

Diferenciálna diagnóza hematúrie

prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc., MUDr. Kamila Šamudovská

1. klinika pre deti a dorast UPJŠ Lekárskej fakulty a Detskej fakultnej nemocnice v Košiciach

Hematúria je častý močový syndróm. Izolovaná hematúria má zvyčajne dobrú prognózu, hematúria s proteinúriou je charakteristická pre postihnutie glomerulov. Diferenciálno-diagnostický algoritmus sa opiera o dôkladnú anamnézu, ciele fyzikálne vyšetrenie, základné klinické a paraklinické vyšetrenia, ktoré pomôžu zostaviť jednoduchý a racionálny diagnostický postup.

Kľúčové slová: hematúria, diferenciálna diagnóza, deti.

Differential diagnostic of hematuria

Hematuria is a common urine syndrome. An isolated hematuria has usually a good prognosis, hematuria with proteinuria is characteristic for glomerulus damage. Differential-diagnostic algorithm consist in a precise history, targeted physical examination, basic clinic and paraclinic examination. All this helps us to configure simple and rational diagnostic approach.

Key words: hematuria, differential diagnostic, children.

Pediatr. prax, 2011, 12 (4): 143–145

Hematúria, t.j. prítomnosť krvi v moči, sa vyskytuje u 2,5 až 4 % zdravej detskej populácie. Za patologickú hematúriu sa považuje 5 a viac erytrocytov v zornom poli v sedimente z čerstvo vymočeného moču. Izolovaná mikroskopická či makroskopická (veľká) hematúria má zvyčajne dobrú prognózu, ale môže byť aj prejavom závažnej choroby. Močový nález hematúrie s proteinúriou je charakteristický pre choroby glomerulov.

Mikroskopická a makroskopická hematúria

Mikroskopická hematúria sa zvyčajne zistí náhodne, pri skrínigovom vyšetrení moču. Močový sediment sa považuje za zlatý štandard na dôkaz formovaných elementov (erytrocytov, leukocytov a valcov) v moči. Papierik deteguje už 2 erytrocyty v zornom poli, a preto má porovnateľnú citlivosť s mikroskopickým vyšetrením močového sedimentu. Papierikové metódy sú však častejšie falošne pozitívne. Na druhej strane, falošne negatívny test je zriedkavý, a preto papierikom spoľahlivo vylúčime patologickú hematúriu. V zriedenom moči môže dôjsť k lýze erytrocytov, ale hemoglobín z rozpadnutých erytrocytov papierik „zachytí.“

Makroskopická hematúria sa ľahko spozná podľa voľným okom viditeľnej červenej a/alebo hnedej farby moču. Pre diferenciálnu diagnózu je dôležité rozlíšiť, či farba moču je zapríčinená erytrocytmi alebo inými substanciami. K tomu slúžia dva jednoduché testy:

1) vyšetrenie moču papierikom – pozitívna reakcia svedčí o tom, že červený/hnedý pigment v moči môže byť krv, voľný hemo-

globín alebo myoglobín. Negatívna reakcia papierika na krv spoľahlivo vylúči hematuriu, hemoglobinúriu alebo myoglobínúriu ako príčinu tmavého moču.

2) scentrifugovanie čerstvého moču – ak po scentrifugovaní moču je červený/hnedý sediment, najpravdepodobnejšie sa jedná o krv. Ak sediment ostal číry a červený/hnedý je supernatant, vtedy zmenu farby nespôsobila krv, ale prítomnosť iných substancií v moči ako napr. voľný hemoglobín alebo myoglobín. Pri mikroskopickom vyšetrení močového sedimentu sa môžu nájsť pigmentové valce.

Moč môžu zsfarbiť aj niektoré lieky, zložky potraviny, či metabolity, napr. bilirubín alebo vzácne porfýria (tabuľka č. 1).

