

## Mikrohematurnija u rutinskoj citološkoj praksi: iskustvo jednog centra

*Mikrohematurnia in routine cytological practice: the experience of a single center*

Renata Beljan Perak<sup>1</sup>, Dinka Šundov<sup>1</sup>, Maja Favro<sup>1</sup>, Darko Mijatović<sup>2</sup>

### Sažetak

**Uvod.** Hematurija, prisutnost eritrocita u urinu, može biti makroskopska (vidljiva crvena ili smeđa boja urina) ili mikroskopska koja se može otkriti samo laboratorijski (mikrohematurnija;  $\geq 3$  eritrocita po vidnom polju velikog povećanja). Klinički, hematurija može ukazivati na niz benignih i malignih bolesti pa zahtijeva odgovarajuću obradu. Znatno dio citoloških pregleda urina uz dijagnozu hematurije traže liječnici obiteljske medicine.

**Cilj istraživanja** bio je prikazati naše rezultate analize urina u citološkom laboratoriju kod bolesnika s uputnom dijagnozom hematurije postavljenom od liječnika obiteljske medicine.

**Metodologija.** Istraživanje je obuhvatilo 304 uzorka urina primljenih na Odjelu za citologiju Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu

i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split kroz mjesec dana.

**Rezultati.** Najčešća uputna dijagnoza bila je mikrohematurnija (40,98%). Kod takvih pacijenata u 10,4% slučajeva kroz tri uzastopna dana nisu nađeni eritrociti. U 54,4% slučajeva nije utvrđen osnovni uzrok mikrohematurnije. Atipične urotelijalne stanice i stanice urotelijalnog karcinomavisokog stupnja pronađene su u 9,6% bolesnika s mikrohematurnijom.

**Zaključak.** Iako je glavni cilj citološke analize urina otkrivanje urotelijalnih karcinoma visokog stupnja, citologija može često utvrditi i druge uzroke hematurije.

**Ključne riječi:** hematurija, citologija

<sup>1</sup> Klinički bolnički centar Split, Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju

<sup>2</sup> Obrazovna ustanova Učilište Studium Vukovar

<sup>3</sup> Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

Dr. sc. Renata Beljan Perak, dr.med., spec.kl.citolog<sup>1\*</sup>

Doc. dr. sc. Dinka Šundov, dr.med., spec.kl.citolog<sup>1</sup>

Mr. sc. Darko Mijatović, mag.med.lab.diag.<sup>2</sup>

Antonia Pavlović, dr. med., spec.kl.citolog<sup>1</sup>

Maja Favro, dr. med., spec.kl.citolog<sup>1</sup>

\*Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Dr. sc. Renata Beljan Perak, dr.med., spec.kl.citolog., Klinički bolnički centar Split, Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Spinčićeva 1, 21000 Split. E – mail: renatavonbe@gmail.com

## Summary

**Introduction.** Hematuria, the presence of erythrocytes in the urine, can be macroscopic (visible red or brown color) or microscopic, which can only be detected in the laboratory (microhematuria;  $\geq 3$  erythrocytes per field of view of high magnification). Clinically, hematuria may indicate a number of benign and malignant diseases requiring appropriate treatment. A significant part of cytological examinations of urine with a diagnosis of hematuria is required by family physicians.

**Aim.** The aim of the study was to present our results of urine analysis in the cytology laboratory in patients with a referral diagnosis of hematuria made by a family physician

**Materials and methods.** The study included 304 urine samples received at the Department of Cytology of the Clinical Institute of Pathology, Forensic Medicine and Cytology of the Clinical Hospital Center Split over a month.

**Results.** The most common reference diagnosis was microhematuria (40.98%). In such patients, erythrocytes were not found in 10.4% of cases for three consecutive days. In 54.4% of cases, the underlying cause of microhematuria was not determined. Atypical urothelial cells and high-grade urothelial cancer cells were found in 9.6% of patients with microhematuria.

**Conclusion.** Although the main goal of urine cytological analysis is to detect high-grade urothelial cancers, cytology can often identify other causes of hematuria.

