



PROBLEMY NEFROLOGICZNE U DZIECI CHORUJĄCYCH NA STWARDNIENIE GUZOWATE – DOŚWIADCZENIE JEDNEGO OŚRODKA

Nephrological problems in children with tuberous
sclerosis complex – a single-center experience



Anna Maria Wabik¹, Wiktoria Suszek², Agnieszka Piróg², Mariusz I. Furmanek³, Piotr Skrzypczyk¹

1. Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
3. Zakład Radiologii Pediatricznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Anna Maria Wabik – 0009-0007-3339-8157

Wiktoria Suszek – 0009-0000-6702-6166

Agnieszka Piróg – 0009-0003-5422-8692

Mariusz I. Furmanek – 0000-0002-6713-6338

Piotr Skrzypczyk – 0000-0002-1959-8255

Streszczenie

Wprowadzenie i cel: Stwardnienie guzowate jest rzadką chorobą genetyczną, charakteryzującą się występowaniem zmian guzowatych w wielu narządach (np. w mózgu, nerkach). U pacjentów występują guzy nerek zwane naczyńniakomięśniakotłuszczakami oraz torbiele, rzadko inne zmiany, w tym rak nerki. Celem pracy jest ocena zmian w nerkach, funkcji nerek i ciśnienia tętniczego u dzieci będących pod opieką ośrodka w latach 2018–2023.

Materiał i metody: W grupie 55 dzieci (28 chłopców, 27 dziewczynek, $8,1 \pm 4,6$ lat) analizowano obecność i wielkość zmian w nerkach (w badaniu ultrasonograficznym i rezonansie magnetycznym), wynik badania genetycznego, ciśnienie tętnicze oraz parametry biochemiczne, w tym funkcję nerek (GFR według wzoru Schwartz).

Wyniki: Naczyńniakomięśniakotłuszczaki stwierdzono w nerkach u 40 (72,7%) pacjentów, w tym atypowe (ubogotłuszczowe) – u 9 (16,4%). Średnia wielkość guza wynosiła $13,1 \pm 15,1$ mm; guzy ≥ 30 mm wykryto u 5 (9,1%) dzieci. Torbiele nerek rozpoznano u 46 (83,6%) dzieci. Średnia wielkość torbieli wynosiła $10,3 \pm 12,3$ mm. Największe (do 75 mm) wykryto u 4 dzieci z zespołem genów sąsiadujących (delecja obejmująca geny TSC2 i PKD1). Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 7 (12,7%) dzieci, w tym u 3 z 4 dzieci z zespołem genów sąsiadujących. Średni GFR wynosił $111,2 \pm 17,1$ ml/min/1,73 m², a GFR < 90 ml/min/1,73 m² stwierdzono u 3 (5,5%) dzieci (2 z zespołem genów sąsiadujących). Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym mieli wyższe stężenie trójglicerydów, większy wymiar podłużny nerek i większe torbiele ($22,6 \pm 27,1$ vs. $8,0 \pm 5,3$ mm). Rozmiar naczyńniakomięśniakotłuszczaka korelował dodatnio z wiekiem ($r = 0,470$, $p < 0,001$) oraz wskaźnikiem albuminowo-kreatyninowym w moczu ($r = 0,444$, $p = 0,001$). **Wnioski:** 1. Zmiany w nerkach są powszechne u dzieci ze stwardnieniem guzowatym, a najbardziej nasilone objawy nerkowe występują u pacjentów z zespołem genów sąsiadujących. 2. U dzieci ze stwardnieniem guzowatym wymiar naczyńniakomięśniakotłuszczaków rośnie z wiekiem. 3. Naczyńniakomięśniakotłuszczaki o dużym wymiarze są czynnikiem ryzyka zwiększonego wydalania albumin z moczem u tych chorych. 4. U dzieci ze stwardnieniem guzowatym duży wymiar torbieli stanowi czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego. 5. Wszyscy pacjenci pediatryczni ze stwardnieniem guzowatym powinni być objęci opieką nefrologa dziecięcego.

Abstract

Introduction and objective: Tuberous sclerosis complex is a rare genetic disorder characterized by benign tumours in multiple organs (e.g., brain, kidneys). The affected patients present with kidney tumours, including angiomyolipomas and cysts, rarely other lesions, including renal cell carcinoma. This study aimed to evaluate renal lesions, renal function, and blood pressure in children managed in our Centre between 2018 and 2023. **Materials and methods:** We looked at the presence and size of kidney lesions (ultrasonography, magnetic resonance), genetic findings, blood pressure, and biochemical parameters, including kidney function (GFR calculated from the Schwartz formula) in 55 pediatric patients (28 boys, 27 girls, 8.1 ± 4.6 years). **Results:** Angiomyolipomas were found in 40/55 (72.7%) patients, including fat-poor (atypical) angiomyolipomas in 9 (16.4%) children. The mean angiomyolipoma size was 13.1 ± 15.1 mm; large angiomyolipomas ≥ 30 mm were present in 5 (9.1%) children. Cysts were found in 46 (83.6%) children; the mean cyst size was 10.3 ± 12.3 mm. The largest cysts (up to 75 mm) were found in 4 children with contiguous gene syndrome (deletion involving two genes: TSC2 and PKD1). Seven (12.7%) children had arterial hypertension, including 3 out of 4 children with contiguous gene syndrome. Mean GFR was 111.2 ± 17.1 mL/min/1.73 m², and GFR < 90 mL/min/1.73 m² was found in 3 (5.5%) children (2 with contiguous gene syndrome). Patients with hypertension had higher triglyceride concentrations, larger kidney longitudinal dimensions, and larger cysts (22.6 ± 27.1 vs. 8.0 ± 5.3 mm). The size of angiomyolipoma correlated with age ($r = 0.470$, $p < 0.001$) and urinary albumin-creatinine ratio ($r = 0.444$, $p = 0.001$). **Conclusions:** 1. Large renal lesions are common already in children with tuberous sclerosis complex, with the most severe renal manifestations found in patients with contiguous gene syndrome. 2. The size of angiomyolipoma

increases with age in children with tuberous sclerosis complex. 3. Large angiomyolipomas are risk factors for elevated urinary albumin excretion. 4. In paediatric patients with tuberous sclerosis complex, large cysts are risk factors for arterial hypertension. 5. Paediatric nephrologists should follow up all pediatric patients with tuberous sclerosis complex.

