Hematurie jako příznak

MUDr. Josef Gut

Dětské oddělení NsP Česká Lípa

V přehledovém článku jsou podány podněty pro úvodní úvahu pediatra nad pacientem s hematurií ve snaze zorientovat se v rozsáhlém seznamu příčin.

Klíčová slova: hematurie, glomerulární hematurie, neglomerulární hematurie.

Hematuria as symptom

The review can solve for helping pediatricians in orientation during first steps in patients with hematuria.

Key words: hematuria, glomerular hematuria, non-glomerular hematuria.

Hematurie je jedním z nejčastějších nefrologických resp. urologických příznaků i v pediatrii. Makroskopická hematurie zpravidla vzbudí pozornost postiženého nebo jeho blízkého okolí a vede v krátkém časovém odstupu k dalšímu vyšetření. I když ani tato situace není bez závažnosti. Zbarvení moče krví do světle či tmavě červené je obvykle alarmujícím příznakem, ale hnědé zbarvení různého odstínu (tmavý čaj či barva coca coly) nemusí být úvodně správně interpretováno. I v pediatrii může představovat diagnostickou léčku červená moč způsobená poměrně vzácně se vyskytující patologickou exkrecí hemoglobinu například při akutní hemolýze. Podobně vylučování myoglobinu např. při crash syndromu, těžkých metabolických rozvratech či v důsledku některých toxinů může být příčinou červeného zbarvení moče. V literatuře je uváděn sice poměrně rozsáhlý seznam léků a potravin, které mohou následně vyvolat červené zbarvení moče, ale v běžné praxi to bývá málo zachytitelná situace (1). Nejčastěji je pozorována červená moč po požití červené řepy a borůvek či po některých potravinářských barvivech. Proto při prvním setkání s pacientem, který sám udává (nebo jeho okolí) „červenou nebo tmavou moč“ je na prvním místě si ujasnit, zda se skutečně jedná o hematurii, tedy přítomnost erytrocytů v moči.

Naopak mikroskopická hematurie bývá zpravidla nálezem při cíleném vyšetřování moče například u febrilních stavů. Může však být nalezena i při klinických obtížích vztahujících se k uropoetickému systému. Ale není vůbec vzácné, že může být zcela náhodným nálezem při rutinním či preventivním vyšetření moče u zcela asymptomatických osob. I zde je třeba nejprve se ujistit, že nález erytrocytů v moči není artificiálního původu, zvláště u malých děvčat. Hematurie bývala tradičně definována přítomností více než 5 erytrocytů v zorném poli (HPF – high power field) z centrifugované moče (odsátí 1/10 supernatantu z 10–15 ml po 2000 otáčkách za minutu) při zvětšení 350–450x pod krycím sklíčkem (2). V posledních letech došlo ale ke dvěma významným změnám:

1. Řada laboratoří začala používat vybroušené plastické podložní sklíčko o výšce 1 µm, kde je navíc vyryta mřížka usnadňující kvantifikované odečítání elementů, takže podobně jako při vyšetřování necentrifugované moče podle Webba a Stansfelda (WS) v graduované komůrce lze pak vztáhnout počet elementů na 1 µl.
2. S nástupem automatických analyzátorů lze kvantifikovat počet buněčných elementů právě na 1 µl. Vyšetření se provádí ze vzorku

nativní necentrifugované moče, podobně jako už u zmíněné WS metody, u které však probíhalo odečítání v graduované komůrce.

Rutinní mikroskopické odečítání (tedy z centrifugované moče) téměř u všech hospitalizovaných pacientů nepatří mezi „oblíbené“ metody u biochemických pracovníků, proto s nástupem zmíněných automatů se také po ČR v posledních letech šíří tyto přístroje se skenováním močových elementů v necentrifugované moči. Za patologickou hodnotu je považována přítomnost více než 10 erytrocytů v 1 µl necentrifugované moče. Dříve poměrně často používané kvantitativní stanovení počtu erytrocytů za časový interval je v současnosti více méně opuštěno (Addisův nebo Hamburgerův sediment). V diagnostickém rozvažování nám může pomoci i přítomnost leukocytů, hyalinních a erytrocytárních válců a stanovení proteinurie.