Vyšetrovací postup u dieťaťa s hematúriou

Hematúria môže mať rôznorodé príčiny, najčastejšie z nich sú uvedené v tabuľke č. 2. Prvým krokom k správnej diagnóze sú základné klinické a močové vyšetrenia. Tie by mali byť ciele na 4 kľúčové otázky, ktoré pomôžu zostaviť jednoduchý a racionálny vyšetrovací postup (4).

Tabuľka 1. Príčiny červeného moču

Endogénne substancie	Exogénne substancie	Lieky
<ul style="list-style-type: none"> ■ erytrocyty ■ voľný hemoglobín ■ methemoglobín ■ myoglobín ■ bilirubín ■ porfyrín ■ tyrozín ■ melanín 	<ul style="list-style-type: none"> ■ čierne ríbezle ■ červená repa ■ infekcia <i>Serratia marcescens</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ■ aminofenazón ■ amidopirín ■ sulfasalazín ■ adriamycín ■ ibuprofen ■ nitrofurantoin ■ desferal ■ fenyntoín

1. Špecifické príznaky v anamnéze a/alebo pri fyzikálnom vyšetrení, ktoré môžu objasniť príčinu hematúrie

Pri detailnej a cielej anamnéze môžeme často zistiť údaje, ktoré poukazujú na príčinu hematúrie. Napríklad, náhle vzniknutá dyzúria a urgencie svedčia o hemoragickej cystitíde, kým prekonané infekcie respiračného traktu môžu signalizovať IgA glomerulonefritídu alebo akútnu glomerulonefritídu. Pri pozitívnej rodinnej anamnéze a výskyte renálnej insuficiencie u viacerých príbuzných treba myslieť na hereditárnu nefritídu alebo polycystickú chorobu obličiek. Jednostranná bolesť v boku vyžarujúca do genitálií budí podozrenie na obštrukciu v močových cestách vyvolanú kameňom alebo koagulom. Perzistentná alebo intermitentná bolesť u dospievajúcich dievčat s veľkou hematúriou môže byť prejavom syndrómu lonových bolestí („loin pain syndrome“). Nadmerná fyzická záťaž, cvičenie či trauma môžu tiež vyvolať hematuriu. Anamnestický údaj o krvácaní alebo krvácaní z viacerých miest môže svedčiť o nekontrolovanej antikoagulačnej liečbe. Na druhej strane, aj u týchto chorých treba vylúčiť iné príčiny hematúrie, a preto sa odporúča postupovať

v diagnostike hematurie rovnako ako v ostatných prípadoch. Kontaminácia menštruálnou krvou sa vylúči vyšetrením moču po skončení menštruácie. V anamnéze sa cielene pýtame aj na užívanie liekov, lebo príčinou hematurie môže byť polieková tubulointersticiálna nefritída.

Pri fyzikálnom vyšetrení zmeriame krvný tlak, pátrame po opuchoch, všímame si kožu (napr. purpura), vyšetříme vonkajší genitál (napr. erózie vonkajšieho meátu uretry, výtok z pošvy) a palpáciou brucha vylúčime abdominálne masy (Wilmsov tumor).

2. Prechodná alebo trvalá hematuria

Pri nevýznamnej izolovanej erytrocytúrii nie je potrebný široký rozsah diagnostických vyšetrení. Pacienta treba sledovať, pravidelne vyšetrovať moč a uistiť sa, či erytrocytúria je trvalá alebo prechodná. Tranzitória mikroskopická hematuria sa vyskytuje často a zvyčajne nie je prejavom závažnej choroby. K častým príčinám prechodnej hematurie patrí teplota, trauma či cvičenie.

