

Hematuri hos barn och ungdomar - utredning, diagnostik och behandling

Denna sammanfattning är uppbyggd i sektioner där **Basutredning vid hematuri** utgör rekommendation för initial handläggning av samtliga former av hematuri. Utredningsresultaten styr vilken av utrednings-/uppföljningsplanerna som därefter blir aktuell.

Bakgrund

Isolerad mikroskopisk hematuri är ett vanligt, och ofta övergående tillstånd hos barn och ungdomar (prevalens ca 1-4%), och patienterna är oftast asymtomatiska. Hematuri kan vara accidentellt upptäckt ex vid utredning av buksmärter el oklar infektion men kan också bero på snabbt progredierande glomerulonefrit/systemsjukdom eller ha urologiskt ursprung. Utredningen syftar till att identifiera patienter som akut eller långsiktigt riskerar njurfunktionsnedsättning och samtidigt undvika att friska barn utsätts för onödig utredning.

Symtomatologi, utredning, behandling och uppföljning skiljer sig åt beroende på förekomst av:

1. **Hematuri med proteinuri och/eller njurpåverkan och/eller misstanke om systemsjukdom**
2. **Intermittent makroskopisk hematuri med normal njurfunktion (med eller utan kvarstående mikroskopisk hematuri)**
3. **Isolerad asymtomatisk mikroskopisk hematuri**

Separata uppföljningsförslag baserat på vilken grupp patienten tillhör. Ett observandum är att symtomatologin kan förändras med tiden, och patienten byter då grupp och utredning/behandling/uppföljning modifieras. Utredningen anpassas efter hematurins svårighetsgrad och förekomst av ev proteinuri, njurpåverkan och/eller misstanke om systemsjukdom.

Basutredning vid hematuri

Isolerad mikroskopisk hematuri behöver ej utredas akut och säkerställs med 3 separata urinprov (mensfritt intervall) innan patienten remitteras för vidare utredning.

Definition av hematuri

≥ 1+ på u-sticka vilket motsvarar 5 erythrocyter/ synfält i centrifugerat sediment av 10-15 ml urin (x40)

Symtom

Från urinvägarna: dysuri, trängningar, flanksmärta, feber, frequency (Observera att hematuri i sig kan vara smärtsam.)

Anamnes

Genomgången trauma och aktuell el föregående luftvägsinfektion.

Efterfråga ev. hereditet för:

- Njursten
- Koagulationsrubbningsr
- Hemoglobinopatier (sickle cell, thalassemi)
- Hörselnedsättning och/eller njursjukdom/njursvikt

Status

Särskilt viktigt att notera i status:

- Längd
- Vikt
- Blodtryck (x flera med korrekt manschettstorlek)
- Feber
- Svullnad, ödem
- Bukpalpation - resistens
- Yttre genitalia - synekier, fimosis, balanit
- Hudförändringar, Purpura (Henoch-Schönlein purpura (HSP)/IgA-vaskulit)
- Artriter?

Undersökningar

Laboratorieprover

Blodprover

- Hb
- LPK inkl differentialräkning
- TPK
- CRP
- Kreatinin
- Albumin
- Na
- K

Urinprover

- U-odling
- Ev virus-PCR (adenovirus kan orsaka hemorragisk cystit)
- U-Ca/krea kvot (hyperkalciuri och mikrokonkrement) (Ref värden se *Vårdprogram för utredning och behandling av Njursten*)
- U-Sediment (Utföres oftast dagtid, färskt urinprov, undersöks inom 2 timmar
Förekomst av cylindrar, deformerade el intakta erythrocyter, kristaller? se länk
http://www.uptodate.com/contents/urinalysis-in-the-diagnosis-of-kidney-disease?source=search_result&search=urinary+sediment&selectedTitle=1%7E150#H13)

Kommentarer kring urinalys vid hematuri

- U-sticka ger positivt utslag för hemgrupp i erythrocyter, fritt Hb och myoglobin.
- U-sticka detekterar från 5 ery/ μ l urin (motsvarar 2-5 ery/synfält) till 250 ery/ μ l urin, mätområde 0-3(4)
- Röd supernatant efter centrifugering av urinen (fritt hemoglobin el myoglobin)
- Maskinanalys el manuell analys? (Överväg ev felkälla vid kalibrering el avläsning)
- Om **proteinuri**, kvantifiera med U-alb/krea index på morgonprov.