Příčiny hematurie připomínají na první pohled telefonní seznam s možností spuštění rozsáhlého vyšetřovacího postupu. Naštěstí pediatrická problematika není na rozdíl od dospělých tak významně zatížena rizikem onkologických příčin, takže tento příznak nevyvolává naléhavý tlak na zařazení zobrazovacích a invazivních me-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Josef Gut, Josef.Gut@nemcl.cz
Dětské oddělení NsP Česká Lípa
Purkyňova 1849, 470 01 Česká Lípa

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2016; 17(6): 353–356
Článek přijat redakcí: 30. 8. 2016
Článek přijat k publikaci: 29. 9. 2016

to. Přítomnost makroskopické ataky (na rozdíl od nálezů erytrocytů při mikroskopickém vyšetření moče) je sice obvykle alarmujícím příznakem pro pacienta a často i lékaře, ale z medicínského pohledu nebývá vždy spolehlivým vodítkem pro posouzení závažnosti vyvolávající příčiny. Je třeba zdůraznit, že hematurie jak makroskopická tak především mikroskopická, bývá jen u malého procenta dětí projevem z dlouhodobé perspektivy závažného onemocnění. Ale právě vyčlenění této malé skupiny prognosticky závažných (a většinou i zásadně léčebně ovlivnitelných) stavů z velké množiny tranzitorní, ale i dlouhodobé hematurie u dětí (prevalence je udávána kolem 1 %) představuje problém pro pediatrii a nefrologii. Na druhou stranu je třeba mít na paměti, že i závažné příčiny mohou být diagnostikovány i při víceméně „náhodném“ záchytu mikroskopické hematurie.

Velkou pomocí v úvodní neinvazivní diferenciaci se stal objev Fairleyho a Birche před 30 lety vedoucí k odlišení glomerulárního a neglomerulárního (nebo také postglomerulárního) typu erytrocytů vyšetřením moče v mikroskopu s fázovým kontrastem (3). Nález izomorfních erytrocytů bez deformit membrány a depozit hemoglobinu svědčí pro neglomerulární původ (obrázek 2). Naopak pro glomerulární typ svědčí jejich různá velikost a tvar erytrocytů s deformitami membrány. Za nejvíce specifické jsou považovány tzv. akantocyty (více než 5 % erytrocytů) – erytrocyty s kyjovitě pučícími výběžky membrány (obrázek 1). Je nutné dodat, že vyhodnocení do značné míry závisí i na zkušenosti vyšetřujícího, proto v současnosti se začínají erytrocyty vyšetřovat cytoflowmetricky ve snaze eliminovat subjektivní faktor (4). Mimochodem v roce 1953 byl za objev této metody fázového kontrastu k odlišení buněčných elementů bez nutnosti jakéhokoliv barvení oceněn její objevitel Frits Zernike Nobelovou cenou.

Úvodní diferenciálně diagnostická rozvaha nad dítětem s hematurií

V úvodních krocích v rozvaze vedle pečlivé osobní a rodinné anamnézy a rozboru příznaků, doplněných neméně pečlivým fyzikálním vyšetřením včetně změření TK, se opíráme v první fázi o chemické vyšetření moče, jejího sedimentu a její kultivace (stanovením kvantitativní bakteriurie – KBU).

Tab. 1. Příčiny makroskopické hematurie

- infekce močového systému – bez uropatie
– s uropatií (hydronefróza, ureterokéla, reflux)
- uretritida posterior u malých chlapců, perineální iritace
- trauma ledvin i vývodných močových cest, trauma vulvy či uretry
- urolitiáza, hyperkalcémie
- tumor (nefroblastom, rhabdomyosarkom měchýře)
- koagulopatie
- glomerulopatie (postinfekční glomerulonefritida (GN), IgA GN, jiné typy GN systémové GN, lupusová GN, Henoch-Schonleinova purpura, Alportův syndrom, TBMN (syndrom tenké membrány))

Obr. 1. Glomerulární typ – akantocyty

Obr. 2. Neglomerulární typ

Nejprve bývá nutno z pohledu pravděpodobnosti výskytu vyloučit močovou infekci (klinický obraz je většinou spojen s projevem dysurie, polakizurie, bolest v podbřišku či lumbalgie). Pečlivým dotazováním je také třeba zjistit, zda je moč zbarvena v průběhu celého močení nebo jen úvodně, anebo naopak na konci močení.

