

Skolioosi lapsena tehdyn elinsiirron jälkeen

Ilkka Helenius, Hannu Jalanko, Ville Remes, Christer Holmberg, Jari Peltonen

HYKS, Lasten ja nuorten sairaala

The occurrence of scoliosis in children after solid organ transplantation is not known. A total of 196 children, which is 93 % of patients surviving kidney, liver and heart transplantation in Finland, participated in a cross-sectional survey. All children were screened for rib hump, and those with clinically significant hump (over 6 degrees) underwent radiographs of the spine. The occurrence of scoliosis was compared to data obtained from a previously published comparison group. Forty-three (21.9 %) of the patients had scoliosis greater than 10 degrees, and 21 (10.7 %) of them had curves greater than 20 degrees. The RR (95 %CI) for scoliosis needing treatment (over 25 degrees) was 17.0 (6.75–42.7) in the patients as compared with control population. The occurrence of scoliosis was 17.9 % of the kidney, 13.6 % of the liver, and 51.7 % of the heart transplant patients ($p < 0.001$). In a logistic regression model, heart transplantation (OR [95 %CI] 7.27 [2.62–20.2]) and growth hormone treatment (3.98 [1.77–8.94]) were most significant risk factors for scoliosis. The risk of scoliosis is increased in patients with solid organ transplantation. Pediatricians treating these patients should be aware of this increased risk to diagnose early curves and to refer these patients to an orthopaedic spine surgeon.

Johdanto

Kirurgisen tekniikan, tehohoidon ja immunosuppressiivisen hoidon kehityksen myötä yli 80 % elinsiirron saaneista lapsista pärjää yli viisi vuotta. Parantuneen ennusteen myötä kasvavan luuston ongelmat ovat tulleet yhä tärkeämmiksi. Useat tekijät, kuten perussairauden liittyvä metabolinen häiriö, leikkauksen jälkeinen pitkä immobilisaatio ja immunosuppressiossa käytettävät lääkkeet heikentävät lapsen luuston laatua (1). Aikaisemmista tutkimuksista tiedetään, että murtumien insidenssi on elinsiirron jälkeen kuusinkertainen normaaliväestöön verrattuna, mutta skolioosin esiintyvyydestä tai riskitekijöistä ei ole tietoa (2).

Aineisto ja menetelmät

Potilaat

Lasten elinsiirrot on keskitetty Suomessa HYKSiin Lasten ja nuorten sairaalaan. Vuosina 1983–2002, 211 potilasta sai sydämen ($n=30$), maksan ($n=46$) tai

munuaisen ($n=135$) siirron alle 18-vuotiaana sairaalassamme. Vuonna 2001 näitä potilaita pyydettiin osallistumaan tutkimukseen, ja heistä 196 (93 %) osallistui (taulukko 1). Viisitoista kieltäytyi seuraavista syistä: huono yleinen terveydentila (6 potilasta); pitkä matka tutkimukseen, työesteet tai raskaus (7 potilasta); ja kiinnostuksen puute (2 potilasta).

Kaikilta osallistuneilta pyydettiin kirjallinen suostumus tutkimukseen ja HYKSiin eettinen toimikunta hyväksyi tutkimussuunnitelman.

Leikkauksen jälkeinen immunosuppressio hoidettiin syklosporiini A:n, atsatiopriinin ja metyyliiprednisolonin yhdistelmällä (3). Yhdeksänkymmmentäkahdeksan (50 %) potilasta sairasti vähintään yhden akuutin rejektioepisodin, joka hoidettiin korottamalla metyyliiprednisolonin annostusta (3 mg/kg/vrk viisi vrk). Kaikille potilaille määrättiin kalkki-substituutio (500 mg/vrk) ja alle 4-vuotiaille myös D-vitamiini substituutio (400 IU/vrk). Potilaat eivät olleet saaneet bisfosfonaatteja tai kalsitoniinia ennen tutkimusta.

Taulukko 1. Potilaiden kliiniset tiedot.

