



Titel:	HÆMATURI HOS BØRN
Forfattergruppe:	Linda Kuhne-Qvist, Malgorzata Pulczynska Wason
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Nefrourologiudvalget
Tovholdes navn og mail	Hanne Nørgaard, hanne.noergaard.01@regionh.dk

Hæmaturi hos Børn og Unge: Udredning

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	3
Behandling	5
Monitorering	5
Referencer	5
Interessekonflikter	6
Appendiks	6

Resumé

Hæmaturi ses hyppigt hos børn og kan være symptom ved en lang række sygdomme i nyrer og urinveje. Oftest er det dog et harmløst og forbigående fænomen

Denne retningslinje for hæmaturi, tilstræber at identificere de relativt få børn og unge (op til 18 år), der har, eller er i risiko for at udvikle betydende nyresygdom, og at foreslå algoritmer for udredning heraf.

Risikoen for nyresygdom er langt størst ved *makroskopisk* hæmaturi og derfor bør alle med dette symptom udredes akut.

Mikroskopisk hæmaturi skal kun foranledige udredning såfremt den er persisterende, ledsaget af symptomer på nyrepåvirkning (fx proteinuri, forhøjet kreatinin og/eller hypertension) og/eller led i systemisk sygdom.

Baggrund

Hæmaturi kan være *makroskopisk*, dvs. synligt med det blotte øje, eller *mikroskopisk*, dvs. kun set ved mikroskopisk undersøgelse eller urinstix.

Makroskopisk hæmaturi

Hyppigheden af makroskopisk hæmaturi er vurderet til $< 0,2\%$ blandt børn. (2) Hos de asymptomatiske børn kan årsagen til makroskopisk hæmaturi påvises hos cirka 60%. (3)

Makroskopisk hæmaturi kan være til stede ved begyndelsen af en vandladning, i løbet af hele vandladningen eller kun i slutfasen afhængigt af, hvor i urinvejene blødningskilden er.

Ved makroskopisk hæmaturi har urinen typisk en mørk brunlig farve (Cola/porter), hvis den stammer fra nyreglomeruli, eller en rød farve (evt. med koagler), hvis den har sin oprindelse fra de fraførende urinveje.

Mikroskopisk hæmaturi

Mikroskopisk hæmaturi, er ofte monosymptomatisk, hyppigheden er estimeret til 0,5-2% hos børn i alderen 6-18 år baseret på undersøgelser i asiatiske lande, hvor der foretages årlige screeninger af skolebørn. (4) Årsagen til monosymptomatisk mikroskopisk hæmaturi kan kun påvises hos cirka 20% af børn. (3)

Internationalt defineres mikroskopisk hæmaturi som påvisning af mere end 5 erythrocytter/synsfelt (ved 40 x forstørrelse), mens ≤ 5 erythrocytter/synsfelt betragtes som fysiologisk hos børn. (1) Dette svarer til ca. 1+ for blod på urinstix og betragtes som normal.

I Danmark anvendes urinstix i den kliniske hverdag og positiv urinstix for blod omtales som mikroskopisk hæmaturi.

Udredning af hæmaturi uden andre symptomer, påbegyndes ved persisterende $\geq +2$ for blod. (5)

Urinen til undersøgelse for blod skal *helst* være en morgen- og midtstråleurin, som skal undersøges friskladt (maksimum 1 time efter vandladning) og velblandet.

Persisterende mikroskopisk hæmaturi defineres som 3 konsekutive urinprøver taget med 1-4 ugers interval og positive for blod ($\geq +2$). Diagnosen kan konfirmeres ved urinmikroskopi hvis lokalt laboratorie gennemfører undersøgelsen rutinemæssigt.

Symptomer og objektive fund

Hæmaturi (mikro-/makroskopisk) kan være monosymptomatisk eller forbundet med specifikke symptomer som fx:

- dysuri, hyppig vandladning, nytilkommet inkontinens, smerter ved vandladning,
- abdominale-, led-, muskelsmerter,
- hududslæt, hudblødninger
- ødem,
- hypertension
- nyrepåvirkning,

Differentialdiagnoser:

Detaljeret gennemgang af forskellige årsager til hæmaturi hos børn findes i DPS' "Klaringsrapport om hæmaturi hos børn" (7).

Tabel 1. Årsager til hæmaturi.

Denne opdeling er uafhængig af, om hæmaturien er makroskopisk eller mikroskopisk.

