

HEMATURIJA U DJEČJOJ DOBI

Marijan SARAGA

Klinika za
dječje bolesti,
Klinička bolnica
Split,
Republika Hrvatska

Adresa za dopisivanje:
prof. dr. sc. Marijan Saraga
Klinika za dječje bolesti
Spinčićeva 1,
21000 Split, Hrvatska
msaraga@kbsplit.hr

Primljeno: 5. 6. 2007.
Prihvaćeno: 11. 7. 2007.

U radu je izvršen pregled današnjeg znanja o hematurijama u djece, uključujući definicije pojmova makrohaturije, mikrohematurije s kliničkim simptomima, asimptomatske mikrohematurije s proteinurijom i asimptomatske (izolirane) mikrohematurije. Također je definirana glomerulska i neglomerulska hematurija, kao i stanja koja mijenjaju boju urina. Opisani su klinički znakovi i simptomi koji mogu biti vezani uz bolesti praćene hematurijom. Iako je hematurija u većini slučajeva prolazna pojava, bez većeg negativnog utjecaja na zdravlje, dato je upozorenje da hematurije mogu biti znakovi ozbiljnih bolesti bubrega, bez obzira idu li s kliničkim znakovima bolesti ili ne. Raspravljene su dijagnostičke metode koje se koriste u dijagnostici hematurija, s naglaskom na dijagnostičke postupnike, koji se koriste u primarnoj medicini i u supspecijalističkoj medicini kako bi se uočili znakovi koji liječnika sigurno vode k dijagnozi. Ovaj članak ukazuje na potrebu obnove znanja iz područja dječje nefrologije liječnika primarne zdravstvene zaštite. Također ukazuje na potrebu da oni, svojim logičnim pristupom, uz pomoć pripremljenih postupnika, rade sigurno te bez velikih grešaka vrše obradu djece s hematurijama i tako smanje pritisak na supspecijaliste dječje nefrologije. Istovremeno trebaju naučiti, kada uputiti dijete pedijatru nefrologu, jer su postupnici zamišljeni kao prethodno smišljeni sustavi aktivnosti koji osiguravaju siguran i ekonomičan rad liječnika s mogućnostima vlastitog sudjelovanja u dijagnostici i liječenju bubrežnih bolesnika s povezanošću u sustav sa supspecijalistom pedijatrom nefrologom, kada je to potrebno. Takav sustav jamči dobru zdravstvenu zaštitu djeteta te povećava povjerenje bolesnika i njegovih roditelja u zdravstveni sustav.

Ključne riječi: Hematurija ▪ Makrohaturija ▪ Mikrohematurija
▪ Pedijatrija ▪ Analiza urina

Pedijatrija danas 2007;3(2):132-148

Uvod

Hematurija je definirana kao prisutnost 5 ili više eritrocita u vidnom polju svjetlosnog mikroskopa svježeg centrifugiranog urina, dokazanog u 3 uzastopna uzorka tijekom jednog tjedna (1, 2). Najbrži način dokazivanja krvi u urinu je test-traka, koja osim eritrocita dokazuje i prisutnost hemoglobina i mioglobina (3-5). Stoga se u slučaju pozitivnog nalaza test-trakom urin mora pregledati svjetlosnom mikroskopijom, metodom analize sedimenta urina ili nativnog nesedimentiranog urina (1, 6). Ukoliko postoji daljnja potreba raščlanjivanja tipova izlučenih eritrocita, tada se koristi fazno-kontrastni mikroskop, kojim se mogu odijeliti eritrociti urednog oblika i izgleda od promijenjenih (dismorfnih) eritrocita (7-11). Urin koji sadrži krv može biti crven, ali i uredne boje. Također urin može biti crven, a da ne sadrži krv (12). Hematurija je samo znak, a ne bolest. Osim što može biti vidljiva (makrohaturija) i nevidljiva (mikrohaturija), ona može biti povezana sa simptomima bolesti mokraćnog sustava ili drugih organskih sustava ili postojati bez simptoma (asimptomatska hematurija). Ona može biti trajna (perzistentna), prolazna te izolirana, tj. trajna i nepovezana s bolešću ili proteinurijom (13).

Kada netko ima hematuriju to redovito dovodi do nedoumica, kako u nomenklaturi, dijagnostici tako i u odnosu prema bolesniku te procjeni opasnosti od takvog stanja. Ovaj članak ima namjenu razjasniti definicije, dijagnostičke postupke potrebne za točno određivanje vrste hematurije te ukazati na najpraktičnije postupke glede dijagnoze hematurije i mogućnosti postupaka liječenja. Pri tome treba uzeti u obzir dvije razine postupaka. Prvi je pristup problemu hematurije liječnika opće medicine ili pedijatra primarne zdravstvene zaštite, a drugi je pristup pedijatra nefrologa, koji nastavlja postupke liječnika opće medicine ili pedijatra (13).

Otkrivanje i potvrda hematurije

Svaki urin crvene boje ne mora iskazivati hematuriju. Stoga je u slučaju diskoloracije urina potrebno provesti ispitivanje urina, kako bi se dokazalo da je upravo prisutnost eritrocita razlog promjene boje urina. Urin koji sadrži manji broj eritrocita ne mora biti promijenjenog izgleda (12, 14, 15).

Test-trake

Najjednostavniji način otkrivanja hematurije je pregled urina pomoću test - trake. Temelji se na aktivnosti peroksidaze iz hemoglobina pa reakcija s test trakom zapravo otkriva prisutnost hemoglobina i mioglobina, bolje nego eritrocita (3). Stoga metoda može dati i lažno pozitivne rezultate glede prisutnosti eritrocita. Također može biti pozitivna zbog prisutnosti peroksidaze, primjerice iz nekih bakterija. Nalaz test-trake može dati i lažno negativan nalaz, ako se u mokraći nalazi veća količina reduktivnih supstanci, primjerice vitamina C (4, 5). Osjetljivost ove metode je 91%-100%, a specifičnost 65%-99%. Za prisutnost eritrocita traka je osjetljiva i pokazuje pozitivan nalaz koji je ekvivalentan nalazu od 2 do 5 eritrocita u vidnom polju (16). Kako bi bili sigurni da se u urinu nalaze eritrociti, potrebno je učiniti mikroskopski pregled urina.

Mikroskopski pregled urina

Urin se može pregledati u sedimentiranom obliku i u nativnom, nesedimentiranom obliku. Sedimentacija se provodi tako da se uzme 10-15 ml svježeg urina i centrifugira se na 1500 obrtaja/min. tijekom 5 minuta. Potom se odvoji supernatant, rasprši se po mikroskopskom stakalcu i promatra na velikom povećanju (40×). Nalaz koji pokazuje više od 3 do 5 eritrocita

na vidnom polju smatra se patološkim (1). Drugi način analize urina mikroskopom je promatranje svježeg necentrifugiranog urina u komori za brojanje, koja ima poznati volumen. U tako analiziranom urinu gornja granica u mm³ je 5 eritrocita (3, 4, 6, 17).

Pregled urina fazno-kontrastnim mikroskopom

Ako eritrocite iz urina promatramo fazno-kontrastnim mikroskopom, možemo uočiti da su neki eritrociti urednog izgleda, dok su neki promijenjenog (dismorfno) izgleda. Proučavanjem izgleda izlučenih eritrocita utvrđeno je da eritrociti urednog oblika imaju uglavnom ekstraglomerulsko podrijetlo, dok dismorfni imaju glomerulsko podrijetlo (8, 9, 10, 18). Dismorfni eritrociti opisani su još u 19. stoljeću (19). Iako nije sasvim jasan način nastanka dismorfnih eritrocita, smatra se da oni nastaju probijanjem kroz pore endotelne stanice, koje su značajno uže nego što je njihov promjer (20, 21, 22). Na tom putu eritrociti bivaju mehanički oštećeni. Također pretrpe i osmotsku ozljedu, prolazeći kroz hipoosmolalne bubrežne kanaliće, hiperosmolalni i kiseli urin. Vjerojatno je za pojavu dismorfije potrebno djelovanje svih navedenih čimbenika (23, 24). Zbog svega navedenog eritrociti poprimaju oblik krafne te imaju brojne membranske izdanke, koji nalikuju mjehurima. Takvi eritrociti zovu se G1 stanice ili akantociti (25). Dok nisu bile poznate G1 stanice smatrano je da je za utvrđivanje glomerulske hematurije potrebna prisutnost od više od 80% dismorfnih eritrocita (9). Kasnije je Kohler utvrdio da se glomerulska hematurija može utvrditi sa 52%-100%-tnom osjetljivošću i sa 96%-100%-tnom specifičnošću, ako se u urinu pronađe više od 4% do 10% G1 stanica (26, 27, 28). Neki radovi dokazuju