**Key words:** hematuria, cytology

## Uvod

Hematurija predstavlja prisutnost eritrocita u urinu s incidencijom od 4 na 1000 pacijenata godišnje<sup>1</sup>. Očekuje se da će 9-18% opće populacije doživjeti hematuriju tijekom života<sup>2</sup>. Hematurija može biti makroskopska, golim okom vidljiva crvena ili smeđa boja urina, ili mikroskopska koja se može otkriti samo laboratorijskim testiranjem<sup>3,4</sup>. Mikrohaturija se mahom definira kao prisutnost najmanje 3 eritrocita po vidnom polju velikog povećanja pri mikroskopskoj analizi urina. Incidencija mikrohaturije varira od 0,1-31%, ovisno o iskustvu centra<sup>5,6,7</sup>. Obično je intermitentna i može se pojaviti u intervalima od nekoliko dana, tjedana ili mjeseci<sup>8</sup>. Hematurija može biti asimptomatska ili povezana s bolovima, dizurijom i vrućicom. Dijagnoza hematurije obično se postavlja na temelju boje mokraće, reakcije s pomoću test-trakice i mikroskopskog pregleda sedimenta urina<sup>9</sup>. Svaka hematurija, makroskopska ili mikroskopska zahtijeva odgovarajuću dijagnostičku procjenu, jer može biti simptom dobroćudne ili zloćudne bolesti. Hematuriju mogu uzrokovati benigna stanja kao što su infekcija mokraćnog sustava, kamenci, benigna hiperplazija prostate, vaskularni poremećaji, urođene nepravilnosti ili unos neke hrane (cikla) ili lijekova (rifampicin, sulfonamidi)<sup>7,10</sup>. Međutim, glomerularne bolesti kao i rak mokraćnog mjehura također mogu uzrokovati hematuriju, pa je potrebna odgovarajuća dijagnostička obrada<sup>7</sup>. To se posebno odnosi na bolesnike s makrohaturijom, jer se rak mokraćnog mjehura otkriva u otprilike 3-6%, a u nekim izvješćima i do 30-40% bolesnika<sup>6,7</sup>.

Ne postoji jedinstveni međunarodno prihvaćeni algoritam koji je utemeljen na dokazima za dijagnostičku procjenu hematurije<sup>11</sup>. Uobičajeni početni postupak zbrinjavanja pacijenta s hematurijom uključuje: analizu urina pomoću test - trake, urinokulturu i mikroskopski pregled urina, krvne pretrage, citološku analizu urina, citoskopiju, biopsiju bubrega i slikovne metode<sup>7,9,12</sup>. Citološka analiza urina još uvijek je među

prvim dijagnostičkim postupcima samo u nekim dijagnostičkim algoritmima. Američko urološko udruženje isključilo je citološku analizu urina iz rutinske procjene asimptomatske mikrohematurnije zbog niske osjetljivosti. To se ne odnosi na slučajeve s faktorima rizika za rak mokraćnog mjehura. *American College of Physicians* preporučuje da se u početnoj procjeni hematurije ne bi trebala raditi citološka analiza urina ili pretraga molekularnih markeru u urinu<sup>5,6,12</sup>. Isti je pristup usvojilo i kanadsko, japansko i nizozemsko udruženje urologa<sup>13</sup>.

Liječnici obiteljske medicine često se susreću s hematurijom, započinju s inicijalnim liječenjem, upućuju na dijagnostičke pretrage, ali i daljnje postupanje. Unatoč postojećim smjernicama, nailazimo na nedostatak suglasnosti liječnika obiteljske medicine o početnim postupcima s hematurijom<sup>1</sup>. U našoj bolnici značajan postotak citoloških analiza urina odnosi se na uputnu dijagnozu hematurije postavljenu od strane liječnika obiteljske medicine (oko 40%). Iako je glavni cilj citološke analize urina otkrivanje urotelijalnog karcinoma visokog stupnja (HGUC), u velikom broju slučajeva citologija može otkriti druge uzroke hematurije (infekcije, kamenac, glomerularna bolest) bez potrebe za dodatnim testiranjem, osobito invazivnim metodama<sup>14</sup>.