	Munuaisensiirto	Maksansiirto	Sydämensiirto
Muuttuja	(N = 123)	(N = 44)	(N = 29)
<i>Ikä siirtohetkellä – v.</i>	6.2±5.2	5.4±5.3	9.7±4.8
0–4 vuotta – lkm. (%)	68 (55)	26 (59)	7 (24)
5–12 vuotta – lkm. (%)	36 (29)	12 (27)	13 (45)
13–18 vuotta – lkm. (%)	19 (15)	6 (14)	9 (31)
Nykyinen ikä – v.	15.6±6.5	15.0±5.8	17.2±6.2
Miehiä – lkm. (%)	86 (70)	23 (52)	12 (41)
Seuranta-aika – v.	9.4±4.6	9.6±4.2	7.5±3.3
<i>Elinsiirtoon johtanut perussairaus – lkm. (%)</i>			
Kongenitaali nefroosi (NPHS1)	52 (42)	ET	ET
Rakenteellinen, tulehduksellinen munuaissairaus	71 (58)	ET	ET
Biliaari atresia	ET	16 (36)	ET
Metabolinen, tulehduksellinen, maligni maksasairaus	ET	28 (64)	ET
Synnynäinen sydänvika	ET	ET	14 (48)
Kardiomyopatia	ET	ET	15 (52)
Kasvuhormonihoito – lkm. (%)	39 (32)	10 (23)	5 (17)

*Plus–minus arvot ovat keskiarvo±SD. ET ei täytettävissä.

Viisikymmentäneljä (28 %) potilasta oli saanut kasvuhormonihoitoa keskimäärin 4.4 vuoden ajan (vaihteluväli 0.2–13.2 vuotta).

Kliininen tutkimus

Kaikille potilaille suoritettiin systemaattinen tuki- ja liikuntaelimestön kliininen tutkimus mukaan lukien alaraajojen neurologinen tutkimus keskimäärin 15.7 vuoden iässä (vaihteluväli 3.7–30.4 vuotta). Tutkittavista 116 (59 %) oli saavuttanut 14 vuoden iän tutkimushetkellä. Alaraajojen pituusero mitattiin puisilla korokkeilla. Selän tasapaino ja vyötäröpäsymmetria arvioitiin kliinisesti. Kylkikohouma mitattiin skoliotrimetrillä (4). Kliiniset tiedot kuten ikä, sukupuoli, pituus ja paino, elinsiirtoon johtanut perussairaus, rejektiot, immunosuppressiivinen lääkitys ja todetut murtumat kerättiin sairauskertomuslehdiltä. Potilaat myös täyttivät kyselylomakkeen, jolla selvitettiin murtumahistoria, aikaisemmat selän virheasennot, raajojen ja selän kivut sekä käytetty kipulääkitys.

Radiologiset tutkimukset

Koko selkärangan posteroanteriorinen ja lateraalinen sivukuva otettiin kun kylkikohouma oli 6° tai enemmän (4) kliinisessä tutkimuksessa (n=46). Torakaalinen ja lumbaalinen käyryys mitattiin käyttäen Cobbin menetelmää (5). Selän tasapaino arvioitiin käyttäen luotisuoraa C7 nikaman processus spinosuksesta alaspäin siten, että mitataan tämän etäisyys sakrumin keskilinjasta. Käyryydet luokiteltiin Lenken luokituksen (6) mukaisesti. Torakaalinen kyfoosi ja lumbaalinen lordoosi mitattiin Cobbin menetelmällä (5). Degeneratiiviset muutokset sekä nikamamurtumat rekisteröitiin. Kaikki röntgenkuvat katsottiin kahden ortopedin toimesta. Elinsiirtohetkellä otetut thoraxkuvat analysoitiin skoliosin osalta.

Lannerangan luustontiheysmittaus

Kaikilta potilailta mitattiin luustontiheys lannerangasta DEXA-menetelmällä (Hologic 4500A scanner (Waltham, MA, USA) ennen vuotta 2003 ja Hologic Discovery A scanner sen jälkeen). Laitteisto kalibroitiin eurooppalaisella standardi Phantomilla. Nikamien

koon vaikutuksen minimoimiseksi pinta-alaan perustuvat mittaukset muutettiin tilavuuspohjaisiksi käyttäen seuraava kaavaa: Volumetrinen luuston tiheys (L2-L4) = kokonaisluuston mineraalipitoisuus (L2-L4) / ((L2-L4 pinta-ala)1.5) (7). Tulokset suhteutettiin aikaisemmin julkaistuihin viitearvoihin (8,9).

