

RAHITISMUL CARENȚIAL LA COPIL – O CONTINUĂ PROVOCARE

Rickets in Children – a Continuous Challenge

Prof. Dr. Dan Moraru¹, Prof. Dr. Evelina Moraru², Dr. Laura Bozomitu¹,
Dr. Bogdan A. Stana¹

¹ Clinica III Pediatrie, UMF „Gr. T. Popa“, Iași

² Clinica II Pediatrie, UMF „Gr. T. Popa“, Iași

REZUMAT

Rahitismul carențial la copil este o boală de nutriție întâlnită frecvent și în prezent în practica pediatrică, dar cu predominanța formelor ușoare și medii.

Autorii se referă la aspectele epidemiologice și de fiziopatologie, relevând în special factorii de risc cu particularitățile lor de vârstă, precum și aspectele histologice și patogenice.

Sunt descrise în detaliu aspectele clinice și radiologice ale bolii, formele clinice și elementele de diagnostic pozitiv și diferențial. Tratamentul profilactic și curativ al bolii este discutat după recomandările IOMC București, recomandări care sunt un ghid excelent.

În final, autorii fac considerații evolutive mai ample, în condițiile absenței tratamentului și ale evoluției sub tratament specific cu vitamina D.

Cuvinte cheie: rahitismul carențial; aspecte clinice și radiologice; tratament profilactic și curativ; copil

ABSTRACT

Rickets in children is a frequent nutritional disorder met even nowadays in clinical practice, with predominance of light and medium forms.

Authors discuss the epidemiological and disease mechanisms' aspects, revealing specific risk factors for age groups along with hystological and pathogenical aspects.

There are detailed descriptions of clinical and radiological aspects of disease and elements of positive and differential diagnosis. Prophylactic and curative treatment are issued after Bucharest ICMC, whose recommendations are an excellent guide.

Finally, authors elaborate evolutive considerations in the absence of treatment and under specific therapy with vitamin D.

Key words: rickets; clinical and radiological aspects; prophylactic and curative treatment; child

Rahitismul carențial este o boală de nutriție determinată de hipovitaminoza D.

Rahitismul carențial este o boală a organismului în creștere rapidă, caracterizat printr-un deficit de maturare a matricei proteice a osului legată de o carență în vitamina D.

Rahitismul are următoarele caracteristici:

- apare în perioada de creștere rapidă a organismului;
- se manifestă sistemic, în special prin perturbarea metabolismului fosfocalcic cu următoarele etape:
 - anomalii ale mineralizării matricei osoase;
 - anomalii ale maturației scheletice;
 - anomalii ale creșterii scheletice.

Epidemiologie

- rahitismul are o frecvență crescută la sugar – în jur de 10% – fiind mai frecvent la prematuri și la băieți;
- se întâlnește mai des în țările în curs de dezvoltare, iar în țările dezvoltate, prin profilaxia corectă, incidența a scăzut la 1%;

- rahitismul reprezintă un factor de risc major în mortalitatea și morbiditatea infantilă.

Fiziopatologie

1. **Nevoile** de vitamină D sunt de 400 UI/zi la sugar;
2. **Sursele** de vitamină D sunt exogene (alimentare) și endogene.

a) Surse exogene alimentare

Acestea sunt sub formă de vitamină D3 cholecalciferol (de origine animală) și vitamină D2 (ergocalciferol de origine vegetală).

Acest aport este insuficient, deoarece alimentația normală nu conține decât foarte puțină vitamină D, care este insuficientă pentru a satisface nevoile organismului. Laptele matern conține sub 40 UI/l de vitamină D, cantitate insuficientă, iar laptele de vacă, sub 20 UI/l.

b) Surse endogene

În mod fiziologic, sursa esențială este endogenă, rezultat al unei sinteze cutanate prin transformarea unui precursor, 7 – dehidrocolesterol, sub efectul razelor ultraviolete solare. Această sursă de vitamină D3 este predominantă.

3. Caracteristicile vitaminei D

Vitamina D este liposolubilă, absorbția se face în intestinul subțire (80%), în prezența sărurilor biliare și a lipazei. Vitamina D este transportată în sânge de către o alfa-globulină (vitamin D binding protein).

Dacă mama nu este carentată, nou-născutul beneficiază de o rezervă în vitamina D de origine maternă, care se constituie în ultimul trimestru de sarcină, rezervă care acoperă nevoile sale în timpul primelor săptămâni.

4. Metabolismul vitaminei D

Pentru a-și exercita acțiunea sa fiziologică, vitamina D trebuie să sufere două transformări:

- **La nivel hepatic** este o primă hidroxilare care transformă vitamina D în 25 (OH)D₃ sau Calcidiol. 25 (OH)D₃ este principalul metabolit circulant al vitaminei D și nivelul său plasmatic este o bună reflectare a gradului de depleție sau repleție în vitamina D (concentrația plasmatică 10-30 ng/ml), variază odată cu însoțirea și crește lent după aport vitaminic în rahitism.
- **La nivel renal** are loc a doua hidroxilare care determină formarea a doi metaboliți principali:
 - 1 α 25 (OH)2D₃ – sub acțiunea 1α hidroxilazei;
 - 24-25 (OH)2 D₃.

1 α 25 (OH) 2D₃ sau CALCITRIOL este produsul final, forma activă a vitaminei D – asemenea unui hormon din cauza reglării sintezei sale și nivelului plasmatic (56-120 pg/mol).

1 α hidroxilază este o enzimă mitocondrială situată exclusiv în celulele tubului contort proximal, reglată în special prin PTH, a cărei creștere stimulează sinteza 1 α 25 (OH)2 D₃, pe când diminuarea sa îl inhibă.

Calcitriolul are ca acțiune biologică principală efectul permisiv asupra absorbției intestinale a calciului.

Sinteza **24-25 (OH)2 D₃** sau **25 (OHD)** (25 hidroxivitamină D) este sub dependența unei alte enzime mitocondriale tubulare renale.

25 OHD este un produs intermediar prezent într-o cantitate importantă în sânge, fiind în mod normal legat de o proteină de transport și constituind un fel de stocaj plasmatic. Nivelul său circulant este o bună reflectare a rezervelor de vitamină D a organismului și devine foarte scăzut în carență în vitamină D.

ROLUL FIZIOLOGIC AL VITAMINEI D – CALCITRIOLUL 1 – 25 (OH)2 D₃

Această acțiunează la trei niveluri principale:

- **Intestin subțire.** Crește absorbția activă a calciului în duoden și jejun și stimulează absorbția intestinală a fosforului.