Cilj naše studije bio je prikazati naše nalaze iz rutinske prakse u citološkom laboratoriju kod bolesnika koji su poslani od strane liječnika obiteljske medicine s uputnom dijagnozom hematurije i utvrditi u kojem broju slučajeva citologija može utvrditi uzrok hematurije.

## Materijali i metode

Istraživanje je obuhvatilo 304 uzorka urina pacijenata primljenih na Odjelu za citologiju Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 15. 11. 2014. do 15. 12. 2014.

godine. Podaci o pacijentima (dob, spol, dijagnoza) preuzeti su iz medicinske dokumentacije. Preparati su bili obojeni po Papanicolaou i potom analizirani u skladu sa standardnim citomorfološkim kriterijima pod svjetlosnim mikroskopom Olympus 41BX. Citološki nalazi uspoređeni su s početnom dijagnozom liječnika obiteljske medicine.

Za obradu podataka korišten je program Microsoft Office Excell za Windows. Statističke analize provedene su pomoću programa MedCalc. T-test je korišten za usporedbu kvantitativnih varijabli, a  $\chi^2$  za diskontinuirane varijable. P vrijednost manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom.

## Rezultati

U istraživanje je uključeno 158 (51,97%) muškaraca i 146 (48,03%) žena. Prosječna dob bolesnika bila je  $63 \pm 14$  godina. Najčešća uputna dijagnoza od strane liječnika obiteljske medicine bila je mikrohematurnija (40,98%;  $\chi^2 = 18,480$ ;  $df = 1$ ;  $P < 0,0001$ ). Bolesnici s dijagnozom mikrohematurnije bili su mlađi u usporedbi s drugim pacijentima ( $t = 4,1672$ ;  $df = 302$ ;  $P < 0,0001$ ). Slijedeće po učestalosti su sumnje na urotelijalni karcinom visokog stupnja i praćenje bolesnika s urotelijalnim karcinomom visokog stupnja, dok su uzorci s dijagnozom nefropatije i kamenaca mokraćnog sustava rijetko slani na citološku analizu (tbl. 1).

U 10,4% uzoraka mokraće s uputnom dijagnozom mikrohematurnije eritrociti nisu nađeni. U 54,4% slučajeva identificirana je mikrohematurnija, bez specifičnog uzroka. Atipične urotelijalne stanice (AUC) i HGUC pronađene su u 9,6% uzoraka (tbl. 2).

**Tablica 1.** Uputna dijagnoza bolesnika upućenih na citološku analizu urina

**Table 1.** Referral diagnosis of samples sent for urine cytology

Uputna dijagnoza/ Referral diagnosis	N (%)	Muškarci/ Male	Dob/ Age
Mikrohematurnija/ <i>Microhematuria</i>	125 (40,98)	51	59±16
Cistitis/ <i>Cystitis</i>	28 (9,21)	14	58±14
Nefropatija/ <i>Nephropathy</i>	2 (0,66)	1	73±7
Kamenci u urinarnom traktu/ <i>Urinary stones</i>	3 (0,98)	2	38±26
Kronično zatajenje bubrega/ <i>Chronic renal failure</i>	9 (2,95)	7	68±10
Tumor urinarnog trakta/ <i>Urinary tract tumor</i>	69 (22,62)	42	69±9
Praćenje urotelijalnog karcinoma visokog stupnja (HGUC)/ <i>Follow up of high grade urothelial carcinoma (HGUC)</i>	31 (10,16)	25	68±9
Hiperplazija prostate/ <i>Prostatic hyperplasia</i>	7 (2,29)	7	71±12
Maligne bolesti nepovezane s mokraćnim sustavom/ <i>Malignancies unrelated to urinary tract*</i>	6 (1,96)	1	61±11
Ostalo/ <i>Other**</i>	24 (7,89)	8	61±18

