

TUMORY MOČOVÉHO ÚSTROJÍ VZÁCNÁ PŘÍČINA HEMATURIE U DĚTÍ

MUDr. Ivo Novák Ph.D.¹, MUDr. Leona Janoušková¹, prof. MUDr. Hviezdoslav Stefan CSc.¹,
MUDr. Jaroslav Koudelka CSc.², MUDr. Jiří Hak³, MUDr. Eva Šimáková⁴, MUDr. Pavel Rejtar⁵

¹Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové

²Oddělení dětské chirurgie a traumatologie FN a LF UK Hradec Králové

³Dětská klinika FN a LF UK Hradec Králové

⁴Fingerlandův patologickoanatomický ústav FN a LF UK Hradec Králové

⁵Radiodiagnostická klinika FN a LF UK Hradec Králové

Hematurie je vždy závažným příznakem onemocnění močového traktu. U dětí je její příčinou většinou zánětlivé onemocnění nebo stav po poranění močového traktu. Na rozdíl od dospělých jde u dětí výjimečně o příznak nádorového onemocnění, nejčastěji Wilmsova tumoru ledvin. Hematurii se však mohou manifestovat i jiná nádorová onemocnění ledvin, močového měchýře a prostaty (karcinom ledviny ze světlých buněk, epitelální tumory, rhabdomyosarkom aj.). Cílem článku je upozornit na tato výjimečná, přesto však vyskytující se onemocnění dětí.

Klíčová slova: děti, hematurie, karcinom ledviny, epitelální tumory, rhabdomyosarkom.

TUMORS OF THE URINARY TRACT – SOURCE OF THE HEMATURIA IN CHILHOOD

The hematuria is always an important symptom of urinary tract disorders. Inflammation or trauma urinary tract is the main hematuria cause in childhood. The urinary tract tumors are the leading hematuria cause in adults, rarely in children. The Wilms' tumor is the most frequent child urinary tract tumor with hematuria. Other singular tumors (renal cell carcinoma, epithelial tumors and rhabdomyosarcoma etc.) could present child hematuria too. The paper aims are calling to the fact, that although these diseases are quite rare in children, they still appear.

Key word's: children, hematuria, renal cell carcinoma, epithelial tumors, rhabdomyosarcoma.

Urolog. pro Praxi, 2006; 3: 117–121

Úvod

Rodič, který zpozoruje krvavou moč u svého dítěte, přichází k lékaři vždy s obavami. Hematurie je vždy příznakem onemocnění uropoetického traktu, ale teprve určení choroby, která vedla ke krvácení, ukáže její závažnost.

Příčiny hematurie

Mikrohaturie se vyskytuje až u 3,4% dětí školního věku při screeningovém vyšetření moče (19). Nejčastěji se jedná o primární zánětlivé onemocnění urotraktu (cystitida, pyelonefritida, glomerulonefritida) nebo o vrozená onemocnění (vezikorenální reflux, hydronefróza, megaureter aj.), která dávají možnost vzniku infekci močových cest. Také poranění ledvin (kontuze, lacerace) a vývodných cest močových (ruptura močového měchýře, uretry) a urolitiáza mohou být příčinou hematurie. Výjimečně je příčinou krvácení u dětí maligní onemocnění, nejčastěji Wilmsův tumor. Podobně karcinom ledviny, nádory močového měchýře z přechodného epitelu, adenokarcinom prostaty a jiné časté příčiny hematurie dospělých, jsou u dětí zcela výjimečné a není na ně proto pomýšleno. Přitom včasná diagnostika onemocnění je hlavním předpokladem úspěchu léčby.

Diagnostický postup při hematurii

Mikrohaturie, obvykle zjišťována screeningovým vyšetřením moči testovacím papírkem, by měla

být potvrzena kvantitativním mikroskopickým vyšetřením moče nebo metodou Hamburgerova testu.

Při makroskopické hematurii nemocný obvykle sám přichází s krvavou močí k lékaři. Dle barvy moče lze usuzovat, zda jde o krvácení čerstvé (moč jasně červená) či starší (moč barvy vypraného masa).

