

Hematurija: postupnik obrade

prof. dr. sc. Danica Batinić, Danko Milošević

Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Šalata, Referentni centar za dječju nefrologiju Republike Hrvatske

Hematurija je jedan od najvažnijih znakova bolesti bubrega i mokraćnog sustava. Stoga nalaz hematurije uvijek i bez odgađanja indicira dijagnostičku procjenu. Ispitivanje mora biti logično i postupno, uzimajući u obzir sve kliničke okolnosti u kojima se ona pojavila, kao i njezin prirodni tijek. Točna dijagnoza i kasnije liječenje više ovise o dobro planiranom ispitivanju nego o složenim, invazivnim i skupim pretragama

Hematurija se definira kao izlučivanje abnormalnih količina eritrocita mokraćom. Vidljiv znak hematurije je "crven" urin, vidljiv prostim okom (makrohaturija), iako hematurija može biti i nevidljiva oku, pa se nađe tek prilikom pregleda urina (mikrohaturija). Valja međutim znati da svaki "crveni" urin nije neizbježno takav zbog hematurije. Više tvari mogu obojiti urin crveno (TABLICA 1). Stoga u "crvenom" urinu treba dokazati postojanje eritrocita.

Dokazivanje eritrocita u urinu je relativno jednostavno, no jasno razdvajanje normalnih od patoloških količina može biti teško. I zdrava djeca, naime, izlučuju urinom malen broj eritrocita. Standardna metoda za dokazivanje je mikroskopski pregled sedimenta svježe izmokrenog urina, pri čemu se do 3 eritrocita po mikroskopskom polju pri velikom povećanju (40x) smatra gornjom granicom normale.^{1,2} Drugim načinom eritrociti se mogu odrediti u komori za brojenje u poznatom volumenu svježe izmokrenog necentrifugiranog urina. Normalno se u mm³ urina može naći do 5 eritrocita.¹⁻³ U ambulantnoj praksi korisnom se pokazala brza kemijska metoda test-vrpcom impregniranom ortotoluidinom koji u katalitičkoj reakciji s hemoglobinom daje zeleno obojenje test-vrpce.^{2,3} Rezultat je pozitivan kad urin sadrži eritrocite u količini koja odgovara 2-5 eritrocita po mikroskopskom polju pri velikom povećanju sedimenta urina. Senzitivnost metode u odnosu na mikroskopski pregled kao zlatni standard iznosi 91-100%, a specifičnost 65-99%.⁴ Test je pozitivan i na slobodni hemoglobin i mioglobin, pa svaki pozitivan nalaz treba provjeriti mikroskopskim pregledom. Valja svratiti pozornost na mogućnost raspada eritrocita u razrijeđenom urinu ili urinu koji je dulje stajao, pa će u tom slučaju test-vrpca dati pozitivan nalaz (na slobodni hemoglobin!) iako pri mikroskopskom pregledu nema eritrocita. Taj bi se nalaz morao uzeti kao lažno pozitivan, iako je zapravo točniji od mikroskopskog. Pravi lažno pozitivan nalaz naći će se u slučaju mioglobinurije ili prisustva oksidansa, npr. bakterijskih peroksidaza u urinu. Lažno pak negativni nalazi vide se u djece koja uzimaju velike količine vitamina C, te u vrlo koncentriranoj mokraći.

Tablica 1. Uzroci crvenog urina

Endogene tvari	Lijekovi
Uratni kristali	Acetofenetidin
Žučne boje	Azatioprin
Hemoglobin	Deferoksamin
Mioglobin	Difenilhidantoin
Porfirini	Fenolftalein
	Fenotiazini
	Rifampicin
Hrana	Ostalo
Cikla	Infekcija Serratium
Kupine	marcescens

Učestalost

Liječnici primarne zdravstvene zaštite često se susreću s djecom s hematurijom. Učestalost makrohaturije iznosi 1,3 na 1000.⁵ Mikroskopska hematurija je puno češća. Nađe se u 0,5 do 1,6% djece školske dobi.⁶⁻⁸

Uzroci

Hematurija može potjecati s bilo kojeg mjesta duž mokraćnog sustava (TABLICA 2). Svako stanje koje uzrokuje oštećenje stijenke, od zida