- **Os.** Este indispensabil mineralizării osoase și stimulează resorbția osoasă, care se traduce printr-o eliberare de calciu și fosfor din os către mediul extracelular.

- **Rinichi.** Crește reabsorbția tubulară a calciului. Aceste acțiuni determină creșterea nivelului plasmatic al calciului și fosforului.

Alte acțiuni:

- **muscular:**
 - favorizează sinteza proteinelor contractile;
 - crește fosfații, iar încorporarea lor în ATP este crescută;
 - asigură menținerea tonusului muscular.
- **paratiroidian** – asigură controlul sintezei și eliberării de PTH.
- **metabolism celular:**
 - intervine în ciclul acizilor tricarboxilici;
 - crește citratemia și citraturia prin inhibiția oxidării citraților în mitocondrii.

ETIOLOGIE

Rahitismul carențial relevă două etiologii:

1. insuficiența de aport alimentar în vitamina D
2. îndeosebi lipsa de expunere la lumina solară.

FACTORI DE RISC CRESCUT PENTRU CARENȚA ÎN VITAMINA D

A. Particularități la sugar

Sunt mai mulți factori care contribuie la riscul crescut de carență în vitamină D.

- **Factorul matern.** La naștere, rezervele în vitamină D sunt dependente de rezervele materne, mai ales în cursul ultimului trimestru de sarcină. În absența prevenției, majoritatea gravidelor au rezerve scăzute în vitamină D (mai ales iarna). Nou-născuții lor se nasc cu o rezervă în vitamina D foarte scăzută sau nulă și sunt deci în situația carenței de vitamină D, fie chiar de la naștere sau foarte rapid în primele luni.
- **Factorul nutrițional.** Conținutul în vitamină D al laptelui matern este foarte scăzut și nu permite acoperirea nevoilor cotidiene ale sugarilor.
- **Factori de mediu.** Expunerea la soare este mică sau nulă în primele luni. Este absentă mai ales în lunile sezonului rece. Pentru copiii care trăiesc în mari aglomerații urbane absorbția razelor ultraviolete prin poluare atmosferică diminuează posibilitatea de sinteză cutanată a vitaminei D.
- **Factori individuali.** Prematuritatea limitează rezerva în vitamină D gestațională. Pigmentarea limitează sinteza cutanată. Datorită vitezei

foarte puternice a creșterii în primii doi ani (25 cm în medie în primul an și 10 cm în anul al doilea) metafizele oaselor lungi sunt sediul unei proliferări cartilaginoase importante. Absența mineralizării acestui cartilagiu este la originea semnelor celor mai caracteristice ale rahitismului.

B. Particularități la copii și adolescenți

O expunere solară insuficientă poate fi la originea rahitismului carențial la copil și adolescent. Factorii care contribuie sunt:

- modul de viață confinat, insalubru;
 - pigmentarea cutanată;
 - boli cronice care nu permit ieșirea la soare;
 - alimentație săracă în calciu; carența în calciu crește nevoile în vitamină D;
 - accelerarea creșterii osoase la pubertate cu creșterea importantă a nevoilor de calciu.
- Copiii cu risc crescut pentru rahitism sunt:
- copii din țări nordice;
 - copii din zone urbane cu poluare atmosferică importantă, medii defavorizate;
 - copii cu piele pigmentată, transplantați în zone mai puțin însorite;
 - copii din mame carențate, cu sarcini iarna;
 - prematuri, gemeni;
 - copii cu greutate mică la naștere;
 - copii care primesc medicamente care interferează cu metabolismul sau cu acțiunea vitaminei D: anticonvulsivante (fenobarbital, fenitoina), corticoizi.

CONSECINȚELE CARENȚEI ÎN VITAMINA D

Fenomenul principal este o diminuare a absorbției intestinale a calciului și deci o carență în calciu. Rezultă un deficit de mineralizare osoasă care afectează întregul schelet, dar care predomină la nivelul zonelor unde creșterea osoasă este cea mai importantă, în special cartilagiile de creștere ale oaselor lungi.

Carența în calciu și carența în vitamină D prin scăderea de calcitriol plasmatic, sunt la originea unui hiperparatiroidism secundar, care accentuează demineralizarea prin stimularea resorbției osoase.

Hiperparatiroidismul secundar încearcă să mențină o calcemie normală și accentuează o scădere a fosforemiei prin diminuarea reabsorbției tubulare a fosfaților. Creșterea rezorbției osoase și hipofosforemia contribuie la demineralizarea scheletului sau la deficitul de mineralizare osoasă.

Leziunile histologice

Partea distală a cartilagiilor de creștere este afectată, în timp ce în partea proximală creșterea

continuă (multiplicarea celulelor cartilaginoase ale zonei proliferative). Din cauza deficitului de mineralizare, celulele cartilaginoase și cele ale țesutului osteoid nemineralizat – se acumulează în partea distală, fapt care explică umflarea (creșterea) lungimii și lățimii cartilajului de creștere. La suprafața periostului, creșterea osului în grosime este înlocuită de țesut osteoid necalcificat sau slab calcificat, care determină leziuni de osteomalacie difuză. Acestea apar din cauza faptului că zonele de resorbție, fie în cadrul remodelajului osos fiziologic, fie sub efectul hiperparatiroidismului secundar, sunt înlocuite de un țesut osteoid și nu de un os nou mineralizat.

Fiziopatologic (în final)

Principalele anomalii ale echilibrului fosfocalcic sunt dovada:

- malabsorbției intestinale a calciului și fosforului din cauza carenței în vitamina D și hiperparatiroidismului secundar.

Secvența etapelor principale în carența în vitamina D determină tendința la hipocalcemie, cu modificarea raportului Ca/P și apariția unui hiperparatiroidism secundar compensator (PTH[↑]) care produce mobilizarea calciului din os și eliminarea fosforului renal – ceea ce face ca ionii din SEC să fie inadecvați mineralizării, ducând la:

- matrice neosificată;
- țesut osteoid necalcificat;
- țesut osos deformabil la solicitări statice și mecanice;
- deformări tipice rahitismului.

Tablou clinic

Debutul are loc după vârsta de trei, patru luni – de obicei sub 18 luni, frecvența cea mai mare fiind între 6-18 luni, în ultima perioadă între 6-12 luni. Uneori, debutul poate fi mai precoce la copii din mame cu hipovitaminoză D. La factorii favorizanți descriși anterior se adaugă importanța creșterii la această vârstă.

Semnele precoce la debut sunt:

- transpirații abundente cefalice;
- irascibilitate (doarme puțin);
- rar, crize tetaniforme.