U nemocného s potvrzenou hematurií jsou z hlediska dalšího vyšetřovacího postupu důležité anamnestické údaje týkající se vrozené vývojové vady, přítomnosti konkrémentů či jiného chronického ledvinového onemocnění nebo choroby, která by k ní mohla vést (diabetes mellitus, hypertenze, léčba medikamenty). Důležité jsou údaje o úrazu ledvin a vývodných cest. U neúrazové hematurie pátráme po jiných potížích (bolesti, kolice, teplotě, zimnici). Pokud nebyly, mluvíme o asymptomatické hematurii. U všech nemocných, kde dětský lékař neodhalí jasnou příčinu hematurie, by mělo být dětským urologem vyloučeno nádorové poškození močových cest. Z diferenciálně diagnostického tumoru není rozhodující, zda jde o mikro či makrohaturii.

Vyšetřovací metody

V diferenciální diagnostice hematurie se vždy postupuje od jednodušších, méně invazivních a zatěžujících vyšetřovacích metod k vyšetřením složitějším. Základním vyšetřením je sonografie (UZ) uropoetického traktu. Sonografie má vysokou senzitivitu i specifitu pro diagnózu onemocnění led-

vin a vývodných cest močových. Je schopná odhalit konkrémenty, odlišit tekutinové kolekce od solidní nádorové masy. Při vyšetření je nutné, aby močový měchýř byl dostatečně naplněn.

Při nejasnosti sonografického nálezu nebo nutnosti jeho upřesnění je indikována počítačová tomografie (CT) s intravenózním podáním kontrastní látky. Vyšetření podá přesné informace o anatomii ledvin a vývodných močových cest. Před ním je nezbytná informace o funkci ledvin (hodnota sérového kreatininu) a vyloučení alergie na kontrastní látku. Nevýhodou je značná radiační zátěž, možnost alergické reakce nebo postkontrastní nefropatie a u malých dětí nutnost narkózy.

Alternativním vyšetřením je magnetická rezonance (MRI) s vysokou senzitivitou a specificitou v diagnostice patologických lézí měkkých tkání a parenchymatózních orgánů. Výhodou MRI je vyloučení radiace, nevýhodou vysoká cena, kontraindikace u implantovaných kovových předmětů (např. vzorky pro laparoskopii) a nutnost znehybnění pacienta po určitý čas, vyžadující narkózu u malých dětí.

Uvedené vyšetřovací metody (UZ, CT a MRI) svojí schopností odhalovat onemocnění urotraktu s vysokou specificitou a senzitivitou prakticky vytlačily rentgenové techniky, jako jsou intravenózní urografie (IVU) a ascendentní pyelografie (AP). Obě tyto v urologii dříve běžně používané vyšetřovací techniky jsou zatíženy rentgenovým zářením. IVU dobře

informuje o funkci ledvin a dynamice močových cest, s ohledem na podání kontrastní látky intravenózně může mít podobné komplikace jako CT. AP u dětí je spojena s nutností narkózy, cystoskopií se sondází močovoudu a kalichopánvičkového systému (KPS). To s sebou nese nebezpečí možného poranění a zanesení infekce do močových cest. Podobně jako IVU a AP ustupuje do pozadí i vyšetření cystografické. Dobře informuje o exofyticky rostoucích tumorech močového měchýře a prostaty a je zatím nepřekonatelným vyšetřením k vyloučení vezikoureterálního refluxu (VUR) a vyloučení vrozených vad zadní uretry (chlopni). V porovnání s UZ, CT a MRI cystografie stejně jako IVU a AP přináší méně informací pro určení stadia maligního onemocnění (velikost, prorůstání, regionální meta aj.).

