:

Név, születési dátum, diagnózis, testmagasság, testsúly, Tanner stádium, menarche ideje, csontkor.

1.4. Laboratóriumi vizsgálatok

A csont turnover vizsgálatok közül az alkalikus phosphatase (ALP), az osteocalcin (OC), a carboxy-terminal of type I procollagen (PICP), a vizelet hydroxyprolin és pyridium cross-links értéke korfüggő, tükrözi a különböző növekedési sebességet.

A hormonmérések indikációja a felnőttekével megegyezik, de értékelni *a gyermek életkorának megfelelő normálhoz viszonyítottan* kell!

2. Metabolikus osteopathiák a gyermekkorban

A csontmineralizáció folyamatának zavarára vezető gyermekkori betegségek a metabolikus osteopathiák. A gyermek csontjának növekedése és anyagcseréje fokozottabb, ezért a metabolikus csontbetegségek kifejezettebb tünetekkel járnak, mint a felnőttekben.

2.1. Primaer osteoporosisok

A csont növekedésében és metabolizmusában a következő változások állnak be: a formáció helyett a resorptio válik dominánssá, amelynek helye a későbbiekben gyenge pontként funkcionál és ahol fiziológias hatásra microtörések jönnek létre. A primaer trabeculák száma/vastagsága csökken. Circulus vitiosus alakul ki, a kevesebb csontképzés miatt a hossznövekedés romlik, a csont vastagsága csökken, macrotörések jönnek létre.

2.1.1. Juvenilis osteoporosis

A csont tömegének, a microachitectura integritásának csökkenése következtében kialakuló igen ritka kórkép. Eredete ismeretlen, legtöbbször sporadikus. A praepubertásban jön létre, számos, minimális erőbehatásra létrejövő, elsősorban a hosszú csöves csontok metaphysisét, valamint a gerincet érintő törések formájában. Az új osteoporoticus csontok callus nélkül formálódnak, a csontfájdalom miatt mozgáskorlátozottság jelentkezik. A pubertás lezajlása után drámai javulás következik be.

2.1.2. Osteogenesis imperfecta

Az I típusú collagén génjének defectusa (már több, mint 200 mutációt találtak) következtében kialakuló heterogén betegségcsoport. E collagén a kötőszövet, s ezen belül a csont felépítésének egyik legfontosabb eleme. Kvalitatív és kvantitatív hibája az étellel összeegyeztethetetlen (II. típus), progrediáló (III. típus), enyhe (I. típus), illetve tüneteket csak alig mutató, ezért ritkán diagnosztizált (IV. típus) formában jelenik meg. A betegek csontjainak mérete a normálhoz képest kisebb, vékonyabb, vékonyabb a cortex is és kevés trabecularis állomány. A magas remodeling ráta következtében gyakori törések és deformitások jellemzik.

3. táblázat: A primaer osteoporosisok elkülönítése:

Családi anamnézis	Osteogenesis imperfecta pozitív	Idiopathiás juvenilis osteoporosis negatív
Betegség kezdete	veleszületett, kisdedkor	pubertás előtt
Betegség tartama	élethosszan tartó	1-4 év
Tünet	retardált növekedés kék sclera dentinogenesis ifecta herniációk, laza ízületek járásgyengeség deformatiok kialakulása cataracta	felső/alsótestfél arány 1 fehér sclera normális fogazat normális ízületek, izomzat járásgyengeség deformatio ritkán/nincs normál szemészeti status
Röntgen kép	vékony csontok diaphysis törések Wormian koponyacsontok	vékony cortex metaphysis törések osteoporosis az új csontokban
Csont turnover	fokozott	csökkent
I. típusú collagén	kóros	normális
Mikroszkópos kép	hypercellularitas	sejtes aktivitás hiánya

2.2. Secunder osteoporosisok

Másodlagosan számos betegség következtében jöhet létre osteoporosis. Leggyakrabban a következők szerepelnek: endokrin (hypercorticismus, hypogonad állapotok, hyperthyreosis), gastroenterológiai (malabsorptio, coeliakia, glycogén tárolás betegségei, krónikus, veleszületett májbetegségek), haemato- oncológiai betegségek, krónikus vesebetegségek, cyanosissal járó vitiumok, hypercalciuriás állapotok. Pathomechanismusuk a felnőttekével megegyező.