Totuși, afectarea se poate întâlni în orice perioadă de creștere, mai ales la pubertate, când ritmul de creștere se accelerează și când nevoile de calciu sunt crescute. Rahitismul carențial este mai frecvent la băieți; cauza este necunoscută actualmente.

Perioada de stare, numită de rahitism florid – cuprinde următoarele semne clinice:

- semne osoase;
- semne musculoligamentare;
- semne legate de hipocalcemie;
- semne respiratorii;
- alte semne.

1. Semne osoase – acestea au următoarele caracteristici:

- sunt simetrice și nedureroase, iar cele ale craniului pot fi asimetrice;
 - predomină metafizar (creștere rapidă);
 - în primul semestru predomină semnele cefalice și în semestrul al doilea cele de la torace și membre.
- a) *Cutia craniană*. La acest nivel se constată:
- Craniotabes – cauzat de ramolismenului zonelor occipitale și parietale de peste trei luni, manifestat prin craniu moale la presiune, de celuloid în regiunea occipitală și parietală; acest semn are valoare mai ales peste trei luni, deoarece există o „înmuiere“ parietooccipitală fiziologică înainte de trei luni de viață.
 - Fontanela anterioară largă sau deschisă peste 18 luni, semn caracteristic, dar nespecific (închidere normală între 12-18 luni).
 - Deformarea craniului (plagiocefalie) în funcție de modul de decubit.
 - Bose frontale, parietale, occipitale; toate acestea pot da aspect de: craniu mare, craniu natiform, scafocefal, pătrat.

b) *Torace* – localizare electivă a rahitismului la sugar, cu prezența următoarelor semne:

- mățării condrocostale – nodozități condrocostale palpabile, iar uneori vizibile pe linia axilară anterioară;
- torace deformat care, mai tardiv, apare evazat la baze, cu stern înfundat sau prominent și șanț submamar Harrison – aplatizarea toracelui anteroposterioară;
- clavicule încurbate.

c) *Membre*. La acest nivel se constată:

- brățări metafizare sau nodozități epifizare; acestea sunt tumefieri ale extremităților oaselor lungi, vizibile și palpabile, în special la nivelul coxofemural și pumnilor. Ele rezultă din acumularea unui țesut cartilaginoid necalcificat la nivelul cartilagiului de creștere;
- membrele pot fi deformat ca rezultat al „slăbirii“ structurii lor osoase – îndeosebi membrele inferioare după începerea mersului, iar înaintea mersului acest lucru poate apărea sub efectul tracțiunilor musculare. Aspectul cel mai frecvent și mai caracteristic este *genu varum* (membre



Figura 1. *Rahitism carențial – aspectul membrelor inferioare.*

inferioare în paranteză) în general simetrice (iar uneori asimetrice); mai rar poate fi *genu valgum*;

– în formele severe pot apărea *fracturi în lemn verde* la nivelul radiusului, femurului.

d) *Coloana vertebrală și bazin* – deformările la acest nivel sunt excepțional întâlnite azi, deoarece complică rahitismele severe și cu evoluție prelungită. Acestea pot fi:

- cifoza dorsală sau cifoza lombară în poziție șezândă – consecința hipotoniei musculare
- hiperlordoza în ortostatism;
- *coxa vara* (extremitatea superioară a femurului cu diafiza încurbată spre interior).
- îngustare a bazinului, sursă de distocie;

e) *Dentiția*. Prima dentiție este frecvent alterată prin:

- întârziere în apariția danturii – schimbarea ordinii de apariție a dinților;
- distrofii dentare, hipoplazia smalțului.
- dinții (când apar) sunt: slab dezvoltati, fragili expuși la carii precoce;
- retard staturponderal în formele foarte grave și evolutive.

2. Semne musculo-ligamentare

Rahitismul carențial se însoțește de o alterare funcțională musculară, care determină o hiperlaxitate ligamentară și hipotonie musculară responsabilă de:

- retard motor, mai ales al mersului, cu stagnare sau regresie a achizițiilor motorii;
- distensie abdominală (abdomen proeminent) cu hernie ombilicală frecventă – din cauza hipotoniei mușchilor abdominali;
- atitudine cifotică în poziția de șezut;
- hipotonia și scăderea forței de contracție (pseudomiopatia rahitică).

3. Semne respiratorii

Atingerea mecanică ventilatorie (slăbiciunea creșterii toracice, insuficiența musculară) favorizează tulburările de ventilație și pneumopatiile grave la sugar. Înainte de instaurarea prevenției sistemice, aceste tulburări constituiau o cauză indirectă de mortalitate, a rahitismului carențial.

4. Semne clinice de hipocalcemie

Acestea constituie un semn revelator al rahitismului carențial, când se observă:

- convulsii care sunt forma de expresie cea mai frecventă la sugar;
- tremurături și hiperexcitabilitate;
- crize de tetanie, excepționale la sugar; apar în special în rahitismele tardive ale copilului mare și adolescentului;
- spasme laringiene și o insuficiență cardiacă prin cardiomiopatie hipocalcemică, care constituie complicații rare, dar grave, care pot antrena moartea.

5. Alte semne

- simptome asemănătoare cu cele din osteomalacia adultului:
 - dureri ale membrelor;
 - fatigabilitate la mers;
 - astenie.

Acestea se pot observa în rahitismul copilului mare și al adolescentului.

- paloarea cutaneomucoasă; copiii prezintă frecvent anemie hipocromă, consecința unei carențe nutriționale asociată cu carența în vitamină D;
- splenomegalia – sindromul von Jaksch-Hayem – Luzet este un sindrom hematologic foarte rar, întâlnit în formele severe de rahitism carențial. Se caracterizează prin: anemie și tablou hematologic de leucocitoză cu mielemie, hepatomegalie și splenomegalie (din cauza hematopoeziei extramedulare), eritroblastoză. Acest sindrom regresează spontan după administrarea vitaminei D.

Semne radiologice

Semnele radiologice de rahitism sunt precoce și prezente chiar în stadiile în care semnele clinice

sunt rare sau absente. Ele traduc modificări anatomice precum:

- hipertrofia zonelor cartilajinoase;
- mineralizarea insuficientă și neregulată;
- deformări osoase.

În general, semnele radiologice sunt paralele cu semnele clinice și sunt difuze.