Běžně používané radioizotopové techniky (statická scintigrafie ledvin DMSA a dynamická scintigrafie ledvin MAG3) velmi dobře informují o stavu parenchymu ledvin či dynamice močových cest (obstrukce). Podání radionuklidu nese s sebou radiční zátěž a pro diagnostiku nádorů urotraktu je minimálně specifické i senzitivní. S výhodou lze těchto metod použít pro určení stadia nemoci (kostní scintigrafie k vyloučení metastáz). Z dalších vyšetření je na prvním místě uretrocystoskopie (UCS). Jde o invazivní vyšetření, u dětí vždy spojené s nutností celkové narkózy, které má v diferenciální diagnostice hematurie nezastupitelné místo. Lze jí přesně lokalizovat zdroj krvácení v uretře, močovém měchýři, nebo potvrdit stranu krvácení z ústí močovoudu. Dle potřeby lze odebrat vzorek na histologické vyšetření, případně zjištěný nádor resektoskopem snést. Nádor lze cystoskopicky opakovaně ošetřit a kontrolovat.

Histopatologické vyšetření odebraného vzorku je rozhodující pro naplánování léčebného postupu. Dle mikroskopického vzhledu odebraného vzorku nádoru, biologické aktivity (gradingu) je možno odhadovat chování onemocnění. V indikovaných případech lze odebrat vzorek tumorózní tkáně (primárního tumoru, metastáz) pomocí jehlové biopsie perkutánně (TRU-CUT jehlou). Zcela výjimečně lze provést odběr vzorku nádoru i z ledviny, většinou k potvrzení benigní diagnózy vyslovené dle CT, nebo naopak u rozsáhlého tumoru ledviny pro rozvahu vhodnosti imunochemoterapie či radioterapie u nádoru neindikovaného k operaci. U zánětlivých autoimunních onemocnění ledvinového parenchymu (např. glomerulonefritidy, nefrotického syndromu aj.) je biopsie běžně indikována a histopatologický náález rozhoduje o taktice léčby.

Na základě kompletního vyšetření je určena příčina, zdroj hematurie. Onemocnění pak léčí dětský odborník v daném oboru (nefrolog, urolog). U nádorových onemocnění je přesně určeno stadium tumoru

a navržena léčba, při které spolupracuje většinou více specialistů (urolog, nefrolog, onkolog, chirurg).

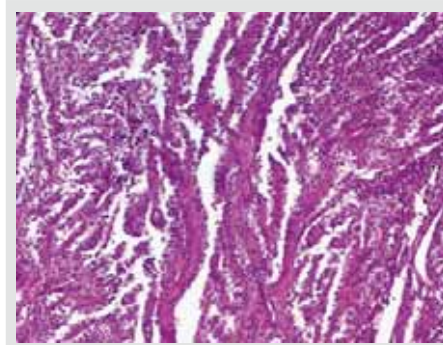
Nádory v dětském věku se chovají odlišně od nádorů u dospělých a tomu je nutno přizpůsobit i léčbu.