Kontrollit

Skolioosin esiintyvyyttä elinsiirtoryhmässä verrattiin aikaisemmin julkaistuun suomalaislasten skolioosin esiintyvyyteen (10). Vuonna 1986 kaikki Helsingin läntisen koulupiirin neljäsluokkaiset tutkittiin skolioosin osalta käyttäen samantyyppistä menetelmää kuin tässä tutkimuksessa. Näistä 1060 lapsesta 855 tutkittiin neljästi vuosien 1986 ja 1989 välillä. Kaikista lapsista, joilla todettiin yli 6 mm kylkikohouma otettiin seisten koko selkärangan posteroanteriöröntgenkuva.

Tilastollinen käsittely

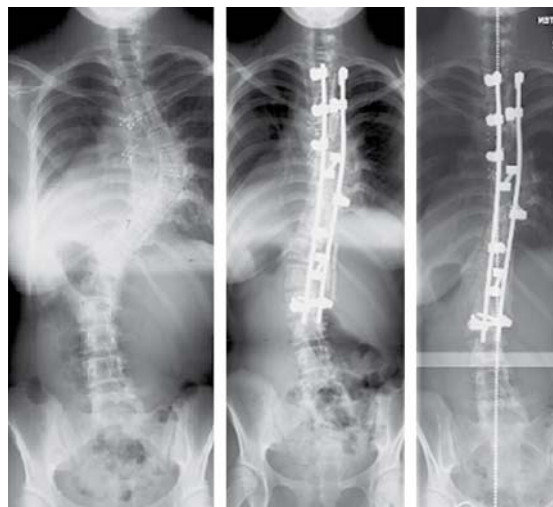
Ryhmien välisiä eroja arvioitiin käyttäen χ^2 -testiä. Logistista regressiomallia käytettiin skolioosin riskitekijöiden arvioinnissa. Malliin otettiin mukaan ikä elinsiirtohetkellä, sukupuoli, siirretty elin ja kasvuhormonin käyttö elinsiirron jälkeen.

Tulokset

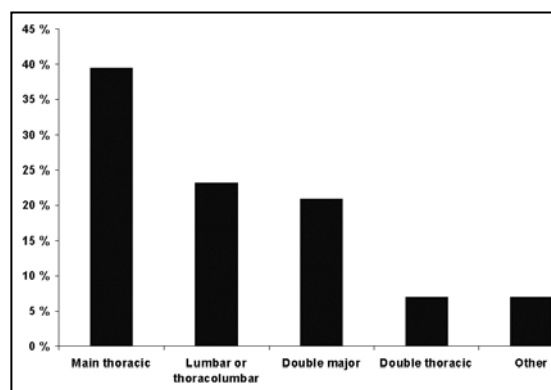
Kliiniset ja radiologiset tulokset

Neljälläkymmenelläkuudella lapsella (23 %) todettiin vähintään 6° kylki- tai lannerangan kohouma kliinissä tutkimuksessa. Heistä 43:lla (22 %) potilaalla oli yli 10 asteen käyryys (vaihteluväli, 10°–69°) ja 21:llä (11 %) yli 20 asteen käyryys röntgenkuvassa. Skolioosipotilaista kahdellatoista (28 %) oli selkäkipua usein tai erittäin usein levossa. Kymmenen (5.1 %) potilasta täytti operatiivisen hoidon indikaation (Cobbin kulma $\geq 45^\circ$), ja heistä viisi on hoidettu operatiivisesti (kuva 1). Kahdella potilaalla oli skolioosi jo elinsiirtohetkellä: toisella viidennen rintanikaman hemivertebra ja toisella C-mallinen neuromuskulaari-tyyppinen käyryys.

Käyryydet olivat tyypiltään torakaalisia (Lenke 1) 17:llä potilaalla (40 %), torakolumbaalisia tai lumbaalisia (Lenke 5) kymmenellä (23 %), torakaalinen ja lumbaalinen (Lenke 3) yhdeksällä (21 %), torakaalinen kaksoiskäyryys (Lenke 2) kolmella potilaalla (7 %) (Kuva 2). Kahdella potilaalla (4.7 %) oli pelkästään korkea torakaalinen käyryys ja yhdellä (2.3 %) pitkä C-mallinen käyryys. Vain yhden potilaan käy-



Kuva 1. 16-vuotiaan naisen skolioosi neljä vuotta sydämen siirron jälkeen. Skolioosin korrekzio tehtiin käyryyden jäykkyyden vuoksi edestä ja takaa. Kuusi vuotta skolioosileikkauksen jälkeen selän tasapaino on hyvä ja korrekzio säilynyt muuttumattomana.



