

PACIENT S HEMATURIÍ

doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc.

Dialyzační středisko FMC Vinohrady a II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Pacient s hematurií (HU) patří mezi méně časté případy v praxi interní ambulance, a proto je zásadní správná diferenciální diagnostika původu HU. Je nejen důležité prokázat přítomnost HU, ale pokud možno i posoudit její intenzitu a patogenetický původ. Pokud jde o rozdělení HU, tak pro běžnou klinickou praxi je nejpřínosnější rozdělení HU z důvodů urologických či z důvodů renálních-nefrologických. Nejběžnější urologické příčiny představuje litiáza, tumory, popř. záněty močových cest, a dominantní vyšetřovací metodou je sonografie ledvin. Termín renální (nefrologická) HU se obvykle používá pro HU přítomnou při onemocněních glomerulů, tedy především v souvislosti s glomerulonefritidou. Glomerulární původ erythrocyturie prokazujeme při vyšetření močového sedimentu pomocí fázového kontrastu. Léčba HU je v naprosté většině případů spjatá s léčbou primární příčiny HU.

Klíčová slova: hematurie, glomerulonefritida, fázový kontrast.

PATIENT WITH HEMATURIA

The patient with hematuria (HU) represents the less frequent cases in outpatient practice and it is therefore essential to perform correct differential diagnosis of the origin of HU. It is not only important to demonstrate the presence of HU, but as far as possible, to assess its intensity and pathogenetical origin. From the point of routine clinical practice, HU is usually divided according to the causes of HU – to HU of urological origin or HU of renal-nephrological origin. The most common urology causes represent urolithiasis, tumours and urinary tract inflammation; than the most important method of examination is renal ultrasonography. The term renal HU is used for HU of glomerular origin, especially in connection with glomerulonephritis. Glomerular origin of erythrocyturia is verified through phase contrast urinary sediment. Treatment of HU is in most cases linked to the treatment of primary causes of HU.

Key words: hematuria, glomerulonephritis, phase contrast.

Interní Med. 2008; 10(10): 440–443

Definice

Erythrocyturie (EU) je definována jako přítomnost erytrocytů v moči nad fyziologickou mez, za kterou je obvykle považován nález do 2 erytrocytů/zorné pole ve dvou ze tří řádně odebraných vzorků moči pro obvyklé zpracování močového sedimentu (3). Hematurie (HU) je definována jako přítomnost krve v moči. Hranice mezi oběma symptomy je neostrá. HU se může vyskytovat jako makroskopická, tj. viditelná prostým okem, nebo jako mikroskopická, tj. zobrazená pouze při mikroskopickém vyšetření sedimentu močového.

Diagnóza hematurie a metody vyšetření

Pro praxi je nejen důležité prokázat přítomnost EU, ale pokud možno i posoudit její intenzitu a patogenetický původ. Pro běžnou klinickou praxi se používají následující metody vyšetření (4, 5):

- vyšetření moči **testovacím ponorným proužkem** – používá se necentrifugovaná čerstvě vyloučená moč. Princip vyšetření je založen na kolorimetrické změně, kdy organický hydroperoxid při styku s hemoglobinem způsobuje změnu barvy citlivého chromogenu na modře zbarvenou látku.
- močová průtoková cytometrie** – pomocí plně automatického přístroje se barví DNA a membrána formovaných elementů v nativní moči. Vzorek moči pak proudí laminárně pod laserovým paprskem a na podkladě měření rozptylu

světla, fluorescence a impedance jsou identifikovány i erytrocyty. Referenční interval je < 14 erytrocytů/μl.