Z anamnestického rozboru může ale být hned na počátku zřejmý obraz ledvinové koliky či lumbalgie.

U pacienta s hematurií je vhodné si v úvodu ujasnit, zda jde o jedince s normální hodnotou TK či hypertenzí, která může být provázena klinickými příznaky – bolestmi hlavy, vertigem,

neurologickými příznaky či epistaxí. Mezi základní nefrologické údaje patří stav hydratace organismu, zjištění otoků, údaje o změnách hmotnosti a přehled o aktuální diuréze.

Makroskopická hematurie je obvykle podnětem k vyhledání lékařské péče a je-li potvrzena, pak vyžaduje rychlou diagnostickou rozvahu, protože vzbuzuje obavy rodičů i dítěte. V tabulce 1 jsou uvedeny nejčastější příčiny makroskopické hematurie u dětí, mezi nimiž dominuje infekce močového systému.

Pak přichází na řadu upřesnění, zda se jedná o izolovanou hematurii nebo zda je provázena významnou proteinurií (obvykle v koncentracích nad 1 000 mg/l). Přesné kvantitativní stanovení proteinurie pomocí 24hodinového sběru moče je v současné době v běžné praxi nahrazováno stanovením indexu bílkovina/kreatinin z jedno-rázového (nejlépe ranního) vzorku moče. Tato metoda, z pohledu denní praxe velmi praktická pro rychlou dosažitelnost a zároveň nezatíženost rizikem chyby z nesprávného sběru, ale proteinurii z 24hodinového sběru zcela nena-hrazuje. Úzké korelace mezi stanovením indexu ze vzorku a proteinurie z 24hodinového sběru, byly potvrzeny sérií studií, a tak tento způsob nyní v běžné praxi naprosto převažuje a 24hodinové sběry zůstávají vyhrazeny pro podrobná vyšetřování.

Dnes se prakticky u všech pacientů stalo USG vyšetření ledvin úvodním vyšetřením, kterým lze vyloučit při provedení zkušeným sonografistou s vysokou spolehlivostí závažné morfologické vady ledvin, nádory či urolitiázu. U většiny dětských pacientů s hematurií při normálním USG nálezů zůstává toto vyšetření obvykle definitivním bez nutnosti přistupování k metodám rentgenologickým a invazivním (5).

K úvodním krokům patří orientace o stavu ledvinových funkcí (sérová hladina urey a kreatininu) a o zánětlivé situaci (FW, CRP, krevní obraz a diferenciální počet). V učebnicích je tradičně dělena hematurie podle lokalizace příčiny na pre-renální, renální a postrenální. Prerenální příčiny nebývají v pediatrii příliš časté mimo okruh koagulačních poruch - primárně z vrozených poruch nebo získaných v důsledku pokročilého jaterního onemocnění či navozeného léky (dikumarolové preparáty a intoxikace kyselinou acetylsalicylovou). Pro pediatrii jsou významné okruhy především renálních a postrenálních příčin.

Tab. 2. Renální glomerulární hematurie získané

Glomerulonefritidy (GN)
<ul style="list-style-type: none"> ■ akutní poststreptokoková GN ■ IgA glomerulonefritida ■ GN typu membranoproliferativní, fokálně segmentární glomeruloskleróza
systémové
<ul style="list-style-type: none"> ■ Henoch-Schonleinova purpura ■ lupusová nefritida, vaskulitida ■ hemolyticko uremický syndrom, Goodpastureův syndrom
hereditární
<ul style="list-style-type: none"> ■ nefropatie tenkých bazálních membrán – thin basement membrane nephropathy (TBMN) ■ Alportův syndrom

Tab. 3. Renální neglomerulární hematurie

<ul style="list-style-type: none"> ■ tubulointersticiální nefritida, tubulární nekróza ■ nefro/urolitiáza, nefrokalcinóza, krystalurie ■ anatomické příčiny: hydronefóza (typu PUJO), cystická onemocnění včetně ADPKD ■ traumata ■ tumory (Wilms, nefroblastomatóza), benigní (angioliom, hemangiom) ■ vaskulární (trombóza, nut cracker syndrom – louskáčková komprese levé renální žíly, AV malformace)
--