Oase lungi

Alterarea mineralizării oaselor lungi se evaluează printr-o radiografie de pumn de față sau o radiografie de genunchi.

a. Leziuni metafizare

Semnele cele mai precoce sunt vizibile la nivelul metafizelor:

- lărgirea transversală a metafizei;
- deformarea în cupă – linia metafizară de calcificare provizorie este concavă și apariția de spiculi laterali care dau aspect de cupă sau acoperiș de pagodă;
- aspect *flu* dantelat al liniei metafizare sau simple neregularități în formele discrete;
- lărgirea spațiilor metafizo-epifizare – spații care corespund țesutului cartilajinos necalcificat.

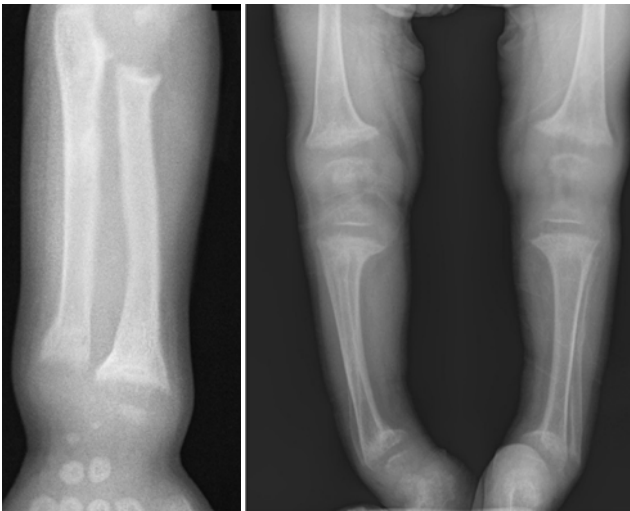
b. Leziuni epifizare

Leziunile radiologice cele mai caracteristice se observă la epifizele fertile, unde creșterea este cea mai rapidă; sunt precoce, cu:

- nuclei de osificare mici, șterși (palizi, neregulați);
- întârziere în apariția nucleilor de osificare (*flu* și neregulați).

c. Leziunile diafizelor apar net în formele severe:

- demineralizare osoasă cu trabecule mai laxe în formele incipiente (densitate osoasă diminuată);
- dedublare periostală prin resorbție subperiostică la sugarul de două, patru luni;
- la copilul mai mare sunt imagini variabile: corticală subțiată (dovada defectului de mineralizare la nivelul periostului) sau diafiză îngroșată prin manșon lamelar subperiostic, consecința acumulării de țesut osteoid;
- deformări diafizare, îndeosebi la nivelul membrelor inferioare, încurbarea concavității interne care ajunge la *coxa vara, genu varus sau genu valg*;
- uneori, fracturi spontane și necunoscute (rare), mai ales la coaste și peroneu;
- pseudofracturi sau *liniile Looser-Milkman* (linii radiotransparente rectilinii și perpendiculare la suprafața osului).

**Figura 2**

Rahitism carențial – aspect radiologic al membrelor.

Torace

- lărgirea joncțiunilor condrocostale și încurbare concavă în interiorul extremității anterioare a coastelor la începutul carenței – aspect zis „în dop de șampanie”, care corespund clinic mățăniilor costale;
- demineralizarea coastelor cu fracturi și calus exuberant în formele grave;
- uneori, aspect reticulat al regiunilor perihilare, tulburări de ventilație care constituie pulmonul rahitic.

Craniu

- subțierea bolții craniene la majoritatea cazurilor
- după vârsta de doi ani apare uneori îngroșarea zonelor frontale și occipitale;
- apar uneori craniostenoze precoce.

Coloana vertebrală

- aspect de dublu contur al corpurilor vertebrale (clișeu profil);
- rareori scolioză.

Semne biologice

a) Hipofosfatemia și creșterea activității fosfatazei alcaline plasmatică sunt semnele cele mai constante.

- Hipofosfatemia este consecința hiperparatiroidismului secundar.
- Fosfatazele alcaline serice sunt constant crescute ca martor al deficitului de mineralizare osoasă, fiind dovada stimulării activității osteoblastice în contextul deficitului în calciu; altfel spus traduc perturbarea activității osteoblastice în contextul carenței în vitamina D și calciu.

b) Hipocalcemia este prezentă la aproximativ 50% dintre cazuri. Se observă în două situații foarte diferite:

- *rareori*, în caz de rahitism cu leziuni clinice și radiologice discrete, la sugarul mic (adesea

sub vârsta de patru luni). Astfel, hipocalcemia poate releva un rahitism infraclinic; singurele manifestări sunt cele radiologice care sunt discrete (forma hipocalcemică precoce). În acest caz, hipocalcemia nu se însoțește de hipofosfatemie (fosforul este cel mai des normal) și nici de hiperparatiroidism secundar. Această formă de rahitism hipocalcemic precoce are ca origine un deficit al reacției paratiroidiene față de carența în vitamina D. Se înrudește cu hipocalcemia tardivă, unde carența în vitamina D și deficitul de reactivitate paratiroidiană sunt principalele componente etiopatogenice.

- *cel mai adesea*, hipocalcemia însoțește un rahitism cu manifestări clinice și radiologice patente. Nu există o corelație absolută între intensitatea manifestărilor osoase și gradul hipocalcemiei. În funcție de nivelul calcemiei, în literatură există arbitrar diferite stadii evolutive clinicobiologice ale rahitismului carențial; sunt trei stadii după Fraser:

Stadiul 1:

- corespunde rahitismului hipocalcemic precoce;
- debutul carenței;
- calciu scăzut (hipocalcemie);
- fosfor normal;
- absența modificărilor de reabsorbție tubulară.

Stadiul 2:

- cu manifestări clinice și radiologice tipice, dar fără hipocalcemie;
- există o agravare a carenței când reacția hiperparatiroidiană devine eficace;
- calciu normal (normocalcemie);
- fosfor scăzut (hipofosforemie);
- hipocalciurie prin creșterea reabsorbției tubulare a calciului.

Stadiul 3:

- cu semne clinice și radiologice tipice de hipocalcemie;
- carență prelungită și severă când hiperparatiroidismul secundar nu este suficient pentru a menține calcemia normală:
 - calciu scăzut (hipocalcemie);
 - fosfor scăzut (hipofosforemie);
 - hipocalciurie.

De fapt, noțiunea de evolutivitate între aceste stadii nu este decât ipotetică, iar atunci când semnele clinice și radiologice tipice există, nu sunt corelații între intensitatea lor și existența sau nu a unei hipocalcemii.

Ar fi mai potrivit să se vorbească de tipul 1, 2, 3, pentru a diferenția aceste forme diferite, clinicobiologice.