Słowa kluczowe: dzieci; ciśnienie tętnicze; stwardnienie guzowate; naczyńiakomięśniakotłuszczak; torbiel nerki

Keywords: children; blood pressure; tuberous sclerosis complex; angiomyolipoma; renal cyst

DOI 10.53301/lw/204280

Praca wpłynęła do Redakcji: 03.01.2025

Zaakceptowano do druku: 23.04.2025

Autor do korespondencji:

Piotr Skrzypczyk

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii,

Warszawski Uniwersytet Medyczny,

ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa

e-mail: pskrzypczyk@wum.edu.pl

Wstęp

Stwardnienie guzowate (*ang. tuberous sclerosis complex, TSC*) to rzadka, genetycznie uwarunkowana, wieloukładowa choroba, występująca z częstością około 1:5800 żywych urodzeń [1]. Za wystąpienie objawów choroby odpowiadają warianty patogenne genów *TSC1* (9q34) lub *TSC2* (16p13.3). Produkty białkowe genów *TSC1* (hamartyna) i *TSC2* (tuberyna) tworzą kompleks będący fizjologicznym inhibitorem kinazy białkowej mTOR (*ang. mammalian target of rapamycin*), której prawidłowa funkcja reguluje podziały, różnicowanie i migrację komórek. Inaktywacja genu *TSC1* lub *TSC2* powoduje nadmierną aktywację szlaku mTOR, co objawia się powstawaniem zmian guzowatych praktycznie we wszystkich narządach. U 70–80% pacjentów stwierdza się wariant patogeny *de novo*, w pozostałych przypadkach choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący [2]. Obowiązujące od 2021 roku kryteria rozpoznania TSC według International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group przedstawiono w tabeli 1 [1].

Zmiany w nerkach obserwowane są u około 80% pacjentów z TSC. Stanowią one drugą przyczynę zachorowalności i śmiertelności we wszystkich grupach wiekowych, a także są pierwszą przyczyną śmiertelności wśród pacjentów po 30. roku życia [3]. Najczęstszą zmianą w nerkach u chorych z TSC są naczyńiakomięśniakotłuszczaki

(*ang. angiomyolipoma, AML*). Częstość ich wykrywania wzrasta z 8,8% u osób w wieku poniżej 2 lat do 78,9% u osób w wieku powyżej 40 lat [4]. AML należą do grupy łagodnych nowotworów wywodzących się z okołonaczyniowej tkanki nabłonkowej (*ang. perivascular epithelioid cell tumor, PEComa, PEC tumor*) [5]. Zbudowane są z tętniakowato zmienionych naczyń, włókien mięśniówki gładkiej i dojrzałej tkanki tłuszczowej. Wariantem AML są zmiany ubogotłuszczowe (*ang. fat-poor AML*), które są trudne do odróżnienia od raka nerki [6]. Torbiele w nerkach stwierdza się u 10–20% dzieci i 14–45% dorosłych i są zwykle bezobjawowe. Rak nerki może występować u 6% chorych na TSC, także u dzieci, cechuje się powolnym wzrostem i bardzo rzadko daje przerzuty odległe [7].

Ośrodek, w którym pracują autorzy, zajmuje się od 2018 roku manifestacjami nefrologicznymi u dzieci z TSC z obszaru całej Polski. Celem niniejszej pracy była ocena zmian w nerkach, funkcji nerek i ciśnienia tętniczego w grupie dzieci będących pod opieką ośrodka w latach 2018–2023.

Materiał i metody

Badaniem retrospektywnym objęto 55 dzieci (28 chłopców i 27 dziewcząt) będących pod opieką nefrologiczną ośrodka w latach 2018–2023, z potwierdzonym rozpoznaniem TSC na podstawie obecnie obowiązujących kryteriów z 2021 roku [1].

Tabela 1. Kryteria rozpoznania stwardnienia guzowatego według International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group [1] w modyfikacji własnej. Do rozpoznania stwardnienia guzowatego konieczne jest stwierdzenie przynajmniej dwóch kryteriów dużych lub jednego kryterium dużego i dwóch małych lub wykrycie w niezmienionej tkance (lub krwi) wariantu o znanej patogenności w genach *TSC1* lub *TSC2*

Kryteria duże	Kryteria małe
• Plamy odbarwieniowe (≥ 3 o średnicy ≥ 5 mm) • Naczyńiakowłókniaki twarzy (≥ 3) lub włókniaki czoła • Włókniaki okołopaznokciowe (≥ 2) • Skóra szagrynowa • Mnogie hamartoma siatkówki • Mnogie guzki korowe i/lub linie migracji w istocie białej • Guzki podwyściółkowe (≥ 2) • Podwyściółkowy gwiazdziak olbrzymiokomórkowy • Rhabdomyoma serca • Limfangiomiomatoza • Angiomyolipoma (≥ 2) (występowanie limfangiomiomatozy i angiomyolipoma jest uznawane za jedno kryterium)	• Zmiany skórne typu confetti • Dołkowa hipoplazja szkliwa (> 3 ogniska) • Włókniaki w obrębie jamy ustnej (≥ 2) • Odbarwienia siatkówki • Mnogie torbiele nerek • Pozanerkowe hamartoma (guzy) • Sklerotyczne zmiany kostne

Przed rozpoczęciem badań autorzy uzyskali zgodę lokalnej komisji bioetycznej (nr zgody KB/145/2017, 4 lipca 2017 r.). Wszystkie przeprowadzone procedury były zgodne z standardami etycznymi lokalnej komisji bioetycznej i zgodne z Deklaracją Helsińską. Świadomą zgodę na udział w badaniu uzyskano od przedstawicieli prawnych wszystkich uczestników i samych uczestników (≥ 16 lat) przed włączeniem do badania.