Již po těchto úvodních krocích můžeme oddělit některé situace se **specifickým následným akutním diagnosticko-léčebným postupem**:

1. Po traumatu, zvláště v kontextu polytraumatu, který je doprovázen makroskopickou hematurií, je hospitalizace nutná s pečlivou observací pacienta (hemodynamický stav a opakované vyšetření břicha včetně USG). Iničiální USG vyšetření je obvykle následováno CT vyšetřením se zaměřením na uropo-etický trakt.
2. Podobně klinický obraz ledvinové koliky s makroskopickou hematurií obvykle dle intenzity obtíží vede k hospitalizaci se symptomatickou léčbou a USG vyšetřením případně nativního CT eventuálně i s kontrastní látkou.
3. Febrilní stav s makroskopickou hematurií po odběru vzorku moče k vyšetření KBU především u malých dětí ukazuje směrem k močové infekci, která vede k hospitalizaci a úvodní aplikaci parenterálních antibiotik a včasného USG vyšetření.
4. Zjištění zvýšené hladiny kreatininu, současně přítomné proteinurie, vyšší hodnoty TK nebo snížení diurézy jsou také indikací k observaci na lůžku a k podrobnému vyšetření.

Právě zjištění přítomnosti současné významné proteinurie zásadně určuje následné kroky. Skupina s významnou proteinurií patří zpravidla do nefrologické oblasti, která vyžaduje neodkladné a podrobné vyšetření. Je třeba mít na paměti, že makroskopická hematurie bývá prakticky vždy spojena s nějakým stupněm proteinurie, zpravidla

mírnějšího stupně, proto je třeba k orientaci provést stanovení indexu bílkovina/kreatinin. Skupina bez proteinurie obvykle takovou naléhavost nevyvolává. Vyšetření moče v mikroskopu s fázovým kontrastem může pomoci v diferencovaném diagnostickém přístupu k pacientovi.

1. Glomerulární hematurie

U těchto pacientů lze s vysokou pravděpodobností očekávat nějaký typ glomerulopatie – viz tabulka 2. Vedle stanovení plasmatických hladin urey a kreatininu je vhodné doplnit hladiny ostatních elektrolytů Na, K, Cl, Ca, kyseliny močové, bílkoviny, albuminu, cholesterolu, FW, CRP, IgG, A, M, C3 a C4 složky komplementu, ASLO či anti DNAázy, ANA, výtěr z tonsil a vedle indexu bílkovina/kreatinin i vyšetřením proteinurie přesným sběrem moče za 24 hodin.

2. Neglomerulární hematurie

Renální

Po odběru vzorku moče k vyšetření KBU a USG vyšetření je vhodné doplnit kalcium/kreatininový index ve vzorku moče, doplněný odpadem Ca v 24hodinovém sběru spolu s odpadem urátů, oxalátů, kreatininu a natria. Při významné, perzistující a neobjasněné hematurii je možno uvažovat o RTG vyšetření močového systému pomocí nativního CT nebo s kontrastní látkou a s následnými snímky (CT-IVU), eventuálně MRI. Cystografie zůstává vysoce selektivní metodou pro tyto případy, stejně jako i endoskopická vyšetření dolních cest (6). Přehled možných příčin je uveden v tabulce 3.

Tab. 4. Postrenální neglomerulární hematurie

- **záněty** (cystitis, urethritis posterior, zvláště u větších dívek i STD)
- cystolitiáza (v ČR vzácně)
- traumata (mechanismus obkročmo pádu na perineum, cizí těleso v uretře)
- koagulopatie (u dětí vzácně)
- tumory měchýře (u dětí vzácně)
 - benigní (adenom, leiomyom)
 - maligní (rhabdomyosarkom...)
- podvodná (factitious), vč. Münchausenova syndromu

Tab. 5. Familiární hematurie

- **glomerulární** thin basal membrane nephropathy (TBMN)
Alportův syndrom
- **neglomerulární** ADPKD (adultní typ polycystózy)
hereditární uropatie
familiární hyperkalciurie
některé typy nefrolitiázy

V pediatrii nejčastěji přichází nefritida zvláště v kombinaci s nějakým typem uropatie (hydronefróza na podkladě pelviureterální stenózy PUJO, ureterohydronefrózy na podkladě stenózy ureterovezikální junkce či ureterokély). Cystická onemocnění ledvin (ADPKD – adultní typ polycystózy), ale i solitární cysty mohou být zdrojem mikro- i makroskopické hematurie, někdy i při malém traumatickém mechanismu (podobně jako při rozsáhlém stupni hydronefrózy). Urolitiáza se může projevovat širokým spektrem obtíží od poměrně dramatického obrazu koliky až po náhodný asymptomatický nález mikroskopické hematurie (7).