- komůrkové metody** – principem je počítání erytrocytů v objemové jednotce (komůrce), používá se nativní necentrifugovaná moč. Lze využít např. Fuchsovu-Rosenthalovu komůrku, kdy referenční hodnota je ≤ 10 erytrocytů/μl.
- vyšetření intenzity EU v časové jednotce umožňuje vyšetření **podle Addise** nebo podle **Hamburgera**. Tato vyšetření jsou založena na 12hodinovém resp. 3hodinovém sběru moči a přepočtem počtu erytrocytů na časovou jednotku. Jsou zatížena chybou přesnosti sběru moči, a proto je nutná bezchybná spolupráce pacienta.
- vyšetření **močového sedimentu ve světelném mikroskopu** – umožňuje přehledné prohlížení sedimentu ve 100–400násobném zvětšení. Referenční hranicí je počet do 4 erytrocytů na zorné pole. Speciální techniku vyšetření sedimentu představuje **metoda fázového kontrastu**, jak je zmíněno dále.

Základní rozdělení příčin

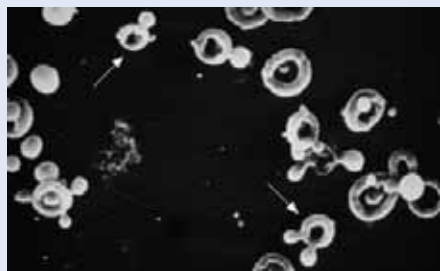
Obecně vzato, zvýšený výskyt erytrocytů v moči může být příznakem onemocnění jak močových cest (postrenální příčiny), tak ledvin (glomerulopatie či tubulointersticiální nefritida), může však vzniknout i z příčin extrarenálních (na podkladě hemoragické diatézy). Pro běžnou klinickou praxi je nejpřínosnější

rozdělení HU z důvodů urologických či z důvodů renálních, resp. nefrologických. Nejběžnější urologické příčiny představuje litiáza, tumory, popř. záněty močových cest. Termín renální (nefrologická) HU se obvykle používá pro HU přítomnou při onemocněních glomerulů, tedy především v souvislosti s glomerulonefritidou.

V případech glomerulární HU dochází k pasáži erytrocytů skrze glomerulární membránu a tento proces vede ke změně jejich tvaru, resp. přítomnosti patologicky změněné membrány, ale obvykle i ke zmenšení velikosti erytrocytu a snížení obsahu hemoglobinu. Takto změněné erytrocyty označujeme jako dysmorfní a jejich průkaz je základním podkladem pro verifikaci glomerulárního původu HU. Glomerulární HU je charakterizována přítomností více než 80 % dysmorfních erytrocytů, nálezy mezi 60–80 % jsou považovány za hraniční. Na tomto místě je však nutné uvést, že deformace erytrocytů mohou vznikat i na podkladě osmotických změn moči, kdy v hypotonické moči erytrocyty bobtnají a naopak v hypertonické moči se zmenšují. Tyto erytrocyty pak získávají morušovitý tvar a nazývají se echinocyty. Jde tedy o dysmorfní tvary močových erytrocytů, které nemají vztah ke glomerulárním onemocněním.

Dysmorfní erytrocyty prokazujeme při vyšetření močového sedimentu pomocí **fázového kontrastu** (4). Tato metoda pomocí speciální optiky s fázovým posunem dovoluje kvalitní posouzení rozhraní, resp. právě oněch deformací tvaru erytrocytů. Mezi typické formy dysmorfních erytrocytů typických pro glomerulární

Obrázek 1. Glomerulární formy erytrocytů (akantocyty, označené šipkou) (2)



poškození patří knizocyty, kodocyty a stomatocyty, avšak zcela jednoznačným průkazem glomerulární HU je přítomnost akantocytů, dysmorfních erytrocytů s typickými změnami stěny erytrocytů (tzv. pučení či panožky) (obrázek 1). Pokud je v močovém sedimentu přítomno $\geq 5\%$ forem těchto dysmorfních erytrocytů, je pravděpodobnost přítomnosti glomerulárního zdroje HU se specificitou 98% a senzitivitou 52% (7).