Tabelul 1
Stadializarea biochimică (Fraser, Kooh, Scriver)

	Examen radiologic	Calciu seric	Fosfor seric	FA	PTH	
Stadiul I	0	↓ Tetanie	N	↑	N	Hipocalcemie fără reacție PTH
Stadiul II	Discrete	N Tendință normalizare	↓ Prin reabsorbție scăzută	↑	↑	Hiperparatiroidism secundar
Stadiul III	+ Severe	↓ Tetanie (epuizarea rezervelor scheletice)	↓	↑↑	↑	Hiperparatiroidism ineficient

- c) Hiperparatiroidismul secundar se traduce prin nivelul crescut de PTH plasmatic.
- d) Rahitismul carențial se însoțește de numeroase alte anomalii biologice. Aceste anomalii au în special o valoare fiziopatologică și investigarea lor este inutil de costisitoare, fără mare grad de interes diagnostic, atât timp cât tabloul de rahitism este tipic și se însoțește de o noțiune de carență în vitamina D.

Proba carenței în vitamina D este adusă de:

- nivel plasmatic de 25 – OHD scăzut – dovada carenței în vitamină D (inferior 7,5 mmol/l);
- nivel plasmatic de calcitriol – scăzut sau uneori rămâne în limite normale – în ciuda factorilor stimulanți ca hipocalcemia, hiperparatiroidismul și hipofosforemia;
- nivel plasmatic al PTH crescut – dovada hiperparatiroidismului secundar (în afara formei hipocalcemice precoce);
- hipocalciuria în relație cu hiperparatiroidismul secundar (creșterea reabsorbției tubulare de calciu).

Diverse anomalii sunt dovada unei tulburări funcționale tubulare renale induse de hiperparatiroidism și/sau hipocalcemie, precum:

- hiperaminoaciduria generalizată cu glicozurie uneori moderată;
- acidoza hipercloremică cu deficit de reabsorbție tubulară a bicarbonaților;
- hipokaliemie, hiperhidroxiprolinurie, creșterea excreției urinare de AMP ciclic.

Frecvent, o anemie hipocromă carențială este dovada unei carențe marțiale asociată la carența în vitamină D. Excepțional, se poate observa un sindrom hematologic de leucocitoză cu mielemie (sindrom Von Jaksch – Hayem – Luzet) care asociază: eritroblastoză, leucocitoză, mielocitoză și uneori mieloblastoză, măduvă hiperplazică pe plan paraclinic și hepatomegalie și splenomegalie.

Acest sindrom a cărui patogenie este obscură, regresează cu aportul în vitamina D.

În practică, marea majoritate a acestor date biologice au un interes exclusiv fiziopatologic. În general, doar dozajele pentru calcemie, fosforemie și FA serice sunt utile pentru diagnostic. Dozajele pentru PTH și 25 OHD plasmatic trebuie să fie rezervate unor situații foarte rare, cum ar fi situația în care diagnosticul apare incert, duce la discutarea unui rahitism noncarențial.

Forme clinice

1. Forme simptomatice

Tabloul clinic și radiologic este foarte variabil după vechimea și importanța carenței în vitamina D care variază de la forme fruste, în general relevate de o hipocalcemie precoce, unde semnele clinice sunt absente și semnele radiologice discrete, la forme de rahitism florid, cu semne osoase clinice și radiologice majore.

2. Rahitismul carențial al prematurilor

Prematurii sunt expuși în special la un rahitism precoce și sever. Prematurii nu beneficiază de rezerve în vitamina D constituite la sfârșitul sarcinii și un mare număr dintre ei se nasc cu carență în vitamina D (niveluri scăzute de 25 OHD în sângele din cordon). Această formă clinică este responsabilă de o mare mortalitate prin complicații pulmonare grave dar care a dispărut complet, odată cu prevenția sa sistematică prin administrarea de vitamina D de la naștere.

3. Rahitismul neonatal

Excepțional, un nou-născut poate prezenta de la naștere manifestări de rahitism carențial. Acesta este întotdeauna consecința unei carențe materne în vitamina D foarte severă, în cursul sarcinii, în general din cauza unei malabsorbții.

4. Rahitismul copilului mare și al adolescentului (rahitism tardiv)

Rahitismul carențial este rar după vârsta de doi ani. Tabloul clinic este mai periculos, asemănător

cu osteomalacia de la adult, cu crize de tetanie posibile în caz de hipocalcemie. Această formă atinge copiii și adolescenții care sunt privați de expunere la soare (viață închisă, obiceiuri alimentare, boli cronice). Pigmentarea cutanată poate constitui un factor favorizant frecvent asociat, ca și expunerea solară insuficientă. Adolescenții cu piele pigmentată, din populația imigrată în Europa, sunt expuși în mod special. Carența alimentară în calciu este un factor adițional, ca și anumite tratamente antiepileptice care cresc nevoile în vitamina D.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv de rahitism carențial se pune în special pe:

- semne osoase difuze asociate cu:
- noțiunea de absență de aport al vitaminei D (sau aport îndoielnic);
- dozare: calcemie, fosfatemie, FA plasmatică.

Ameliorarea rapidă după administrarea de vitamină D confirmă definitiv diagnosticul.

Diagnosticul diferențial se face cu alte cauze de rahitism. Tabloul clinic și radiologic al rahitismului nu este specific carenței în vitamină D. Rahitismul poate fi provocat prin alte afecțiuni care perturbă mineralizarea osoasă la copil. Anamneza, semnele clinice de însoțire, datele biologice și/sau ineficacitatea tratamentului cu vitamină D orientează către aceste etiologii rare sau excepționale.

1. Rahitismul vitamino-rezistent. Eșecul tratamentului cu vitamină D, în prezența unui rahitism tipic, trebuie să pună în discuție un rahitism vitamino-rezistent – care are mai multe forme etiopatogenice, toate foarte rare:

- Rahitismul hipofosfatemie. Este forma cea mai frecventă, cel mai frecvent din cauze familiale, legate de cromozomul X sau sporadic. Se caracterizează prin:
 - calcemia este întotdeauna normală (homeostazie calcică păstrată);
 - fosforemia este scăzută – hipofosfatemia severă este principalul semn biologic – rezultat al unui defect de reabsorbție tubulară a fosfaților;
 - nu există nici carență în vitamina D, nici hiperparatiroidism secundar;
 - nu există retard motor;
 - vitamina D este ineficace.
- Rahitismele vitamino-rezistente pseudocarențiale. Se prezintă cu un tablou de rahitism carențial sever precoce – insensibil la aportul de vitamină D (ineficacitate totală a tratamentului cu vitamină D). Există două forme patogene cu transmisie autosomal recesivă:

- tipul 1 – deficit în alfa – hidroxilază;
- tipul 2 – rezistență periferică la calcitriol
- Unele tubulopatii – se pot însoți de rahitism:
 - acidoza tubulară renală;
 - tubulopatii complexe, care prezintă un defect de reabsorbție tubulară a fosfaților.