\*Karcinom endometrija, dojke i debelog crijeva

\*\*Urethritis, prostatitis, epididimitis

**Tablica 2.** Citološki nalazi u bolesnika s uputnom dijagnozom mikrohematurnije

**Table 2.** Cytological findings in patients with referral diagnosis of microhematuria

Citološki nalaz/ <i>Cytology findings</i>	N	%
Nema eritrocita/ <i>No erythrocytes</i>	13	10,4
Mikrohematurnija/ <i>Microhematuria</i>	68	54,4
Kamenci u urinarnom traktu/ <i>Urinary stones</i>	9	7,2
Nefropatija/ <i>Nephropathy</i>	14	11,2
Cistitis/ <i>Cystitis</i>	9	7,2
Atipične urotelijalne stanice/ <i>Atypical urothelial cells (AUC)</i>	10	8
Urotelijalni karcinom visokog stupnja/ <i>High grade urothelial carcinoma (HGUC)</i>	2	1,6

## Rasprava

Hematurija je čest simptom s kojom se liječnik obiteljske medicine susreće u rutinskoj praksi, sa širokim spektrom diferencijalnih dijagnoza. Iako je u većini slučajeva uzrokovana infekcijom mokraćnog sustava, hematurija je i simptom karcinoma mokraćnog mjehura, osobito uz bezbolnu makrohematurniju, pa se ne smije zanemariti. Odgovarajućim dijagnostičkim postupcima određene bolesti mokraćnog sustava mogu se otkriti u početku, čime se poboljšavaju mogućnosti liječenja. Liječnici obiteljske medicine imaju ključnu ulogu u početnom postupku. Unatoč smjernicama, još uvijek ne postoji suglasnost među liječnicima obiteljske medicine o pretragama bolesnika s hematurijom. Također je pokazano kako liječnici obiteljske medicine u praksi ne slijede preporučene dijagnostičke smjernice u potpunosti, što pridonosi neodgovarajućem upućivanju bolesnika<sup>6</sup>. Krajnji rezultat je prekomjerna probirna upotreba citološke analize urina bez jasne indikacije<sup>1</sup>.

Hematurija može ukazivati na niz benignih ili malignih stanja. Makrohaturija potiče veću zabrinutost jer može biti znak karcinoma mokraćnog mjehura, dok mikrohaturija zna biti fiziološka i prolazna, uzrokovana vježbanjem, traumom, virusnom infekcijom ili menstrualnim krvarenjem. Međutim, u 5% slučajeva mikrohaturije otkriva se rak mokraćnog mjehura<sup>6</sup>. Unatoč navedenim činjenicama, u 50% makrohaturija i u 70% mikrohaturija, osnovni se uzrok ne otkriva<sup>7</sup>, što naglašava važnost pristupa hematuriji utemeljenog na dokazima<sup>6</sup>.

Uzorci urina imaju znatan udio u radu našeg laboratorija; godišnje se prema uputnicama liječnika obiteljske medicine obradi oko 3150 uzoraka, a oko 40% ih nosi uputnu dijagnozu hematurije. Većina (89,6%) je imala citološki dokazanu hematuriju, no u 10,4% uzoraka označenih kao mikrohaturija, eritrociti nisu nađeni ni u jednom od tri uzastopna uzorka. U 35,2% analiziranih uzoraka identificiran je osnovni uzrok mikrohaturije: nefropatija (11,2%), atipične stanice mokraćnog trakta (8%), upala (7,2%), kamenci (7,2%) i urotelijalni karcinom visokog stupnja (1,6%). U 54,4% bolesnika s mikrohaturijom citološkim pregledom nismo utvrdili temeljni uzrok, što je u skladu s drugim izvorima, gdje uzrok nije utvrđen u 50% bolesnika s makrohaturijom i u 70% onih s mikrohaturijom, unatoč ponavljanim, temeljitim analizama tijekom hematurije<sup>7</sup>. U takvim slučajevima izolirane hematurije eritrociti se dokazuju bez drugih promjena; ponekad se mogu povezati s unosom otkrije kasnije lijekova i hrane, s naporom ili s menstrualnim krvarenjem. Ponekad se uzrok otkrije tek nakon dužeg razdoblja. Ipak, ako se mikrohaturija ne povlači, potrebna je dodatna obrada jer to može biti jedini znak maligne bolesti<sup>7</sup>.