Verifiera blödningskällan, eventuella felkällor:

- Blödning från urinvägarna? Mens, vaginal blödning (nyfödda), balanit, saltkristaller i blöjan
- Läkemedel kan påverka urinens färg (nitrofurantoin, metronidazol, rifampicin, fenytoin)
- Kost (rabarber, björnbär, rödbetor, morot)
- Metabola sjukdomar ger missfärgad urin (alkaptonuri, tyrosinemi, hyperbilirubinemi, akut intermitterent porfyri)
- Iatrogen orsak (blåspunktion, njurbiopsi, kateter)

Bilddiagnostik

Ultraljud urinvägar (inom 2-4 v om normal njurfunktion och blodtryck, annars tidigare)

Differentialdiagnos

Nivådiagnostik och karaktär av hematuri

Hematuriduration? Återkommande episoder?

Glomerulär eller extraglomerulär blödningskälla?		
	Extraglomerulär (distal) blödningskälla (blåsa-uretra)	Glomerulär (proximal) blödningskälla (renal)
Urinens färg	Röd - rosa	Röd, brun, "coca-cola färgad"
Del av urinportionen som är rödfärgad	Terminala portionen	Proximala/hela portionen
Koagel	Kan förekomma	Ovanligt
Proteinuri mellan hematuriepisoder	Ovanligt	Vanligt
Erythrocytmorfologi	Normal	Dysmorf (akantocyter)
U-Sediment	Normalt	Ev cylindrar

1. Hematuri med proteinuri och/eller njurpåverkan och/eller misstanke om systemsjukdom

Misstanke om akut nefrit (hematuri + proteinuri / kreatininstegring/ blodtrycksstegring)

Patienten bör vårdas inläggande alt. daglig kontroll av vikt, blodtryck, provtagning och vätskebalans.

Provtagning (vb dagligen)

Blodprover

- Hb, TPK, LPK inkl differentialräkning
- Komplementfaktorer (C3, C4)
- Na, K, Kreatinin, Urea, Ca, Fosfat, albumin
- Blodgas

Urinprover

- U-sticka
- U-alb/krea index
- Urinsediment

Övrigt:

- Svalgodling och streptokockserologi

Vid fortsatt oklar kreatininstegring eller proteinuri:

Överväg följande differentialdiagnoser:

Snabbt progredierande glomerulonefrit (Rapidly progressing glomerulonephritis (RPGN)) ex IgA-nefrit, vaskulit/systemsjukdom (SLE), Post-infektiös glomerulonefrit, HSP/IgA-vaskulit

Utvidgad provtagning

- ANA
- Anti-dsDNA
- ANCA (PR3, MPO), anti-GBM
- Komplementfunktion
- C3d
- C1q

Diskutera med barnnefrollog inför ev akut njurbiopsi vid

- Kraftigt förhöjt och/eller snabbt stigande kreatinin (dubbling inom 24 timmar) eller oliguri (<1 ml/kg/timme)
Eller
- Kvarstående kreatininstegring, blodtrycksstegring och uttalad proteinuri (U-alb/krea index > 2-300) de närmsta dagarna.

2. Intermittent makroskopisk hematuri med normal njurfunktion, med eller utan kvarstående mikroskopisk hematuri

Patienterna har ofta normaliserad u-sticka mellan episoderna och ingen kontinuerlig proteinuri. Dock föreligger alltid proteinuri vid makroskopisk hematuri.