Anomaliile biologice asociate rahitismului sunt cele care orientează diagnosticul.

2. Osteodistrofia renală. Aceasta determină o atingere osoasă difuză, foarte asemănătoare unui rahitism, dar este, totdeauna asociată unei insuficiențe renale cronice severe.

3. Afecțiuni osoase constituționale: osteogeneza imperfectă, condrodizplazii (condrodistrofia metafizară), hipofosfatazia. Acestea pot prezenta un aspect radiologic foarte apropiat cu cel de rahitism. Antecedentele familiale, anamneza, absența anomaliilor biologice sau prezența unui nivel foarte scăzut al FA orientează diagnosticul.

4. Rahitisme din sindromul de malabsorbție și insuficiența hepatică gravă – Au un context clinic și biologic evocator, excepțional carență în calciu (context de alimentație lipsită de lapte sau de produse lactate pe perioade foarte lungi de timp).

5. Semne clinice izolate. Numeroase semne clinice de rahitism nu sunt specifice și se pot găsi izolat la numeroși copii, fără să aibă valoare patologică: retard în achiziția tonusului, întârziere în mers, retard în erupția dentară, *tibia vara*, *genu valgum*, *plagiocefalia*. Caracterul lor izolat este suficient pentru a îndepărta diagnosticul de carență în vitamina D.

Tratament

A) Tratamentul preventiv

A permis dispariția aproape completă a rahitismului carențial. Acest tratament trebuie să fie sistematic. Datele fiziopatologice indică necesitatea unei prevenții sistematice a carenței în vitamina D. Aplicarea acesteia și permanența acestei prevenții a făcut ca rahitismul carențial, altădată foarte frecvent, să devină rar. Prevenția trebuie efectuată de la naștere, cuprinzând și copiii alimentați la sân. Aportul de vitamină D trebuie să fie suficient pentru a împiedica orice carență, dar trebuie să rămână de asemenea sub un prag de la care există riscul de a apărea o intoxicație cu vitamină D. Un aport excesiv de vitamină D expune la un risc de hipercalcemie și îndeosebi de hipercalcemie generatoare de nefrocalcinoză.

Tratamentul preventiv prenatal la gravidă

Calitatea regimului de viață și a alimentației sunt importante. Profilaxia rahitismului copilului cuprinde și:

- expunerea rațională a gravidei la aer și soare;
- alimentația echilibrată a gravidei;
- alimentația echilibrată din care să nu lipsească sursele naturale de vitamină D și calciu (să conțină minimum 1.200 mg calciu zilnic).

Doza necesară de vitamină D este de 500 UI/zi p.o. în anotimpul însorit și 10.000 UI/zi în situații speciale: alimentație carentată, ultimul trimestru de sarcină coincident cu perioada de iarnă, zone poluate, disgravidie.

În cazurile în care nu se poate conta pe o administrare zilnică se pot recomanda:

- 4.000-5.000 UI vitamina D/săptămână p.o. (duminică);
- stoss terapie – 200.000 UI vitamină D p.o. la începutul lunii VII, dacă nu poate fi asigurată administrarea zilnică orală și nici cea săptămânală;
- se contraindică administrarea parenterală;
- nu se administrează stoss-uri mai mari de 200.000 UI vitamină D;
- experiența a dovedit că dozele mari sunt nocive pentru făt.

Tratamentul preventiv postnatal la copil

1. Regimul de viață și alimentație are rol esențial în profilaxie și tratament – chiar dacă acestea nu sunt suficiente.

Principii importante sunt:

- alimentația exclusiv la sân în primele cinci, șase luni de viață;
- înțărirea este recomandată după vârsta de un an;
- alimentația mamei să fie echilibrată, suplimentată cu vitamină D în aceleași doze ca și pentru gravide.

2. Suplimentarea alimentației cu vitamină D la copil:

- este obligatorie pentru prevenirea rahitismului în țara noastră;
- este utilă din prima săptămână de viață – inclusiv pentru prematurii gavați;
- deficitul tranzitoriu de hidroxilare hepatică a vitaminei D este controversat, de aceea pentru copilul cu greutate mai mare de 1.500 g nu este o contraindicație să se înceapă profilaxia antirahitică din a șaptea zi – cel târziu a 14 zi de viață;
- după vârsta de două, trei săptămâni nu mai este vorba de profilaxie, ci chiar de tratament.

Doza recomandată de vitamină D, conform protocoalelor de îngrijire a copilului elaborate de IOMC București și Ministerul Sănătății

a. De la naștere la 18 luni

Doza recomandată de la nou-născut la 18 luni este de 500 UI/zi.

Creșterea la doze de 1.000-1.500 UI/zi pentru o perioadă limitată este necesară în unele situații cum ar fi:

- sugari mici ai căror mame nu au primit vitamină D profilactic în timpul sarcinii;
- prematuri și dismaturi, cel puțin în primele luni de viață;
- sugari mici (până la trei, patru luni) născuți în anotimpul rece.
- sugari cu îmbolnăviri acute frecvente, precum și cei cu spitalizări dese și prelungite;
- copii din medii poluate;
- copii cu piele hiperpigmentată;
- copii cu condiții de mediu precare;
- copii din unele instituții rezidențiale (leagăn, case de copii), care se mișcă mai puțin în aer liber și ies mai puțin la soare;
- copii cu tratament cronic anticonvulsivant (fenitoină, fenobarbital), cortizon.

În aceste situații se va administra vitamină D în doză zilnică de 1.500 UI/zi, dar nu mai mult de o lună, apoi se reia cu 400-500 UI sau 500 UI alternante la unu, două săptămâni, cu doza de 1.000 UI; în general dozele mai mari de 1.500 UI sunt terapeutice.

b. După vârsta de 18 luni

- Vitamina D se administrează numai în perioadele neînsorite ale anului, în lunile cu litera R, din septembrie până la sfârșitul lunii aprilie, până la vârsta de 12-15 ani.
- Doza: zilnic 400-500 UI sau la interval de 7-10 zile câte 4.000-5.000 UI se dă vitamină D din soluția uleioasă (vit. A + D₂), administrată p.o. Numai administrarea fracționată a vitaminei D este fiziologică, astfel se asigură o absorbție bună, mai ales dacă vitamină D se dă în timpul unei mese de lapte; nu este solicitat sistemul de transport și nici cel de activare a vitaminei D; organele țintă nu sunt supuse salturilor de adaptare și nu există pericolul intoxicației.