Analizie poddano następujące dane kliniczne: wiek (lata), płeć, wzrost (cm), masę ciała (kg), wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) (kg/m^2), obecność nadciśnienia tętniczego, wynik badania genetycznego (obecność wariantów patogennych w genach *TSC1*, *TSC2* i *TSC2/PKD1*). Parametry antropometryczne pacjentów analizowano według siatek WHO [8] (najmłodsze dzieci) oraz siatek OLA [9] (dzieci przedszkolne) i OLAF (dzieci szkolne) [10].

U pacjentów wykonano badanie obrazowe nerek: badanie ultrasonograficzne (u wszystkich dzieci) i badanie rezonansem magnetycznym (41 pacjentów). Badanie ultrasonograficzne wykonano za pomocą aparatu Philips Epiq 5G (Royal Philips, Amsterdam, Holandia) w trybie B-mode, badanie rezonansu aparatem MAGNETOM Skyra 3T (Siemens AG, Berlin, Niemcy) w sekwencjach T2, T1 i DWI przed i po podaniu dożylnym środka kontrastowego Gadovist (gadobutrol) (Bayer AG, Leverkusen, Niemcy). Oceniono wielkość nerek (uśredniona długość nerki prawej i lewej), obecność i charakter zmian w nerkach (naczyniakomięśniakotłuszczaki, torbiele, ewentualnie inne zmiany). Dla naczyniakomięśniakotłuszczaków i torbieli oceniono największy wymiar największej zmiany (mm).

Analizowano parametry biochemiczne: stężenie w surowicy kreatyniny (mg/dl), cystatyny C (mg/l), kwasu moczowego (mg/dl), cholesterolu całkowitego (mg/dl), frakcji cholesterolu (mg/dl) oraz trójglicerydów (mg/dl). Wyliczono wielkość wskaźnika przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) według wzoru Schwartza (ml/min/1,73 m^2) z kreatyniną i wzoru z kreatyniną oraz cystatyną C [11]. Za podwyższone stężenie kwasu moczowego przyjęto wartość $\geq 5,5$ mg/dl według Feiga [12], cholesterolu całkowitego ≥ 200 mg/dl, trój-

glicerydów wartość ≥ 100 mg/dl (dzieci w wieku 0–9 lat) oraz wartość ≥ 130 mg/dl (dzieci w wieku 10–18 lat) [13]. Jako podwyższoną (nieprawidłową) albuminurię przyjęto wartość wskaźnika albumina/kreatynina (ang. *albumin-creatinine ratio*, ACR) ≥ 30 mg/g [14].

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono za pomocą programu TIBCO Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Wyniki przedstawiono w postaci wartości średnich, odchylenia standardowego oraz zakresu. Normalność rozkładu badano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Porównanie grup danych o rozkładzie normalnym przeprowadzono testem t Studenta, danych o rozkładzie innym niż normalny testem U Manna-Whitney'a. Siłę zależności pomiędzy dwoma grupami danych porównano, zależnie od rozkładu, za pomocą korelacji liniowej Pearsona oraz za pomocą testu rang Spearmana. Za próg istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Dane kliniczne pacjentów z TSC pozostających pod opieką Kliniki przedstawiono w tabeli 2.

W badanej grupie stwierdzono porównywalne liczby chłopców i dziewczynek, średni wiek pacjentów wynosił około 8 lat. Badania genetyczne były wykonane u ponad 80% pacjentów. Najczęściej stwierdzano wariant patogenny w genie *TSC2*, rzadziej w genie *TSC1*, u 4 chorych (7,3%) obecna była delecja obejmująca geny *TSC2* i *PKD1* (zespół genów sąsiadujących). U 5 pacjentów (9,1%) wynik badania genetycznego był negatywny. 10 pacjentów (18,2%) miało nadwagę, u nikogo nie występowała otyłość.

Wyniki badań biochemicznych w badanej grupie chorych przedstawiono w tabeli 3.

Średnia wartość GFR wyliczonego według wzoru oparteo na kreatyninie wynosiła około 138 ml/min/1,73 m^2 , a wartość GFR < 90 ml/min/1,73 m^2 stwierdzono u 2 dzieci (3,6%). Dla wzoru Schwartza z kreatyniną i cystatyną C średnia wartość GFR wynosiła około 111 ml/min/1,73 m^2 , a GFR < 90 ml/min/1,73 m^2 stwierdzono u 3 dzieci (5,5%). Stężenie kwasu moczowego było podwyższone u 5 (9,1%), cholesterolu całkowitego u 7 (12,7%), a trójglicerydów

Tabela 2. Dane kliniczne pacjentów ze stwardnieniem guzowatym

Liczba pacjentów (n)	55
Chłopcy/dziewczynki (n/n) (%/%)	28/27 (50,9/49,1%)
Wiek (lata)	8,1 $\pm$ 4,6 (1,6–17,8)
Badanie genetyczne (n) (%)	45 (81,8%)
Stwierdzona mutacja <i>TSC1</i> (n) (%)	12 (21,8%)
Stwierdzona mutacja <i>TSC2</i> (n) (%)	24 (43,6%)
Stwierdzona mutacja <i>TSC2/PKD1</i> (n) (%)	4 (7,3%)
Brak mutacji	5 (9,1%)
Wzrost (cm)	131,2 $\pm$ 25,5 (81–190)
Wzrost Z-score	0,00 $\pm$ 1,00 (-1,96–2,30)
Masa ciała (kg)	33,1 $\pm$ 17,0 (10–76)
Masa ciała Z-score	0,00 $\pm$ 1,00 (-1,36–2,53)
BMI (kg/m^2)	17,8 $\pm$ 3,1 (13,5–29,3)
BMI Z-score	0,83 $\pm$ 0,17 (0,58–1,47)
n – liczba pacjentów; TSC (ang. <i>tuberous sclerosis complex</i>) – stwardnienie guzowate; PKD (ang. <i>polycystic kidney disease</i>) – wielotorbielowatość nerek; BMI (ang. <i>body mass index</i>) – wskaźnik masy ciała	