3. Glomerulové alebo extraglomerulové krvácanie

Dôkaz glomerulového pôvodu krvácania má veľký prognostický význam a je rozhodujúci pre správny a racionálny diagnostický postup, ktorý ušetrí chorých s glomerulovou hematuriou od náročných invazívnych a často aj zbytočných urologických vyšetrení. K typickým znakom glomerulovej hematurie patrí výskyt valcov v močovom sedimente, ktoré sú vždy patognomické pre poškodenie glomerulu, proteinúria vyššia ako 500 mg/deň, nález dysmorfných erytrocytov a moč farby coca-coly, či vypratého mäsa. Pri glomerulovej hematurii sa nikdy nevyskytujú koagula vzhľadom na prítomnosť urokinázy a aktivátora tkanivového plazminogénu v glomeruloch a tubuloch. Avšak chýbanie uvedených laboratórnych a klinických symptómov nevylučuje glomerulovú hematuriu. Pri určení zdroja krvácania môže byť nápomocná aj tzv. skúška 3 pohárov. Prítomnosť hematurie v prvom pohári svedčí o uretrálnej lézii, hematuria v poslednej vzorke signalizuje krvácanie z trigónu močového mechúra. Ak hematuria pochádza z obličiek a ureterov, krv je prítomná vo všetkých troch pohároch.

Takmer polovica chorých s asymptomatickou erytrocytúriou má glomerulovú chorobu. Krv v moči sa môže vyskytovať pri každej glomerulopatii, ale zvyčajne sú prítomné aj ďalšie laboratórne prejavy ako sú proteinúria, nález valcov alebo porucha renálnych funkcií. V sére

sa zistí aktivovaný komplement, kryoglobulíny, reumatoidný faktor, zvýšený titer ASO alebo anti-nukleárne protilátky. Užitočným vodítkom na rozlíšenie glomerulovej a neglomerulovej hematurie je vyšetrenie morfológie erytrocytov v čerstvom moči. Erytrocyty pochádzajúce z glomerulov majú dysmorfny tvar pri vyšetrení močového sedimentu v mikroskope s fázovým kontrastom, pri neglomerulovom pôvode si zachovávajú svoj diskoidný tvar (obrázok 1). Pri glomerulonefritídach sa častejšie vyskytujú akantocyty ako echinocyty, schistocyty, stomatocyty a anulocyty (obrázok 2). Na dysmorfnom tvare erytrocytov sa okrem prechodu červených krviniek cez glomerulovú bazálnu membránu podieľajú aj zmeny pH a osmolarity moču v distálnom tubule. Vyšetrenie morfológie erytrocytov z čerstvého močového sedimentu sa v klinickej praxi veľmi osvedčilo, podľa meta-analýz je jeho priemerná senzitivita 88 % a špecifická až 95 % (5). Citlivosť vyšetrenia ešte stúpa, ak sa použije automatizované meranie objemu erytrocytov. Pri hematurii nízkeho stupňa je spoľahlivosť vyšetrenia morfológie erytrocytov obmedzená.

4. Izolovaná hematuria

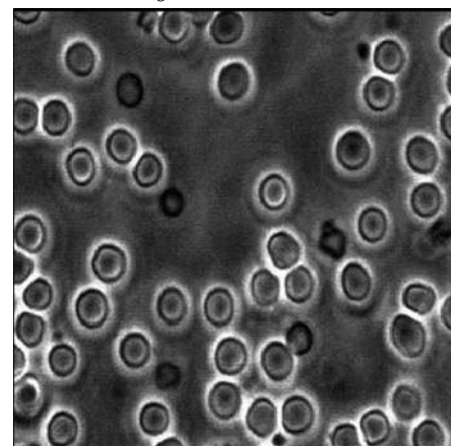
Glomerulová erytrocytúria si vyžaduje dôkladné nefrologické vyšetrenie. U polovice chorých vymizne močový nález krvi v priebehu rokov a iba zriedka dôjde k poklesu renálnych funkcií alebo pridruženiu hypertenzie. Izolovaná hematuria zvyčajne nie je indikáciou k obličkovej biopsii, keďže má dobrú prognózu a pri histologickom vyšetrení sa nájde normálny alebo iba minimálny nález na glomeruloch. Prognóza je menej priaznivá, ak sa hematuria kombinuje s proteinúriou vyššou ako 1 g/deň. Indikovaná je renálna biopsia, ktorá zvyčajne potvrdí chronickú proliferatívnu glomerulonefritídu.