Profilaxia stoss

Este de excepție. Nu se recomandă administrarea injectabilă, mai ales la gravide. În Anglia, administrarea sistematică a 600.000 UI de vitamină D la gravide a provocat apariția unei epidemii de stenoză aortică. La adulți pot apărea ateroame din cauza

unei modificări a fibrelor elastice ca urmare a dozelor crescute de vitamină D.

Profilaxia *stoss* este rezervată exclusiv populațiilor marginale – care scapă supravegherii medicale. Totuși, în acest sens, necomplianța populației este socotită eșec al medicului de familie în relație cu familia.

Mod de administrare a profilaxiei *stoss* la copil

- De la naștere la 18 luni** – se administrează 200.000 UI de vitamină D p.o. la 2, 4, 6, 9, 12, 18 luni
- De la 18 luni până la 6 ani** - 400.000-600.000 UI de vitamină D pe an, în doze de 200.000-400.000 UI de vitamină D, într-o administrare orală de 200.000 în prima și a doua lună și eventual repetată în lunile trei, patru.
- De la șapte ani până la 12-15 ani** (scade ritmul de creștere) – se dau 200.000-400.000 UI de vitamină D într-o administrare orală de 200.000 UI în lunile unu, doi și eventual repetată în lunile trei, patru.

Stoss terapia la aceste vârste rămâne rezervată numai cazurilor de excepție – este contraindicată forma injectabilă, în afara unor situații bine codificate, ca malabsorbții și diarei cronice.

Dezavantajele administrării injectabile a vitaminei D sunt:

- agresivitate pentru copil;
- risc de transmitere a virusurilor hepatitice B,C și a HIV (seringi nesterile);
- metabolismul vitaminei D administrate intramuscular nu este cel fiziologic, astfel:
 - o parte din vitamina D rămâne la locul injecției, altă parte pornește spre zonele de activare pe care le solicită brusc;
 - eliberarea vitaminei D este foarte inegală, nu respectă cerințele homeostaziei;
 - există pericolul hipocalcemiei reactive imediate, cu apariția convulsiilor și riscul de intoxicație cu vitamina D;
 - poate contribui la retracția quadricepsului.

Administrarea de calciu în profilaxia rahitismului nu este necesară dacă alimentația copilului conține minimum 500 ml lapte/zi.

B) Tratamentul curativ al rahitismului

Obiective:

- prevenirea sau corectarea deformărilor scheletice rahitice și a hiperparatiroidismului secundar reactiv;
- prevenirea și corectarea hipocalcemiei și a simptomelor legate de aceasta (tetanie – moarte subită);
- asigurarea creșterii și dezvoltării normale;

- aplicarea unor doze de vitamină D care să asigure efectul terapeutic, evitând apariția efectelor adverse, precum hipercalcemie, hipercalciurie.

Regim de viață și alimentație

Acesta este important în terapia rahitismului declanșat și în prevenirea acestei boli. La măsurile de profilaxie se adaugă următoarele recomandări:

- copilul cu rahitism evolutiv nu va fi încurajat să stea precoce în șezut, nici să se ridice în picioare și să meargă până la stabilizarea bolii;
- se recomandă purtarea de ghete cu susținător plantar sau, când se poate, picioarele goale până la vârsta de trei ani.

Persistența piciorului plat după vârsta de un an și jumătate impune fie numai corectare cu ajutorul gimnasticii, fie consult de specialitate pentru recomandarea corecției.

Persistența unor deformări osoase mari, în special ale membrelor inferioare, după vârsta de doi ani obligă la consult interdisciplinar cu specialistul ortoped.

Scheme orientative de tratament curativ

1. Forme ușoare și medii:

- administrare zilnică, orală – câte 2.000-4.000 UI de vitamină D timp de șase-opt săptămâni cu revenire la doze profilactice – în general încă șase luni câte 1.000 UI/zi).

2. Forme grave cu hipocalcemie manifestă (convulsii) și copii cu malabsorbție:

- administrarea a trei doze *stoss* a câte 100.000 UI de vitamină D2 sau D3 intramuscular, la interval de trei zile, apoi o doză de 200.000 UI după 30 zile, p.o. sau i.m.

Această variantă, cu administrare în totalitate *per os* se poate folosi și la formele ușoare și medii, dar numai la populațiile necooperante. După 30 de zile se revine la dozele profilactice, atunci când răspunsul este bun.

Terapia calcică

Doza recomandată este de 50-80 mg/kg/zi de calciu.

- În formele comune se dă timp de trei, patru săptămâni;
- În formele hipocalcemice se dă timp de șase-opt săptămâni.

Practic se va administra:

- până la vârsta de cinci ani: 500 mg/zi *per os* (adică o tabletă de calciu lactic sau 5 ml de calciu gluconic 10%);
- la copii mai mari, de peste cinci ani, câte 1.000 mg/zi.

Formulele ușor absorbabile și bogate în calciu elemental, bine acceptate de copii, sunt calciul lactic și calciul gluconic.

c. În formele hipocalcemice severe (crize convulsive) se va face tratament cu doze mari de calciu, inițial în perfuzie, apoi se vor da per os câte 20 mg de calciu elemental/kg/zi sau 2 ml de calciu gluconic 10% de timp de șase-opt săptămâni, uneori mai mult.

Se va urmări apariția semnelor de supradozare și intoxicație cu vitamină D: inapetență, vărsături, polidipsie, poliurie, constipație, agitație/apatie. Calciuria/24 ore dacă este mai mare de 5mg/kg/zi arată supradozaj de vitamină D, iar calcemia corespunzătoare este mai mare de 10,5 mg/dl.

Tratamentul de urgență al intoxicației cu vitamina D:

- întreruperea aportului de vitamină D2;
- suprimarea calciului medicamentos;
- reducere la minimum a alimentelor bogate în calciu;
- evitarea expunerii la soare.

Diagnosticul de hipervitaminoză D va trebui să fie confirmat într-o unitate spitalicească.