Konečně i průkaz erytrocytárních válců (odlité tubulů) v močovém sedimentu je považován za jasný průkaz glomerulárního původu HU.

Dále je pro úplnost potřeba dodat, že nález izomorfních erytrocytů sice nesvědčí pro glomerulární onemocnění, avšak nevylučuje možnou jinou intrarenální příčinu HU.

Epidemiologie výskytu

Validní epidemiologická data týkající se výskytu HU globálně v populaci nejsou k dispozici, ale přesněji definované vzorky populace jsou prozkoumány poměrně dobře. Avšak i přesto je např. prevalence asymptomatické mikroskopické HU u dospělých udávána podle různých pramenů jako značně variabilní. Podle pěti epidemiologických studií zabývajících se touto problematikou v závislosti na různých situacích, pohlaví, věku atd. kolísala prevalence od 0,2 do 16% (12) a u některých rizikových skupin (muži seniorského věku) činila až 21% (1).

Klinický obraz

Z klinického pohledu může mít HU řadu příčin, které jsou podrobně rozvedeny v tabulce 1. Klinický obraz HU však může vykazovat značnou variabilitu. Obecně lze říci, že pokud je HU doprovázena bolestí, je její příčinou obvykle zánět či litiáza. Mnohem častější je klinicky asymptomatický průběh, tedy bezbolestivý, zejména pak v případě mikroskopické HU. Tuto situaci však nelze považovat za klinicky nevýznamnou, ba naopak – např. nebolestivá HU u mužů nad 50 let věku je vždy suspektní z přítomnosti tumoru. Z výše uvedených důvodů proto někteří autoři doporučují dělení HU do čtyř klinických kategorií podle naléhavosti a typu léčby:

1. život ohrožující HU, tj. vyžadující okamžitou-urgentní léčbu

Tabulka 1. Rozdělení příčin hematurie

Glomerulární	Neglomerulární
Primární glomerulonefritida (GN) Mesangioproliferativní GN IgA a non-IgA Poststreptokoková akutní GN Membranoproliferativní GN Ostatní proliferativní GN Neproliferativní GN (netypicky)	Onemocnění postihující parenchym ledviny Akutní intersticiální nefritida: alergická akutní urátová leptospiroza Hanta-virus vysoká dávka chemoterapeutik (např. metotrexat) Chronická intersticiální nefritida: hyperkalciurie (resp. nefrokalcinóza) nekróza renální papily – analgetická nefropatie hyperurikosurie houbovitá ledvina (chronická pyelonefritida) Vaskulární příčiny: tromboembolická choroba ledvin cholesterolová embolie ledvin trombóza v. renalis trombóza a. renalis intrarenální a-v fistule arteriovenózní malformace Tumory: adenokarcinom ledviny angiomyolipom, onkocytom Polycystóza ledvin
Sekundární glomerulopatie Systémové choroby s poškozením ledvin: lupusová nefritida Henochova-Schönleinova purpura ANCA+ vaskulitidy Goodpastureův syndrom Jiné choroby s poškozením glomerulů: hemolyticko-uremický syndrom trombocytopenická purpura Alportův syndrom syndrom tenkých bazálních membrán glomerulů Fabryho choroba nail-patella syndrom endokarditis lenta shunt nefritida Vaskulární příčiny: maligní nefroskleróza	Postrenální příčiny Tumory: pánvičky, močového, měchýře, prostaty Infekce: cystitida, prostatitida, tuberkulóza, schistosomiáza Močové konkrementy či cizí tělesa Trauma a mikrotrauma Benigní hyperplázie prostaty Anomálie ledvin: malrotace, dystopie, ektopie, podkovovitá ledvina ptóza Jiné příčiny ureterální: Frailův sy. (hydrokalix při aberantní cévě komprimující krček kalichu) pelvioureterální obstrukce fibróza retroperitonea: postiradiační Ormondova choroba (idiopatická retroperitoneální fibróza) varikozity a divertikly ureteru Jiné vezikální příčiny: cyklofosfamidová a postiradiační cystopatie cystokéla, divertikly, pseudodivertikly fistule vagino-vezikální, rekto-vezikální (při karcinomu, m. Crohn) infiltrace extravezikálním karcinomem endometrióza močového měchýře
	Extrarenální příčiny Poruchy koagulace: předávkování antikoagulačními léky protidestičkové inhibitory leukémie polycytémie vera Chybná diagnostika: gynekologické krvácení pseudomakrohématurie volný hemoglobin (intravaskulární hemolýza) myoglobin porfyriny uráty alkaptonurie (kys. homogentisová) potravinářské barvy: červená řepa potravinářské barvy fenolftalein Léky: ATB: rifampicin, metronidazol, nitrofurantoin analgetika: fenacetin, antipyrin antikonvulziva: fenytoin