da uzrok hematurije ne mora biti samo u oštećenju bubrežnih membrana nego i u povećanoj deformibilnosti eritrocita (20). Mogućnost promjene oblika eritrocita je njihovo prirodno svojstvo, zahvaljujući kojem se eritrociti probijaju iz koštane srži kroz pore kapilara, koje su manje od njihovog promjera (29). Iz tih radova zaključujemo da djeca koja imaju veću deformibilnost eritrocita, mogu lakše dobiti asimptomatsku izoliranu hematuriju nego djeca s manjom deformibilnošću eritrocita, tj. djeca bez asimptomatske hematurije. Poznato je da deformibilnost eritrocita opada s dobi pa se tako može objasniti spontano poboljšanje eritrociturije u nekim ljudima tijekom vremena (29).

Uzroci hematurija

Hematurije mogu imati različite uzroke. S obzirom na njihovu brojnost, svrstani su u nekoliko skupina. Prema osobnom iskustvu Vijayakumar i Nammalwar (1998) su uzroke hematurija podijelili u glomerulske, neglomerulske i one povezane sa sustavnim poremećajima koagulacije dok neki autori ne navode koagulopatije kao uzrok hematurija, ali navode vaskularne poremećaje te detaljno navode glomerulske bolesti koje mogu biti uzroci hematurije, zatim tubulointersticijski nefritis (Tabela 1) (14, 15). Drugi pak osim glomerulskih i neglomerulskih hematurija navode i one vezane za mokraćni sustav distalno od bubrega kao i neodređene vrste hematurije, primjerice uslijed hiperkalciurije te uslijed napornih vježbi. Također su vidjeli potrebu svrstati u zajedničku skupinu sve hematurije koje se mogu naslijediti (Tabela 2) (12).

Neki autori razlikuju glomerulske od neglomerulskih hematurija prema udjelu akantocita ili dismorfnih eritrocita u mokraći (26, 27, 30, 31).

Tablica 1 Stanja koja mogu dovesti do pojave krvi u mokraći (14)**Table 1** Conditions which can lead to hematuria (14)

Uzroci hematurija/Causes of Hematuria
A. Vaskularni poremećaji/Vascular disorders
<ul style="list-style-type: none"> • Bubrežna venska i arterijska tromboza/Renal vein and arterial thrombosis • Bubrežna arteriovenska fistula/Renal AV fistula • Vaskularna kompresija vrata čašice (Fraley sindrom)/Vascular infundibular compression (Fraley syndrome) • Aortikomezenterijska kompresija bubrežne vene (nutcracker sy)/Aortico-mesenterial compression of renal vein (nutcracker sy) • Ozljeda/Trauma
B. Bolesti glomerula/Glomerular diseases
<ul style="list-style-type: none"> • Akutni poststreptokokni glomerulonefritis/Acute poststreptococcic glomerulonephritis • Drugi postinfekcijski glomerulonefritisi/Other postinfectious glomerulonephritises • IgA nefropatija/IgA nephropathy • SLE/SLE • Fokalna segmentalna glomeruloskleroza/Focal segmental glomerulosclerosis • Membranoproliferativni glomerulonefritis/Membranoproliferative glomerulonephritis • Alportov sindrom/Alport syndrome • Bolest tankih bazalnih membrana/Thin membrane disease • Nail-patella sindrom/Nail-patella syndrome • Fabryjeva bolest/Fabry disease • Vaskulitis (Henoch-Schonleina purpura)/Vaskulitis (Henoch-Schonlein purpura) • Periarteritis nodosa, Wegenerova granulomatoza/Periarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis
C. Intersticijski nefritis/Interstitial nephritis
<ul style="list-style-type: none"> • Infektivni/Infectious • Metabolički/Metabolic • Lijekovi i toksini/Drugs and toxins
D. Idiopatska hiperkalciurija/Idiopathic hypercalciuria
E. Mokraćni kamenci/Urolithiasis
F. Infekcija mokraćnog sustava/Urinary tract infections
<ul style="list-style-type: none"> • Cistitis, pijelonefritis, tuberkuloza/Cystitis, pyelonephritis, tuberculosis
G. Kongenitalne anomalije i opstruktivna uropatija/Congenital anomalies and obstructive uropathy
<ul style="list-style-type: none"> • Ciste i cistične bolesti bubrega/Cysts and cystic kidney diseases • Opstrukcija pijeloureteričnog vrata/Pyeloureteral obstruction • Vezikoureteralni refluksi/Vesicoureteral reflux • Valvula stražnje uretre (muška novorođenčad)/Posterior urethral valve (male newborns)
H. Tumori/Tumours

Tablica 2 Vrste hematurija koje mogu biti nasljedne (12)**Table 2** Kinds of hematurias which can be inherited (12)

Vrste obiteljskih hematurija/Hematuria with Familial Association
A. Renalne/Renal
B. Glomerulske hematurije/Glomerular
<ul style="list-style-type: none"> • Alportov sindrom/Alport syndrome • Benigna obiteljska hematurija/Benign familial hematuria • Vaskulitisi prouzročeni bolešću kolagena/Collagen vascular disease • Mikroangiopatski vaskulitis/Microangiopathic vasculitis
C. Neglomerulske hematurije/Nonglomerular
<ul style="list-style-type: none"> • Metaboličke (mokraćna kiselina, oksaloza, cistinoza)/Metabolic (uric acid, oxsalosis, cystinosis) • Hiperkalciurija/Hypercalciuria • Anomalije krvnih žila/Vascular malformations • Policistična bolest bubrega (adultni oblik)/Polycystic kidney disease (adult type) • Tumori/Tumours
D. Post-renalne hematurije/Post-renal
<ul style="list-style-type: none"> • Vezikoureteralni refluks (primarni)/Vesicoureteral reflux (primary) • Vaskularne malformacije/Vascular malformations

Tablica 3 Glavni uzroci crvenog urina, kada to nisu eritrociti (14)**Table 3** Main causes of the red urine, besides red blood cells (14)

Uzroci crvenog urina/Causes of Red Urine
A. Endogene tvari/ Endogeneous substances
<ul style="list-style-type: none"> - Uratni kristali/Urates - Žučne boje/Bile pigments - Hemoglobin/Hemoglobin - Mioglobin/Myoglobin - Porfirini/Porphyrins
B. Lijekovi/ Medications
<ul style="list-style-type: none"> - Acetofenetidin/Acetophenetidine - Azatioprin/Azathioprine - Deferoksamin/Desferrioxamine - Difenil hidantoin/Diphenyl hydantoine - Fenolftalein/Phenolphthaleine - Fenotiazini/Phenothiazine - Rifampicin/Rifampin
C. Hrana/Food
<ul style="list-style-type: none"> - Cikla/Beet - Kupine/Blackberry
D. Ostalo/Other
<ul style="list-style-type: none"> - Infekcija <i>Serratia marcescens</i>/Infection with <i>Serratia marcescens</i>

Urin promijenjene boje

Ako otkrijemo urin crvene boje uz uredan nalaz dobiven test - trakom i mikroskopskim pregledom, potrebno je potražiti neke druge uzroke crvenog urina, poput uzimanja hrane (cikla, kupine) ili lijekova (azatioprin, rifampicin, difenilhidantoin), koji mogu promijeniti boju urina, neke endogene uzroke (urati, žučne boje, porfirini) ili pak ispitati urin na moguću infekciju serratium marscescens. U slučaju pozitivnog nalaza test trake uz negativan nalaz sedimenta urina, potrebno je dokazati prisutnost hemoglobina ili mioglobina u urinu (Tablica 3) (12, 14, 15).

