

OBRADA I LIJEČENJE HEMATURIJE U DJECE

DANKO MILOŠEVIĆ, DANICA BATINIĆ, LJILJANA NIŽIĆ, KRISTINA VRLJIČAK*

Hematuriju obilježava izlučivanje više od 3 eritrocita po mikroskopskom polju pri velikom povećanju (40×) sedimenta svježe izmokrenog urina. Treba uzeti više uzastopnih uzoraka u međusobnom razmaku od najmanje tjedan dana. Povećano izlučivanje eritrocita mokraćom može biti glomerularnog i neglomerularnog porijekla. Glomerularna oboljenja su rezultat strukturalnog oštećenja glomerularne bazalne membrane i obično uzrokovana upalnim i/ili imunološkim uzrocima (postinektički glomerulonefritis, IgA nefropatija, sistemski eritemski lupus, hemolitičko uremički sindrom, membranoproliferativni i mezangioproliferativni glomerulonefritis, Alportov sindrom). Najčešći uzroci neglomerularne hematurije su infekcije mokraćnog sustava i hiperkalciurija. Ove dvije skupine uzroka hematurije treba pokušati što brže međusobno razlučiti zbog racionalizacije daljnjih dijagnostičkih postupaka. Svi dijagnostički postupci trebaju biti usklađeni sa postupnikom obrade kod hematurije Hrvatskog društva za pedijatrijsku nefrologiju. Liječenje je različito i zavisi o uzroku pojedinog oboljenja.

Deskriptori: HEMATURIJA, DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI, LIJEČENJE

Hematurija se može definirati kao izlučivanje više od 3 eritrocita po mikroskopskom polju u sedimentu mokraće svježe izmokrenog urina pri velikom povećanju (40×) u tri nezavisna uzorka mokraće, uzeta u međusobnom razmaku od najmanje 1 tjedan. Drugi način za definiranje hematurije je brojanje u komori u poznatom volumenu svježe izmokrenog necentrifugiranog urina. Ovom metodom definirana je gornja granica normale na 5 eritrocita/mm³ (1, 2). Hematuriju se najčešće otkriva pomoću test trake impregnirane ortotoluidinom koji u katalitičkoj reakciji s hemoglobinom daje zeleno obojenje (2, 3). Pozitivan rezultat test trake se nalazi ako je u mokraći prisutno 2-5 eritrocita po mikroskopskom polju pri velikom povećanju sedimenta urina (senzitivnost u odnosu na mikroskopski pregled sedimenta je 91-100% a specifičnost 65-99%) (4).

Kada se postavi dijagnoza hematurije je potrebno je prema postupniku obrade kod hematurije definirati najvjerojatniju

etiologiju oboljenja i odrediti selektivne pretrage za određivanje uzroka (5). Etiologija i patofiziologija hematurije u djece mogu biti međusobno vrlo različite. Hematurija zapravo može potjecati s bilo kojeg mjesta duž mokraćnog sustava. Na primjer, hematurija glomerularnog porijekla je najčešće rezultat strukturalnog oštećenja integriteta glomerularne bazalne membrane uzrokovanog upalnim i/ili imunološkom procesima. Toksini mogu uzrokovati oštećenje tubula bubrega a urolitijaza dovodi do mehaničke erozije mukozne urotakta. Sva se ova oboljenja klinički očituju pojavom hematurije. Budući da su uzroci hematurije međusobno vrlo različiti, stope morbiditeta i mortaliteta zavise o primarnom uzroku koji je i pokretač oboljenja.