Glomerulære:	Ikke glomerulære:
IgA glomerulonefritis	Infektioner: bakterier inkl. tuberkulose, vira fx. Hanta samt parasiter fx malaria
Postinfektiøs glomerulonefritis (PIGN)	Hypercalciuri samt nyre- og urinvejssten
IgA Vaskulit (Henoch-Schönlein purpura)	Nyre- og urinvejsanomalier
Familiær benign hæmaturi /Thin basement membrane Nephropathy (TBMN)	Feber,
Alport's syndrom	Traumer og perineal irritation/ Kraftig fysisk anstrengelse
SLE og andre systemiske sygdomme	Hæmatologiske tilstande: Koagulopati, hæmolyse (HUS), rhabdomyolyse Trombocytopeni Seglcelleanæmi
Membranoproliferativ glomerulonefritis	Vaskulære tilstande: Nyrevenetrombose AV-malformation
C3 glomerulonefritis	Tumorer
	Inflammation: Eosinofil cystitis, uretritis Medikamina
	Hormonale: proximal uretritis

Undersøgelser

Udredning anbefales af alle børn med:

1. Makroskopisk hæmaturi.
2. Mikroskopisk hæmaturi og ledsagende tegn på nyrepåvirkning (forhøjet kreatinin, proteinuri og/eller hypertension)
3. Mikroskopisk hæmaturi og ledsagende fund eller symptomer fx abdominal udfyldning, abdominale smerter, petekkier, hudvaskulitis, vandladningssymptomer, led symptomer.
4. Persisterende monosymptomatisk mikroskopisk hæmaturi dvs. $\geq +2$ for blod ved 3 konsekutive urinprøver taget med 1-4 ugers interval

Anamnese:

- Familiære dispositioner:
 - hæmaturi, nedsat hørelse (OBS Alport's syndrom)
 - hypertension
 - nyresten

- blødningsforstyrrelser, hæmoglobinopati
- kronisk nyreinsufficiens fx behov for dialyse
- traumer, fysisk aktivitet, menstruation
- Flanke/ blære smerter.
- dysuri, polakisuri og nytilkommet urin inkontinens
- nyligt overståede bakterielle og virale hals/hud/gastrointestinale infektioner
- urinfarve (rød/ cola-farvet), ved start, under hele- eller kun i tilslutningen af vandladning
- stenafgang
- indtagelse af specielle fødeemner fx rødbeder
- medicinindtagelse (fx NSAID, antiepileptika, diuretika, cyclofosamid, naturmedicin)
- nylig udlandsrejse fx Afrika (schistosomiasis?)

Objektiv undersøgelse:

- måling af temperatur, blodtryk, vægt, højde
- ødemer (periorbitale, ascites, polyserositis, deklive)
- arthritis, udslæt (petekkier, vaskulitis,)
- abnorme udfyldninger samt ømhed af abdomen eller nyreloger
- abnorme fund omkring åbningen af urethra og perianalt

Parakliniske undersøgelser:**Udredning og tolkning af svarene bør foregå i samarbejde med speciallægen/børneneфроlog.**

Forslag til differentieret udredning:

Udredningsniveau 1: Alle børn der opfylder kriterier for udredning (se ovenfor)

- Urin undersøgelser:
 - Midtstråleurin til dyrkning og resistensundersøgelse (D+R)
 - Hvis muligt mikroskopi til at bekræfte diagnosen (> 5 ery/synsfelt) og tilstedeværelse af eventuelle erythrocyt cylindreSpoturin: calcium/kreatinin ratio. Urin i løbet af dagen (gerne efter indtag af mælkeprodukter)
 - Ved positive fund på spoturin: døgnurin til måling af total calciumudskillelse.
- Blodprøver: Hæmoglobin (Hb), middel celle volumen (MCV), middel celle hæmoglobin koncentration (MCHC), trombocytter, leukocytter + differentialtælling (L+D), natrium, kalium, kreatinin, (e- GFR kan beregnes) karbamid, cystatin-C (cys-GFR), albumin, komplement C3c (C3), C-reaktivt protein (CRP).
- Ultralydundersøgelse af nyrer og urinveje.
- Tilbud om undersøgelse af forældrenes urinstix. Såfremt positiv må man overveje genetisk udredning (Alport/TBMN).