Keď glomerulová hematuria perzistuje, treba myslieť hlavne na: 1) IgA nefropatiu, 2) hereditárnu nefritídu alebo 3) syndróm tenkých bazálnych membrán (tzv. benígna familiárna hematuria). Izolovanú glomerulovú hematuriu môže vyvolať aj poinfekčná glomerulonefritída a cvičenie, avšak v týchto prípadoch je hematuria prechodná a nie trvalá ako pri vyššie uvedených glomerulopatiách (2).

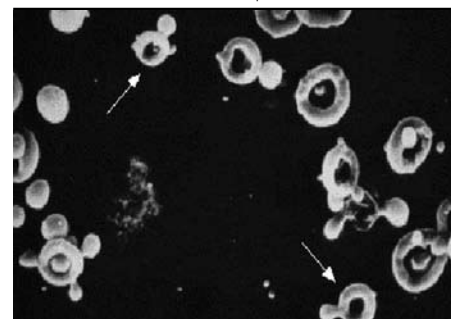
IgA nefropatia (Bergerova choroba)

Najčastejšou príčinou perzistujúcej glomerulovej hematurie je *IgA nefropatia* (IgA mezanagiálna glomerulonefritída, Bergerova choroba). Jej hlavným diagnostickým znakom je imunohistologický nález masívnych IgA depozitov

Obrázok 1. Neglomerulová hematuria



Obrázok 2. Dysmorfné erytrocyty pri mikroskopickom vyšetrení s fázovým kontrastom u pacienta s glomerulovou hematuriou. Akantocyty sú označené na obrázku šípkami.



v glomerulovom mezangiu. Patrí k najčastejším glomerulovým ochoreniam, chlapcov postihuje viac ako dievčatá. Patogeneticky ide o imunokomplexovú chorobu spôsobenú *poruchou metabolizmu IgA*, tá vedie k jeho nadmernej tvorbe a ukladaniu v mezangiu glomerulu. IgA nefropatia sa prejavuje u polovice chorých epizódami rekurentnej makroskopickej hematurie, ktoré sa viažu na interkurentnú respiračnú infekciu. Medzi recidívami makrohematurie je prítomná len mikroskopická erytrocytúria, u časti chorých aj malá proteinúria. Asi 15 % detí má v sére zvýšené IgA (3). Klinicky prebieha pozvoľne, ale po rokoch až u štvrtiny chorých speje do chronického zlyhania obličiek.

Alportov syndróm (AS)

Alportov syndróm je progresívna familiárna nefropatia, často spojená s hluchotou a postihnutím očí. Ide o najčastejšiu dedičnú progresívnu glomerulopatiu, ktorá je zodpovedná za 1 až 2 % prípadov terminálnej renálnej insuficiencie. Syndróm je zapríčinený genetickým defektom niektorého zo 6 alfa reťazcov (alfa 1 až alfa 6) kolagénu IV, ktoré tvoria základnú zložku bazálnych membrán (glomerulu, ucha, oka). Choroba je približne v 85 % prípadov viazaná na mutácie génu COL4A5 na chro-

Tabuľka 2. Príčiny a rozdelenie hematurie**Renálna glomerulová hematuria**

- Proliferatívne glomerulonefritidy
 - IgA glomerulonefritída
 - Glomerulonefritída pri Schönleinovej-Henochovej purpore
 - Akútne poinfekčná glomerulonefritída
 - Mezangiokapilárna glomerulonefritída
 - Mezangioproliferatívna glomerulonefritída
 - Lupusová glomerulonefritída
 - Rýchloprogressívna glomerulonefritída