Postrenální (viz tabulka 4)

Z postrenálních příčin bývá nejčastějším důvodem zánětlivé poškození močového měchýře případně uretry. U dospívající mládeže nutno

uvažovat i agens z okruhu sexuálně přenosné choroby – sexually transmitted diseases (STD), především *Chlamydie trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, ale i *Neisseria gonorrhoeae*. U malých chlapců je zajímavou a málo objasněnou jednotkou urethritis posterior, která se projevuje opakovanými krvavými skvrnami na spodním prádle. Zhmoždění či poranění močové trubice úderem do perinea – pádem obkročmo na hranu (plot, zábradlí) nemusí být hned zřejmé, protože může být chlapci zatajováno. Tumory měchýře benigní i maligní patří mezi vzácné jednotky, ale jejich úskalí tkví v tom, že mohou být pomocí USG nezachytitelné. Cizí tělesa zaváděná do močové trubice (stébka trávy, plastové trubičky) samotnými dětmi či dospělými (Münchausenův syndrom by proxy) mohou být také zdrojem tápání v diagnostickém pátrání.

3. Familiární hematurie

Speciální problém v otázce hematurie představuje současný výskyt hematurie u nejbližších příbuzných (sourozenci, rodiče, prarodiče). Ve většině případů se jedná o asymptomatické jedince, ale zvláštní pozornost je potřeba věnovat správnému rozboru stran diagnózy v rodinách s výskytem chronické renální insuficience. Převážnou část tvoří jedinci s nálezem glomerulárního typu hematurie – nefropatie tenkých bazálních membrán, ale v této velké množině jedinců je třeba především pečlivou rodinnou anamnézou s pátráním po renální insuficienci a hluchotě vytýpat ty, u kterých je možno v současné době rozšířit vyšetřovací spektrum až k ledvinné biopsii, včetně imunofluorescenčního barvení a řetězců kolagenu IV v bazální membráně, případně genetickému vyšetření pomocí přímé sekvenace genů pro podjednotky a řetězců kolagenu IV. Pro úplnost je však třeba se zmínit i o možnosti familiárního výskytu neglomerulární hematurie v rodinách viz tabulka 5.

Závěr

Cílem článku bylo pomoci v orientaci při úvodních krocích v diagnostické rozvaze nad dítětem s hematurií a uchránit tak dítě i sebe od „bezhlavého“ hromadění vyšetřování a indikování RTG a endoskopických metod, které by měly zůstat pro indikované a neobjasněné případy. Naopak vyčlenění malé skupiny dětí se závažnou etiologií hematurie je včasné rozpoznání diagnózy s následnou léčbou zásadní.

LITERATURA

1. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Textbook of Pediatrics Nelson 20th Edition, Saunders Elsevier 2016.
2. Seeman T, Janda J, et al. Dětská nefrologie. 1. vydání Mladá fronta 2015: 525 s.
3. Birch DF, Fairley KF. Haematuria: glomerular or non glomerular? Lancet. 1979; 2(8147): 845–846.

4. Zaman Z, Proesmans W. Dysmorphic erythrocytes and GI cells as markers of glomerular hematuria, Pediatr Nephrol 2000; 14(10–11): 980–984.
5. O' Donnell B, Koff SA. Pediatric Urology 3th edition. Butterworth - Heinemann 1997.
6. Patel HP, Bissler JL. Hematuria in children. In Sheldon CA, Churchill BM: Pediatric Urology. Ped Clin N Am, 2001; 48(6): 1519–1538.
7. Feld LC, Waz WR. Hematuria, An integrated medical and surgical approach. In Rushton HG: Pediatric Urology, Ped Clin N Am 1997; 44(5): 1191–1210.