Udredningsniveau 2: Ved nyrepåvirkning (forhøjet kreatinin, proteinuri og/eller hypertension) og/eller mistanke om systemisk sygdom (reumatologisk fx SLE) lidelse med nefritis

(hæmaturi, proteinuri, +/- hypertension) eller vaskulitis (Shönlein-Henoch purpura/IgA vaskulitis), samt ved nedsat nyrefunktion:

- Podning for bakterier fra hals/hud.
- Streptokok antistoffer; Antistreptolysin O (AST) og Antistreptokok DNase B (ASDB),
- Afhængigt af det kliniske billede: antinukleære antistoffer (ANA), antistoffer imod dobbeltstregen deoxyribonukleinsyre (anti-ds DNA-antistoffer) og antineutrofil cytoplasmatiske antistoffer (ANCA-screening), antistoffer imod glomerulus basalmembran (anti-GBM), komplement C4 (konferer evt. med pædiatrisk nefrolog)
- Aktiveret partiel thromboplastin tid (APTT), INR.
- Syrebasestatus.
- Erytrocytmorfologi ved mikroskopi og eventuelt Hb-elektroforese ved mistanke om hæmoglobinopati, (specielt ved afrikansk herkomst).
- Overvej Hanta-virus antistoffer, specielt på Fyn.

Udredningsniveau 3: Bør konfereres med børnenefrolog

- Nyrebiopsi overvejes ved:
Hæmaturi ledsaget af nedsat nyrefunktion og/eller proteinuri (>1 g/kvadratmeter overflade/døgn).
- Cystoskopi er sjældent indiceret, men kan overvejes ved:
hæmaturi, dysuri og steril urin (mistanke om årsag i blære eller urethra).
- Genetisk undersøgelse hos udvalgte patienter (OBS Alport's syndrom)

Behandling

Tilpasset grundsygdom.

Monitorering

Se flow-charts i appendiks, ellers afhængig af grundsygdom

Referencer

1. Flyger HL, Bjerrum PJ, West-Nielsen E. Urinstix anvendelighed til diagnostik af mikroskopisk hæmaturi. Ugeskr Læger 1996; 158: 6759-62.
2. Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross haematuria in a general pediatric setting. Pediatr 1977; 59: 557-61.
3. Bergstein J, Leisner J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159: 353-5.
4. Milford DV, Robson AM. The child with abnormal urinalysis, haematuria and/or proteinuria. In: Webb Nicholas & Postlethwaite Robert, eds. Clinical Paediatric Nephrology 3rd Ed. Oxford: Oxford Medical Publication, 2003:1-27.

5. <https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-paediatric-clinical-guidelines/nhsggc-guidelines/emergency-medicine/haematuria-management-and-investigation-in-paediatrics/>
6. Brown D.D., Reidy K.J.: Approach to the child with hematuria. 2019. *Pediatr Clin N Am* 66: 15-30.
7. Wason MP, Cortes D, Schmidt IM, Olsen LH, Rittig S. Klaringsrapport om hæmaturi hos børn. 2009: Available from: http://www.paediatri.dk/images/pdf_filer/dps_vejl/001nef.pdf
8. Kallash M. Rheault M.N. Approach to persistent microscopic hematuria in children, 2020. *KIDNEY* 360 1: 1014-1020.
9. Sargent, J.D.; Stukel, T.A.; Kresel, J.; Klein R.Z.: *J.Ped.* Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. 1993, 123, (3), P393-397, I: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)81738-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81738-X)
10. Metz M.P.: Determining urinary calcium/creatinine cut-offs for the paediatric population using published data.: *Ann Clin Biochem* 2006: 43: 398-401
11. <https://nephrology.dk/Publikationer/Kronisk%20nyresygdom%202015%20endelig,%2014-08-15.pdf>