- Neprolieratívne glomerulonefritidy
 - Alportov syndróm
 - Benígna familiárna hematuria (syndróm tenkých bazálnych membrán)
 - Nefrotický syndróm na podklade malých abnormalít glomerulov
 - Membránová glomerulonefritída
 - Fokálna glomeruloskleróza (globálna a segmentálna)
 - Cievne poškodenie (mikroangiopatia, kortikálna nekróza)

Renálna neglomerulová hematuria

- Tubulointericiálne nefritidy
- Papilárna nekróza
- Hydronéfróza
- Polycystická choroba obličiek
- Fanconiho juvenilná nefronoftíza
- Nádory
- Tuberkulóza
- Úrazy obličky
- Choroby obličkových ciev

Postrenálna hematuria

- Idiopatická hyperkalciúria
- Anomálie močových ciest
- Hemoragická cystitída
- Urolitiáza
- Nádory
- Cudzie telesá
- Úrazy močových ciest

Iné príčiny hematurie

- Námaha
- Infekčné choroby
- Hemoragické diatézy
- Lieky
- Ložiskové infekcie
- Kontaminácia

mozóme X (X-viazaná dominantná dedičnosť), menej častá je autozómovo-recesívna dedičnosť následkom mutácie génov COL4alfa3 alebo COL4alfa4. Pri X-viazanej forme Alportovho syndrómu majú muži závažnejšie postihnutie ako ženy. Ženy – prenášačky majú hematuriu niekedy aj s malou proteinúriou, ale priebeh zvyčajne nie je veľmi progresívny. U chlapcov sa choroba manifestuje počas prvých 10-tich rokov života hematuriou a proteinúriou, ktorá s postupom choroby dosahuje nefrotické hodnoty až u polovice pacientov. Skoro všetci postihnutí chlapci sa v období adolescencie dostávajú do chronickej renálnej insuficiencie. Obličková biopsia pri Alportovom syndróme

odkryje obraz neproliferatívnej glomerulonefritídy s typickými zmenami glomerulovej bazálnej membrány, tá v elektrónovom mikroskope vykazuje najprv nepravidelné stenčenie a neskôr rozštiepenie a zhrubnutie. Diagnóza sa opiera o klinické a laboratórne údaje, o podrobnosti v rodinnej anamnéze, charakteristický elektrónový mikroskopický nález v renálnej biopsii. Na Alportov syndróm myslíme u každého dieťaťa s nevysvetliteľnou, perzistujúcou mikroskopickou hematuriou glomerulárneho pôvodu. Prítomnosť niektorej z extrarenálnych abnormalít (progresívna perceptive nedoslýchavosť, predný lenticonus, myopia) zvyšuje podozrenie na AS, ale ani ich kompletné chýbanie nevylučuje túto diagnózu. Jediným patognomickým znakom je predný lenticonus (prakticky vždy v spojitosti s hluchotou), ktorý sa vyskytuje u 10 – 30 % postihnutých osôb (1).

Terapia. Špecifická liečba nie je známa. Najdôležitejším prognostickým faktorom je stupeň proteinúrie. Inhibitory konvertujúceho enzýmu môžu signifikantne znižovať proteinúriu a spomaľovať progresiu základnej choroby. V terminálnej urémii je nutná dialýza a transplantácia obličky.

Benígna familiárna hematuria

Ide o autozómovo-dominantnú familiárnu neprogresívnu nefropatiu prejavujúcu sa perzistentnou asymptomatickou izolovanou mikroskopickou hematuriou. Mikrohematuriu majú viacerí členovia rodiny, no výskyt hluchoty a renálnej insuficiencie v rodinnej anamnéze chýba. Klinický priebeh je benígny. Histologicky sa v obličkách zistia iba tenké bazálne membrány (preto sa pre benígna familiárna hematuria používa aj názov syndróm tenkých bazálnych membrán). Prognóza je výborná. Pacienti nevyžadujú žiadne invazívne vyššetrenia, liečba nie je potrebná (6).