2. signifikantní HU vyžadující následnou léčbu
3. signifikantní HU vyžadující další systematické sledování
4. klinicky nesignifikantní HU bez nutnosti léčebných zásahů či observace (9).

Pacienti s mikroskopickou HU mohou mít přítomny některé faktory, které jsou považovány za rizikové z pohledu vzniku klinicky signifikantní choroby (tabulka 2). Tito pacienti by měli vždy podstoupit řádné klinicko-laboratorní vyšetření, obvykle zahajované urologickým vyšetřením. HU se může vyskytovat jako izolovaná či spojená s dalšími známkami svědčícími pro poškození renálního parenchymu. Pacienti, kteří mají současně přítomnou signifikantní proteinurii, obvykle definovanou jako jednorázově přítomnou proteinurii $\geq 1,0$ g/24 hodin či perzistentní proteinurii $\geq 0,5$ g/24 hodin (6), a/nebo renální insuficienci (případě i arteriální hypertenzi) či mají predominanci glomerulární HU, by měli být vyšetřeni nefrologicky se zaměřením na odhalení chronické parenchymální choroby ledvin (chronic kidney disease – CKD).

Přítomnost mikroskopické HU může vykazovat i jistou variabilitu stran její intenzity hodnocené podle počtu elementů/zorné pole. Může být přítomna intermitentně či trvale, pak se používá termín perzistentní mikrohematurie. Pokud je glomerulárního původu a je izolovaná (= bez proteinurie) a s normální renální funkcí, pak se dříve používal termín benigní hematurie nebo benigní familiární hematurie, protože často byla zjišťována u více členů rodiny. Tento termín se však dnes již nedoporučuje používat, protože podkladem je sice nejčastěji syndrom tenkých bazálních membrán glomerulů s benigním průběhem, ale příčinou mohou být i jiné – závažné – glomerulopatie s familiárním výskytem, např. Alportův syndrom, popř. IgA nefropatie. Často jsou tito pacienti opakovaně zbytečně vyšetřováni urologicky s negativním závěrem a správná diagnóza je provedena až po nefrologickém vyšetření, resp. verifikována renální biopsií.

Pokud jde o makroskopickou HU, je příznakem, který nemocného téměř vždy přivede k lékařskému vyšetření, a její diagnóza obvykle nečiní problémy.

Tabulka 2. Mikroskopická hematurie – rizikové faktory pro přítomnost klinicky významné choroby

Kouření
Profesionální expozice chemikáliím (benzeny nebo aromatické aminy)
Věk > 40 r.
Anamnéza makroskopické hematurie
Anamnéza urologického onemocnění či choroby
Anamnéza komplikované infekce močových cest
Anamnéza močových obtíží
Abúzus nesteroidních analgetik
Anamnéza radiační terapie pánevní oblasti