Interessekonflikter

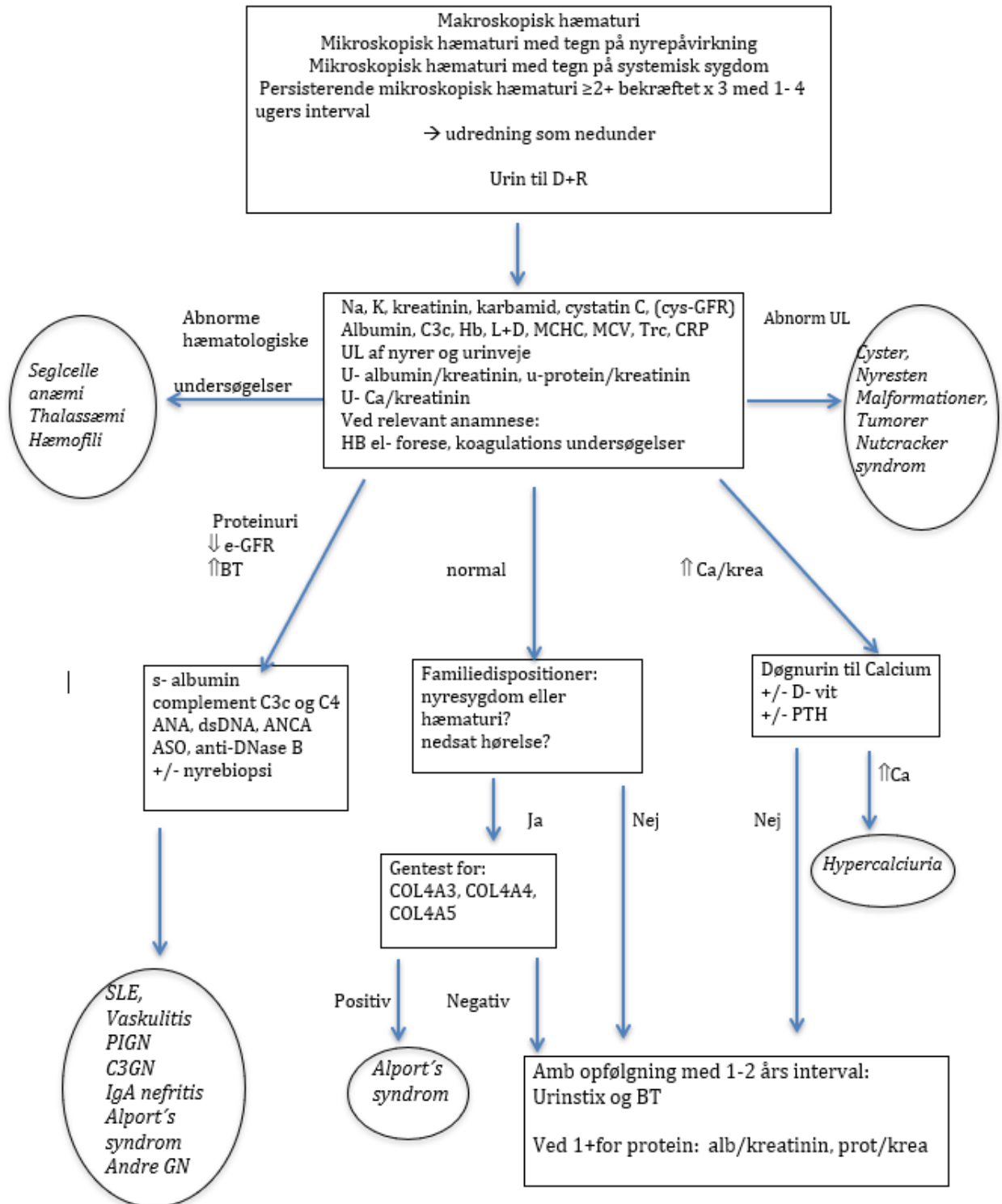
Ingen

Appendiks



Figur 1: Oversigt over udredning af **makroskopisk og persisterende mikroskopisk hæmaturi +/- proteinuri** (adapteret fra Kallash et al.).

Ved makroskopisk hæmaturi efter forudgående kraftig fysisk aktivitet (sport), hos et helt upåvirket barn, som tidligere har været rask, må man overveje at gentage undersøgelse og bekræfte hæmaturi på et senere tidspunkt fx efter 48 timer før man starter udredning.



Tabel 2. Tolkning af udvalgte specifikke blodprøver

Paraklinik ved mistanke om glomerulære årsager til hæmaturi:

- **C3c:** Lav ved Postinfektøs glomerulonefritis (PIGN), SLE nefritis og C3 glomerulopati (sjældent).
- Man må ikke afslutte et barn under diagnosen PIGN før der er normalisering af C3c (kontrol efter 6-8 uger) og urinen.
C3d er et nedbrydningsprodukt af C3. En "høj" C3d er det samme som "lav" C3c.
C3 er et akut fase reaktant, som er høj ved inflammatoriske processer
- **C4:** Kan være lav ved Lupus nefritis (hos 15-20%)
- **ANA/anti-DNA:** Positiv ved SLE nefritis.
- **ANCA:** Positiv ved ANCA-associeret vasculitis (Wegeners granulomatose/ granulomatosis with polyangiitis)
- **Anti-GBM:** Positiv ved Goodpastures syndrom (anti-glomerular basement membrane disease)

Tabel 3. værdier af Ca/krea i urinen (9,10).

Alder	Urin Ca/krea (mmol/mmol)	Urin Ca/krea (mg/mg)	Total urin Calcium udskillelse/døgn
<6 mdr.	2,25	0,8	0,1mmol/kg/døgn
6-12 mdr.	1,7	0,6	
12- 24 mdr.	1,25	0,4	
2-5 år	1.0		
>5 år	0,74	0,22	