Utredning

Utredningen riktas utifrån kliniska ledtrådar:

Kliniska ledtrådar	Möjlig diagnos/orsak	Utredning/åtgärd
Kraftig fysisk aktivitet innan makrohematuri	Exercised induced hematuria	Observans
Familjär förekomst av Hematuri/ fysisk aktivitet föregår makrohematuri	Thin basement membrane Nefropati (TBMN)	Uteslut andra orsaker, ärftlighet. Njurbiopsi?
Familjär förekomst av hematuri, hörselnedsättn.	Alport	Genetik, hörsel, ärftlighet, njurbiopsi
ÖLI < 5 dagar före makrohematuri, tonåring	IgA-nefrit	Uteslut andra orsaker. Njurbiopsi?
Halsinfektion 1-3 veckor innan el impetigo/hudinf m GAS 3-6 veckor innan makrohematuri, barn < 10 år	Post-streptokock nefrit	Komplement-C3, C4 Streptokock-ak, svalgodl. Följ krea, blodtryck. Pc-behandla ev GAS
Ensidiga återkommande flank/buksamrör + makrohematuri	Njursten	Ultraljud, CT-urografi, stenanalys, u-odling, Ca, krea, fosfat, PTH U-Ca/krea
	Nutcracker syndrom (vä-sidiga smärter)	Ultraljud doppler, CT-(angiografi), diskussion med radiolog
	Pelvouretral obstruktion	MAG-3 scint, ultraljud
Dysuri, trängningar + makrohematuri	Cystit/UVI - överväg Adenovirus	Urinodling, virus PCR

Terminal hematuri	Idiopatisk anterior uretrit*	Urologbedömning i utvalda fall. Cystoskopi?
Förhöjt blodtryck	Glomerulär orsak/nefrit	Se utredning punkt 1
Ödem	Glomerulär orsak/nefrit/nefros	Se <i>Vårdprogram Nefrotiskt syndrom</i>
Hudutslag	HSP/IgA-vaskulit	Se <i>Vårdprogram HSP/IgA-vaskulit</i>
	SLE	Se utredning under punkt 1. Disk. med reumatolog
	+Trombocytopeni, HUS, TTP	Följ blodstatus, hemolys, F-odling/PCR
Irritation i uretra, perineum	Lokal blödning, främmande kropp, synechier	Undersökning genitalia
Bukresistens	Tumör	Ultraljud, CT, kontakt med onkolog
	Polycystnjurar	Ultraljud, Genetik? Individuell Uppföljning
	Hydronefros	Ultraljud, MUCG, MAG-3 scint

* **Idiopatisk anterior uretrit:** Terminal hematuri och dysuri hos (pre)pubertala pojkar kan orsakas av hormonellt betingad epitelmetaplasi i uretra, differentialdiagnos mot njursten. GFR, blodtryck ua. Oftast normaliserad u-sticka mellan episoderna (ev mikroskopisk hematuri). Utredds med MUCG och cystoskopi vid svåra, långdragna fall. Uroterapeutbedömning med flödeskurva. Om gleskissning föreligger kan symtomen förbättras med tätare miktationer genom minskat flödesbetingat tryck i uretra.

Uppföljning

Om utredning utfaller normal:

- Kontroll av kreatinin, U-sticka, U-alb/krea index och blodtryck **årligen**
- Eventuellt senare utglesning av kontroller

Specialfall: enstaka episod av makroskopisk hematuri där första utredning utfallit normalt

- Kontroll av blodtryck, kreatinin samt U-alb/krea index efter ett år
- Kan avslutas om normal 1-års-uppföljning

Vid tillkomst av proteinuri (inkl mikroalbuminuri) eller kreatininstegring under uppföljning se utredningsförslag för hematuri med proteinuri ovan.