Patogeneza hematurija

Patogenetski mehanizmi nastanka hematurija su različiti (12). Ako je riječ o glomerulskoj hematuriji, tada uzrok iste najčešće leži u promjeni cjelovitosti glomerulske bazalne membrane, koje nastaju kao posljedice upalnih i imunoloških procesa. Također uzroci hematurije mogu ležati u toksičnom djelovanju kemijskih tvari na bubrežne tubule ili pak u mehaničkom djelovanju kamenca na sluznicu mokraćnog sustava (12). Osim navedenog, značajnu ulogu u nastanku hematurije može imati deformabilnost eritrocita. Poznato je da neki ljudi imaju eritrocite koji su skloni deformaciji te se mogu provući kroz višestruko manji otvor nego što je njihov promjer. Takvi eritrociti se lakše provuku kroz glomerulsku bazalnu membranu, posebice ako je ona oštećena, nego eritrociti koji nemaju jaku sklonost promjeni oblika. (20, 23, 24, 32).

Epidemiologija hematurija

Prevalencija makrohaturije procjenjuje se na 0,13% (33). Od svih makrohaturija, 56% ima lako prepoznatljiv i očigledan uzrok dok se ostali uzroci trebaju tražiti upotrebom dijagnostičkih metoda. Najčešći uzrok je, čini

se, cistitis (20%-25%) (34). Mikroskopska hematurija je desetak puta češća od makrohaturije s incidencijom od 1,5%. Njezina učestalost pada tijekom vremena na manje od 0,5% (1). Hematurija s proteinurijom ima incidenciju od oko 0,06%. Iako joj je incidencija mala, pojava hematurije s proteinurijom može ukazivati na ozbiljnu bubrežnu bolest (1, 6).

Vrste hematurija

Hematurije se mogu podijeliti na slijedeća četiri glavna oblika: makrohaturiju tj. onu koja urinu daje crvenu boju, mikrohematuriju (onu koja se iskazuje nalazom više od 5 eritrocita u vidnom polju, a koja ne mijenja boju urina) udruženu s kliničkim simptomima, asimptomatsku (izoliranu) mikrohematuriju i asimptomatsku mikrohematuriju udruženu s proteinurijom (12, 13, 14, 15). Sve ove skupine imaju svoje specifičnosti pa je liječniku važno saznati u koju skupinu pripada njegov bolesnik. O skupini često ovisi način obrade, liječenja i praćenja bolesnika.

Makrohaturija

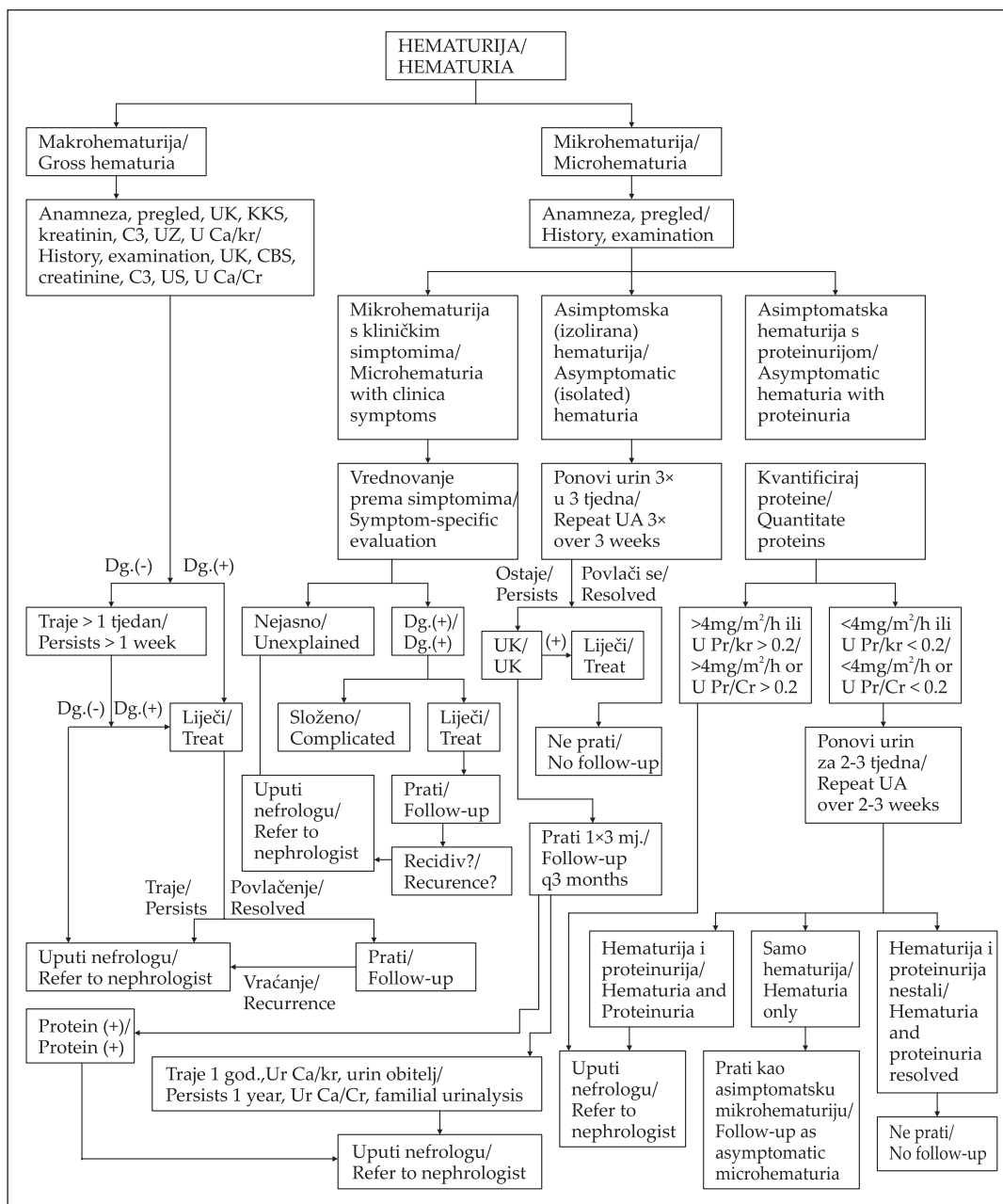
Makrohaturija je, na sreću, rijetka u općoj populaciji s prevalencijom od 0,13% (33). Prema nekim retrospektivnim studijama zaključuje se da svega 44% takvih hematurija ima teško uočljiv uzrok, koji je potrebno tražiti finim dijagnostičkim postupcima. Od tih 44% slučajeva u samo 9% se na kraju ne nađe pravi uzrok hematurije (34). Najčešći uzroci makrohaturije su infekcije mokraćnog sustava (26%) te infekcije mokraćnog sustava bez dokazanog uzročnika (23%). Iritacije, ozljede i laceracije mokraćnog sustava uzroci su 25% makrohaturija, koagulopatije 3%, a kamenci mokraćnog mjehura svega 2%. Oko 5% svih makrohaturija su rekurentne makrohaturije dok je akutni nefritični sindrom uzrok u 4% makrohaturija. Na

opstrukciju pijeloureteričnog vrata otpada 1%, a na cistični cistitis, epididinitis i tumor mokraćnog sustava otpada za svaki manje od 1% (36,35). Uz pojavu makrohaturije često se veže hiperkalciurija i hiperurikozurija (34-38). Makrohaturiju mogu izazvati cistične bolesti bubrega te anomalije izazvane pritiskom krvnih žila na vrat za bubrežne čašice (Fraley sindrom) ili pritiskom aorte i gornje mezenterične arterije na lijevu renalnu venu (nutcracker sindrom) (39-42). Makrohaturija često ide uz opće simptome, simptome od strane mokraćnog sustava (dizurija, algurija, bol, učestalo mokrenje, inkontinencija, vrućica, znakove nefritičkog sindroma s glavoboljom i edemima), simptome koji se ne odnose na mokraćni sustav, ali i bez kliničkih znakova bolesti (12). Ponekad se pojave laboratorijski znakovi bubrežne insuficijencije. Stoga je važno da obiteljski liječnik ili pedijatar primarne zdravstvene zaštite već uzimanjem anamnestičkih podataka i poduzimanjem jednostavnih laboratorijskih nalaza otkrije veliku većinu uzroka makrohaturije. Liječnik bi uvijek trebao zapitati da li netko u obitelji ima ili je imao slične tegobe. Na taj će način isključiti ili uzeti u obzir razmišljanje o obiteljskim bubrežnim bolestima vezanim uz makrohaturiju (Alport sindrom, hipertenzija, urolitijaza, neke nasljedne anomalije mokraćnog sustava, cistične bolesti bubrega, bolesti koagulacije krvi, glomerulonefritisi, bubrežna insuficijencija) (12, 14, 15). Također treba pitati da li je dijete preboljelo kakvu infekciju grla ili kože u zadnjih nekoliko tjedana, što bi ukazivalo na mogući postinfekcijski glomerulonefritis. Važno je pitati dijete da li intenzivno trenira nekakav sport u zadnje vrijeme, kako bi se isključilo postojanje hematurije u tjelesnom naporu. U starije ženske djece ne smijemo zaboraviti upitati da li trenutno ima menstruaciju. Također treba pitati da li je zadnjih dana imalo bolove tipa kolika, radi isključivanja mogućeg kamenca kao uzroka makrohema-