Učestalost makrohematurije (hematurije vidljive golim okom) se procjenjuje na 0,13% pri čemu se najčešće radi o cistitisu (20-25%) (6). Asimptomatska mikroskopska hematurija je u prosjeku 10 puta češća od makrohematurije s prevalencijom od 1,5% (raspon od 0,4-4,1%). Ponavljanim uzimanjem uzoraka mokraće tijekom dužeg razdoblja njena se prevalencija smanjuje na manje od 0,5%. Incidencija trajne hematurije

s proteinurijom se procjenjuje na oko 0,06% i obično označava teže bubrežno oboljenje (7, 9). Neki su uzroci hematurije češći u određenim populacijama. Tako je idiopatska hiperkalciurija rijetka u djece u Aziji i Africi ali relativno česta u bijele populacije. Obrnuto, hematurija uzrokovana anemijom srpastih stanica znatno se češće nalazi u Africi nego u Europi. Spol također može utjecati na dijagnostički postupak pri nalazu hematurije. Spolno vezani oblik Alportovog sindroma znatno je češći u dječaka dok je lupus nefritis učestaliji u djevojčica u adolescenciji. Prevalencija određenih oboljenja može biti različita u odnosu na dob djeteta. Na primjer, Wilmsov tumor je najčešći u djece predškolske dobi, dok je akutni postinfekcijski glomerulonefritis najčešći u školske djece.

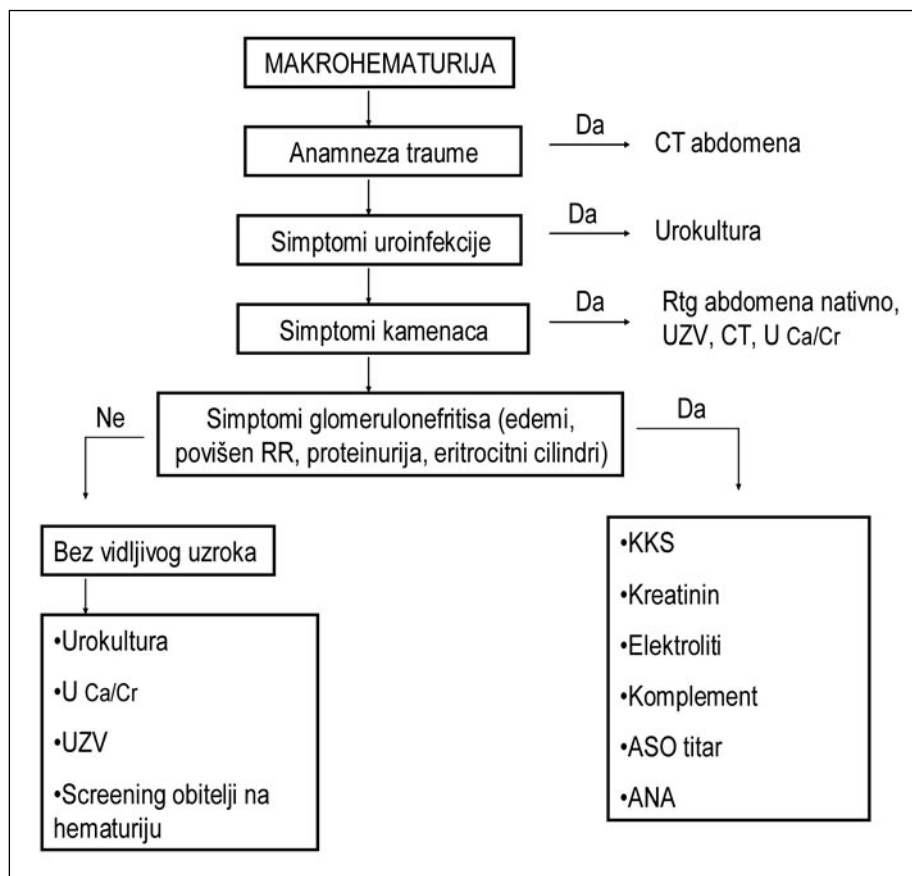
U odraslih je hematurija vrlo često znak maligniteta (karcinom bubrega, tumori mjehura, tumori prostate) što se iznimno rijetko nalazi u djece. Zbog toga prevalencija određenog oboljenja, udružena pojava hematurije i proteinurije, populacijske osobitosti, spol i dob djeteta utječu na dijagnostički algoritam u djece. Prvi korak u diferencijalnoj dijagnozi hematurije je uzimanje detaljne anamne-

*Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Danko Milošević
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
10000 Zagreb, Šalata 4

ze i fizikalni pregled djeteta. U ovoj fazi treba pokušati razlučiti oboljenje glomerula od hematurije uzrokovane neglomerularnim uzrocima zbog racionalizacije daljnjih kliničkih postupaka (5, 10-13):

- anamneza o izmokrenom ugrušku krvi sugerira neglomerularni uzrok bolesti;
- povišena tjelesna temperatura, bol u donjem abdomenu, dizurija, učestali nagon na mokrenje i ponovna pojava enureze u starije djece navode na infekciju mokraćnih putova kao uzrok hematurije;
- anamneza o udarcu u trbuh ukazuje na traumu kao uzrok hematurije;
- anamneza o periorbitalnim otocima kapaka, povećanje tjelesne težine, oligurija, tamno obojena mokraća i povišen krvni tlak sugeriraju glomerularni uzrok bolesti;
- bezbolna hematurija obično je glomerularnog porijekla;
- nedavno oboljenje grla ili infekcija kože upućuju na postinfekcijski glomerulonefritis;
- anamneza o bolovima u zglobovima, osipi po koži, produljena povišena tjelesna temperatura u adolescenata upućuju na reumatske bolesti djece;
- karakterističan osip potkoljenica, bol u abdomenu i artritis upućuju na anafilaktoidnu purpuru;
- palpabilna masa u abdomenu može značiti tumor bubrega, hidronefrozu, multicistični displastični bubreg ili policističnu bolest bubrega;
- anemija može biti znak kronične bubrežne bolesti;
- anamneza o izmokrenom kamencu dokazuje dijagnozu urolitijaze;
- podaci napornim vježbama, menstrualnom ciklusu, anamneza o uzimanju droga ili toksičnih tvari mogu navesti na uzrok hematurije;
- u djevojčica treba posebno pregledati genitalnu regiju na moguće povrede (zlostavljanje, strano tijelo vagine);



Slika 1.
Postupnik obrade kod makrohaturije

Figure 1
Diagnostic algorithm of macrohematuria

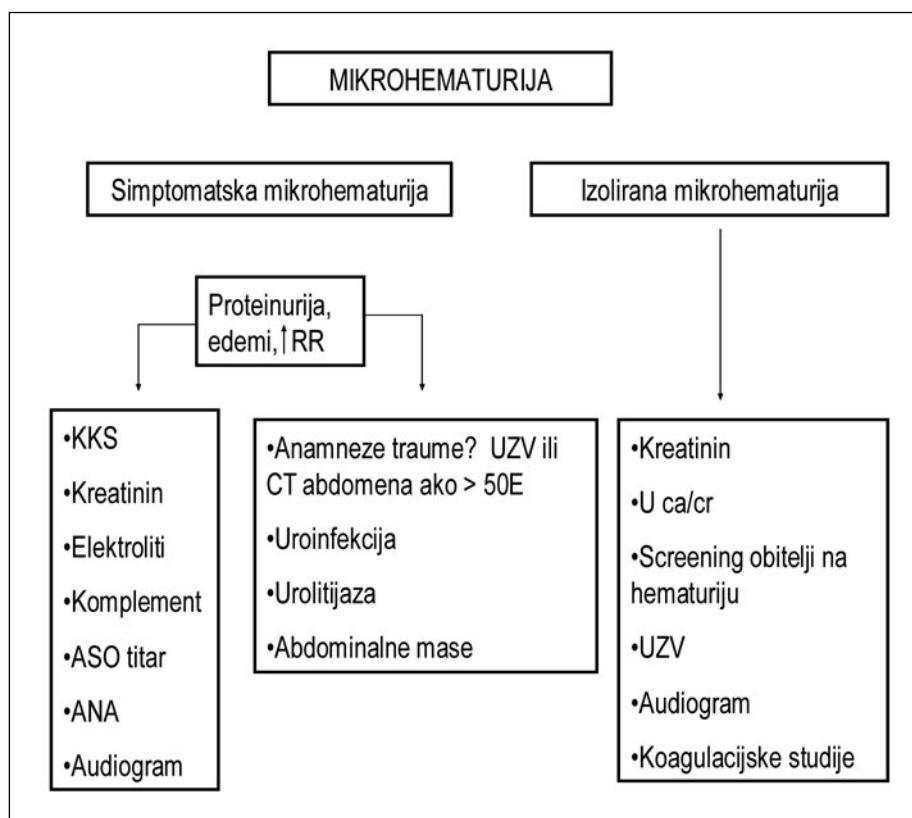
- obiteljska anamneza o Alportovom sindromu, gluhoći, kolagenim vaskularnim bolestima u obitelji i urolitijazi, policističnoj bolesti bubrega, hemofiliji ili balkanskoj nefropatiji, dijalizi i transplantaciji članova obitelji može biti od velike važnosti za postavljanje dijagnoze.
- Laboratorijske pretrage mokraće mogu upućivati na glomerularni ili neglomerularni uzrok hematurije (5, 10-13):
- tamno smeđa boja mokraće, dimorfni eritrociti u urinu (koji se najbolje uočavaju na fazno kontrastnom mikroskopu), eritrocitni cilindri u sedimentu mokraće i proteinurija uz hematuriju sugeriraju glomerularni uzrok oboljenja (14, 15);
- crvenkasta ili ružičasta boja mokraće, krvni ugrušci u urinu i eritrociti normalnog izgleda obično su neglomerularnog porijekla;