A gyermekkorban gyakori kórképeket az alábbiakban részletezzük.

2.2.1. A D-vitamin képzésének elégtelensége és/vagy hatásainak zavara következtében kialakuló állapotok

2.2.1.1. A D vitamin szekréciójának és hatásának növekedésével járó állapotok

Absorptiv/renalis hypercalciuria: a vizelet 24 órás Ca kiválasztása nagyobb 0.1 mmol (4 mg)/tskg, vagy 0.6 mmol/mmol (0.22 mg/mg) kreatininre vonatkoztatva.

Granulomatosus betegségek és a lymphoma: az aktív D vitamin szintjének magas volta mellett a PTH alacsony. A granulomás sejtek a 25(OH)D vitamint 1,25(OH)2D vitaminná konvertálják, emelve a bélből való Ca felszívódást és a csont rezorpciót, megemelkedett szérum Ca szintet eredményezve. A glucocorticoid terapia ill. az elváltozás visszafejlődése normalizálja a laboreltéréseket. A hypercalcaemia eredhet a subcutan necrosisból is. Más esetekben a prostaglandinok ill. a PTHrP hatására a D vitamin és a Ca szint csökkenhet.

D-hypervitaminosis: D-vitamin kezelés során, annak túladagolásakor lép fel. Ellenőrzés vizelet Ca ürítéssel, melynek értéke nem haladhatja meg a 4 mg/kg/24 órás, vagy a random vizeletben vizsgált 0.2 mg/mg Ca/kreatinin értéket.

Idiopathiás infantilis hypercalcaemia: a D vitamin intoxikációhoz hasonló elváltozás. Enyhe formája a Lighwood, súlyos a Fanconi típusú forma. A hypercalcaemia 2-9 hónapos korban alakul ki, a súlyosabb forma már a neonatalis életben megnyilvánul. Mentalis retardatio, facialis, cardiovascularis eltérések találhatók (Williams syndroma).

Laborvizsgálatok: magas se Ca, magas-normál se P, alacsony.-normál ALP, PTH, hypercalciuria. Az anamnézisben nem szerepel a D vitamin adása. Röntgen eltérések: a metahysis végének emelkedett denzitása, a koponya osteosclerosisa, nephrocalcinosis, és a lágy szövetek calcinosisa.

2.2.1.2. Csökkent D vitamin képzéssel és hatással járó állapotok

D vitamin-hiányos rachitis: a növekvő csont vagy osteoid elégtelen mineralizációja.

A D vitamin profilaxis kötelező Magyarországon, így hiánybetegség csak ritka esetben fordul elő: elsősorban a profilaxisból kimaradó gyermekekben, napra nem menő szoptató anyák csecsemőiben. A betegség többségét azok a kórképek adják, amelyekben a D vitamin anyagcseréje és aktivitása zavart, vagy a Ca- és P egyensúly egyéb okból fennálló zavara detektálható. A rachitis különleges formái:

- D vitamin dependens rachitis, I. típus (VDDR-I) az 1-alpha-hydroxilase enzim veleszületett hiánya,
- D vitamin dependens rachitis, II típus (VDRR-II), oka receptorhiba,
- Hypophosphataemiás rachitis (foszfát diabetes),
- Hypophosphatasia congenita alapja csökkent enzimaktivitás.

Az epiphysealis dysplasia kialakulásának kockázata nagy a növekedési spurt idején, így a koraszülöttek növekedésének belendülésekor, az első életévekben, serdülőkorban. Veszélyeztetettek a felszívódási zavarban szenvedők, az epilepsiások, az anticonvulsív és glucocorticoid terapiában részesülők.