Tablica 2. Uzroci hematurije

Vaskularni poremećaji
Bubrežna venska/arterijska tromboza
Bubrežna arteriovenska fistula
Vaskularna kompresija vrata čašice (sy Fraley)
Aortikomezenterijska kompresija bubrežne vene (nutcracker sy)
Trauma
Bolesti glomerula
Poststreptokokni glomerulonefritis
Drugi postinfekcijski glomerulonefritis
IgA nefropatija
SLE
Fokalna glomeruloskleroza
Membranoproliferativni glomerulonefritis
Mezangioproliferativni glomerulonefritis
Alportov sindrom
Bolest tankih bazalnih membrana (benigna obiteljska hematurija)
Nail-patella sindrom
Fabryjeva bolest
Vaskulitis – Henoch-Schonleinova purpura
– Periarteritis nodosa
– Wegenerova granulomatoza
Intersticijski nefritis
Infektivni
Metabolički
Lijekovi i toksini
Idiopatska hiperkalciurija
Mokraćni kamenci
Uroinfekcija
Cistitis
Pijelonefritis
Tuberkuloza
Kongenitalne anomalije i opstruktivna uropatija
Policistična bolest bubrega
Medularni spužvasti bubreg
Multicistični bubreg
Opstrukcija pijeloureteričnog vrata
Vezikoureteralni refluks
Valvule stražnje uretre
Tumori

kapilara glomerula pa do uroepitela odvodnih putova (upala, iritacija, infiltracija), može rezultirati u pojavi eritrocita u urinu. Valja međutim napomenuti da se uz bolesti bubrega i mokraćnog sustava krv u mokraći može naći i za vrijeme virusnih i bakterijskih upala dišnog sustava, gastroenteritisa s dehidracijom praćenog povišenom tjelesnom temperaturom, nakon fizičkog napora, pri hemoglobinopatijama, poremećajima koagulacije, alergiji, kongestivnom srčanom zatajenju, upali vanjskog genitala, menstruaciji, davanju nekih lijekova (npr. amitriptilen, antikoagulansi, aspirin, klorpromazin, ciklofosfamid).

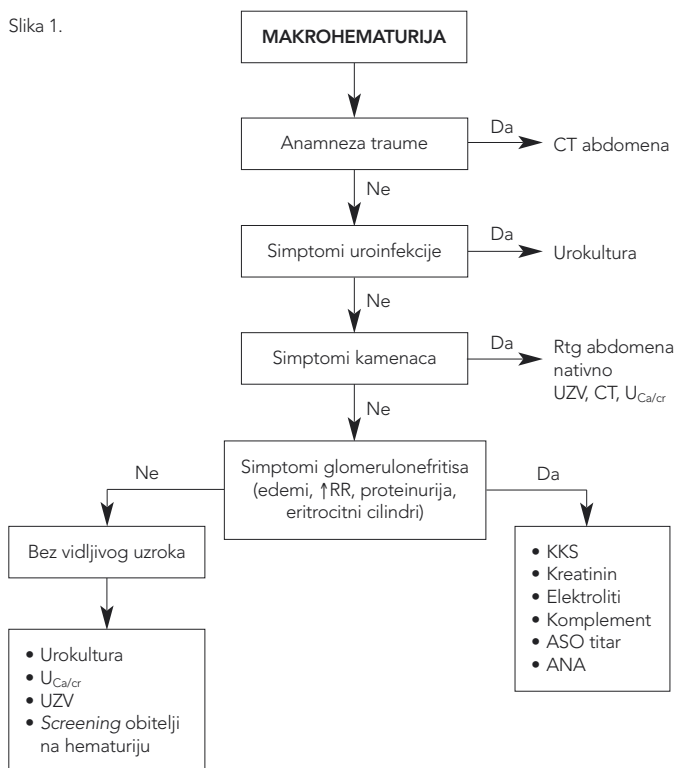
Ispitivanje – Makrohaturija

Ispitivanje djeteta s makrohaturijom razlikuje se od onog u djeteta s mikrohematurijom. U početnom ispitivanju u djeteta s mikrohematurijom potrebna su samo dva testa: 1. test na proteinuriju, i 2. mikroskopski pregled urina na eritrocite i eritrocitne cilindre. Djeca s makrohaturijom trebat će uz to još i urokulturu i ultrazvučni pregled mokraćnog sustava.