Jen výjimečně se vyskytuje se signifikantní proteinurií a většinou je spjata se subglomerulárním původem HU, nejčastěji z důvodu tumoru, litiázy či zánětu (hemoragická cystitida). Typicky se udává, že barva moči je jako barva vody, ve které se pralo maso, nicméně i obraz sytě červené až zcela tmavé moči (barvy Coca-Coly) je možný. Při stanovení makroskopické HU jen podle barvy moči je však potřeba jisté opatrnosti, protože je možná záměna s tzv. pseudohematurií vzniklou na podkladě přítomnosti látek obarvujících moč (blíže tabulka 1). Glomerulární původ makroskopické HU je prakticky přítomen jen na podkladě atak IgA nefropatie. Časová prodleva v diagnostice příčiny HU v tomto případě může být problémem, jen pokud je makroskopická HU přítomna pod obrazem tmavší moči.

Vyšetřovací postupy

Vzhledem k tomu, že etiologie HU je z klinického pohledu mnohem častěji subglomerulární, je vyšetřování pacienta obvykle zahajováno na urologickém pracovišti. Stejně tak se urologické vyšetření zahajuje u pacientů v nepřítomnosti faktorů svědčících pro CKD. Vyšetření pacienta s HU zahrnuje postup obvyklý i při interním vyšetření (tabulka 3), tedy ode-

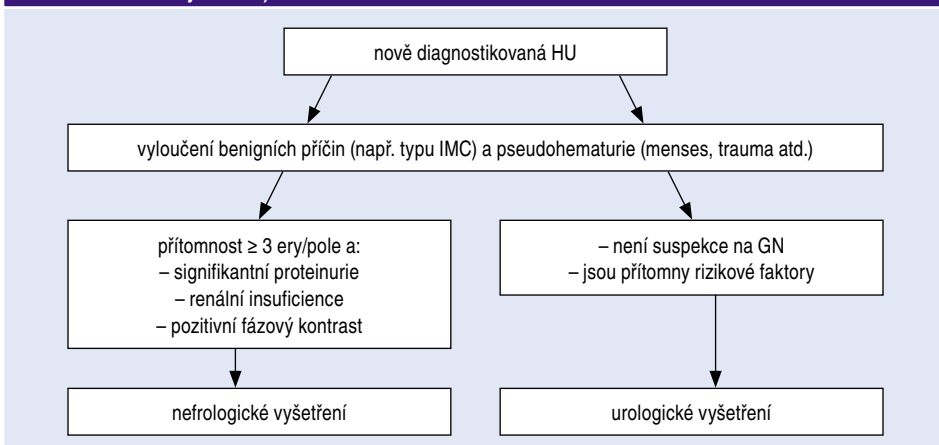
brání anamnézy, provedení fyzikálního vyšetření, dále laboratorní vyšetření a sonografické či radiologické zobrazení renálního parenchymu a především močového traktu. Obvykle je následně provedena i cystoskopie (tabulka 4). V případech podezření na nádorovou etiologii HU (zejména při suspekci na tumor močového měchýře, resp. dolních močových cest) je dále indikované cytologické vyšetření vzorku čerstvé moči. U žen je vždy žádoucí provést gynekologické vyšetření k vyloučení gynekologického onemocnění. V diferenciálně diagnostických úvahách bychom nikdy neměli zapomenout pomyslet na možnost extrarenálních příčin HU (tabulka 1), jejichž včasné odhalení ušetří pacienta od dalších neindikovaných vyšetření.

Negativní výsledek urologického vyšetření by měl vést k odeslání pacienta k nefrologickému vyšetření, od kterého se obvykle očekává potvrzení glomerulárního či parenchymatózního původu HU. Významným pomocníkem k průkazu glomerulárního původu HU je provedení fázového kontrastu. Velkou výhodou tohoto vyšetření je jednoduchost a neinvazivnost pro pacienta, na druhou stranu vyžaduje kvalitní mikroskop a poměrně značnou zkušenost vyšetřujícího lékaře. Paralelně se obvykle provádí další laboratorní vyšet-