Diagnosztika: a tünetek több hónapos fennállás után válnak láthatóvá. Osteomalaciás anya szoptatott csecsemőjében már két hónapon belül kialakul a rachitis klinikai képe, egyéb esetekben kb. egy éves kor körül jelennek meg a jellegzetes klinikai tünetek (testsúlygyarapodás elmaradás, ingerlékenység, tarkótáji izzadás, amelynek következtében az érintett

területen kopaszodás léphet fel, anaemia, tátongó kutacs, craniotabes, caput quadratum, rachitises olvasó, csövescsontok csont-porc határán tapintható duzzanat, Harrison-barázda.)

Röntgen jelek: legalkalmasabb a csukló felvétel, mely már a korai elváltozásokat mutatja: a hosszú csontok distalis vége kiszélesedik, az epiphysis vonal konkáv, kehelyszerű, egyúttal egyenetlen lefutású. A normál epiphysis határ éles szélű és enyhén konvex. Az alkarcsontok és a kézközépcsontok közötti távolság megnő, mivel a metaphysis kiszélesedett, mészsmentes része nem látszik. A csontmagvak elmosódott szélűek, a diaphysis mésztartalma csökkent, a trabeculák jobban kirajzolódnak. A subperiosteális csontban is megkevesbedik az ásványi anyag, a mészszegény puha osteoid szövet enged a megterhelésnek, deformálódik, esetleg törik.

Laborparaméterek: I fázisban: alacsony se Ca, normális seP, emelkedett csont turnover értékek mérhetők. Ha a betegeknek egyúttal fehérje, vagy cinkhiánya van az ALP rachitis ellenére is normális felső határa alatt maradhat. A hypocalcaemia átmeneti, csak napokig tart, a secunder hyperparathyreosis hatására normalizálóik. 2-9 hónapos kor között, amikor a mellékpajzsmirigy működése gyakrabban a többi korosztályhoz képest, nem kompenzál, a hypocalcaemia tartósabb maradhat convulsiót, tetániát okozva.

II. fázisban: a secunder hyperparathyreosisnak megfelelően a se Ca normális, a P alacsony. A fokozott Ca visszaszívás hypocalciuriát eredményez. A normocalcaemia ellenére a folyamatos hyperparathyreosis normális 1.25(OH)₂D vitamin koncentrációt eredményez, ami szuppresszálhatja a PTH működését, visszaállítva a calcium homeosztázist.

III. fázisban: abszolút és relatív D vitamin-hiány van. A csont érintettsége súlyos, a se Ca és P szint alacsony, a PTH magas.

A *malabsorptió*, a vékonybelek betegsége miatt kialakult hypoproteinaemia, steatorrhea, calcium felszívódás csökkenése következtében alakul ki. Hozzájárul ehhez a D vitamin metabolitok enterohepatikus körforgásának ledált volta is.

Májbetegségekben bár a D vitamin-binding protein szintje csökken a szabad D vitamin koncentráció az élettani határok között marad.

Az *anticonvulzív szerek* hatásában több mechanizmus játszik szerepet: a D vitamin májban való metabolizmusának fokozódása mellett, ezen gyógyszerek direkt gátlással csökkentik a calcium bélből való felszívódását. A vesében ugyanakkor elősegítik a P konzerválását, ami kissé csökkenti negatív hatásukat.

2.2.2. Aparathormon szekréciójának és hatásának zavara következtében kialakuló állapotok

2.2.2.1. Fokozott parathormon szittel járó állapotok

Primaer hyperparathyreosis: gyermekekben igen ritka, 80%-ban sporadikus, 20%-ban familiaris eredetű. Az utóbbiak közé tartozik a multiple endocrin neoplasia type 1 és type 2, familiaris hypocalciuriás hypercalcaemia. A nem familiaris eredetű általában egy mirigyre lokalizálódó adenoma. A klinikai kép igen változatos az asymptomatikus formától különösen az újszülöttkori súlyos esetekben a halálos kimenetelig terjed. Az általános állapotra vonatkozó tünetek, valamint a vese és csont-manifesztációk a felnőttekével megegyeznek.