turije. Preporuča se dobro pregledati dijete. Posebice je važno izmjeriti djetetu arterijski tlak, jer hipertenzija u djeteta gotovo uvijek ukazuje na sekundarni uzrok (12, 14, 15). Zanimljivo je da makrohaturija vrlo rijetko uzrokuje anemiju, iako ima i takvih slučajeva (41). **Krvarenje je obično samo kozmetičke prirode**, tj. samo mijenja boju urina, ali se ne odražava na hemodinamiku. **Razlog tome leži u činjenici da je manje od 0,5 ml krvi potrebno da bi 500 ml urina postalo jasno crveno** (43). Također je potrebno vidjeti stanje kože (osutak u Henoch-Schonlein purpuri i u slučajevima eritematoznog lupusa te edemi u slučajevima glomerulonefritisa). Potrebno je djetetu ispalpirati trbuh zbog mogućih anomalija i tumora koji se iskazuju hematurijom. Na koncu slijedi obvezatan pregled spolovila. Potrebno je uočiti da li postoje ozljede spolovila u ženske djece zbog mogućeg stranog tijela u vagini ili zlostavljanja (12, 14, 15). Makrohaturije se obično nastoje podijeliti prema mjestu podrijetla izlučenog eritrocita i vrstama bolesti koje su je izazvale. Bolniku treba uzeti urin, urinokulturu, odnos kalcij/kreatinin u urinu ($U_{Ca/kr}$), kompletnu krvnu sliku, serumski kreatinin, AST, C3 te ultrazvučni pregled mokraćnog sustava (13). Ukoliko se tim postupcima ne otkrije uzrok hematurije, pedijatar ili obiteljski liječnik trebao bi uputiti dijete pedijatru nefrologu (Slika 1, 2 i 3) (13). Pedijatar nefrolog će nastojati dodatnim pretragama, koje zahtijevaju dodatno vrijeme, dostupnost vrhunske opreme, pripremu, znanje i umješnost, pokušati pronaći uzrok hematurije. Te dodatne pretrage su: određivanje podrijetla eritrocita, ANA, ADNA, audiogram, sakupljanje 24-satnog urina na Ca, kreatinin klirens, bjelančevine, aminokiseline, elektrolite i kristale, radioizotopne pretrage (statička i dinamička scintigrafija bubrega, direktna radionuklidna cistografija), Rtg pretrage (MCUG, IVU, retrogradna pijelografija, renalna angiografija, CT), MR mokraćnog sustava, cistoskopija

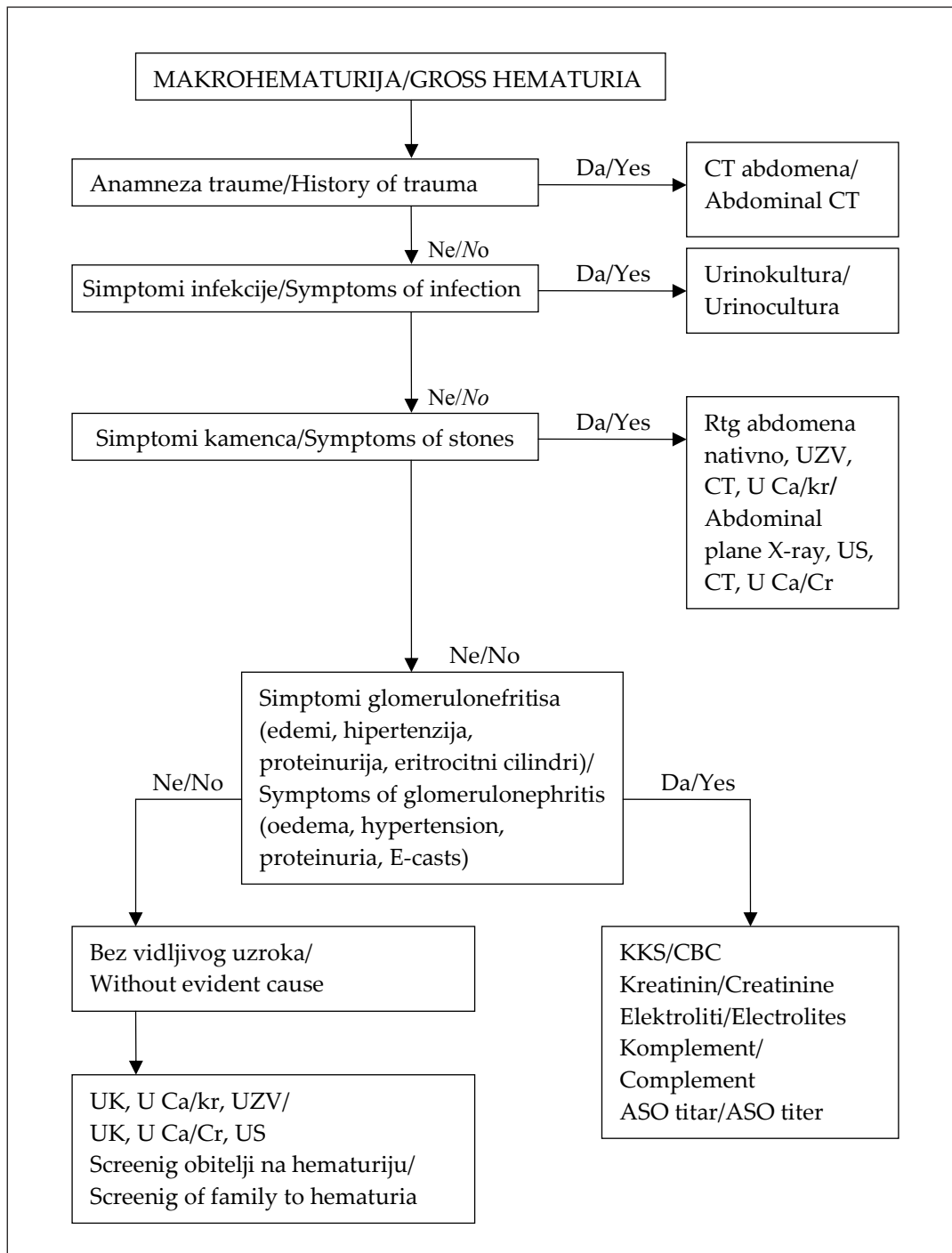
s nefroskopijom, biopsija bubrega te druge pretrage potrebne u finoj dijagnostici bole-

sti koje primarno ili sekundarno zahvaćaju mokraćni sustav.