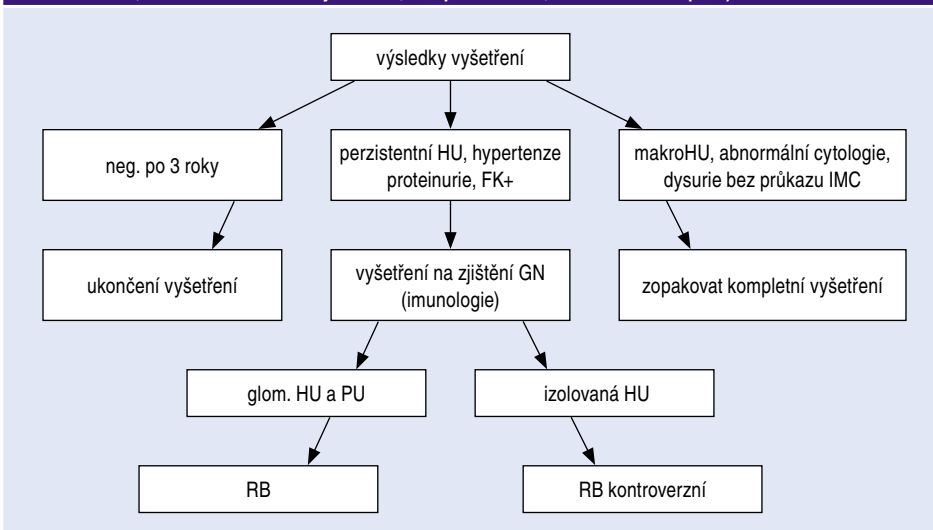
Tabulka 3. Vstupní vyšetření pacienta s hematurií

Anamnéza	dysurie	rash (kožní vyrážka)
	frekvence	hemoragická diatéza
	zn. subvezikální obstrukce	hluchota
	bolesti zad	rodinná anamnéza
	renální koliky	fyzická námaha
	artralgie	cestování
Fyzikální vyšetření	krvní tlak	tapotement
	otoky	genitální či anální krvácení
	rash (kožní vyrážka)	hluchota
	purpura	zvětšení prostaty
	artritida	
Moč	proteinurie	bakteriurie
	válce	krystaly
	leukocyurie	

Tabulka 4. Vyšetřovací schéma u hematurie – vstupní vyšetření (GN glomerulonefritida, HU hematurie, IMC infekce močových cest)



Tabulka 5. Vyšetřovací schéma u hematurie – další vyšetření (FK fázový kontrast, GN glomerulonefritida, HU hematurie, IMC infekce močových cest, PU proteinurie, RB renální biopsie)



Tabulka 6. Vyšetřovací schéma u hematurie – zobrazovací metody (USG sonografie, IVU intravenózní vylučovací urografie, CT počítačová tomografie, NMR nukleární magnetická rezonance)

1/ USG	optimální pro parenchymatózní ložiska (cysty) limitace velikostí ložisek (10 mm) – litiáza 20% snadná dostupnost
2/ IVU	často považovaná za nejlepší vstupní vyšetření dobře dostupná, cenově přijatelná, ale radiační zátěž limitovaná senzitivita na drobné léze parenchymu (u litiázy 52–59%) málo citlivá na cystické útvary
3/ CT	preferované vyšetření na solidní útvary stejně výtěžné na ložiskové změny jako NMR, ale cenově příznivější a dostupnější nejlepší pro detekci litiázy (senzitivita 94–98%)

ření (imunologické, sérologické atd.). Finální diagnóza typu glomerulopatie vedoucí k HU je až na výjimky (např. Alportův syndrom, ANCA+ vaskulitidy atd.) možná až podle výsledku histologického vyšetření renální tkáně. Význam provedení renální biopsie však spočívá nejenom ve stanovení typu glomerulopatie,

ale i v posouzení tíže histologických změn. Provedení renální biopsie pak může vést k dramatickému přehodnocení stavu pacienta, např. typicky může být přítomna značná diskrepance mezi chudým močovým nálezem (izolovaná HU) a tíží histologických změn u lupusové nefritidy. Z obecného pohledu je však

nutno konstatovat, že nevýhodou renální biopsie je její značná invazivita, nutnost hospitalizace pacienta, zkušenost lékaře a konečně i určité riziko pro pacienta. Dále je pravdou, že panuje jistá nejednotnost indikací k provedení renální biopsie, z pohledu izolované HU navíc platí, že není obvykle považována za dostatečnou indikaci k provedení renální biopsie.