Secunder hyperparatyreosis: létrehozza minden hypocalcaemiás állapot.

2.2.2.2. Csökkent parathormon szittel járó állapotok

PTH-hiány következtében kialakuló hypoparathyreosis: mely lehet familiaris és nem familiaris eredetű. Az utóbbi kezdődhet az újszülöttkorban, ahol lehet átmeneti, ill. permanens (izolált vagy pl. a DiGeorge syndroma része...) Kezdődhet az újszülöttkor után is, amikor lehet másodlagos, pl. hypomagnesaemia, vagy műtét következménye, de nagyrészt idiopathiás. A familiaris forma lehet izolált, de legtöbb esetben syndroma részeként tartjuk nyilván. Együtt járhat Addison betegséggel és moniliazissal, idegi eredetű süketiséggel és vesefejlődési rendellenességekkel, növekedési zavarral, mentális retardációval, dysmorph arccal.

PTH-rezisztens hypoparathyreosis: pseudohypoparathyreosis, hypomagnesaemia, D vitamin metabolizmus betegségei.

2.2.3. A vese foszfát kiválasztásának zavara

Emelkedett foszfát kiválasztás: lehet öröklődő betegség, pl. X kromoszómához kötött forma, vagy hypophosphataemiás nem rachitises csontbetegség, vagy hypophosphataemiás rachitis hypercalciuriával, vagy tumor, Fanconi-syndroma, renalis tubularis acidosis ill. csökkent foszfát felvétel következménye.

Csökkent foszfát kiválasztás: renalis osteodystrophia, tumor calcinosis kórképei tartoznak ide.

2.2.4. A vese calcium kiválasztásának zavara

Emelkedett Ca kiválasztás: renalis hypercalciuria

2.2.5. Calcitonin szekréción zavarok

Igen ritka, congenitalis athyreosis, illetve thyreoidectomia után fordul elő.

3. A kalcium- és a csontanyagcsere zavarai a perinatalis időszakban

A gestációs idő alatt a magzat 20-30 g Ca-t akkumulál, melynek $\frac{3}{4}$ része az utolsó trimeszterre esik (140 mg/kg/nap). Az anya és a magzat közötti Ca és csont metabolizmus szempontjából fontos három hormon közül az anyai PTH, calcitonin nem megy át a placentalis keringésen. A köldökzsinór 20-30%-kal kevesebb D vitamint tartalmaz az anyainál, a magzat ellátottsága nagyban függ az anyai koncentrációtól.

A terhes nő hypercalcaemiás állapota (pl. hyperparathyreosis) a magzatban amennyiben abortus nem következik be, alacsony születési súlyt, supraaortális aorta stenosiszt és neonatalis tetániát okoz. In utero a magzat hypercalcaemiás, mellékpajzsmirigye szuppresszált. Születése után funkcionális hypocalcaemiás állapotba kerül, pár napos korban tetániás tünetek jelentkeznek.

3.1. Hypercalcaemiás állapotok

Neonatalis primer hyperparathyreosis- a betegség alapja a mellékpajzsmirigy Ca-t érzékelő receptor hibája. A homozigota forma gyakran halálos, a heterozigota formában a therápia subtotalis parathyreoidectomia.

Familiaris hypocalciuriás hypercalcaemia (FHH, régi neve: familiaris benignus hypercalcaemia). A hypercalcaemiák 1%-ban fordulnak elő. Alapja a G proteín-coupled extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) mediálta PTH szekréción szabályozásának hibája. A betegség már újszülöttkorban magas Ca szintet eredményez. A későbbiekben asymptomás, sokszor csak a fáradékonyság az egyetlen tünete. Ritka eltérés a chondrocalcinosis, epekő vagy pancreatitis. A se Ca a normális határ feletti, gyermekekben magasabb a felnőttekénél (általában 3.0-3,3 mmol/l közötti), PTH, D vitamin szint, seP fizioiogiás. A PTH befolyásolható Ca ill. citrát tesztel, valamint Ca szegény diétával a D vitamin szint növelhető. A csont markerek vizsgálata fokozott turnover-t igazol. ODM vizsgálatában nem találtak eltérést. A vizelet Ca/kreatinin alacsony, kisebb 0.01.