Kuva 2. Käyryyksien luokittelu Lenken mukaisesti (6).

ryys oli rintarangassa vasemmalle konvekksi. Radiologinen epätasapaino (≥ 20 mm) todettiin kolmella potilaalla. Sivusuunnan kuvissa seitsemällä (3.6 %) potilaalla oli rintarangan hypokyfoosi ($< 20^\circ$) ja viidellä hyperkyfoosi ($> 50^\circ$).

Vyötärön epäsymmetria todettiin 21:llä (11 %) potilaalla. Vastaavasti, kuudellatoista (8.2 %) potilaalla oli alaraajojen pituusero, keskimäärin 14 mm (vaihteluväli, 5–25 mm). Laseguen testi oli positiivinen 31:llä (16 %) potilaalla. Potilaalla, jolla oli viidennen rintanikaman hemivertebra, oli lisäksi diastematomyelia ja tähän liittyvä parapareesi. Neurologinen tilanne ei helpottanut neurokirurgisen deliberaation myötä. Muilla potilailla alaraajojen neurologia oli normaali.

Taulukko 2. Skolioosin esiintyminen potilailla ja kontrolleilla.*

	Munuaisensiirto	Maksansiirto	Sydämensiirto	Kontrollit*
Deformiteetti	(N = 123)	(N = 44)	(N = 29)	(N = 855)
Skolioosi 10°–19°	14 (11.4%)	3 (6.8%)	5 (17.2%)	73 (8.5%)
20°–44°	7 (5.7%)	0 (0%)	4 (13.8%)	6 (2.4%)
≥45°	1 (0.8%)	3 (6.8%)	6 (20.7%)	0 (0.0%)

*Kontrollien tulokset Nissinen ym. (10) tutkimuksesta.

Skolioosin riskitekijät

Skolioosin esiintyvyys oli suurin sydämensiirtoryhmässä (52 %) ja pienin maksansiirtoryhmässä (14 %) ($p < 0.001$) (taulukko 2). Skolioosin esiintyvyys oli samanlainen kardiomyopatiapotilailla (53 %, 8/15) kuin synnynnäistä sydänvikaa sairastaneilla (50 %, 7/14). Kahdelle sydämensiirtopotilaalle oli tehty torakotomia ennen sydämensiirtoa, mutta kummallakaan ei ollut skolioosia. Toisaalta kuudella sydämensiirtopotilaalla oli operatiivisen hoidon indikaatiot täyttävä skolioosi (Cobbin kulma $\geq 45^\circ$). Heistä kahdella oli mitokondriotauti, yhdellä Noonanin oireyhtymä ja yhdellä multicore lihasdystrofia.

Seuraavat riskitekijät eivät lisänneet skolioosin riskiä: pitkäaikainen uremia, naisukupuoli, kongeniitaalinefroosi, metyyliiprednisonin annos, rejektioiden lukumäärä tai matala lannerangan luuntuheys (z-score ≤ -2.0). Varhainen ikä elinsiirtohetkellä (ikä alle 3-vuotta siirtohetkellä) näytti suojaavan skolioosilta: seitsemällä (9 %) varhaisessa vaiheessa siirretyistä ja 36:lla (31 %) myöhemmin siirretyillä potilaalla oli skolioosi ($p < 0.001$).

Viisikymmentäneljä (28 %) potilasta oli saanut kasvuhormonihoitoa huonon pituuskasvun vuoksi. Heistä 20:llä (37 %) oli skolioosi, verrattuna 23:en (16 %) niistä, jotka eivät olleet saaneet kasvuhormonihoitoa ($p = 0.0016$). Skolioosin riski (RR, 95 %CI) oli kasvuhormoniryhmässä 2.81 (1.37–5.74) verrattuna muuhun ryhmään. Jos analyysistä jätettiin pois sydämensiirtopotilaat, skolioosin riski nousi 4.28 (95 %CI 1.69–10.93). Logistisessa regressiomallissa sydämensiirto (OR 7.27, 95 %CI 2.62–20.2) ja kasvuhormonihoito (3.98, 1.77–8.94) osoittautuivat itsenäisiksi riskitekijöiksi skolioosille.