Tabela 3. Wyniki badań biochemicznych u dzieci ze stwardnieniem guzowatym

Analizowany parametr	Wartość
Kreatynina (mg/dl)	0,42 ± 0,14 (0,19–0,80)
GFR według Schwartz (kreatynina) (ml/min/1,73 m ²)	138,4 ± 31,3 (83,6–230,4)
GFR według Schwartz (kreatynina i cystatyna C) (ml/min/1,73 m ²)	111,2 ± 16,9 (72,0–156,8)
Kwas moczowy (mg/dl)	4,1 ± 1,0 (2,4–7,6)
Cholesterol całkowity (mg/dl)	164,7 ± 34,1 (83–294)
Cholesterol LDL (mg/dl)	90,6 ± 28,5 (25,8–173,2)
Cholesterol HDL (mg/dl)	57,0 ± 17,2 (10–104)
Trójglicerydy (mg/dl)	81,7 ± 38,0 (35–237)
ACR (mg/g)	23,12 ± 34,9 (2,7–225,7)
GFR (ang. <i>glomerular filtration rate</i>) – wskaźnik przesączania kłębuszkowego; LDL (ang. <i>low-density lipoprotein</i>) – lipoproteina o niskiej gęstości; HDL (ang. <i>high-density lipoprotein</i>) – lipoproteina o wysokiej gęstości; ACR (ang. <i>albumin/creatinine ratio</i>) – wskaźnik albumina/kreatynina	

Tabela 4. Zmiany w nerkach u dzieci ze stwardnieniem guzowatym

Analizowany parametr	Wartość
Liczba pacjentów (n)	55
Wielkość nerek (mm)	95,2 ± 17,3 (62–155)
Naczyniakomięśniakotłuszczaki (AML) (n/n) (%)	40/55 (72,7%)
Ubogotłuszczowe AML (n/n) (%)	9/55 (16,4%)
Wymiar AML (mm)	13,1 ± 14,8 (1–71)
AML ≥30 mm (n/n) (%)	5/55 (9,1%)
Torbiele w nerkach	46/55 (83,6%)
Wymiar torbieli (mm)	10,3 ± 12,3 (2–75)
n – liczba pacjentów; AML (ang. <i>angiomyolipoma</i>) – naczyniakomięśniakotłuszczak	

u 10 (18,2%) dzieci. U 11 pacjentów (20,0%) stwierdzono podwyższoną albuminurię.

Ocenę zmian w nerkach u chorych ze TSC przedstawiono w tabeli 4.

Naczyniakomięśniakotłuszczaki stwierdzono u około 3/4 pacjentów, w tym zmiany o charakterze ubogotłuszczowym u 9 dzieci (16,4%). Średni wymiar AML wynosił około 13,1 mm, a zmiany o średnicy ≥30 mm wykryto u 5 dzieci (9,1%). Torbiele występowały u ponad 80% dzieci, a średni wymiar torbieli wynosił około 10 mm. Największe torbiele (do 75 mm) wykryto u 4 dzieci z zespołem genów sąsiadujących. Na rycinie 1 i rycinie 2 przedstawiono zmiany w nerkach o typie naczyniakomięśniakotłuszczaków u dzieci z TSC.

Nadciśnienie tętnicze wykryto u 7 pacjentów (12,7%) z TSC. Porównanie pacjentów z TSC z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i z nadciśnieniem tętniczym przedstawiono w tabeli 5.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym cechowali się wyższymi stężeniami trójglicerydów, większymi wymiarami podłuznymi nerek i większymi wymiarami torbieli.

Odrębnej analizie poddano 4 pacjentów z zespołem genów sąsiadujących (1 dziewczynka, 3 chłopcy) w wieku od 1,5 do 7,67, średnio 4,54 ± 4,5 lat (tab. 6).

W tej grupie wielkość największej torbieli wynosiła od 10 do 75 mm, średnio 40,3 ± 38,0 mm, a wartość GFR <90 ml/min/1,73 m² obserwowano u 1 pacjenta (89,4 ml/min/1,73 m²). Nadciśnienie tętnicze obecne było u 3 pacjentów. Na rycinie 3 przedstawiono torbiele u dziecka z zespołem genów sąsiadujących.

Ocenie poddano zależności pomiędzy nasileniem i wielkością zmian w nerkach a pozostałymi analizowanymi parametrami. Stwierdzono jedynie dodatnie zależności pomiędzy wielkością AML a wiekiem ($r = 0,470$, $p < 0,001$) oraz wskaźnikiem ACR ($r = 0,444$, $p = 0,001$).