Therápiája totalis pancreatectomia, mert részleges estén pár nap múlva ismét emelkedik a calcium szint.

Hyperparathyreosis súlyos neonatalis formája (NSHPT): Az élet első napjaiban változatos klinikai tünetekkel, mint hypotonia, respiratio distress syndroma, súlymegállás, fogyás. Mellkasi deformitás, demineralizált csontok, sorozat törések. Se Ca magas, se PTH $-5-10$ -szeres, relatív hypocalciuria. A röntgen a sorozatos törések mellett subperiosteális erosiót, demineralizációt mutat. A hisztológia típusos osteitis cystica fibrosa képét mutatja. Az újszülött műthető állapotba hozatala után még az első élethónap folyamán subtotalis thyreoidectomiával kell gyógyítani.

3.2. Hypocalcaemiás állapotok

A seCa kisebb 2 mmol/l-nél. Tünetek neuromuscularis irritabilitás, ectopiás calcificatio (pl. basalis ganglionokban), amely extrapyramidalis tünetekkel járhat, subcapsularis cataracta, papilla oedema, abnormális denticio.

Hypoparathyreosisal járó syndromák:

Mitochondriális betegségek: Kearns Sayre syndroma (KSS): Progresszív ophthalmoplegia, retinopathia, cardiomyopathia és vezetési zavar. MELAS: mitochondriális encephalopathia, lactát acidodis, stroke szerű epizódok. Mindkét kórképben diabets mellitus és proximalis myopathya is előfordulhat. Alapja a mitochondriális három funkcionális protein hibája.

Kenney-Caffey syndroma alacsony növés, osteosclerosis a hosszú csöves csontok corticalis vastagodása, a kutacs késői záródása, basalis ganglion calcifikációja, kis szemgolyó, hyperopia, parathyreoida agenesia.

Familiáris syndromák: Barakat syndroma: hypoparathyreosis, renalis insufficiencia, idegvezetési süketség, congenitalis lyphoedema, növekedési zavar, dysmoph arc.

Blomstrand's betegség: chondrosyplasia korai halállal jár, igen gyors csontéréssel, és porc differentációval.

Pluriglandular autoimmun hypoparathyroidismus: Addison, diabets mellitus, candidiasis.

- Calcium-sensing receptor abnormalities: FHH
- Pseudohypoparathyreosis

III. Kezelés

1. A gyermekkor kalcium- és csontanyagcsere zavarainak kezelése

1.1. Kalcium, D-vitamin

Bisphosphonatok gyermekkorban nem alkalmazhatók, ebben a korcsoportban egyetlen betegségre sincsenek törzskönyvezve. Bevezetése osteogenesis imperfecta esetén jelenleg még kezdeti fázisban van. (Fázis II)

1.2. D vitamin – prevenció

A csecsemők étrendje általában kevés D vitamint tartalmaz. (Anyatej 1 literében 22 NE D vitamin van). A tejalapú tápszerek viszont különböző mennyiségű D vitamint tartalmaznak, így a prevenciónál ill. a pótlásnál ezek figyelembe veendőek.)

Prevencióra alkalmazott dózis: 400 NE/nap (=10 ug/nap). Kezdeté 3 hetes kortól, koraszülöttek esetén 5 napos kortól 1 éves korig folyamatosan, majd 3 éves ősztől tavaszig.

1.3. D vitamin – D vitamin-hiány állapotaiban

A preventív napi dózis átlag tízszerese egy hónapon át, majd a profilaktikus adaggal folytatva. Csak szociális indokból fogadható el a lökéskezelés, de ekkor sem ajánlott egyszerre az 50 000 E-nél nagyobb adag. Aktív D vitamin dózisa 25-50 ng/kg/nap. Gyermekkorban a cseppes kiszerezés preferálandó.