Vertailu normaaliväestöön

Elinsiirtolasten skolioosin esiintyvyys (22 %) on merkittävästi suurempi kuin kontrolliryhmän (9.2 %) ($p < 0.001$). Yli 10 asteen skolioosin riski (RR,

95 %CI) oli 2.76 (1.83–4.16) ja yli 25 asteen 16.98 (6.75–42.7) elinsiirtopotilailla verrattuna normaaliväestöön. Yli 14-vuotiailla potilailla skolioosin riski oli vielä suurempi (RR 4.24, 95 %CI 2.68–6.72) verrattuna normaaliväestöön ja yli 20 asteen skolioosin erittäin huomattava (RR 83.5, 95 %CI 19.2–364).

Pohdinta

Skolioosin esiintyvyyttä ja riskitekijöitä tutkittiin kaikkien Suomen elinsiirtolasten ryhmässä. Joka viidennellä todettiin skolioosi, yli 14-vuoden ikään ehtineistä joka kolmannella.

Tutkimukseen osallistui yli 90 % kaikista elossa-olevista Suomen elinsiirtolapsista. Elinsiirtohetkeltä oli käytettävissä thorax-kuvat, ja vain kahdella potilaalla oli skolioosi siinä vaiheessa. Eettinen toimikunta ei hyväksynyt koko selkärangan etu- ja sivukuvan ottamista kaikista potilaista. Seulonnan perusteella potilaista, joiden kylki- tai lannerangan kohouma ylitti kuusi astetta, otettiin röntgenkuvat (4). On mahdollista, että osa pienemmistä käyryyksistä on jäänyt huomaamatta. Toisaalta, myös kontrolliryhmässä käytettiin samantyyppistä menetelmää. Luustontiheysmittauksissa käytettiin volumetrisia arvoja, jotta minimoitaisiin lannerangan nikamien koon vaikutus luustontiheysmittauksiin (7).

Skolioosin esiintyvyyttä ei ole aiemmin tutkittu elinsiirron jälkeen. Kaksi tapauselostusta skolioosin operatiivisesta hoidosta on julkaistu toinen munuaisensiirron (11) ja toinen sydämensiirron jälkeen (12). Aiemmin on havaittu, että synnynnäisiin sydänvikoihin liittyy suurentunut skolioosin riski ilman nikamien rakennevirheitä (13–16). Nämä käyryydet kehittyvät varhaisessa kasvun vaiheessa ja vaativat usein kirurgista hoitoa (14). Vaikean skolioosin tiedetään aiheuttavan ongelmia sydänvikaisille lapsille: keuhkovaltimopaineen nousu, oikean kammion dysfunktio, ja jopa cor pulmonale (17). Lisäksi vaikea skolioosi kor-

reloittuu käänteisesti keuhkofunktion (18–20). Tästä syystä sydänvikaisilla potilailla suositellaan skolioosin operatiivista hoitoa varhaisessa vaiheessa (14,21).

Syyt skolioosin merkittävään esiintymiseen elinsiirtoryhmässä ovat epäselvät. Kasvukauden päättäneistä skolioosin riski oli nelinkertainen verrattuna normaali-ikäiseen ja hoitoa edellyttävän (yli 25 asteen) seitsemäntoistakertainen. Synnyntäisiin sydänvikoihin liittyy lisääntynyt riski ja tämän on ajateltu johtuvan ainakin osittain kirurgisesta traumasta rintakehään. Varhaislapsuudessa tehtyyn torakotomiaan liittyy skolioosi jopa 50 %:lla potilaista (22,23). Kuitenkin myös sternotomian kautta korjattuun sydänvikaan liittyy 30 % skolioosin riski (16). Sydämensiirtolapsista joka toiselle kehittyi seurannan aikana skolioosi. Riski ei muuttunut sen mukaan oliko potilaalla kardiomyopatia tai synnynnäinen sydänvika.