- urinokultura se uzima u svim slučajevima hematurije a posebno ako se očekuje infekcija urinarnog trakta. Ovo je posebno važno u mlađe djece kod koje češće nedostaju klasični simptomi uroinfekcije;
- povišena razina uree i kreatinina u serumu ukazuje na glomerularno porijeklo hematurije;
- određivanje C³ i C⁴ komplementa u serumu je važno ako se očekuje glomerularni uzrok oboljenja. Snižene vrijednosti komplementa se očekuju kod postinfekcijskog glomerulonefritisa, sistemskog eritemskog lupusa i membranoproliferativnog glomerulonefritisa;
- visok ASO titar upućuje na nedavno preboljelo streptokokno oboljenje kao i visok titar anti-Dnaze B. Ovaj zadnji titar je karakterističan za preboljelu infekciju streptokokom grupe B, najčešće preko infekcije kože;

- povišen anti DNA titar (dsDNA) je karakterističan za sistemski eritemski lupus;
- određivanje omjera kalcij/kreatinin ili 24 satne kalcijurije ukazuje na hiperkalcijuriju;
- koagulacijske studije;
- određivanje hemoglobinurije i mio-globinurije;
- pažljivom anamnezom i fizikalnim pregledom djeteta neki se od navedenih laboratorijskih testova mogu u potpunosti izbjeći.

Dijagnostika (5, 10-13)

- Ultrazvučni pregled bubrega i mokraćnog mjehura može otkriti anomalije urotakta (hidronefrozu, urolitijazu, nefrokalcinozu, postaviti sumnju na uretralnu valvulu, dvostruki kanalni sustav) ili otkriti tumor bubrega. Pretraga je brza, neinvazivna, lako dostupna u većini centara i izbjegava zračenje djeteta. U djece s težom pretilošću ultrazvučni pregled može biti otežan te stoga mogu biti neophodne dodatne pretrage urotakta.
- MCUG (RMCUG) se koristi u dijagnozi vezikoureteralnog refluksa, uretralne valvule i anomalija mokraćnog mjehura.
- Cistoskopija se koristi kod anomalija mokraćnog mjehura i uretralne valvule kod hematurije neglomerularnog porijekla.
- Radionuklidne studije su korisne u dijagnozi opstruktivnih anomalija i za određivanje klirensa radioizotopskom metodom.
- I. V. urografija se sada rjeđe koristi u dijagnozi anomalija urotakta.
- CT abdomena se koristi u dijagnozi raznovrsnih anomalija urotakta, urolitijaze, Wilmsovog tumora i policistične bolesti bubrega.
- Prisustvo hematurije uz proteinuriju, rekurentna hematurija posebno uz povišen kreatinin i hipertenziju, snižen komplement, povišen ADNA



Slika 2.