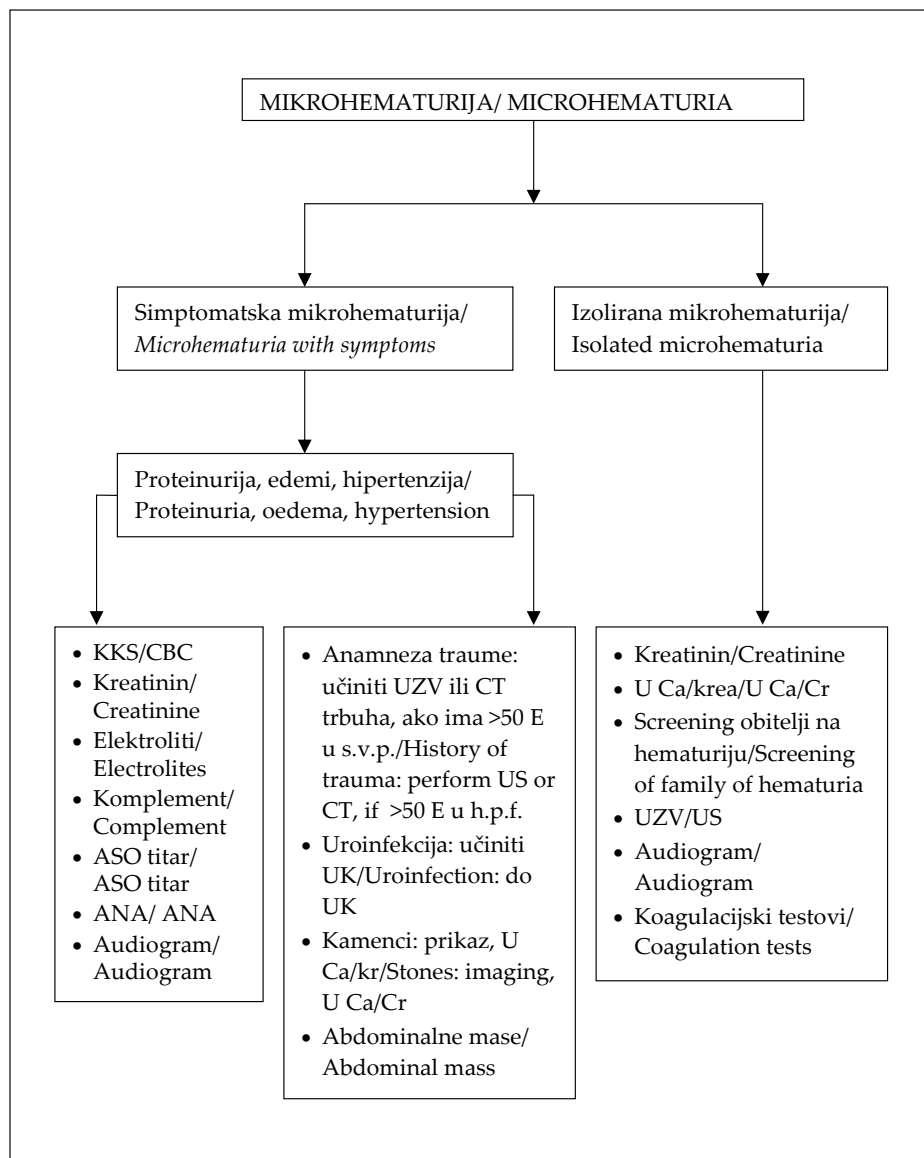
Slika 1 Jednostavni dijagnostički postupnik, koji vodi liječnika primarnog kontakta (pedijatra i obiteljskog liječnika) do dijagnoze ili do upućivanja bolesnika pedijatru nefrologu (13)

Figure 1 A simple algorithm which leads primary care doctor (pediatrician or family doctor) to either final diagnosis or to refer to pediatrician nephrologist (13)



Slika 2 Jednostavni slijed postupaka namijenjen liječniku primarnog kontakta u cilju dijagnosticiranja uzroka makrohaturije (14)

Figure 2 A simple a guideline for primary care doctors in order to find out the causes of gross hematuria (14)

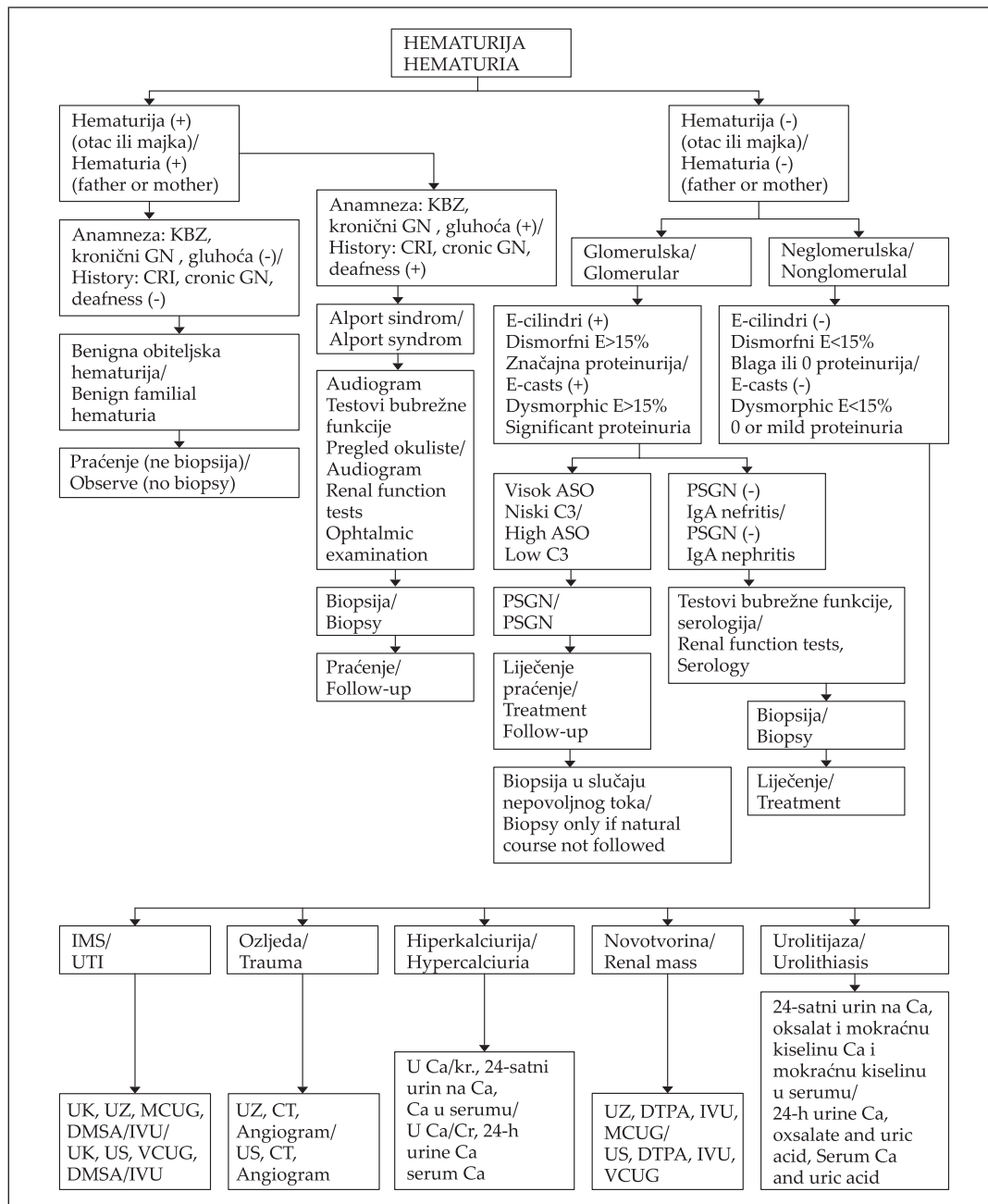


Slika 3 Jednostavni slijed postupaka namijenjen liječniku primarnog kontakta s ciljem dijagnosticiranja uzroka mikrohematurije (14)

Figure 3 A simple a guideline for primary care doctors in order to find out the causes of microhematuria (14)