Nádory ledvinového parenchymu

Parenchym ledviny u dětí je nejčastěji postižen Wilmsovým tumorem. Jeho incidence je udávána 7,8/1 milion dětí mladších 15 let (20). Nádor se může vyskytovat v 15–20 % jako dědičné onemocnění (12). Společně se objevují některé vrozené anomálie (kryptorchismus 27,8 %, anomálie ledvin 26,2 %, stranová hypertrofie těla 24,7 %, hypospadie 17,8 %, aniridie 8,4 % a kardiopulmonální anomálie 8,4 %) (1). Geneticky jsou prokazovány anomálie na 11. chromozomu (11p13, 11p15.5) (4). Nádor není histologicky jednotný a dle mikroskopického nálezu ho lze dělit biologicky na příznivé typy (vrozený mezoblastický nefróm, cystický nefróm nebo nefroblastomatóza) a nepříznivé (anaplastický nádor, sarkom z jasných buněk nebo rabdoid). Klinicky se manifestuje hmatnou rezistencí, bolestmi a hematurií. V diagnostice jsou základními vyšetřovacími metodami UZ, CT a MRI. Z prognostického a léčebného hlediska je důležité stadium onemocnění (I – tumor ohraničený na ledvinu, kompletně odstraněný, II – tumor šířící se přes kapsulu, infiltrace cév, bez rezidua odstraněný, III – lokálně rozsáhlý, nekompletně odstranitelný tumor, IV – vzdálené metastázy plic, jater, kostí, mozku, V – oboustranný nádor). Léčba je chirurgická, kombinovaná s chemoterapií eventuálně radioterapií. Podání neoadjuvantní chemoterapie doporučuje skupina odborníků sdružující se v SIOP (International Society of Pediatric Oncology) studii. Primární chirurgické ošetření sledované chemoterapií doporučuje NWTS (National Wilms' Tumor Study). Bylo vypracováno mnoho protokolů podávání neo a adjuvantní chemoterapie. Základními chemoterapeutiky jsou actinomycin D, vincristin, doxorubicin. Dle stadia onemocnění a mikroskopické skladby nádoru až 85 % nemocných s Wilmsovým tumorem bývá vyléčeno. Záchovné resekční chirurgické výkony, možnost modifikování dávky chemoterapeutik a snížení dávky ozařování, které vedou ke snížení nežádoucích účinků (zachování funkce ledvin, snížení orgánové toxicity chemoterapie a radiace) jsou nadějí pro tyto nemocné v budoucnu (12).

Jiné primární nádory ledviny jsou u dětí výjimečné. Častý karcinom ledviny ze světlých buněk (RCC) u dospělých představuje méně než 7 % všech primárních nádorů ledviny u věkové skupiny do 21 let (obrázek 1). U dětí a adolescentů se pak nejčastěji vyskytuje kolem 11.–12. roku života. Častěji jsou postiženi chlapci (3:2). Příznaky jsou obdobné dospělým (neurčitě zažívací potíže, hubnutí, nechutenství,

Obrázek 1. Mikroskopický náález papilárního karcinomu ledviny u 15leté dívky (stav po nefrektomii)



teploty, hematurie, bolesti, hmatná rezistence). V diagnostice jsou suverénní UZ a CT vyšetření. Léčba je chirurgická, dle rozsahu resekce ledviny nebo nefrektomie. Efekt chemoterapie, hormonální léčby a ozaření je minimální (12). Do budoucna se zdá nadějná adjuvantní imunoterapie interferony nebo interleukiny. Onemocnění je prognosticky závažné, přežití závisí na rozsahu onemocnění a na histologickém nálezu. Pět let přežívá jen 50 %. Překvapivě lepší prognózu mají děti mladší 11 let (12).

Od RCC je nutno odlišit angiomyolipom, který lze ho řadit mezi hamartomy. Oboustranně se objevuje u 80 % postižených tuberózní sklerózou (obrázek 2) (17). V diferenciální diagnostice je nejlepší vyšetření CT a UZ v případě váhání lze provést perkutánně jehlovou biopsii z tumoru. Onemocnění je benigní a pokud nevede k těžké hematurii s nutností operačního zásahu (embolizace, resekce, ektomie), nemocné jemu sledujeme. Z dalších nádorů přichází v úvahu teratom, lymfangiom, fibrom, hemangiopericytom, ganglioneuroblastom, rhabdomyosarkom, leiomyosarkom, leukemie a non Hodgkinův lymfom. K diferenciální diagnóze je u těchto nádorů obvykle nutné histologické vyšetření. Léčba spočívá v odstranění tumoru s eventuální následnou chemo či radioterapií nebo jejich kombinace. Jednotné léčebné protokoly nejsou (12).

Sekundární nádory ledviny se mohou objevit při metastazování maligních onemocnění do ledvin.