Postupnik obrade kod mikrohematurije

Figure 2

Diagnostic algorithm of microhematuria

(dsDNA) titar i dugotrajna asimptomatska hematurija su neke od indikacija za biopsiju bubrega.

Makrohematurija

Pojava vidljive krvi u mokraći za roditelje uvijek znači potrebu za hitnim dovođenjem djeteta na pregled. U najvećem broju slučajeva (u oko 56%) radi se o lako prepoznatljivim uzrocima. Najčešće se radi o infekciji mokraćnog trakta, urolitijazi, traumi, inflamaciji perineuma i koagulacionim poremećajima. U manje od polovice slučajeva (44%) uzrok makrohematurije nije tako očit i zahtijeva dodatne sofisticiranije pretrage (10). Tada se najčešće radi o rekurentnoj makrohematuriji, akutnom nefritisu, hiperkalcijuriji, cističnom cistitisu ili tumorima urotakta. Ova djeca zahtijevaju skrb pedijatrijskog nefrologa. Na slici 1 prikazan je postupnik obrade kod makrohematurije u skladu s preporukama hrvatskog društva za pedijatrijsku nefrologiju (5).

Mikrohematurija

U djece s mikrohematurijom obično se radi o akutnom glomerulonefritisu, akutnom intersticijalnom nefritisu, hiperkalcijuriji i urolitijazi, infekciji mokraćnog trakta, obiteljskoj hematuriji (benignoj rekurentnoj hematuriji ili progresivnom nasljednom nefritisu), anafilaktoidnoj purpuri ili sistemskom eritemskom lupusu. Također je moguća i trauma s posljedičnom mikrohematurijom. Važni su anamnestički podaci, obiteljska anamneza, fizikalni pregled, serumski kreatinin, test na proteinuriju. U slučaju mikrohematurije obično je potreban pregled i obrada pedijatrijskog nefrologa zbog dodatnih i često složenih pretraga. Asimptomatska mikrohematurija uz značajnu proteinuriju se nalazi u oko 0,06% školske djece. Usprkos očekivanjima u oko 50% djece došlo je do spontanog nestanka tijekom praćenja od 5 godina (10). Zamijećeno je i da je veća proteinurija u te djece direktno u vezi s težim bubrežnim oboljenjem.

Asimptomatska mikrohematurija se često nalazi u djece. Tijekom praćenja u trajanju od 1 godine mikrohematurija se i dalje zadržava u svega oko 37% djece (10). Ako mikrohematurija traje u djeteta više od 1-2 godine (osobito ako je uz to prisutna i proteinurija) potrebne su daljnje pretrage. Najčešće se u ove djece nalazi hiperkalciurija. Druga najčešća mogućnost je obiteljska nasljedna mikrohematurija, bilo neprogresivna (bolest tankih bazalnih membrana), ili progresivna (Alportov sindrom). IgA nefropatija se također može naći u ove djece (16, 17). Za potvrdu dijagnoze često je neophodna biopsija bubrega. U našoj smo ustanovi ispitali ulogu biopsije bubrega u dijagnozi djece s izoliranom mikrohematurijom. Rezultat studije je pokazao glomerulske abnormalnosti u 79,6% djece (18). Na slici 2 prikazan je postupnik obrade kod mikrohematurije u skladu s preporukama hrvatskog društva za pedijatrijsku nefrologiju (5).

Liječenje

Liječenje zavisi o uzroku koji je doveo do hematurije. Najčešće se u djece radi o infekcijama mokraćnog sustava. Pri tome se primjenjuju uobičajeni antibiotici za liječenje uroinfekcija bez obzira na hematuriju. Kako se u najčešće radi o uretrocistitisu, lijek izbora su oralni antibiotici (cefalosporini, penicilini, sulfametoksazol + trimetoprim) i uroantiseptici (nitrofurantoin). Terapija se može modificirati prema nalazu urinokulture, ili promijeniti u slučaju pogoršanja općeg stanja djeteta uz nepromijenjen ili povećan nalaz broja leukocita u sedimentu mokraće i/ili mm³. Kod oboljenja glomerula neophodno je učiniti procjenu funkcionalnog stanja bubrega (kreatinin, urea) uz određivanje sedimentacije eritrocita, CRP, kompletnu krvnu sliku, ionogram, lipidogram, proteinogram i acidobazni status. Klirens kreatinina i radioizotopski klirens omogućuju najbolji uvid u funkciju bubrega.