Omówienie

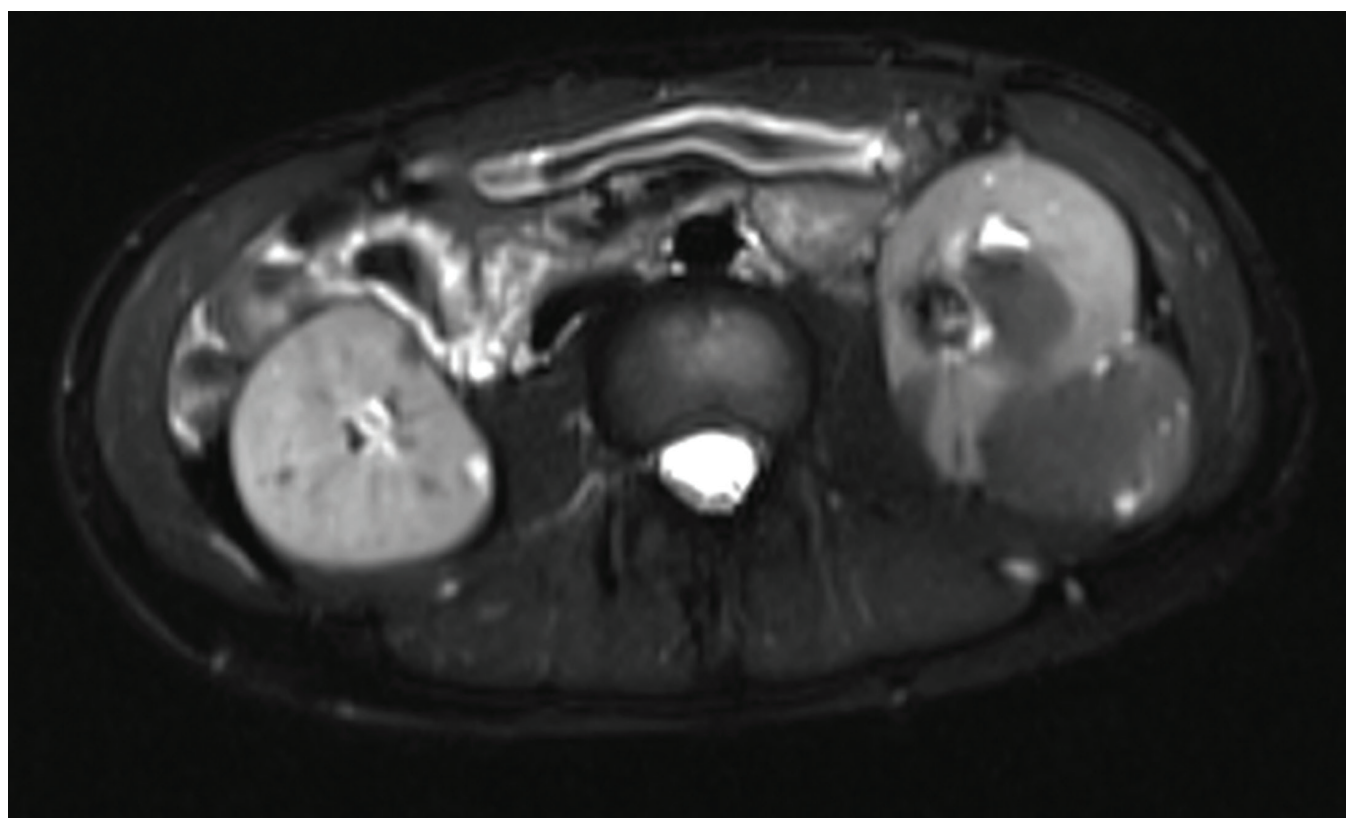
Nasza przekrojowa jednoosrodkowa praca miała na celu prezentację manifestacji nerkowych w grupie chorych z rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą, jaką jest TSC. Wykazaliśmy, że zmiany w nerkach w przebiegu TSC są częste już w przypadku dzieci – występują u około 80% chorych. Najczęściej obserwowanymi zmianami są torbiele i naczyniakomięśniakotłuszczaki. W naszym materiale nie wykryto innych zmian w nerkach. U wielu chorych wykazano zmiany w nerkach o dużym wymiarze. U części pacjentów stwierdzono nadciśnienie tętnicze oraz podwyższone wydalanie albumin z moczem. Pomimo zaawansowanego zajęcia nerek zdecydowana większość chorych miała prawidłową funkcję nerek, definiowaną jako wskaźnik przesączania kłębuszkowego ≥90 ml/min/1,73 m².



Rycina 1. Drobne torbiele w obu nerkach u dziecka ze stwardnieniem guzowatym (badanie rezonansem magnetycznym)

Największym badaniem dotyczącym pacjentów chorujących na TSC jest międzynarodowy rejestr TOSCA (*Tuberous Sclerosis Registry to Increase Disease Awareness*). W 2017 roku podsumowano dane 2093 pacjentów z TSC, w tym 1324 dzieci (63,3%). Pacjenci objęci badaniem w Klinice Pediatrii i Nefrologii WUM stanowią grupę podobną do rejestru TOSCA pod względem rozkładu płci i częstości występowania wariantów patogennych genów TSC (TSC2 43,6% vs. 63,3%, TSC1 21,8% vs. 19,8%). Średni wiek pacjentów w rejestrze TOSCA wynosił 13 lat, czyli więcej niż w naszej grupie [7].

W rejestrze TOSCA zmiany typu AML obecne były u 47,2% chorych (72,7% w naszym materiale), zmiany AML o średnicy powyżej 3 cm prezentowało 41,9% (u nas – 9,1%), a torbiele nerek obecne były u 22,8% pacjentów (u nas – 83,6%). W naszym ośrodku obecność zmian w nerkach jest główną przyczyną hospitalizacji pacjentów z TSC, co może tłumaczyć znacznie wyższą częstość występowania zmian typu AML i torbieli wśród badanych pacjentów w porównaniu z rejestrem TOSCA. Nie można jednak wykluczyć, że wyższa częstość zmian nerkowych w naszym materiale wynikała z wykonywania u większości chorych dwóch badań obrazowych – metodą rezonansu magnetycznego oraz badania ultrasonograficznego, zastosowania jednolitego, dokładnego protokołu i sprzętu wysokiej jakości (rezonans 3-teslowy). Podobnie jak w rejestrze TOSCA, w naszym materiale wielkość AML korelowała dodatnio z wiekiem [15]. U chorych z TSC zmiany o charakterze AML, w przeciwieństwie do np. zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, rosną przez całe życie, z wyraźnym przyspieszeniem tempa wzrastania w okresie dojrzewania. Głównym zagrożeniem



Rycina 2. Egzofityczny ubogotłuszczowy (atypowy) naczyńiakomięśniakotłuszczak w lewej nerce u dziecka ze stwardnieniem guzowatym (badanie rezonansem magnetycznym)

Tabela 5. Porównanie pacjentów ze stwardnieniem guzowatym z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym i z prawidłowym ciśnieniem tętniczym