Obrázek 2. CT náález oboustranné angiomyolipomatózy ledvin u 16letého chlapce s diagnózou tuberózní sklerózy. Indikován konzervativní přístup



Nádory pánvičky, močového měchýře

Nádory epitelu pánvičky, močového a močového měchýře se u dětí vyskytují zřídka (11, 13) (obrázek 3). Mimo masivní bezbolestné hematurie se manifestují mikčnými potížemi (dysurie, iritační příznaky, retence) a infekcí moče. Příznakem tumoru může být i hemosperma. Častěji (až 9x) jsou postiženi chlapci než dívky. Průměrný věk nemocných je udáván kolem 12 let (3). Na rozdíl od postižení přechodného epitelu dospělých jsou nádory u dětí spíše benigní, s menším sklonem k invazivitě a recidivám (14). V diferenciální diagnostice pomáhá UZ, CT, cystogram, UCS, AP a histologické vyšetření odebrané tkáně nebo cytologické vyšetření moči (obrázek 4).

Postižení pánvičky ledviny se léčí nefroureterektomií. Papilomy močového měchýře lze transuretrálně zresekovat. Nemocné děti musí být dále dispensarizovány s pravidelnými ureterocystoskopickými kontrolami (13, 16). V diferenciální diagnóze přichází v úvahu leiomyosarkom vycházející ze stěny měchýře a adenokarcinom, vycházející z urachu nebo postihující dlouhodobě neuzavřený exstrofický močový měchýř. U těchto vzácně se vyskytujících nádorů léčba spočívá v resekci s adjuvantní chemoterapií, eventuelně radioterapií (16). Příčinou masivního krvácení může být i hemangiom. Vyskytuje se ve 4 kategoriích – kapilární, venózní, kavernózní a arteriovenózní (2). Nejčastější je varianta kavernózní. Jde o mnohočetné léze v měchýři, zejména spodiny a trigona. Onemocnění je obvykle spojeno s hemangi-

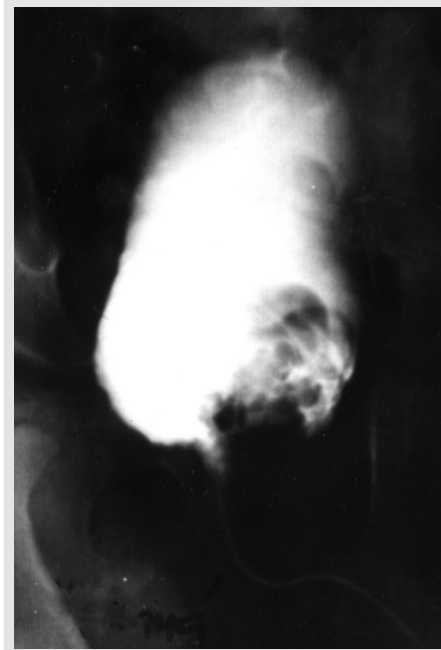
omy jiných oblastí (kůže, GIT aj.). Příznačné jsou recidivující těžké hematurie, iritační mikčnými příznaky, bolesti nad sponou, retence moči. Diagnostika může být obtížná, zejména v odlišení od jiných nádorů. Přínosná, obvykle vedoucí k diagnóze, je angiografie (AOG). Uretrocystoskopicky jsou hemangiomy měkké, nepravidelné, růžové až namodralé. V případě podezření na hemangiom by mělo být zvažováno provedení biopsie či resekce pro možné masivní krvácení. Akutní nebo chronická hematurie může vést k anemii a nutnosti krevních převodů. Radikální, kurativní řešení je obtížné s ohledem na mnohočetnost lézí. V úvahu připadá transuretrální elektrokoagulace nebo ošetření laserem (15).

Další benigní nádory vedoucí k hematurii jsou fibromy, extraadrenální feochromocytom a invertovaný papilom. Řeší se transuretrální resekci. Feochromocytom vyžaduje předoperační přípravu. Po proběhlém chronickém zánětu, chirurgickém výkonu, traumatu nebo při přítomnosti konkrementů se může objevit nefrogenní adenom. Zde se doporučuje konzervativní postup, antibiotická profylaxe s pravidelnými ureterocystoskopickými kontrolami (16).