Vaikea skolioosi (Cobbin kulma $\geq 45^\circ$) assosioitui tiettyihin perussairauksiin tutkimuksessamme. Sydämensiirtoryhmässä, lihassairaus (mitochondriotauti, multicore lihasdystrofia, ja Noonanin oireyhtymä) oli yleinen. Myopatia ei ole tyypillinen Noonanin oireyhtymän havainto, mutta luurankolihasen histologisia muutoksia on kuvattu tässä taudissa (24). Maksansiirtopotilaista kolmelle kehittyi vaikea skolioosi ja heistä yhdelle oli tehty kaksi maksansiirtoa biliaariatresian vuoksi. Hänellä massiivi immunosuppressio ja kasvuhormonihoito ovat myötävaikuttaneet skolioosin riskiin. Toinen potilas oli saanut sädehoidon hepatoblastooman adjuvanttihoitona, joka on tunnettu skolioosin riskitekijä. Kolmannelle potilaalle maksansiirto oli tehty fulminantin hepatiitin vuoksi, hänellä ei ollut muita riskitekijöitä skolioosille.

Kasvuhormonihoitoon liittyy skolioosin progresioriski (25–27). Aiheuttaako kasvuhormoni skolioosin normaaliselkäsellä lapsella on edelleen epäselvää. Skolioosin kehittyminen ja progressio liittyvät keskeisellä tavalla kasvunopeuteen (28) ja tytöillä, joilla on todettu skolioosi, ovat keskimääräiset kasvuhormonipitoisuudet olleet jonkinverran normaalia suuremmat (29,30). Kasvuhormonihoitoon indikaatio on huono kasvu elinsiirron jälkeen. Omassa tutkimuksessamme, kasvuhormoni aiheutti ”saavutus”-kasvupyrähdysten, joka lisäsi selvästi skolioosin riskiä.

Useat tekijät voivat heikentää lapsen luuston laatua elinsiirron jälkeen: perussairauteen liittyvä metabolinen häiriö, erityisesti vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, immunosuppressio, ja pitkään sairaalahoitoon liittyvä immobilisaatio (1). Tässä tutkimuksessa alentunut lannerangan luustontiheys todettiin

joka viidennellä potilaalla. Alentunut lannerangan luustontiheys ei lisännyt merkitsevästi skolioosin vaaraa. Toisaalta aiemmassa tutkimuksessa havaitsimme, että erityisesti nikamamurtumien esiintyvyys tässä ryhmässä on huomattava.

Yhteenvedon voidaan todeta, että hoitoa edellyttävän skolioosin riski on huomattava lapsena tehdyn elinsiirron jälkeen. Näiden potilaiden selän operatiivinen hoito on keskitetty HYKSin Lasten ja nuorten sairaalaan, josta käsin myös muu lääketieteellinen hoito organisoidaan.

Tutkimusta ovat tukeneet Lastentautien tutkimussäätiö, Paulon säätiö, HYKS ja Suomen Akatemia.

Kirjallisuus:

1. Compston J: The skeletal effects of liver transplantation in children. *Liver Transplant* 2003;9:371-372.
2. Helenius I, Remes V, Salminen S, et al.: Incidence and predictors of fractures in children after solid organ transplantation: A 5-year prospective, population-based study. *J Bone Miner Res* 2006;21:380-387.
3. Sarna S, Laine J, Sipilä I, Koistinen R, Holmberg C: Differences in linear growth and cortisol production between liver and renal transplant recipients on similar immunosuppression. *Transplantation* 1995;60:656-661.
4. Bunnell WP: An objective criterion for scoliosis screening. *J Bone Joint Surg* 1984;66-A:1381-1387.
5. Cobb JR: Outline for the study of scoliosis. In *Arbor A, Edwards JW. Instructional Course Lectures. The American Academy of Orthopedic Surgeons* 1948;5:261-275.
6. Lenke LG, Betz RR, Harms J, et al.: Adolescent idiopathic scoliosis: a new classification to determine extent of spinal arthrodesis. *J Bone Joint Surg* 2001;83-A:1169-1181.
7. Bhudhikanok GS, Wang MC, Eckert K, Matkin C, Marcus R, Bachrach K: Differences in bone mineral in young Asian and Caucasian Americans may reflect differences in bone size. *J Bone Miner Res* 1996;11:1545-1556.
8. Wang M-C, Aguirre M, Bhudhikanok GS, Kendall CG, Kirsch S, Marcus R, et al.: Bone mass and hip axis length in healthy Asian, black, Hispanic, and white American Youths. *J Bone Miner Res* 1997;12:1922-1935.
9. Bachrach LK, Hastie T, Wang M-C, Narasimhan B, Marcus R: Bone Mineral Acquisition in Healthy Asian, Hispanic, Black and Caucasian Youth. A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab* (in press).
10. Nissinen M, Heliövaara M, Ylikoski M, Poussa M: Trunk asymmetry and screening for scoliosis: a longitudinal cohort study of pubertal schoolchildren. *Acta Paediatr* 1993;82:77-82.
11. Dunn HK, Aiona MD: Spinal instrumentation and fusion for