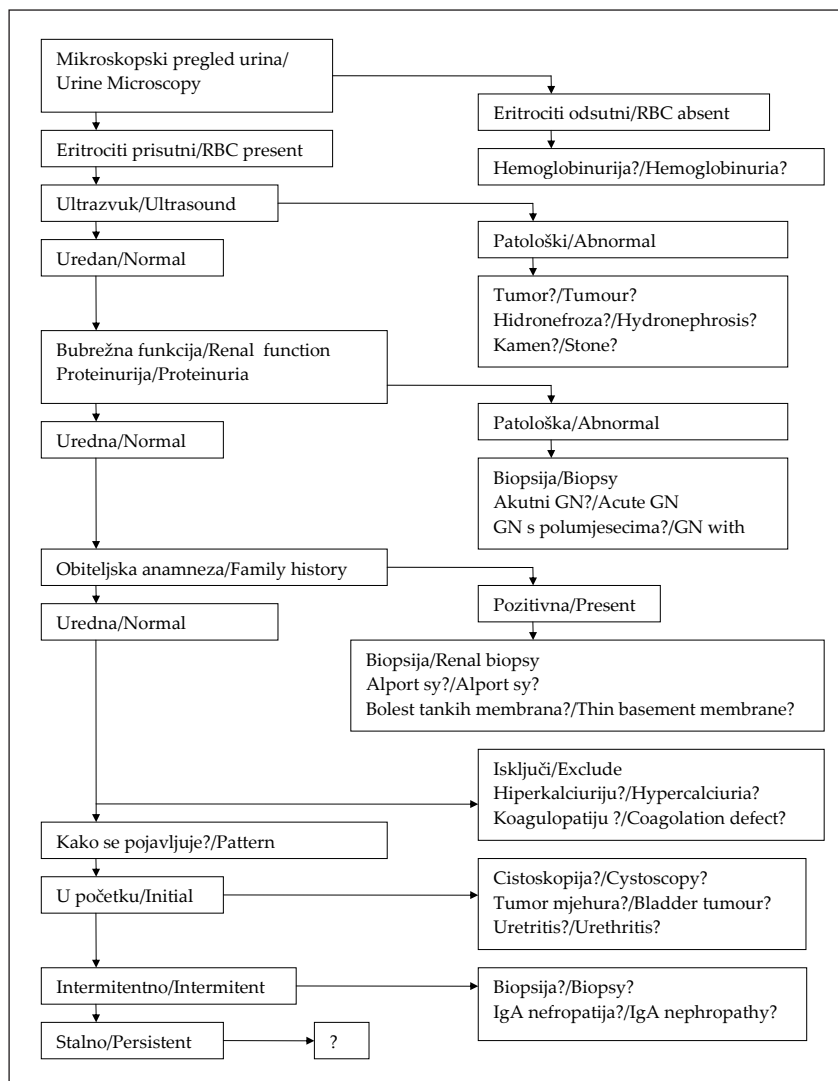
Biopsija bubrega, kao posljednja u nizu pretraga, kada je nedvojbeno utvrđeno da je hematurija bubrežnog podrijetla, također se ne radi pri svakoj pojavi hematurije. Najčešće indika-

cije za biopsiju su kada je hematurija udružena s proteinurijom, nefritičnim sindromom, a samo ponekad ako postoji izolirana hematurija koja dulje traje (Slika 4 i 5) (44, 45).



Slika 4 Složeni dijagnostički postupnik namijenjen liječnicima primarnog kontakta, kako bi se upoznali s cjelovitom obradom bolesnika s hematurijom korak po korak, ali i pedijatrima nefrolozima i kliničkim pedijatrima, kako bi olakšali svakodnevni rad (15)

Figure 4 A step by step diagnostic algorithm, addressed to both primary doctors and pediatric nephrologists, aimed at introducing primary doctors to the entire range of diagnostic tools, and to make the everyday work of nephrologists easier (15)



Slika 5 Postupnik namijenjen pedijatru nefrologu, jer sadrži krajnje instance obrade (biopsiju bubrega), koje se po ovom postupniku široko koriste (45)

Figure 5 Algorithm addressed to pediatrician nephrologist exclusively, because of widely used kidney biopsy possibility (45)

Mikrohaturija udružena s kliničkim simptomima

Ako dijete ima mikrohaturiju povezanu s kliničkim simptomima tada ona tvori posebnu skupinu hematurija. Ta kategorija bolesti može predstavljati bolesnike s raznim i teškim bubrežnim bolestima kao što su:

akutni glomerulonefritis, akutni tubulointersticijski nefritis, infekciju mokraćnog sustava, obiteljske hematurije (obiteljska benigna hematurija ili hereditarni nefritis Alport), Henoch-Schonlein purpuru, sustavni LE, hipertenziju, hiperkalcemiju, urolitijazu, anomalije mokraćnog sustava, cistične bolesti mokraćnog sustava, tumore, koagu-

lopatije, vaskulitise, upotrebu nekih lijekova (7, 12, 13, 40, 46-50).

Kao i bolesnike iz skupine s makrohaturijom i ovdje treba obratiti pozornost na prikaz kliničke slike. Ona može biti izražena općim simptomima (vrućica, malaksalost, bol u trbuhu, edemi, hipertenzija i sl.), simptomima koji nisu vezani za mokraćni sustav (osutak, purpura, artritis, žutica, simptomi od strane dišnog ili gastrointestinalnih sustava i sl.) i simptomima vezanim za mokraćni sustav (dizurija, učestalo mokrenje, bolno mokrenje, inkontinencija, enureza, hipertenzija, edemi i sl.) (12). Kako ova skupina sadrži potencijalno opasne bolesti, potrebno je dosta znanja i iskustva kako najkraćim putem doći do dijagnoze. Često je bolesnike iz ove skupine potrebno poslati pedijatru nefrologu na daljnju obradu i liječenje.

Asimptomatska (izolirana) mikrohematurija

Ova vrsta hematurije je najčešća u općoj populaciji djece. Prevalencija joj se kreće od 0,4%-4,1% ovisno o kriterijima po kojima se definira (1, 6). Kada se otkrije takva hematurija, nije potrebno raditi daljnju obradu sve dok se ne ponove nalazi urina jedan ili više puta. Ako se i tada nalaz ponovi, preporuča se učiniti jednostavnu dijagnostičku obradu. Takvi stavovi proizašli su iz činjenice da samo 37% djece, koja su imala hematuriju u tri uzastopna uzorka urina, nakon godinu dana zadrže hematuriju. Štoviše, nakon 5 godina praćenja, svega 7,6% takve djece zadrži hematuriju (1). Stoga vlada mišljenje da postoji mala vjerojatnost ozbiljnije bubrežne bolesti u djece iz ove skupine. Sukladno tome, djetu iz ove skupine ne bi trebalo podvrgavati agresivnim dijagnostičkim postupcima, nego samo povremeno kontrolirati nalaze urina tijekom bar dvije godine. Ako se i nakon dvije godine zadrže takvi nalazi, preporuča se izvršiti temeljitiju dijagnostičku obradu (13).

Analizom učinjenih biopsija bubrega u djece utvrđeno je da je od sve biopsirane djece 12% otpadalo na djecu s dugotrajnom izoliranom hematurijom (44). Studija Batinić i sur. 2002. pokazala je da su u 79,6% djece, biopsirane zbog ustrajne mikrohematurije otkrivene značajne promjene na glomerulima, koje su govorile u prilog Alportovog sindroma, bolesti tankih membrana i IgA nefropatije (51). U slučaju da se naknadno pojavi proteinurija ili klinički znakovi bolesti, tada dijete više ne pripada u ovu skupinu. Kao i u svim skupinama potrebno je dobro uzeti anamnezu, jer nam ona može kazati da često netko od roditelja ima benignu obiteljsku hematuriju (bolest tankih membrana), koja ne zahtijeva daljnju dijagnostiku ili liječenje. U ovih bolesnika trebalo bi svakako ispitati razinu kalcija i urata u mokraći, jer hiperkalcemija može predstavljati stanje koje prethodi nastanku bubrežnih kamenaca (38, 52). Iako omjer Ca/kreatinin u uzorku urina varira po dobi, posebice u prvoj godini života, on ne bi trebao biti veći od 0,20 mmol/mmol, a Ca u 24-satnom urinu ne bi trebao biti veći od 4 mg/kg na dan (5, 38, 52). Vrijednost mokraćne kiseline ne bi trebala prelaziti 0,57 mg/dl glomerulskog filtrata 24-satnog urina (52). S obzirom da je na hiperkalcemiju moguće djelovati lijekovima, važno je znati da bolesnik ima hiperkalcemiju te započeti liječenje. Nadgledanje ove skupine je posebno važno, jer se neke progresivne bubrežne bolesti mogu u početku iskazivati kao izolirana mikrohematurija (IgA nefropatija, Alport sindrom) (13, 51).