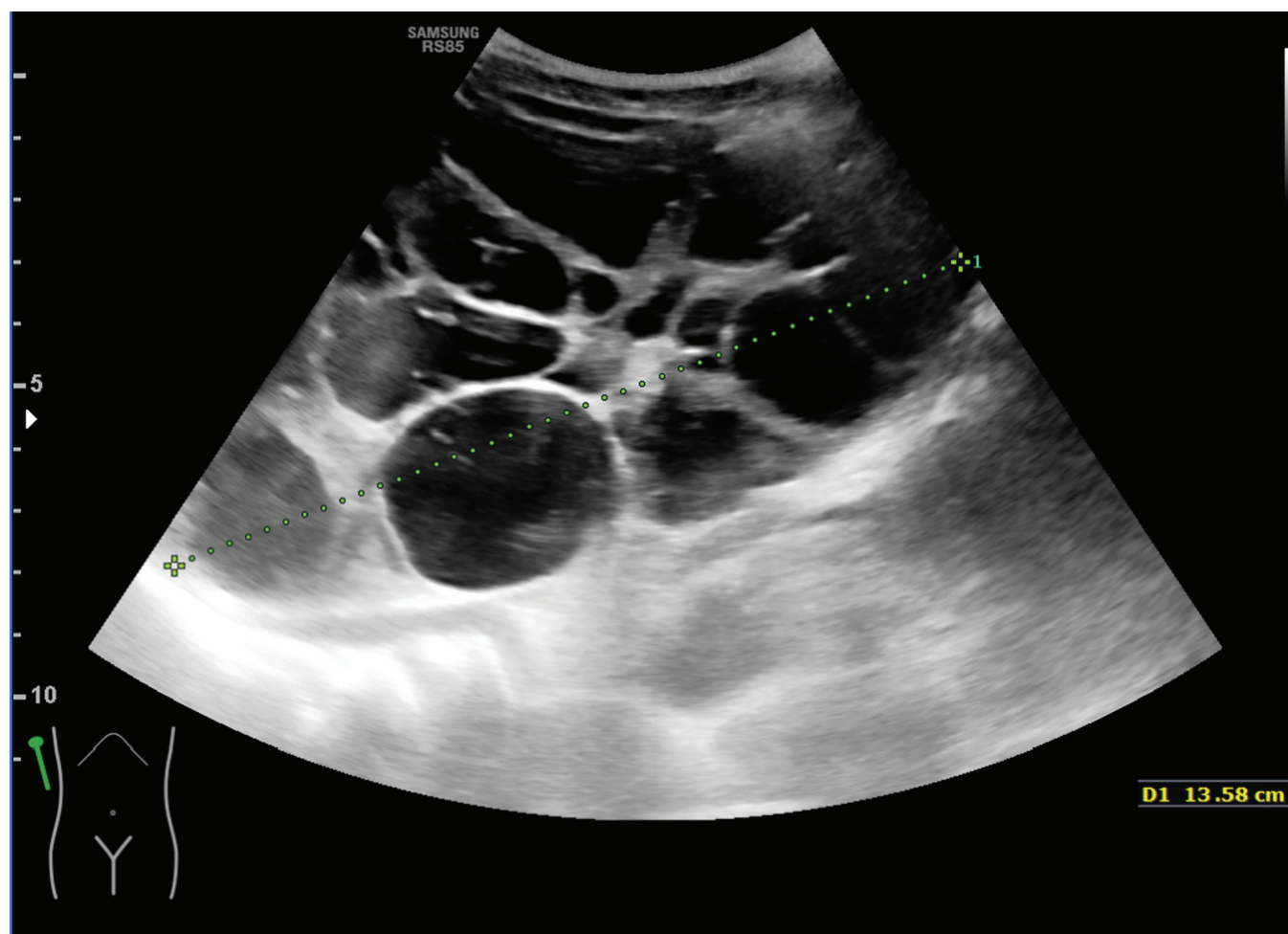
	Dzieci z TSC i NT	Dzieci z TSC i bez NT	P
Liczba pacjentów (n)	7	48	-
Wiek (lata)	8,9 ± 6,6	7,9 ± 4,3	0,588
Płeć (chłopcy/dziewczynki)	5 / 2	23 / 25	0,245
BMI (kg/m ²)	17,8 ± 2,8	17,8 ± 3,2	0,979
GFR według Schwartz (ml/min/1,73 m ²)	110,0 ± 27,5	111,4 ± 15,4	0,844
Cholesterol (mg/dl)	163,7 ± 33,9	164,8 ± 34,9	0,939
Trójglicerydy (mg/dl)	111,6 ± 61,1	77,3 ± 32,5	0,026
Długość nerek (mm)	114,4 ± 21,8	92,4 ± 15,0	0,001
Wymiar AML (mm)	11,5 ± 7,5	13,2 ± 15,8	0,831
Wymiar torbieli (mm)	22,6 ± 27,1	6,3 ± 5,7	<0,001

TSC (ang. *tuberous sclerosis complex*) – stwardnienie guzowate; NT – nadciśnienie tętnicze; n – liczba pacjentów;
 BMI (ang. *body mass index*) – wskaźnik masy ciała; GFR (ang. *glomerular filtration rate*) – wskaźnik przesączania kłębuszkowego;
 AML (ang. *angiomyolipoma*) – naczyniakomięśniakotłuszczak

Tabela 6. Podsumowanie danych klinicznych i biochemicznych u czterech pacjentów z zespołem genów sąsiadujących (TSC2/PKD1)

Pacjent	Wiek (lata)	Płeć (M/K)	GFR według Schwartz (ml/min/1,73 m ²)	Nadciśnienie tętnicze (TAK/NIE)	Maksymalna wielkość torbieli (mm)
1	7,67	M	89,4	TAK	44
2	1,58	M	156,8	TAK	75
3	1,50	K	72,1	TAK	10
4	7,42	M	139,2	NIE	32

M – mężczyzna; K – kobieta; GFR (ang. *glomerular filtration rate*) – wskaźnik przesączania kłębuszkowego

**Rycina 3.** Zmieniona torbielowato prawa nerka u dziecka z zespołem genów sąsiadujących (TSC2/PKD1) (badanie ultrasonograficzne)

wynikającym z obecności zmian typu AML o średnicy powyżej 3 cm jest ryzyko samoistnych, często masywnych krwotoków. Inne objawy mogące wynikać z ich obecności w nerkach to dolegliwości bólowe, nadciśnienie tętnicze oraz upośledzenie funkcji nerek [16].