Rabdomyosarkom

Jde o třetí nejčastěji se objevující nádor u dětí, hned za postižením CNS a neuroblastomem (16). Představuje 4–8 % všech malignit se dvěma vrcholy výskytu (2–6 let a 15–19 let) (18). Místo výskytu rabdomyosarkomu je ve vztahu k věku. U kojenců a menších dětí postihuje hlavně měchýř, prostatu, pochvu, hlavu, vyjma očnice, a krk. U starších pak paratestikulární struktury, trup a nitrobřišní orgány (9). Vzniká z mezenchymu, histologicky se rozděluje na embryonální, alveolární a pleomorfní typ (10). V močovém traktu je nejčastější typ embryonální (80 %). Mortalita je vysoká, záleží na histologickém typu a stadiu onemocnění. Rabdomyosarkom prostaty má tendenci k prorůstání do okolních tkání, hrdla měchýře, uretry a perirektálních struktur. Postižení uzlin a vzdálené metastazování (plíce, játra, kosti a kostní dřeň) je časté. Onemocnění se záhy projevuje retencí, strangurií a silnou hematurií. Tumor může být hmatný. V diagnostice se užívá sonografie, CT, MRI, ureterocystoskopie s odběrem biopsie, jehlová biopsie, v minulosti se užívala IVU a cystografie s typickým výpadem kontrastu ve tvaru hroznu (obrázek 5, 6) (16). Tato vyšetření určí stadium onemocnění a jeho histologický charakter. Rabdomyosarkom je poté zařazen do jedné ze 4 skupin dle Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS), (I – lokalizované onemocnění, kompletně odstraněno, II – úplná resekce velké nádorové masy s mikroskopickým reziduem, III – nekompletní resekce s velkým reziduem, IV – vzdálené metastázy) a je navržen léčebný protokol (5). Od původně exenteračních ektomických ope-

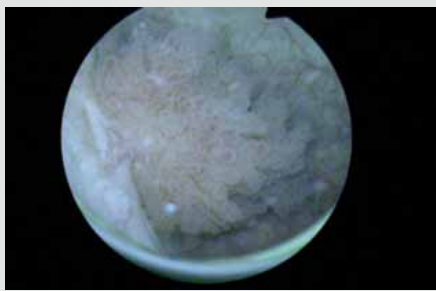
Obrázek 5. Vstupní cystogram u 3letého chlapce s rabdomyosarkomem prostaty. Typický výpad v kontrastní látce ve tvaru hroznu



Obrázek 6. IVU u téhož chlapce se založenou derivací moče epicystostomií. Bilaterálně mírné dilatace KP systémů z útlaku infiltrativně rostoucím nádorem – výpad v kontrastní látce močového měchýře, epicystostomický drén



Obrázek 3. Cystoskopický obraz epitelálního nádoru močového měchýře u 15letého chlapce. Stav před transuretrální resekci



Obrázek 4. Sonografické vyšetření močového měchýře 9letého chlapce s nálezem nádoru vpravo na spodině, s dobře patrným hrdlem měchýře a prostatickou uretrou



rací, které významně omezovaly kvalitu života, došlo postupně ke snižování radikality. V současnosti jde o výkony šetřící orgán: resekce nádoru či jen provedení vstupní biopsie. Následuje kombinovaná chemoterapie. Stěžejními cytostatiky jsou vincristin, aktinomycin D, cyclofosamid, mitomicin C, doxorubicin, carboxamide, cis-platina a etoposid. Tato cytostatika jsou kombinována dle zařazení do jednotlivých sku-

pin I-IV a dle příznivé či nepříznivé histologie na podkladě studií IRS. Přes výše uvedené není zatím standardní protokol v léčbě rhabdomyosarkomu. Radiace je standardní součástí léčebného přístupu v USA, naopak v Evropě je aplikována jen, vyžaduje-li to stav po chemoterapii. Second-look operace je indikována v případech přetrvávání masy tumoru po proběhlé léčbě nebo při recidivě nádoru po remisi (6, 7, 8). Dle IRS II má až 57 % takto léčených nemocných zachován normálně funkční močový měchýř a přežívání je až 77 % (16).