idiopathic scoliosis in a renal transplant patient. A case report. *Spine* 1982;7:177-179.

12. Ceroni D, Beghett M, Spahr-Schopfer I, Faundez AA, Kaelin A: Corrective surgery for idiopathic scoliosis after heart transplantation. *Eur Spine J* 2001;10:454-457.
13. Beneux J, Rigault P, Pouliquen JC, Duval-Beaupere G, Pasterey J, Durand Y: Scoliosis and congenital cardiopathies. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1976;62:781-792.
14. Coran DL, Rodgers WB, Keane JF, Hall JE, Emans JB: Spinal fusion in patients with congenital heart disease. Predictors of outcome. *Clin Orthop Rel Res* 1999;364:99-107.
15. Reckles LN, Peterson HA, Bianco AJ, Weidman JH: The association of scoliosis and congenital heart defects. *J Bone and Joint Surg* 1975;57-A:449-455.
16. Ruiz-Iban MA, Burgos J, Aguado HJ, et al.: Scoliosis after median sternotomy in children with congenital heart disease. *Spine* 2005;30:E214-E218.
17. Primiano FP, Nussbaum E, Hirschfeld SS: Early echocardiographic and pulmonary function findings in idiopathic scoliosis. *J Ped Orthop* 1983;3:475-481.
18. Gazioglu K, Goldstein LA, Femi-Pearse D, Yu PN: Pulmonary function in idiopathic scoliosis. *J Bone and Joint Surg* 1968;50-A:1391-1399.
19. Virhe. Kirjanmerkkiä ei ole määritetty. Lung function in diastrophic dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:277-282.
20. Westgate HD, Moe JH: Pulmonary function in kyphoscoliosis before and after correction by the Harrington instrumentation method. *J Bone Joint Surg* 1969;51-A:935-946.
21. Kawakami N, Mimatsu K, Deguchi M, et al.: Scoliosis and congenital heart disease. *Spine* 1995;20:1252-1255.
22. Bal S, Elshershari H, Celiker R, et al.: Thoracic sequels after thoracotomies in children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2003;13:264-267.
23. Westfelt JN, Nordwall A: Thoracotomy and scoliosis. *Spine* 1991;16:1124-1125.
24. Boode W, Semmekrot B, ter Laak H, van der Burgt C, Draaisma J, Lommen E, et al.: Myopathy in patients with a Noonan phenotype. *Acta Neuropathol* 1996;92:597-602.
25. Dymling JF, Willner S: Progression of a structural scoliosis during treatment with growth hormone. *Acta Orthop Scand* 1978;49:264-268.
26. Wang ED, Drummond DS, Dormans JP, et al.: Scoliosis in patients with growth hormone. *J Ped Orthop* 1997;17:708-711.
27. Vidil A, Journeau P, Soulie A, Padovani JP, Pouliquen JC: Evolution of scoliosis in six children treated with growth hormone. *J Ped Orthop* 2001;10-B:197-200.
28. Weinstein SL: Adolescent idiopathic scoliosis. Prevalence and natural history. In: Weinstein SL, ed. *The Pediatric Spine. Principles and Practice*. New York, NY: Raven Press, 1994:463-478.
29. Skogland LB, Miller JAA: Growth related hormones in idiopathic scoliosis: an endocrine basis for accelerated growth. *Acta Orthop Scand* 1980;51:779-789.
30. Ahl T, Albertsson-Wikland K, Kalen R: Twenty-four hour growth hormone profiles in pubertal girls with idiopathic scoliosis. *Spine* 1988;13:139-142.