W naszym materiale wśród chorych, u których wykonano badanie genetyczne, dominowały warianty patogenne w genie *TSC2*, co jest zgodne z danymi literaturowymi. Defekty dotyczące genu *TSC2* wiążą się zwykle z cięższym przebiegiem choroby, przede wszystkim bardziej nasilonymi objawami neurologicznymi [1]. Negatywny wynik badania genetycznego u 5 pacjentów (9,1%) w badanej grupie najprawdopodobniej wynika ze zjawiska mozaicyzmu, czyli występowania u jednej osoby co najmniej dwóch linii genetycznych – jednej z nieprawidłowym wariantem genu *TSC1* lub *TSC2* i drugiej (np. dotyczącej krwi obwodowej) – prawidłowej. Mozaicyzm może występować nawet u około 18% pacjentów z TSC [2]. U części chorych stwierdza się także zmiany w obrębie sekwencji niekodujących tych genów (np. intronów) [17]. U 4 pacjentów rozpoznano zespół genów sąsiadujących *TSC2/PKD1* (ang. *polycystic kidney disease with tuberous sclerosis*, PKDTS), wynikający z delecji dwóch genów (*TSC2* i *PKD1*) leżących w bliskiej odległości od siebie na ramieniu krótkim chromosomu 16. PKDTS stanowi nałożenie objawów zarówno TSC, jak i wielotorbielowatości nerek (PKD). U pacjentów z PKDTS obserwuje szybki rozwój torbieli w nerkach, wczesne upośledzenie czynności nerek z możliwą progresją do schyłkowej niewydolności nerek już w drugiej lub trzeciej dekadzie życia [18].

W badanej przez nas grupie nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 7/55 pacjentów (12,7%), w tym u 3 chorych z zespołem genów sąsiadujących. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród pacjentów z TSC rośnie wraz z wiekiem, według piśmiennictwa obserwowane jest u około 5% dzieci i 25% dorosłych [15, 16], choć według niektórych danych może przekraczać 30% [19]. Warto podkreślić, że czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego w naszej grupie był duży wymiar torbieli w nerkach, podobnie jak u dzieci z autosomalną dominującą wielotorbielowatością nerek [20].

W badanej grupie prawie wszyscy pacjenci cechowali się prawidłową funkcją nerek, a najniższa wartość GFR wynosiła 72 ml/min/1,73 m². W pracy zastosowano zarówno uproszczony wzór Schwartz'a, jak i wzór oparty na kreatyninie i cystatinie C [11]. Ocena funkcji nerek w oparciu o cystatinę C jest rekomendowana u pacjentów z problemami neurologicznymi (w tym u chorych z TSC). U takich osób mogą występować zaniki mięśniowe, co może prowadzić do obniżonej produkcji kreatyniny i fałszywie zawyżonego wskaźnika przesączania kłębuszkowego opartego wyłącznie na kreatyninie [1]. Postuluje się, że chorzy na TSC są narażeni na wystąpienie zjawiska hiperfiltracji, co tłumaczy się nadaktywnością szlaku mTOR w kłębuszkach nerkowych i mogłoby stanowić pierwszy etap uszkodzenia nerek, podobnie jak w cukrzycowej chorobie nerek [19]. Wysokie wartości GFR obserwowaliśmy także w naszej grupie pacjentów (w tym u jednego dziecka z PKDTS).

U 11 pacjentów z TSC (20,0%) stwierdzono podwyższone (nieprawidłowe) wydalanie albumin z moczem. Albuminuria to wczesny, bardzo czuły marker nie tylko uszko-

dzenia integralności kłębuszków nerkowych, ale i stanu śródbłonna w całym organizmie [14, 21]. Należy podkreślić, że wykazaliśmy dodatnią korelację między wielkością AML a wskaźnikiem ACR, co wskazuje, że zajęcie miazdu nerkowego przez zmiany ogniskowe wiąże się z ryzykiem progresji przewlekłej choroby nerek u tych dzieci [14].

Jak wspomniano wcześniej, pacjenci z TSC stanowią grupę ryzyka rozwoju i postępu przewlekłej choroby nerek. Schyłkowa niewydolność nerek rozwija się u 2–7,5% chorych z TSC, zwykle w wieku dorosłym, wyraźnie wcześniej u osób z PKDTS. Czynnikiem ryzyka schyłkowej niewydolności nerek wśród chorych na TSC są: wymiar i tempo wzrostu zmian w nerkach, przebyte zabiegi chirurgiczne (nefrektomia, embolizacja) oraz współistniejąca mutacja genu *PKD1* [22].

W 2024 roku grupa European Reference Network for Rare Kidney Diseases (ERKnet) opublikowała aktualne zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia zmian nerkowych u pacjentów z TSC [23]. W zaktualizowanych wytycznych, podobnie jak i w rekomendacjach International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group z roku 2021, wskazaniem do rozpoczęcia leczenia inhibitorami mTOR (sirolimusem lub ewerolimusem) jest obecność rosnącej zmiany AML o średnicy powyżej 3 cm [1, 23]. W przypadku rozpoznania nadciśnienia tętniczego leczeniem pierwszego wyboru są leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) [23].

Szczególne wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne stanowią ubogotłuszczowe (atypowe) zmiany AML, które w badaniach obrazowych można pomylić z rakiem nerki. Wskazuje się, że rak nerki cechuje się szybszym tempem wzrostu oraz wzrostem w kierunku wnęki nerki, a AML rośnie raczej egzofitycznie, poza obręb narządu [1]. W indywidualnych, wątpliwych przypadkach można rozważyć badanie biopsyjne zmiany [23].