Od pomoći u određivanju mogućeg izvora makrohaturije je već i izgled urina. Urin je pri makrohaturiji glomerularnog porijekla obično smeđe boje poput čaja ili coca-cole, dok je pri makrohaturiji porijekla iz donjeg mokraćnog sustava (mjehur ili uretra) ružičast ili crven. Dobro uzeta anamneza i poman fizikalni pregled mogu dati važne informacije o mogućem uzroku. Tako anamneza dizurije, učestalog mokrenja, bola u lumbalnoj loži ili trbuhu upućuju na dijagnozu uroinfekcije ili urolitijaze. Razlog hematurije može biti i nedavna trauma. Podatak o upali grla ili kožnoj infekciji prije 2 do 3 tjedna upućuje pak na postinfekcijski glomerulonefritis. Valja uzeti i obiteljsku anamnezu s pitanjima o hematuriji, gluhoći, hipertenziji, urolitijazi, bubrežnim bolestima, cističnoj bolesti bubrega, hemofiliji, dijalizi i transplantaciji među članovima obitelji. Nalaz hipertenzije pri fizikalnom pregledu, pogotovo ako se uz to nađe i proteinurija, sugerira glomerulonefritis. Osip i artritis vide se kod Henoch-Schonleinove purpore i SLE, a edemi su znak nefrotskog sindroma. Povišena tjelesna temperatura i bolna osjetljivost lumbalne lože upućuju na uroinfekciju, dok palpabilne abdominalne mase mogu biti uzrokovane tumorom, hidronefrozom, multicističnim diplastičnim bubregom ili policističnim bubregom. U djevojčica je važno dobro pregledati genitalnu regiju na ev. ozljede (zlostavljanje, strano tijelo vagine).

Makrohaturija uvijek zahtijeva promptno ispitivanje kako bi se isključili potencijalni životno ugrožavajući uzroci (SLIKA 1). Odmah treba učiniti mikroskopski pregled urina i odrediti proteinuriju. Nalaz eritrocitnih cilindara visoko je specifičan za glomerulonefritis, iako njihovo odsustvo ne isključuje bolest glomerula. Važna je i morfologija eritrocita prisutnih u urinu. Oni porijekla iz lezija nakapnice, mokraćovoda, mjehura ili mokraćne cijevi obično zadržavaju svoj okrugli oblik (izomorfna ili normomorfna eritrociturija), dok su

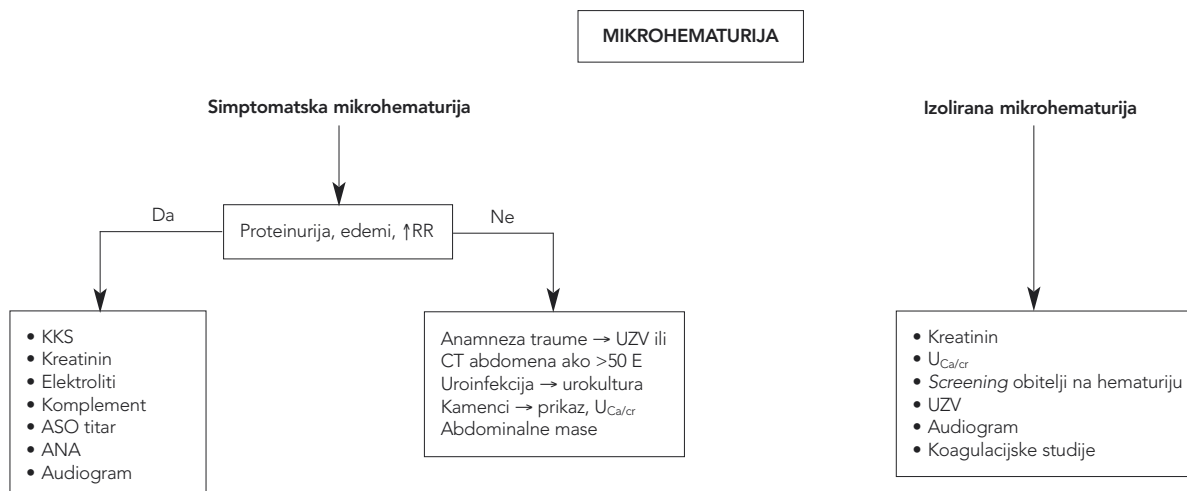
Slika 1.



eritrociti u glomerulskim bolestima često izobličeni prilikom prolaska kroz nefron (dizmorfična eritrociturija). Takvi dizmorfični eritrociti najbolje se uočavaju u faznom kontrastnom mikroskopu.⁹ Također se za analizu morfologije eritrocita koriste i specijalna bojanja preparata urina (eozin-Y, Sternheimer-Malbin, Wright) odnosno analiza u protočnom citometru.^{10,11} Proteinurija može biti prisutna bez obzira na uzrok krvarenja, ali obično ne prelazi 2+ (100 mg/dL) ako su izvor proteina samo eritrociti.