U každého dieťaťa s izolovanou perzistujúcou mikroskopickou glomerulovou hematuriou treba vyšetriť moč aj rodičom a súrodencom.

Neglomerulová hematuria

Po vylúčení glomerulovej príčiny hematurie zameriame vyšetrovací postup na urologické príčiny krvácania (tabuľka 2). Vždy treba uprednostniť neinvazívne vyššetrenia a najprv vykonať USG pred RTG vyššetrením. Pri izolovanej hematurii je RTG nález zvyčajne negatívny alebo odkryje iba minimálne zmeny, a preto sa i.v. urografia už dnes nerobí. Cystoskopia sa indikuje

len výnimočne, a to pri sonografickom obraze „mäs“ v močovom mechúri a pri uretrálnych abnormalitách spôsobených traumou.

Častou príčinou symptomatickej makrohematurie neglomerulového pôvodu u detí je hemoragická cystitída, iritácia meatu či perinea a trauma. Zriedkavejšia je nefrolitiáza, malignity ako Wilmsov tumor a liekmi indukovaná cystitída napr. po cyklofosfamide.

Najčastejšou príčinou izolovanej asymptomatickej neglomerulovej mikrohematurie (bez proteinúrie a bez močovej infekcie) u detí je idiopatická hyperkalciúria (približne v 30 – 35 % prípadov) a hyperurikozúria (5 – 20 % detí) (2). Diagnóza idiopatickej hyperkalciúrie sa stanoví jednoducho z vyššetrenia prvej rannej vzorky moču, v ktorej sa určí pomer kalcium/kreatinín. O hyperkalciúrii svedčí hodnota indexu vyššia ako 0,4 mmol/mmol. Pacienti s hyperkalciúriou majú zvýšené riziko vzniku nefrolitiázy v neskoršom veku. Tiazidy zvyčajne znížia exkréciu kalcia a hematuria ustúpi. U chorých s hyperurikozúriou je účinná diéta a allopurinol.

Arteriovenózne malformácie a fistuly patria k zriedkavým príčinám hematurie v detskom veku. Môžu byť kongenitálne alebo získané. Prvým príznakom je veľká makroskopická hematuria a hypertenzia. Prítomnosť cievnej malformácie potvrdí artériografia alebo CT. Terapia je individuálna – embolizácia lézie injekciou etanolu, vodičom alebo balónikom. Chirurgickú resekciu indikujeme len vtedy, ak embolizácia nebola úspešná.

U časti pacientov sa ani podrobným vyššetrením nepodarí objasniť príčinu hematurie, v týchto prípadoch sa zvykne hovoriť o tzv. *idiopatickej hematurii*.

Literatúra

1. Janda J, Dušek J, Vondrák K, Stejskal J, Krejčová Š. Alportův syndrom a benigní familiární hematurie. Čes.-slov. Pediat. 1999; 10: 602–609.
2. Kovács L, a kol. Pediatria. Bratislava: Arete 2011. 412 s.
3. Matoušovic K, Mestecky J, Tomana M, Novak J. Imunoglobulin A a choroby ledvin. Vnitř Lék 2006; 52(3): 256–262.
4. Podracká L, Kovács L. Hematuria v pediatrickej praxi. Čes.-slov. Pediatria 2004; 5: 249–255.
5. Post TW, Rose BD. Urinalysis in the diagnosis of renal disease. In: UpToDate Inc 1999; 7: 2. ISSN: 1090-3496.
6. Vondrák K, Janda J, Dušek J, Feber J, Stejskal J. Benigní familiární hematurie. Čes.-slov. Pediat. 2001; 10: 600–604.

prof. MUDr. Ludmila Podracká, CSC.

1. klinika detí a dorastu UPJŠ LF
Tr. SNP 1, 040 11 Košice
podracka@lf.upjs.sk