Postinfekcijski glomerulonefritis se javlja u 25-33% djece s makrohematurijom. Ovom oboljenju prethodi infekcija gornjeg respiratornog trakta (1-4 tjedna). Terapija je uglavnom suportivna preko kontrole unosa tekućine i soli, primjenu

antibiotika te po potrebi antihipertenziva i diuretika. Makrohematurija brzo nestaje ali mikrohematurija može trajati godinama. U velikoj većini slučajeva bolest završava bez trajnog oštećenja bubrega (10). Osim postinfekcijskog glomerulofririsa često se nalazi IgA nefropatija. Ovu bolest karakteriziraju epizode bezbolne intermitentne makrohematurije nakon kojih slijedi perzistentna mikrohematurija. Makrohematurija se obično pojavljuje usporedo s infekcijama gornjeg respiratornog trakta. Progresija u kroničnu renalnu insuficijenciju je zamijećena u 20-50% oboljelih, obično nakon 10 i više godina od postavljanja dijagnoze. Svi do sada primijenjeni lijekovi (Pronison, Azatioprin, Dipiridamol, Danazol, antoksidansi) su bez zadovoljavajućeg učinka (10).

Oko ⅓ djece s sistemskim eritemskim lupusom ima jasno oštećenje bubrega. U ove se bolesti hematurija često nalazi udružena s proteinurijom i hipertenzijom. Razina hematurije nije u vezi s težinom oštećenja bubrega nego se oštećenje procjenjuje histološki biopsijom bubrega. O histološkom nalazu ovisi terapija bolesti (kortikosteroidi, Ciklofosfamid, Azatioprin, Mikofenolat mofetil, antimalarici) kao i njena prognoza. Hemolitičko-uremički sindrom je čest uzrok renalnog zatajenja u djece. Dijeli se na diareja pridruženi HUS (D + HUS) koji je uzrokovan shiga toksinom E. coli O157:H7 i atipični D-HUS. Do oboljenja dolazi kada se shiga toksin apsorbira preko oštećene mukoze kolona i veže za Gb3 receptore na vaskularnim epitelnim stanicama. Dolazi do oštećenja bubrega, gastrotrakta i hematoloških poremećaja koji uključuju trombocitopeniju i aktivaciju koagulacije. Liječenje je suportivno rješavanjem elektrolitskih i acidobaznih poremećaja te po potrebi primjenom dijalize. Stopa mortaliteta se smanjila od 40% kada je bolest prvi puta definirana na manje od 5-10% (10).

Membranoproliferativni glomerulonefritis se dokazuje isključivo biopsijom bubrega i pokazuje sklonost progresiji u kronično zatajenje bubrega. Dosadašnja terapija nema zadovoljavajućeg učinka na usporavanje progresije oboljenja. Mezangioproliferativni glomerulonefritis se također dokazuje isključivo biopsi-

jom bubrega i pokazuje manju sklonost prema kroničnom zatajenju bubrega. Stupanj sklerozacije glomerula je direktno povezan sa zatajenjem bubrega. Za sada nema zadovoljavajuće terapije ovog oboljenja. Alportov sindrom je progresivna nasljedna bolest bubrega uz koju je povezana perceptivna naglušnost zbog oštećenja bazalnih membrana bubrega i unutarnjeg uha. Obično se prezentira izoliranom mikrohematurijom a dokazuje biopsijom bubrega. Ne postoji učinkovita terapija ove bolesti.