Daljnje pretrage ovisit će o dobivenim anamnestičkim podacima, nalazima fizikalnog pregleda i pregledu urina. Ukoliko se sumnja na glomerulonefritis, valja učiniti kompletnu krvnu sliku, elektrolite u serumu, ureju, kreatinin, albumine, odrediti komplement u serumu, antistreptokokna antitijela (ASO i dr.), ev. anti-DNA protutitijela. Najčešći glomerularni uzroci makrohaturije su poststreptokokni glomerulonefritis i IgA nefropatija, no dolaze u obzir i drugi oblici glomerulonefritisa. Uvijek kad postoji podatak o traumi valja odmah učiniti ultrazvučni pregled, odnosno CT abdomena. Uroinfekcija je najčešći uzrok makrohaturije u djece. Urokultura će potvrditi dijagnozu. Makrohaturija s bolovima tipa

Slika 2.



kolika upućuje na urolitijazu, pa dijagnozu treba potvrditi rtg nativnom snimkom abdomena ultrazvučnim pregledom ili CT abdomena. Tu valja napomenuti da u slučajevima s negativnim nalazom ovih pretraga na konkretno razlogom hematurije može biti hiperkalciurija, pa je potrebno ispitivanje u tom smislu. Omjer kalcij/kreatinin veći od 0,74 mmol/mmol u drugom jutarnjem urinu (ili veći od 0,56 mmol/mmol u 24 h u urinu) potvrđuje ovu dijagnozu.^{3,12}

U slučajevima gdje se na temelju anamneze, fizikalnog pregleda, mikroskopskog pregleda urina i određivanja proteinurije ne može zaključiti uzrok makrohaturije, treba učiniti ultrazvučni pregled, kulturu urina, odrediti kalciuriju, ev. testirati roditelje na hematuriju. Dolazi u obzir i cistoskopija ukoliko se sumnja da je uzrok hematurije u mjehuru. Najbolje ju je poduzeti za vrijeme aktivnog krvarenja kako bi se odredio izvor krvi.

Ispitivanje – Mikrohematurija

Mikroskopska hematurija također zahtijeva obradu. Tranzitorna mikrohematurija nakon manje tupe traume trbuha može biti marker kongenitalne anomalije (primjerice hidronefroze). Zahtijevat će obradu ukoliko se nađe više od 50 eritrocita po vidnom polju velikog povećanja. U tom će slučaju ukoliko nema drugih okolnosti za hitnu kiruršku intervenciju dostajati ultrazvučni pregled abdomena. U većine djece s mikrohematurijom nema indikacije za hitnu intervenciju pa se može planirati postupno ispitivanje. Na slici prikazan je postupnik obrade kod asimptomatske i simptomatske mikrohematurije. I tu su važni anamnestički podaci, obiteljska anamneza, fizikalni pregled, pregled urina na eritrocitne cilindre i test na proteinuriju. Pozitivna obiteljska anamneza progresivne bubrežne bolesti, nalaz cilindara i/ili proteinurije usmjerit će obradu prema dokazivanju/isključivanju glomerulonefritisa. Kad je obiteljska anamneza progresivne bubrežne bolesti negativna, a mikrohematurija jedini patološki nalaz u urinu, treba odrediti kreatinin u serumu, ispitati ima li dijete hiperkalciuriju, testirati roditelje i braću na hematuriju, učiniti ultrazvučni pregled i audiogram, ev. koagulacijske studije.