Asimptomatska mikrohematurija udružena s proteinurijom

Proteini u urednom urinu bi trebali biti negativni, ukoliko se urin pregledava test trakom, čija je razina osjetljivosti oko 150 mg/l (17). Ako bolesnik ima asimptomatsku mikrohematuriju uz proteinuriju veću od 500 mg/l,

tijekom 3 uzastopne pretrage urina, tada se može reći da spada u skupinu bolesnika s asimptomatskom mikrohematurijom i proteinurijom (1). Ova skupina zahtijeva poseban pristup, jer bolesnici s ovako udruženim nalazima mogu imati značajne i progresivne bubrežne bolesti. Iako su ovakvi bolesnici rijetki (prevalencija ovog stanja u studiji napravljenoj na 12000 školske djece bila je 0,06%), potrebno im je posvetiti veliku pozornost. Posebno je to važno naglasiti pedijatrima primarnog kontakta i obiteljskim liječnicima, kako bi takvu djecu uputili na pregled pedijatru nefrologu (1, 13). Unatoč prijetećoj prognozi ovakvih stanja, opsežna Vehaskarijeva studija (1979. godine) pokazala je da je samo 35% djece zadržalo hematuriju 4-6 mjeseci kasnije, ali su svi bolesnici koji su zadržali hematuriju i proteinuriju imali ozbiljne patohistološke promjene na bubrežima. Također je dokazano da je veličina same proteinurije izravno proporcionalna s jačinom bubrežne bolesti, zbog čega je potrebno točno kvantificirati količinu izmokrenih proteina (6). Pedijatar nefrolog će s posebnom pozornošću pratiti takve bolesnike te odrediti razinu daljnjih dijagnostičkih postupaka, sve do biopsije bubrega.

Promjena boje urina

Liječnik primarnog kontakta se često susreće sa stanjima kada mokraća ima promijenjenu boju i izgled. Ako mokraća ima crvenu boju, potrebno je znati jednostavne postupke za određivanje uzroka koji je promijenio boju mokraće, jer makrohaturija nije uvijek uzrok crvenog urina (12, 14, 15, 53).

Pristup djetetu s hematurijom

Naravno da se sve navedene pretrage neće koristiti u svakog bolesnika s makrohaturijom. Trebalo bi u pravilu koristiti najmanji mogući broj pretraga, koji će omogućiti

da se sa sigurnošću dođe do točne dijagnoze. Zbog toga se i koriste razni postupnici, koji pomažu liječniku da uz minimalan gubitak vremena i novca dođe do krajnje dijagnoze, koja je predviđena za razinu posla kojim se bavi. Od pedijatra primarnog kontakta i obiteljskog liječnika se očekuje da značajno smanji pritisak na subspecijaliste, jer svako dijete s makrohaturijom ne mora doći do pedijatra nefrologa. Postoje dva, podjednako loša pristupa liječnika primarnog kontakta bolesniku s hematurijom. Neki liječnici, odmah nakon otkrića hematurije šalju dijete nefrologu, a drugi po otkriću hematurije nekritično provode sve preglede i dijagnostičke pretrage koje im stoje na raspolaganju, ne mareći puno za kliničku sliku (13). Stoga bi dijagnostički postupnici za liječnike primarnog kontakta trebali biti što koncizniji i svrsishodniji, s jasno postavljenim granicama. Takvim postupnicima bi liječnici primarnog kontakta mogli dijagnosticirati veliki broj bolesti i stanja koja ne bi trebali uputiti pedijatru nefrologu, dok bi samo određene bolesnike uputili na daljnju obradu i liječenje (7, 13-15, 45, 46, 47).

Kako bi što lakše i bez previše promašaja došli do cilja tj. do dijagnoze te odabira pravog liječenja, stvaraju se osmišljeni sustavi postupaka koji to omogućuju, uzimajući u obzir razinu znanja liječnika i tehničku opremljenost. Dakle svi postupnici, kojih ima puno, trebali bi dati razne vrste odgovora. To je razlog da ih ima puno i da su različiti (7, 13-15, 45, 46, 47). Općenito bi se pristup bolesniku trebao svesti na slijedeće: uzeti dobru anamnezu, dobro pregledati dijete, odrediti da li se radi o hematuriji pomoću test-trake ili, ako je potrebno pomoću analize sedimenta urina. Slijedeći korak je po mogućnosti ugrubo odrediti mjesto krvarenja analizom oblika izmokrenih eritrocita. Nakon toga, obrada bi trebala poći u dva glavna smjera, ovisno o tome da li se radi o glomerulskoj ili neglomerulskoj eritrocituriji. Ukoliko se

radi o glomerulskoj hematuriji, ponekad će biti potrebno učiniti biopsiju bubrega, a ako se radi o neglomerulskoj hematuriji, dijagnoza će se tražiti mnogim metodama prikaza mokraćnog sustava i okolnih organa. Mnoštvo različitih postupnika ujedno govori da nema sveopćeg konsenzusa u pristupu hematurijama. Radeći postupnik, autori bi trebali biti svjesni bar nekoliko ciljeva koje bi postupnik trebao imati. Treba ukazati na što je potrebno obratiti posebnu pozornost praveći postupnik (što žele obraditi i naglasiti). Također je vrlo važno kome je on namijenjen. Na taj će način postupnik biti usklađen s realnim stanjem, biti će svrsishodan te će omogućiti da se uz što manji utrošak vremena i novca dobije optimalan rezultat. Nije nevažno naglasiti da naši bolesnici očekuju od nas što manje agresivan i toksičan pristup. Također, je važno naglasiti da pristup mogućem liječenju hematurija ovisi o uzroku. Ponekad

se takve bolesti ne mogu liječiti ili liječenje nije potrebno. Važno je znati da je hematurija znak, a ne bolest. Ponekad je izraz sustavne bolesti, koja ne zahvaća primarno bubrege. Kao što je liječenje hematurije heterogeno, tako je i pristup glede moguće dijete višestruk. Ukoliko se radi o bolesti koja zahvaća glomerule s posljedičnom hipertenzijom i edemima, ograničit će se unos soli. Tjelesna aktivnost djece s hematurijom ne bi se smjela ograničavati, osim u rijetkim slučajevima kada se dijete loše osjeća ili kada ima srčanu slabost ili jaku hipertenziju (12). Svrha ovog članka nije bila da već postojećim postupnicima dodamo nove, nego da neke od njih prikažemo uz naše komentare. Na kraju, možemo zaključiti da je hematurija u djece bila i ostaje značajan problem nad kojim uvijek treba duboko promisliti kako bi našem bolesniku pružili ono što je za njega najbolje.

Literatura

1. Dodge WF, West EF, Smith EH, Bunce H. Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. *J Pediatr.* 1976;88:327-47.
2. Meadow SR. Hematuria. U: Postlethwaite RJ, editor. *Clinical pediatric nephrology*, 2. izdanje. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994. str.1-14.
3. Strasinger SK. *Urinalysis and blood fluids*. 3. izdanje. Philadelphia: Davis; 1994. str. 51.
4. Fago A, Barakat AY. The urine and urinary sediment. U: Barakat AY, editor. *Renal diseases in children. Clinical evaluation and diagnosis*, 1. izd. New York: Springer-Verlag; 1990. str. 31-54.
5. Taylor CM, Chapman S. *Urinalysis*. U: Taylor CM, Chapman S, editor. *Handbook of renal investigations in children*. 1. izd. London: Wright; 1989. str. 14-18.
6. Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilska J, Hallman N. Microscopic hematuria in schoolchildren: epidemiology and clinical evaluation. *J Pediatr.* 1979;95: 676-84.
7. Travis LB, Brouhard BH, Kalia A. An approach to the child with hematuria. *Dialogues Pediatr Management.* 1985;1:1-55.
8. Fairley KF, Birch DF. Hematuria: a simple method for indentifying glomerular bleeding. *Kidney Int.* 1982;21:105-8.
9. Fassett RG, Horgan BA, Mathew. Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. *Lancet.* 1982; I:1432-4.
10. Rizzoni G, Braggion F, Zacchello G. Evaluation of glomerular and nonglomerular hematuria by phase-contrast microscopy. *J Pediatr.* 1983;103:370-4.
11. Hyodo T, Kumano K, Haga M, Sakai T, Fukuda M, Isami Y et al. Analysis of urinary red blood cells of healthy individuals by an automated urinary flow cytometer. *Nephron.* 1997;75:451-7.
12. Kalia A, Travis LB. Hematuria, leukocyturia and cylindruria. U: Edelmann CM, Bernstein J, Meadow SR, Spitzer A, Travis LB, editors. *Pediatric kidney diseases*. 2. izd. Boston: Little Brown; 1992. str. 553-63.
13. Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14: 65-72.
14. Batinić D, Milošević D. Hematurija: postupnik obrade. *Medix.* 2005; 60/61:162-5.