Calcium szupplementáció általában nem szükséges, csak hypocalcaemia esetén 1-2 ml/kg 10% calcium glukonicum, majd 5 ml/ttkg/24ó per os adagban 2 részre osztva a normocalcaemia kialakulásáig.

Gyógyuló rachitis: a mészlerakódás abban a zónában zajlik, ahol normális körülmények között is folyt volna, mely a röntgen képen meszes csíkként válik láthatóvá. A helyreállításhoz néha évek kellene, de maradandó deformitások is előfordulnak.

A rachitis különleges formái:

- D vitamin dependens rachitis, I. típus (VDDR-I) az 1-alpha-hydroxilase enzim veleszületett hiánya. Kezelése 1,25(OH)₂D vitaminnal (0.5-2 ug/nap) lehetséges.

- D vitamin dependens rachitis, II típus (VDRR-II), oka receptorhiba. Kezelése nagy adag (akár 50 ug/nap-ig) 1,25(OH)₂ D, vagy 1α-hydroxyvitamin D₃ vitaminnal, vagy 5 000 000 IU/nap-ig) D vitaminnal, kiegészítve magas dózisú Ca szupplementációval.
- Hypophosphataemiás rachitis (foszfát diabetes). D vitamin mellett P szubsztitúciója elengedhetetlen.
- Hypophosphatasia congenita alapja csökkent enzimaktivitás, kezelése nem megoldott.

1.4. D vitamin - chronicus betegségek

Mivel számos szerv érintett a D vitamin felszívódásában, aktivációjában, raktározásában, ezért a chronicus betegségek nagy részében D vitamin hiány áll fenn (gyomor-bél traktus, máj, vese, bőr). Még azokban a chronicus betegségekben is, amelyekben közvetlenül nem involvált a D vitamin anyagcseréje, funkcionális hiány állapota jöhet létre. Ebben a táplálkozási- és napfény hiánya, a zsírszövet csökkenése játszik szerepet. Vitatott a D vitamin szupplementáció szükségessége, hiszen klinikai rachitis ritkán alakul ki. A betegségek és a körülményeik is egyediek. Azokban a gyermekekben, akiknek olyan megbetegedésük van, ahol a D vitamin anyagcserével interferál a betegség, vagy a kezelés 1200 IU/nap a kezdő dózis, a továbbiak pedig a rendszeres kontroll szérumszinttől függenek. Ellenőrizni kell a csontmarkerek alakulását ill. a csont ásványianyag tartalmát.

1.5. D vitamin – malabsorptio, májbetegségek

A vékonybél betegségei, a pancreas insufficiencia, az epeválasztás csökkenése, a hypoproteinaemia, steatorrhoea, az ásványi anyagok csökkent felszívódása, az enterohepaticus körforgás hibája következtében létrejövő D vitamin metabolitok vesztese és még számos faktor játszik szerepet a csontmetabolizmus károsodásában. A májbetegségekben csökken a D-binding protein (DBP) képzése, így az össz D vitamin szintjének csökkenése mellett az aktív, szabad D vitamin szint normális marad. Therápia: 5000-10 000 IU/nap D vitamin, vagy 25 ug/nap 25(OH)D₃. Szóba jön a parenterális adagolás.

1.6. D vitamin - corticosteroidok

A corticosteroidok a csontformációt azáltal gyengítik, hogy az osteoblast aktivitását gátolják, és indirekt módon azzal, hogy csökkentik a sex steroidok szekrécióját, csökkentik a Ca felszívódását, növelik a vizelettel való kiválasztását, a secunder hyperparathyreosison keresztül pedig elősegítik a csont resorptióját. Elsődleges az osteoporosis prevenció akkor, ha a kezelés a corticosteroid elkezdésével egyidőben indul, és másodlagos akkor, ha alacsony denzitás mérés esetén alkalmazzuk.