Podrobný postup vyšetřovacího algoritmu pacienta s hematurií je zobrazen v tabulce 5.

V tabulce 6 jsou přehledně uvedeny výhody a nevýhody jednotlivých typů zobrazovacích metod. Je zřejmé, že v dnešní době je základním zobrazovacím vyšetřením abdominální sonografie, resp. sonografické vyšetření ledvin, močovodů, močového měchýře a prostaty. Relativní časová i finanční nenáročnost a neinvazivita sonografie jsou dalšími důvody, proč je považována za základní vyšetření chorob močového systému.

Léčba a komplikace

V naprosté většině případů je léčba HU spjatá s léčbou primární příčiny HU. Hematurie jen výjimečně vede k nutnosti náhrady objemu krevního. Výjimkou je masivní HU posttraumatická (včetně iatrogeně navozené, např. po renální biopsii), která může vyžadovat další ošetření intervenčním radiologem (intraluminální uzavření krvácející tepny), nebo dokonce chirurgem. Dále masivní HU může vést k obstrukci močových cest s obvyklou (akutní) symptomatologií a až s nutností urologické intervence. V případě přítomnosti koagulopatie jako příčiny HU je nutné její залечení.

doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Dialyzační středisko FMC Vinohrady
a II. interní klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: rychlík@cesnet.cz

Literatura

- Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 1992; 148: 788–790.
- Davidson AM, Grünfeld JP. History and clinical examination of the patient with renal disease. In: Davison AM, et al (eds) *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Vol. 1. 2nd Ed. Oxford University Press, Oxford, 1998: 3–20.
- Grossfeld GD, Wolf JS, Litwin MS, et al. Asymptomatic Microscopic Hematuria in Adults. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1145–1154.
- Horácková M, Šafářová R. Močový sediment – vyšetřovací technika a interpretace nálezu klinickým nefrologem. *Aktuality v nefrologii* 2006; 115–124.
- Horácková M. Metody stanovení erytrocyturie. In: Víklík O, Dusilová Sulková S, Rychlík I. (Eds) *Vyšetřovací metody v nefrologii a jejich klinická aplikace*. Tigris 2007, Praha, s. 34–39.
- Kashtan CE. Hematuria. In: Greenber A et al. (eds) *Primer on Kidney Diseases*. Academic press, San Diego 1994: 34–38.
- Köhler H, Wandel E. Erythrocytemorphologie in der Diagnostik der Hematurie. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1992; 21: 134–138.
- Lam M. Genitourinary system. In: Adler SN, et al. (eds) *A pocket manual of differential diagnosis*. 3rd Ed. Little, Brown and Company, Boston 1994: 201–221.
- Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, et al. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol* 1989; 141: 350–355.
- Rychlík I. Diferenciální diagnostika hematurie. In: Víklík O, Dusilová Sulková S, Rychlík I. (Eds) *Vyšetřovací metody v nefrologii a jejich klinická aplikace*. Tigris 2007, Praha, s. 40–49.
- Tesař V. Vyšetřovací metody u nemocí ledvin. In: Zima T (Ed) *Laboratorní diagnostika*. (2. vydání) Galén 2007, Praha, 123–125.
- Woolhandler S, Pels RJ, Borl DH, et al. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. I. Hematurie and proteinuria. *JAMA* 1989; 262: 1314–1319.