U oko 10% pacijenata s uputnom dijagnozom mikrohaturije, eritrociti se ne nađu ni u jednom od tri uzastopna uzorka. Tu je vjerojatno riječ o povremenim hematurijama, nerijetko jatrogenog uzroka, koje s vremenom mogu prerasti

u "prave" hematurije s očitim uzrokom, pa se u takvim slučajevima preporuča pomno praćenje. Ključnu ulogu u temeljitom uzimanju anamneze i procjeni kliničkih nalaza ovdje imaju liječnici obiteljske medicine. Citološka analiza urina je tada jednostavna, neinvazivna metoda koja se određeno vrijeme može koristiti u praćenju pacijenata; ako se uzrok ne otkrije, indicirani su dodatni postupci, poput cistoskopije.

Znatan dio uzroka mikrohaturija može se otkriti citološkom analizom urina, bez dodatnih invazivnih metoda. Postojeće smjernice za procjenu hematurije razlikuju se među državama, ali je opće stajalište da se citološka analiza urina tu ne bi trebala koristiti za probir zbog male osjetljivosti u usporedbi s cistoskopijom<sup>6</sup>. U našoj zemlji je citološka analiza urina još uvijek među prvim dijagnostičkim postupcima. Budući da je riječ o neinvazivnoj, jednostavnoj i brzom metodi, liječnici obiteljske medicine su skloni citologiji zbog tjeskobe i nelagode bolesnika povezane s transuretralnom cistoskopijom<sup>12</sup>. Kod mikrohaturija neutvrđenog uzroka obvezno je daljnje dijagnostičko praćenje u skladu s urološkim smjernicama.

## Zaključak

Citološka analiza urina je važna dijagnostička pretraga za bolesnike s hematurijom te za praćenje oboljelih od karcinoma mokraćnog sustava. Metoda je jednostavna, brza i neinvazivna. Uzrok brojnih mikrohaturija može se utvrditi citološkom analizom bez dodatnih pretraga. Pokazali smo da je riječ o korisnoj metodi u obradi bolesti mokraćnog sustava.

## Literatura

1. Yafi FA, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Patients with microscopic and gross hematuria: practice and referral patterns among primary care physicians in a universal health care system. *Can Urol Assoc J.* 2011;5:97-101.

2. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, i sur. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy - part I. Definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology*. 2001;57:599-603.
3. Kotb AF, Attia D. High-grade microscopic hematuria in adult men can predict urothelial malignancy. *Can Urol Assoc J*. 2014;8:E481-4.
4. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practise. *J Urol*. 2000;163:524-7.
5. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, i sur. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol*. 2012;188(Suppl. 6):2473-81.
6. Sharp VJ, Barnes KT, Erickson BA. Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults. *Am Fam Physician*. 2013;88:747-54.
7. Yeoh M, Lai NK, Anderson D, Appadurai V. Macroscopic haematuria- a urological approach. *Aust Fam Physician*. 2013;42:123-6.
8. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ 3rd. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA*. 1986;256:224-9.
9. Higashihara E, Nishiyama T, Horie S, Marumo K, Mitarai T, Koyama T, i sur. Hematuria: definition and screening test methods. *Int J Urol*. 2008;15:281-4.
10. Gillatt DA, O'Reilly PH. Haematuria analysed - a prospective study. *J R Soc Med*. 1987;80:559-60.
11. Bolenz C, Schröppel B, Eisenhardt A, Schmitz-Dräger BJ, Grimm MO. The investigation of hematuria. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:801-7.
12. Nielsen M, Qaseem A. Hematuria as a marker of occult urinary tract cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164:488-97.
13. Bass EJ, Mostafid H, Boorjian SA. Guideline of guidelines: asymptomatic microscopic haematuria. *BJU Int*. 2018;121:176-83.
14. Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DFI, editors. *The Paris system for reporting urinary cytology*. Heidelberg: Springer; 2016.