3. Isolerad asymtomatisk mikroskopisk hematuri

Patienter med asymtomatisk isolerad mikroskopisk hematuri (ofta accidentellt upptäckt) med:

- Normalt GFR
- Normalt blodtryck
- Utan hereditet för de vanligaste hereditära njursjukdomarna och
- Utan metabola riskfaktorer

löper ändå en viss risk att utveckla njurfunktionsnedsättning på sikt varför de bör fortsätta följas.

Uppföljningsförslag (anpassas till lokal vårdstruktur):

- Sjuksköterskebesök med kontroll av u-sticka och blodtryck (årligen)
- Läkarbesök med blodprovstagning (kreatinin) (vartannat år)

Läkarbesök får tidigareläggas vid behov ex vid tillkomst av makroskopisk hematuri, kreatininstegring, proteinuri eller hypertoni.

Vilka av patienterna som bör utredas vidare med njurbiopsi får bedömas från fall till fall. Många fall spontanläker och har ett benigt kliniskt förlopp (ex idiopatisk anterior uretrit, nutcracker syndrome mfl) och rekommendationen vid asymtomatisk isolerad mikroskopisk hematuri är därför att avvakta med njurbiopsi tills ev debut av proteinuri, hypertoni eller njurfunktionspåverkan. I utredningen bör även ingå kontroll av u-sticka hos barnets föräldrar som vb remitteras till primärvården vid positivt fynd.

Utöver de tillstånd som nämnts tidigare (Alport syndrome, Thin basement membrane nefropati (TBMN), och IgA nefropati), kan även ovanliga syndrom som hereditär angiopati/nefropati/aneurysm och muskelkramp (HANAC), Epstein/Fechtner (MYH9 - associerade sjukdomar) och CFHR5 nefropati debutera med isolerad mikroskopisk hematuri och leda till njurfunktionsnedsättning. Dessa sjukdomar diagnosticeras genetiskt och hos patienter med positiv släkthistoria kan genetisk utredning bli aktuell, diskuteras med barnnefrolog.

Vid 18-års ålder överremitteras patienterna till primärvården för fortsatt glesa kontroller med fokus på u-sticka och blodtryck.

Referenser

- Acute hemorrhagic cystitis in children. Isolation of adenovirus type II**, Numazaki NEJM 1968
- Adenovirus associated hematuria**, Allen, Arch Dis Child, 2005
- A nationwide study of mass urine screening tests on Korean school children and implications for chronic kidney disease management**, Cho, Clin Exp Nephrol, 2013
- Causes and outcome of asymptomatic gross hematuria in children**, Lee JH, Nephrology 2014
- Effect of renal Doppler ultrasound on the detection of nutcracker syndrome in children with hematuria**, Shin, Eur J Pediatr 2007
- Evaluation of asymptomatic, atraumatic hematuria in children and adults**, Tu, Nature Reviews, Urology, 2010
- Factors affecting spontaneous resolution of hematuria in childhood nutcracker syndrome**, Shin, Pediatr Nephrol, 2005.
- Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review**, Moreno, Pediatr Nephrol, 2016
- How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis** Gale, Pediatr Nephrol, 2013
- Idiopathic Anterior Urethritis in Prepubertal and Pubertal Boys: Pathology and Clues to Etiology**, Docimo, Ped Uro, 1998
- Loin Pain hematuria syndrome**, Vakili, Am J Kidney Dis, 2014
- Nutcracker Phenomenon and Nutcracker Syndrome**, Kurklinsky, Mayo Clin Proceeding, 2010
- Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease**, Vivante, JAMA, 2011
- Renal diseases associated with hematuria in children and adolescents: A brief Tutorial**, Hicks, Ultrastructural pathology 2012
- When should we consider renal biopsy in children with isolated microscopic hematuria?** Park, Clin Exp Nephrol 2014

Författare

Gianni Celsi, AS Uppsala
Magnus Lindén, Barnkliniken Halmstad
Lisa Sartz, SUS Lund
Susanne Westphal-Ladfors, DSBUS Göteborg