W podsumowaniu należy podkreślić, że istotne kliniczne zmiany nerkowe występują już u pacjentów pediatrycznych z TSC. Wielkość zmian typu AML zwiększa się wraz z wiekiem oraz koreluje z wydalaniem albumin z moczem. Pacjenci z zespołem genów sąsiadujących stanowią grupę o najcięższym przebiegu choroby i są zagrożeni schyłkową niewydolnością nerek już w okresie pediatrycznym. Dzieci chorujące na TSC wymagają regularnej oceny ciśnienia tętniczego, obecności zmian w nerkach w badaniach obrazowych, a także kontroli parametrów biochemicznych zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. Specyfika i interdyscyplinarność choroby wskazują na konieczność opieki nad tymi pacjentami przez doświadczony zespół klinicystów z dostępem do nowoczesnych metod diagnostycznych i terapeutycznych.

Wnioski

- Zmiany w nerkach są powszechne już u dzieci z TSC, a najbardziej nasilone objawy nerkowe występują u pacjentów z zespołem genów sąsiadujących.
- Wielkość naczyńakomiesniakotłuszczaków u dzieci z TSC wymiar zwiększa się wraz z wiekiem.
- Naczyńakomiesniakotłuszczaki o dużym wymiarze są czynnikiem ryzyka zwiększonego wydalania albumin z moczem w tej grupie chorych.

- U pacjentów pediatrycznych z TSC duży wymiar torbieli stanowi czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego.
- Wszyscy pacjenci pediatryczni z TSC powinni być objęci opieką nefrologa dziecięcego.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować prof. Małgorzacie Pańczyk-Tomaszewskiej oraz prof. Sergiuszowi Józwiakowi za wsparcie przy realizacji tego projektu.

Piśmiennictwo

1. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*, 2021; 123: 50–66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011
2. Salussolia CL, Klonowska K, Kwiatkowski DJ, Sahin M. Genetic etiologies, diagnosis, and treatment of tuberous sclerosis complex. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2019; 20: 217–240. doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015354
3. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc*, 1991; 66: 792–796. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61196-3
4. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, et al. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness. *Nephrol Dial Transplant*, 2019; 34: 502–508. doi: 10.1093/ndt/gfy063
5. Bissler JJ, Christopher Kingswood J. Renal manifestation of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2018; 178: 338–347. doi: 10.1002/ajmg.c.31654
6. Thiravit S, Teerasamit W, Thiravit P. The different faces of renal angiomyolipomas on radiologic imaging: a pictorial review. *Br J Radiol*, 2018; 91: 20170533. doi: 10.1259/bjr.20170533
7. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, et al.; TOSCA consortium and TOSCA investigators. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis*, 2017; 12: 2. doi: 10.1186/s13023-016-0553-5
8. de Onis M. 4.1 The WHO Child Growth Standards. *World Rev Nutr Diet*, 2015; 113: 278–294. doi: 10.1159/000360352
9. Kułaga Z, Grajda A, Gurzkowska B, et al. Polish 2012 growth references for preschool children. *Eur J Pediatr*, 2013; 172: 753–761. doi: 10.1007/s00431-013-1954-2
10. Kułaga Z, Litwin M, Tkaczyk M, et al. Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 2011; 170: 599–609. doi: 10.1007/s00431-010-1329-x
11. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20: 629–637. doi: 10.1681/ASN.2008030287
12. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1811–1821. doi: 10.1056/NEJMr0800885. Erratum in: *N Engl J Med*, 2010; 362: 2235
13. Stewart J, McCallin T, Martinez J, et al. Hyperlipidemia. *Pediatr Rev*, 2020; 41: 393–402. doi: 10.1542/pir.2019-0053
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 2024; 105: S117–s314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018
15. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: key findings from the final analysis of the TOSCA study focussing mainly on renal angiomyolipomas. *Front Neurol*, 2020; 11: 972. doi: 10.3389/fneur.2020.00972
16. Eijkemans MJ, van der Wal W, Reijnders LJ, et al. Long-term Follow-up Assessing Renal Angiomyolipoma Treatment Patterns, Morbidity, and Mortality: An Observational Study in Tuberous Sclerosis Complex Patients in the Netherlands. *Am J Kidney Dis*, 2015; 66: 638–645. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.016
17. Man A, Di Scipio M, Grewal S, et al. The genetics of tuberous sclerosis complex and related mTORopathies: current understanding and future directions. *Genes (Basel)*, 2024; 15: 332. doi: 10.3390/genes15030332
18. Arredondo Montero J, Bronte Anaut M, Velayos M, et al. TSC2/PKD1 contiguous gene deletion syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*, 2024; 63: 411–413. doi: 10.1177/00099228231173911
19. Janssens P, Van Hoeve K, De Waele L, et al. Renal progression factors in young patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol*, 2018; 33: 2085–2093. doi: 10.1007/s00467-018-4003-6
20. Massella L, Mekahli D, Paripović D, et al. Prevalence of hypertension in children with early-stage ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018; 13: 874–883. doi: 10.2215/CJN.11401017
21. Viazzi F, Leoncini G, Conti N, et al. Microalbuminuria is a predictor of chronic renal insufficiency in patients without diabetes and with hypertension: the MAGIC study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010; 5: 1099–1106. doi: 10.2215/CJN.07271009
22. Vabret E, Couchoud C, Lassalle M, Vigneau C. From tuberous sclerosis complex to end stage renal disease: who are these patients? *J Nephrol*, 2021; 34: 607–615. doi: 10.1007/s40620-020-00714-3
23. Mekahli D, Müller RU, Marlais M, et al. Clinical practice recommendations for kidney involvement in tuberous sclerosis complex: a consensus statement by the ERKNet Working Group for Autosomal Dominant Structural Kidney Disorders and the ERA Genes & Kidney Working Group. *Nat Rev Nephrol*, 2024; 20: 402–420. doi: 10.1038/s41581-024-00818-0