Závěr

Hematurie u dětí je vždy varovným symptomem. I když nejčastěji jde o příznak zánětu nebo vrozené vady močového traktu, literární i naše zkušenosti potvrzují nutnost urologického vyšetření k vyloučení nádorového onemocnění.

MUDr. Ivo Novák Ph.D.

Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové
Sokolská 581, 500 03 Hradec Králové
e-mail novakivo@fnhk.cz

Literatura:

1. Breslow NE, Beckwith JB. Epidemiological features of Wilms'tumor: resulsits of the National Wilms'Tumor Study. J.Natl.Cancer Inst., 68: 1982; 429.
2. Caro DJ, Brown JS. Hemangioma of bladder. Urology, 8: 1976; 479–481.
3. Castellanos RD, Wakefield PB, Evan AT. Carcinoma of the bladder in children. J. Urol., 113; 1975: 261–263.
4. Ferrell RE, Strong LC, Riccardi VM et al. Aclincial cytogenetic and gene marker survey of 106 patients with Wilms'tumor (WT) and/or aniridia (AN) (abstract). Am. J. Hum. Genet., 32; 1980: 104A.
5. Gaiger AM, Soule EH, Newton WA. Jr. Patology of rhabdomyosarcoma. experience of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study 1972–78. Natl. Cancer Inst. Monogr., 56; 1981: 19–27.
6. Hays DM, Lawrence W. Jr., Crist, WM, et al. Partial cystectomy in the management of rhabdomyosarcoma of the bladder: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J. Pediatr. Surg., 25; 1990: 719–723.
7. Hays DM, Raney RB Jr., Lawrence W, Jr., et al. Bladder and prostate tumors in the Interdroup Rhabdomyosarcoma Study (IRSI): results of therapy. Cancer. 50; 1982: 1472.
8. Hays DM, Raney RB Jr., Lawrence W, Jr., et al. Primary chemotherapy in the treatment of children with bladder- prostate tumors. In the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). J. Pediatr. Surg., 17; 1982: 812–820.
9. Hays DM. Rhabdomyosarcoma. In: Welsh KJ, Randolph JG, Rivitch MM, et al. Pediatric Surgery. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986.
10. Horn RC. Jr., Enterline HT. Rhabdomyosarcoma: a clinical pathological study and classification of 39 cases. Cancer, 11; 1958: 181–199.
11. Javadpour N, Mostofi FK. Primary epithelial tumors of the bladder in the first two decades of life. J. Urol., 101; 1969: 706–710.
12. Kelalis PP, Mesrobian H-G, J. Tumors of the upper urinary tract. In: Kelalis PP, King LR, Belman AB. Clinical Pediatric Urology. 3rd Edition, Vol. 2, Philadelphia WB. Saunders Company; 1992:1414–1445.
13. Novák I, Šimáková E. Papilom močového měchýře u dítěte – klinická pozorování. Čes. Urol., 4, 2000; č. 3: s. 27–30.
14. Paduano L, Chiella E. Primary epithelial tumors of the bladder in children. J. Urol., 139; 1988: 794–795.
15. Smith JA, Jr. Laser treatment of hemangioma. J. Urol., 143; 1990: 282–284.
16. Snow B. Tumors of the lower urinary tract. In Kelalis PP, King LR, Belman AB. Clinical Pediatric Urology. 3rd Edition, Vol. 2, Philadelphia, W B. Saunders Company; 1992: 1445–1457.
17. Stillwell TJ, Gomez MR, Kelalis PP. Renal lesions in tuberous sclerosis. J. Urol., 107; 1972: 142.
18. Sutow WW, Sullivan MP, Ried HL, et al. Prognosis in chilhood rhabdomyosarcoma. Cancer. 25; 1970: 1384–1390.
19. Vehaskari VM, Papola J. Isolated proteinuria: analysis of a school-age population. J. Pediatr., 101; 1982: 661.
20. Young JL. Jr., Miller RW. Incidence of malignant tumors in U. S. children., J. Pediatr., 86; 1975: 254.