Korist točne dijagnoze u oboljenjima u kojih ne postoji učinkovita terapija vrijedna je potencijalnog rizika biopsije bubrega. Ona omogućuje odluku o potrebi daljnjeg kliničkog praćenja ovih bolesnika, davanje prognoze ishoda, genetički savjet i izbor zanimanja (18). Oko 30% djece s izoliranom hematurijom ima povišeno izlučivanje kalcija mokraćom. Dokazuje se povišenim omjerom kalcij/kreatinin ali je za točniju dijagnozu potrebno određivanje kalciurije u 24 satnom urinu. Dijagnostika uključuje određivanje promotora i inhibitora urolitijaze kao i zasićenja mokraće. Terapija uključuje pojačani unos tekućine, balansnu prehranu koja uravnotežuje unos kalcija i oksalata i po potrebi citrate i diuretike.

LITERATURA

1. Vlatković G. Dijagnostički postupci i testovi kod bubrežnih bolesti - pregled mokraće. U: 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 investigation in children. 1 izd. London: Wright, 1989; 14-8.
4. Sokolsky MC. Hematuria. Emerg Med Clin North Am 2001; 19: 621-32.
5. Batinić D, Milošević D i sur. Postupnik obrade kod hematurije. U: Dijagnostički i terapijski postupci u pedijatriji. U: Grgurić V, ur. 6 simpozij preventivne pedijatrije, Skrad, 2005; 39-44.
6. Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. Pediatrics 1977; 59: 557-61.

7. Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Vilska J, Hallman N. Microscopic hematuria in school children. Epidemiology and clinicopathological evaluation. J Pediatr 1979; 95: 676-84.
8. Foreman JW, Chan JC. 10-year survey of referrals to a pediatric nephrology program. Child Nephrol Urol 1990; 10: 8-13.
9. Murakami M, Yamamoto H, Ueda Y, Murakami K, Yamaguchi K. Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period in Tokyo. Pediatr Nephrol 1991; 5: 50-3.
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. Kincaid-Smith P, Fairley K. The investigation of hematuria. Semin Nephrol. May 2005; 25 (3): 127-35.
12. Meyers KE. Evaluation of hematuria in children. Urol Clin North Am. Aug 2004; 31 (3): 559-73.
13. Yadin O. Hematuria in children. Pediatr Ann. Sep 1994; 23 (9): 474-8, 481-5.
14. Fairley KF, Birch DF. Hematuria: a simple method for identifying glomerular hematuria. Kidney Int. 1982; 21: 105-8.
15. Crompton CH, Ward PB, Hewitt IK. The use of urinary red cell morphology to determine the source of hematuria in children. Clin Nephrol. Jan 1993; 39 (1): 44-9.
16. Piqueras AI, White RHR, Raafat F, Moghal N, Milford DV. Renal biopsy diagnosis in children presenting with hematuria. Pediatr Nephrol 1998; 12: 386-91.
17. Schroder H, Schroder CM, Bontemps KJM, Assmann JH, Schuurmans Stekhoven JM, Foidart LAH, Monnens JH. Renal biopsy and family studies in 65 children with isolated hematuria. Acta Pediatr 1990; 79 (6-7): 630-6.
18. Batinić 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.

Summary

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEMATURIA IN CHILDREN

D. Milošević, D. Batinić, Lj. Nižić, K. Vrljićak

Hematuria is defined as the presence of more than 3 red blood cells per high-power field (40×) microscope examination in 3 consecutive fresh centrifuged specimens obtained at least 1 week apart. The term hematuria represents various different urinary tract disorders and can be divided into glomerular and nonglomerular hematuria. Glomerular hematuria is the result of a structural disruption in the integrity of glomerular basement membrane usually caused by inflammatory or immunologic processes (postinfectious glomerulonephritis, IgA nephropathy, systemic lupus erythematosus, hemolytic uremic syndrome, membranoproliferative and mesangioproliferative glomerulonephritis, Alport syndrome etc.). The major causes of nonglomerular hematuria are urinary tract infections and hypercalciuria. Diagnostic attempt should be made to distinguish glomerular causes of hematuria from extraglomerular ones, as this helps in rationalizing the urine investigations. All investigations should be made accordingly to diagnostic algorithm of Croatian Pediatric Nephrology Association. Treatment should undergo accordingly to each separate renal disease.

Descriptors: HEMATURIA, DIAGNOSTICS, TREATMENT