15. Vijayakumar M, Nammalwar BR. Diagnostical approach to a child with hematuria. *Indian Pediatr.* 1998;35:525-32.
16. Sokolsky MC. Hematuria. *Emerg Med North Am.* 2001;19:621-32.
17. Vlatković G. Dijagnostički postupci i testovi kod bubrežnih bolesti-pregled mokraće. U: Vlatković G, urednik. *Bolesti mokraćnih organa u djece.* 2. izd. Zagreb: Školska knjiga; 1985. str. 47-63.
18. Fogazzi GB, Cameron JS, Ritz E, Ponticelli C. The history of urinary microscopy to the end of the 19th century. *Am J nephrol.* 1994;14:452-57.
19. Birch DF, Fairley KF. Hematuria: glomerular or non-glomerular. *Lancet.* 1979;2(8147): 845-6.
20. Meglič AM, Kuzman D, Jazbec J, Japelj-Pavešić B, Kenda R. Erythrocyte deformability and microhematuria in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:127-32.
21. Jai-Trung L, Hiroyoshi W, Hiroshi M, Masuji H, Hisako T, Fumiko U et al. Mechanism of hematuria in glomerular disease. *Nephron.* 1983;35:68-72.
22. Mouradian JA, Sherman RL. Passage of an erythrocyte through a glomerular-basement-membrane gap. *N Engl J Med.* 1975;293:940-1.
23. Schramek P, Moritsch A, Haschkowitz H, Binder BR, Maier M. In vitro generation of dysmorphic erythrocytes. *Kidney Int.* 1989;40:72-7.
24. Kitamoto Y, Yide C, Tomita M, Sato T. The mechanism of glomerular dysmorphic red cell formation in the kidney. *Tohoku J Exp Med.* 1992;167:93-105.
25. Tomita M, Kitamoto Y, Nakayama M, Sato T. A new morphological classification of urinary erythrocytes for differential diagnosis of glomerular hematuria. *Clin Nephrol.* 1992;37:84-9.
26. Huussen J, Koene RAP, Hilbrands LB. The (fixed) urinary sediment, a simple and useful diagnostic tool in patients with hematuria. *Ned J Med.* 2004;62:4-9.
27. Dinda VK, Saxena S, Guliera S. Diagnosis of glomerular haematuria: role of dysmorphic red cell, G1 cell and bright-field microscopy. *Scand J Clin Invest.* 1997;57:203-8.
28. Kohler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia-A characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int.* 1991;40:115-20.
29. Waugh RE. Reticulocyte rigidity and passage through endothelial-like pores. *Blood.* 1991;78:3037-42.
30. Copley JB. Isolated asymptomatic hematuria in adults. *Am J Med Sci.* 1986;291:101-11.
31. Snoek BE van der, Hoitsma AJ, Weel C van, Koene RAP. Dysmorphic erythrocytes in urinary sediment in differentiating urological and nephrological causes of haematuria. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1994;138:721-6.
32. Rath B, Turner C, Hartley B, Chantler C. What makes red cells dysmorphic in glomerular hematuria?. *Pediatr Nephrol.* 1992;6:424-7.
33. Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. *Pediatrics.* 1977;59:557-61.
34. Mufson AM, Belshe RB. A review of adenoviruses in the etiology of acute hemorrhagic cystitis. *J Urol.* 1976;115:191-4.
35. Biočić M, Saraga M, Cvitković Kuzmić A, Bahtijarević Z, Budimir D, Todorčić J et al. Pediatric urolithiasis in Croatia. *Coll Antropol.* 2003;27:245-2.
36. Kalia A, Travis LB, Brouhard BH. The association of idiopathic hypercalciuria and symptomatic gross hematuria in children. *J Pediatr.* 1981;99:716-9.
37. Roy S III, Stapelton FB, Noe HN, Jerkins G. Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria. *J Pediatr.* 1981;99:712-5.
38. Perrone HC, Stapelton FB, Toporovski J, Schor N. Hematuria due to hyperuricosuria in children: 36 months follow-up. *Clin Nephrol.* 1997;48:288-91.
39. Saraga M, Vukić Košuljandić Đ, Saraga Babić M, Cambj Sapunar L. Unilateral renal cystic disease in infancy. *Paediatr Croat.* 2002; 46:133-6.
40. Saraga M. Ciste i cistične bolesti bubrega u djece. *Paediatr Croat.* 2002;46 (Suppl 1):23-32.
41. Biočić M, Saraga M, Mašković J, Vukić Košuljandić Đ, Saraga Babić M, Budimir D. A nephron-sparing surgical procedure for Fraley's syndrome. A case report. *Eur J Pediatr Surg.* 2002;12:1-4.
42. de Schepper A. „Nutcracker“ phenomenon of the renal vein and venous pathology of the left kidney. *J Belge Radiol.* 1972;55:507-11.
43. Finnish Medical Society Duodecim. Haematuria. U: EBM Guidelines. Evidence-based Medicine [CD-ROM]. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2004.
44. Bazina M, Glavina Durdov M, Šćukanec-Špoljar M, Bazina A, Vukojević K, Ljutić D et al. Epidemiology of renal disease in children in the region of Southern

- Croatia: A 10- year review of regional renal biopsy databases. *Med Sc Monit.* 2007;13:172-6.
45. Barratt TM, Niaudet P. Clinical evaluation. U: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric nephrology*, 5. izd. Philadelphia-Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokio: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. str. 387-398.
46. Brewer ED, Benson GS. Hematuria: algorithms for diagnosis. 1. Hematuria in the child. *JAMA.* 1981;246:877-80.
47. Fitzwater DS, Wyatt RJ. Hematuria. *Pediatr Rev.* 1994;15:102-9.
48. Boineau FG, Lewy JE. Office evaluation of the child with hematuria. *Compr Ther.* 1997; 23:583-8.
49. Roy S. Hematuria. *Pediatr Ann.* 1996;25:284-7.
50. Saraga M, Vukić Košuljandić Đ. Shunt nephritis in one 11-year old boy. *Paediatr Croat.* 2000; 44:167-9.
51. Batinić D, Šćukanec-Špoljar M, Milošević D, Nižić Lj, Vrljičak K, Matković M. Biopsija bubrega u djece s izoliranom mikrohematurijom. *Acta Med Croatica.* 2002;56:163-6.
52. Stapelton FB. Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria: a practical approach. *Pediatr Nephrol.* 1994;8:756-61.
53. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. **Bench-to-bedside review:** Rhabdomyolysis-an overview for clinicians. *Critical care.* 2005;9:158-69.

Summary

HEMATURIA IN CHILDHOOD

Marijan SARAGA

Department of Paediatrics, Clinical Hospital Split, Split, Croatia

This article reviewed up to date knowledge on hematurias in children, including the definitions of the following terms: macrohematuria, microhematuria with clinical symptoms, asymptomatic microhematuria with proteinuria, and asymptomatic (isolated) microhematuria. The glomerular and nonglomerular hematurias, as well as discoloredated urine have been additionally defined. Signs and symptoms, usually connected with hematuria were described. Although the hematuria is mostly transient, with no mayor influence on child's health, this article warned that hematuria can be the sign of serious renal disease, no matter if it goes with or without signs of illness. The diagnostic methods used in a diagnostic process of hematuria were discussed, with special attention on algorithms which are currently used in both primary and secondary health care level. This paper was done in order to stress the signs which lead towards diagnosis, and to indicate the necessity of knowledge refreshment in primary care doctors. Moreover, it indicates that they have to decrease the pressure on the sub specialists by using a logic approach to hematurias, with help of previously well prepared diagnostic algorithms. By coordinating diagnostic procedure with the algorithms, the primary care doctor will recognize the time when the patient should be referred to nephrologist, and than will be fully incorporated in the diagnostic process of hematurias in children, having the good interaction with patient and sub specialist. The result of such good cooperation will improve confidence of patient and their parents in their primary care doctor as well as health care system.

Key words: Hematuria ▪ Macrohematuria ▪ Microhematuria ▪ Pediatrics ▪ Urinalysis

Received: 5. 6. 2007.

Accepted: 11. 7. 2007.