Evoluție

Evoluția este în general favorabilă când rahitismul este controlat.

a. *Evoluția rahitismului netratat.* Acesta are următoarele consecințe:

1. consecințe imediate:

- infecții recurente, mai ales respiratorii, favorizate de suplețea excesivă a cutiei toracice și hipotonia musculară (plămân rahitic);
- dezvoltare psihomotorie necorespunzătoare, cu apariția de pseudoparalizii, ca în encefalopatiile hipotone;
- hipocalcemia la sugarul mic antrenează uneori complicații dramatice, precum tetanie, laringospasm, convulsii;
- dezvoltarea unei anemii microcitare, hipocrome, hiposideremice (durata de viață a hematiilor scurtată).

2. consecințe tardive:

- modificări osoase la nivelul genunchilor (*genu varum*, *genu valgum*) și la nivelul bazinului (*coxa vara* cu distocie la gravide tinere);

Semnele osoase pot persista un timp și după corectarea sindromului biologic de rahitism florid, iar în acest caz ele nu impun instituirea tratamentului.

b. *Evoluția rahitismului sub tratament relevă:*

- ameliorarea semnelor clinice în două-patru săptămâni;
- normalizare biochimică în 2-4 săptămâni, astfel: hipocalcemia se corijează între unu și cinci zile,

hipofosfatemia și hiperparatiroidismul în două, trei săptămâni. Fosforul sangvin crește cu 0,5 mg/ml față de valoarea inițială, în trei-șase zile. Activitatea fosfatazei alcaline plasmatică rămâne crescută timp de mai multe săptămâni (6-8 săptămâni), până la corecția completă a deficitului de mineralizare osoasă, fiind un marker al vindecării biologice a rahitismului. Nivelul de 25 OHD plasmatic se normalizează în unu, două zile.

- Ameliorarea radiologică se observă în două-patru săptămâni de la începutul tratamentului cu vitamina D, sub formă de depozite liniare dense la nivelul liniilor metafizare. Normalizarea epifizelor și metafizelor se constată după trei luni.

În practică, principalele criterii de eficacitate a tratamentului sunt: normalizarea rapidă a calcemiei în primele zile, ameliorarea tonusului muscular în două săptămâni și apariția liniilor metafizare calcificate pe o radiografie de față pentru pumn și genunchi la o lună de tratament.

Vindecarea rahitismului poate avea loc:

- fără sechele;
 - cu defect de remaniere osoasă.
- Defectele de remaniere osoasă se manifestă prin:
- lărgire metafizară în formă de „flacon Erlenmeyer“;
 - incluzii de țesut condroid în apropierea liniei de osificare, care migrează spre diafiză;
 - încurbare diafizară cu concavitate internă sau externă, lărgirea și proeminarea condilului tibial intern bilateral (asemănător bolii Blount);
 - macrocranie persistentă;
 - deformări osoase mari, până la nanism rahitic.

Deformările oaselor lungi se ameliorează lent sub efectul remodelajului osos în mai mulți ani.

În cazul vindecării cu defect se încearcă – după vârsta de un an – cura heliomarină, iar după vârsta de trei-cinci ani corecția ortopedică.

Actualmente, tratamentul ortopedic este rareori (excepțional) necesar.

Dacă rahitismul continuă să evolueze după aplicarea completă a tratamentului, se va evalua:

- dacă tratamentul a fost corect aplicat;
 - tipul de preparat de vitamina D folosit și dacă preparatul folosit este activ sau nu (perioadă lungă de la data fabricației, condiții necorespunzătoare de păstrare) ca și doza și calea de administrare;
 - se evaluează particularitățile terenului, care poate determina metabolizarea necorespunzătoare a vitaminei D;
 - se evaluează factorii genetici (receptori ai vitaminei D) care explică manifestările clinice de gravitate variabilă la copiii supuși aceluiași carențe.
- Se vor trimite la spital cazurile cu rezistență la terapia cu vitamină D reală sau aparentă.

BIBLIOGRAFIE

1. **Brunvand L, Nordshus T** – Nutritional rickets - an old disease with new relevance, *Nordisk Medicin*, 111(7), 219-21, 1996.
2. **Carpenter TO** – New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets, *Pediatr Clin N Am*, 1997, 44, 443.
3. **Cassella SJ, Reiner BJ, Chen TC et al** – A possible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets, *J Pediatr* 1994, 124, 929-932.
4. **Chesney RW** – Metabolic bone disease. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed, *WB Saunders Company*, 2004, 2341-2347.
5. **Chesney RW** – Requirements and upper limits of vitamin D intake in the term neonate infant and older child, *J Pediatr* 1990, 116-159.
6. **Dabezies EJ, Warren PD** – Fractures in very low birth weight infants with rickets. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1997, (335), 233-239.
7. **David L** – Rachitisme carentiel – physiopathologie, diagnostic, traitement preventif et curative. *Rev Prat (Paris)*, 1993, 43(4), 1679-1684.
8. **David L** – Les rachitismes. *Encycl Med Chir Pediatrice (Paris)*, 1989, 4008, As 10.1-27.
9. **Fouillaux A, David L** – Rachitisme – physiopathologie, diagnostic, traitement preventif et curative. *Rev Prat (Paris)*, 1999, 49, 1679-1684.
10. **Glorieux FH** – Rickets, the continuing challenge. *N Engl J Med*, 1991, 325, 1875-1877.
11. **Muhe L, Lulseyed S, Mason KE, Simores EA** – Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet*, 349(9068), 1801-1804, 1997.
12. **Popescu V, Arion C** – Rahitismul, Ed Medicală, București, 1985.
13. **Popescu V, Dragomir D, Arion C** – Rahitismele vitamino-D rezistente În Popescu V (ed): *Tratat de Pediatrie*, vol III, cap 31.9, 863-887, Ed Medicală, București, 1985.
14. **Raubenheimer EJ, Van Heerden WF, Patgieter D, Goble R** – Static and dynamic bone changes in hospitalized patients suffering from rickets – a hystomorphometric study. *Histopathology*, 31(1), 12-17, 1997.
15. **Seikaly MG, Brownie RH, Baum M** – Nephrocalcinosis is associated with renal tubular acidosis in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics*, 1996, 97, 91.
16. **Tsai JR, Yang PH** – Rickets of premature infants induced by calcium deficiency. A case report. *Chang-Keng I Hsueh Tsa Chih*, 20(2), 142-147, 1997.
17. **Walter EA, Scariano JK, Easington CR** – Rickets and protein malnutrition in northern Nigeria. *Journal of Tropical Pediatrics*, 43(2), 98-102, 1997.
18. **WC Heird** – Vitamin deficiencies and excesses, Vitamin D deficiency. În: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed, *WB Saunders Company*, 2004, 186-189.

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Urgență pentru copii „Dr. Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabiei, Nr. 21, Sector 2, București