Consensus szerint a hosszú ideig tartó corticosteroid therápia a következőben foglalható össze: a legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni, ha lehet inhalatív, vagy helyi lokalizációban, deflazacortnak van a legkisebb csontkárosító hatása, figyelni kell a napi Ca, D vitamin és protein bevitelre, bátorítani kell a beteget napi fizikai aktivitásra. A terápia első hónapjaiban a legnagyobb a csontkárosító hatás. (Felnőtteken súlyos osteoporosis létrejötté előtt megfontolandó a bisphosponat kezelés.)

1.7. D vitamin - anticonvulsansok

Az anticonvulsansok alkalmazásakor a D vitamin májbeli metabolizmusának fokozódása, kiválasztásának növekedése, a gastrointestinalis Ca absorptio és a calcitonin szekréció direkt gátlása révén relatív hiány alakul ki. A vesében való P konzerválás némileg csökkentheti az előbb felsorolt negatív hatásokat. Azokban a gyermekekben, akiknek napi 25 ug calcitriolt adtak 500 mg Ca-mal együtt, a gerinc denzitásuk szignifikánsan nagyobb volt a kontroll csoportnál. Javaslat a 25(OH)D vitamin szintjének mérése a kezelés előtt, ill. rendszeresen a napi 400 IU szubsztitúció alatt, a bevitel dózisének a normális szérumszint szerint kell beállítani. Az adekvát calcium bevitel elengedhetetlen.

1.8. D vitamin - chemoterápia

A gyermekkori malignus betegségek incidenciája egyre növekszik. Ma Magyarországon gondozottak száma (5 éves utánkövetéssel) 2 500. Évente 300 új beteggel és 30 transzplantálttal lehet számolni.

E betegségeknek, valamint a felnőttekénél drasztikusabb kezelési sémák alkalmazásának következménye – mivel ez egybeesik a csontfejlődés idejével – a végmagasság csökkenése és az osteoporosis. Az akut lymphoid leukaemiások 64%-ban, egyéb malignitások esetén 5-20%-ban lehet osteopeniát kimutatni a kezelés végén, törés 39%-ban fordul elő.

A különböző chemoterápiás szerek (CT) és a glukocorticoidok igen széles skálán mozgó, komplex, direkt és indirekt hatással bírnak a csontok fejlődésére. A malignus betegségek kezelésének kezdetekor a csontépítés csökken, később javul, (az OC szérumszintje alacsony, kezelés folyamán kb. 6 hónap alatt ér a normális határok közé, a ICTP - carboxy-terminal telopeptid of type 1 collagen- a terápiá kezdetén változatos (alacsony, norm. és magas), de a kezelés alatt emelkedik). A csontresorpció végig a kezelés alatt fokozott marad. A GH-hiány-IGF-I és az IGF-BP3 korrelál a növekedéssel – kezdetben alacsony, fél év múlva javul és magas egy évvel a kezelés befejezése után a catch up growth idején. A calcitriol mind a kezelés előtt, mind alatt végig alacsony szinten marad. (Létrejöttében a chemoterápia okozta gyorsult sejt turnover aránynak, a D vitamin fokozott felhasználásnak és a corticosteroidok okozta károsodott szintézisének van szerepe.)

Normális szérumszintű OC alacsony calcitriol szinttel jelzi a megfelelő csontképzést, az elégtelen mineralizációt, míg a csontresorpció fokozódik.

A csont csökkent ásványianyag tartalma nem minden esetben volt kimutatható, és amikor alacsony volt, sem járt mindig együtt alacsony calcitriol szinttel. Ezért a D vitamin szupplementáció individuális.