Velik problem predstavljaju djeca s izoliranom mikrohematurijom u koje se isključuje svi uzroci. U tom slučaju treba najprije pretpostaviti da se radi o posljedici neprepoznatog subkliničkog akutnog nefritisa. Zbog toga se preporuča nadgledavanje urina, tijekom najmanje 6 mjeseci, obično test-vrpcom. Ako hematurija nestane ili je intermitentna, nije vjerojatno da je povezana sa značajnom histološkom lezijom. Međutim, kod tvrdokorne mikrohematurije koja traje više od 6 mjeseci dolazi u obzir biopsija bubrega. Mišljenja o potrebi biopsije bubrega u djece s izoliranom mikrohematurije su međutim podijeljena. Dok dio autora drži da je izolirana mikrohematurija benigno stanje pri kojem ne treba očekivati promjene glomerula i ne opravdava upotrebu ipak invazivnog postupka biopsije bubrega, drugi su mišljenja da je biopsija bubrega opravdana radi rane dijagnoze i time i liječenja i prognoze potencijalnog glomerulonefritisa.^{13,14} U našoj smo ustanovi ispitali ulogu i doprinos biopsije bubrega s patohistološkom analizom tkiva u dijagnozi bolesti djece s izoliranom mikrohematurijom.¹⁵ Našli smo da je čak 79,6% djece imalo glomerulske abnormalnosti. U najvećeg broja nađene su promjene glomerula visokosugestivne za Alportov sindrom, potom je slijedila bolest tankih bazalnih membrana (benigna familijarna hematurija), te IgA nefropatija. Time je potvrđena opravdanost biopsije bubrega u djece s dugotrajnom izoliranom MH. Korist točne dijagnoze vrijedna je potencijalnog rizika invazivne pretrage kao što je biopsija bubrega, čak i kad se radi o bolestima za koje za sada ne postoji učinkovito liječenje. Točna dijagnoza omogućuje odluku o potrebi daljnjeg kliničkog praćenja tih bolesnika, davanje prognoze ishoda, genetički savjet, izbor zanimanja. Konačno, nalaz biopsije bubrega važan je i za djecu s mikrohematurijom kod koje se ne nađu promjene glomerula kako bi se s većom sigurnošću roditelje moglo uvjeriti u benignu prirodu mikrohematurije u njihova djeteta. **M**

LITERATURA

1. Vlatković G. Dijagnostički postupci i testovi kod bubrežnih bolesti-pregled mokraće. U: Vlatković G. Bolesti mokraćnih organa u djece, 2. izd. Zagreb: Školska knjiga, 1985; 47-63.
2. Fago A, Barakat AY. The urine and urinary sediment. U: Barakat AY, ur. Renal diseases in children. Clinical Evaluation and diagnosis, 1. izd. New York: Springer-Verlag, 1990; 31-54.
3. Taylor CM, Chapman S. Urinalysis. U: Taylor CM, Chapman S, ur. Handbook of renal investigations in children. 1. izd. London: Wright, 1989; 14-8.
4. Sokolosky MC. Hematuria. Emerg Med Clin North Am 2001; 19:621-32.
5. Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. Pediatrics 1977; 59:557-61.
6. Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Vilksa J, Hallman N. Microscopic haematuria in school children. Epidemiology and clinicopathological evaluation. J Pediatr 1979; 95:676-84.
7. Foreman JW, Chan JC. 10-year survey of referrals to a pediatric nephrology program. Child Nephrol Urol 1990; 10:8-13.
8. Murakami M, Yamamoto H, Ueda Y, Murakami K, Yamauchi K. Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period in Tokyo. Pediatr Nephrol 1991; 5:50-3.
9. Fairley KF, Birch DF. Hematuria: a simple method for identifying glomerular hematuria. Kidney Int 1982; 21:105-8.
10. Glasscock RJ. Hematuria and pigmenturia. U: Massry SG, Glasscock RJ, ur. Textbook of Nephrology, vol. 1, 2. izd. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989; 491-500.
11. Hyodo T, Kumano K, Sakai T. Differential diagnosis between glomerular and nonglomerular hematuria by automated urinary flow cytometer. Nephron 1999; 82: 312-23.
12. Stapleton FB, Roy S, Moe HN, Jenkins G. Hypercalciuria in children with hematuria. New Engl J Med 1984; 310:1345-8.
13. Feld LG, Stapleton FB, Duffy L. Renal biopsy in children with asymptomatic hematuria or proteinuria: survey of pediatric nephrologists. Pediatr Nephrol 1993; 7:441-3.
14. Piqueras AI, White RHR, Raafat F, Moghal N, Milford DV. Renal biopsy diagnosis in children presenting with hematuria. Pediatr Nephrol 1998; 12:386-91.
15. Batinčić D, Šćukanec-Špoljar M, Milošević D, Nižić Lj, Vrljićak K, Matković M. Biopsija bubrega u djece s izoliranom mikrohematurijom. Acta Med Croatica 2002; 56:163-6.