4. táblázat: European Society of Pediatric Endocrinology Bone Club (ESPE) ajánlás 2002-ben

	Ca (mg)	P(mg)	Vitamin D (IU)
A terhesség 3. trimeszteré+ szoptatási idő	1 500	1500(a)	400-1000(b)
Koraszülött	180/kg	140/kg	200-400(b)
Születéstől az első évben	400	300(a)	200-800(b)
Gyermekkorban	800	800(a)	0-400(c)
Pubertaskorban	1200	1200(a)	0-1000(c)
Chronicus betegségben	800-1200	800-1200(a)	400(c,d)
Gyógyszeres kezelés mellett	800-1200	800-1200(a)	0-1000(c)

a: a P minden növényi és állati sejtben megtalálható. Normális táplálkozás esetén pótlás nem szükséges

b: a nagyobb dózis feketebőrű egyénben, vagy akkor szükséges, ha a napsugárzás limitált

c: gyermekkorban a D vitamin pótlás függ a fizikai aktivitástól, a földrajzi és kulturális helyzet által megengedett napsugárzás időtől és a bőr összetételétől

d: malabsorpcióban a terápiás kezdeti dózisa 1200 IU, majd a továbbiak a monitorizáláskor talált értéktől függenek.

1.9. Hormon szubsztitúció

Növekedési hormon kezelés indikált: növekedési hormon hiányban, Turner syndromában, veseelégtelenségben. A kezelés az epiphysisfűgák záródása után csökkentett dózissal a felnőttkorban is folytatódik.

Pajzsmirigyhormon pótlás: hypothyreoticus állapotokban, növekedési hormon kezelés hatására csökkent pajzsmirigyhormon termelés esetén.

Sexhormon pótlás: panhypopituitarismus, hypogonad állapotok.

Kiemelt figyelem fordítandó a pubertas praecox, pubertas tarda, a sexualitást befolyásoló enzimdefectusok (adrenogenitalis syndroma) precíz kezelésére, hiszen a végső testmagasság mellett a korai, vagy éppen későn kezdődő pubertás, menstruáció a csont mineralizációját, a csúcs csonttömeget is befolyásolja.

1. táblázat A serdülés fokának mérése a Tanner-stádiumok alapján

A, a pubes szőrzet (P) alapján, mindkét nemben

1. stadium - praepubertas
2. stadium - a penis bázisán enyhén pigmentált finom, pár szál szőrzet. Lányokban ugyanez elsősorban a labia mentén.
3. stadium - a mons pubis felé terjedő erősebb, göndörebb szőrzet.
4. stadium - felnőtt típusú szőrzet, amely azonban még nem terjed a has és a comb irányába fiúkban, a comb irányába lányokban.
5. stadium - felnőttkori állapot.

B, a genitáliák (G) alapján, fiúkban

1. stadium – praepubertas.
stadium - a scrotum és a testis megnövekedett, a scrotum pigmentált, a penis nagysága változatlan. (A testis térfogata (T) a Prader-féle orchidometerrel mérhető, ml-ben kifejezve – praepubertasban 4 ml alatt van. A hímvesző méretére vonatkozó összehasonlító adatokat gyermekgyógyászati szakkönyvek percentilis táblázatai tartalmazzák.)
2. stadium - a penis kezdetben hosszban, majd vastagságban is nő.
3. stadium - a penis növekedése mellett kifejezett a glans vastagodása.
4. stadium- felnőttkori állapot.

C, az emlő (B) alapján, lányokban

1. stadium - praepubertas.
2. stadium - az areola átmérője megnagyobbodik, mögötte felszaporodó mirigyes állomány észlelhető.
3. stadium – a zsírszövet állománya nő, a mirigyszövet tovább fejlődik.
4. stadium - az areola és a papilla kiemelkedik az emlő kontúrjából.
5. stadium - csak a papilla emelkedik ki az emlő kontúrjából.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B et al: Peak bone mass. Osteoporosis Int 2000;11:985-1009.
2. Deqiong MA, Graeme J: The association between bone mineral density, metacarpal morphometry, and upper limb fractures in children: a population-based case-control study. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1491-1499.
3. Rabinovich CE: Osteoporosis: a pediatric perspective. Arthritis Rheum 2004;50:1023-1025.
4. Schonau E: The peak bone mass concept: is it still relevant? Pediatr Nephrol 2004;19:825-831.
5. Rauch F, Glorieux FH: Osteogenesis imperfecta Lancet 2004;363:1377-1385.

A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.