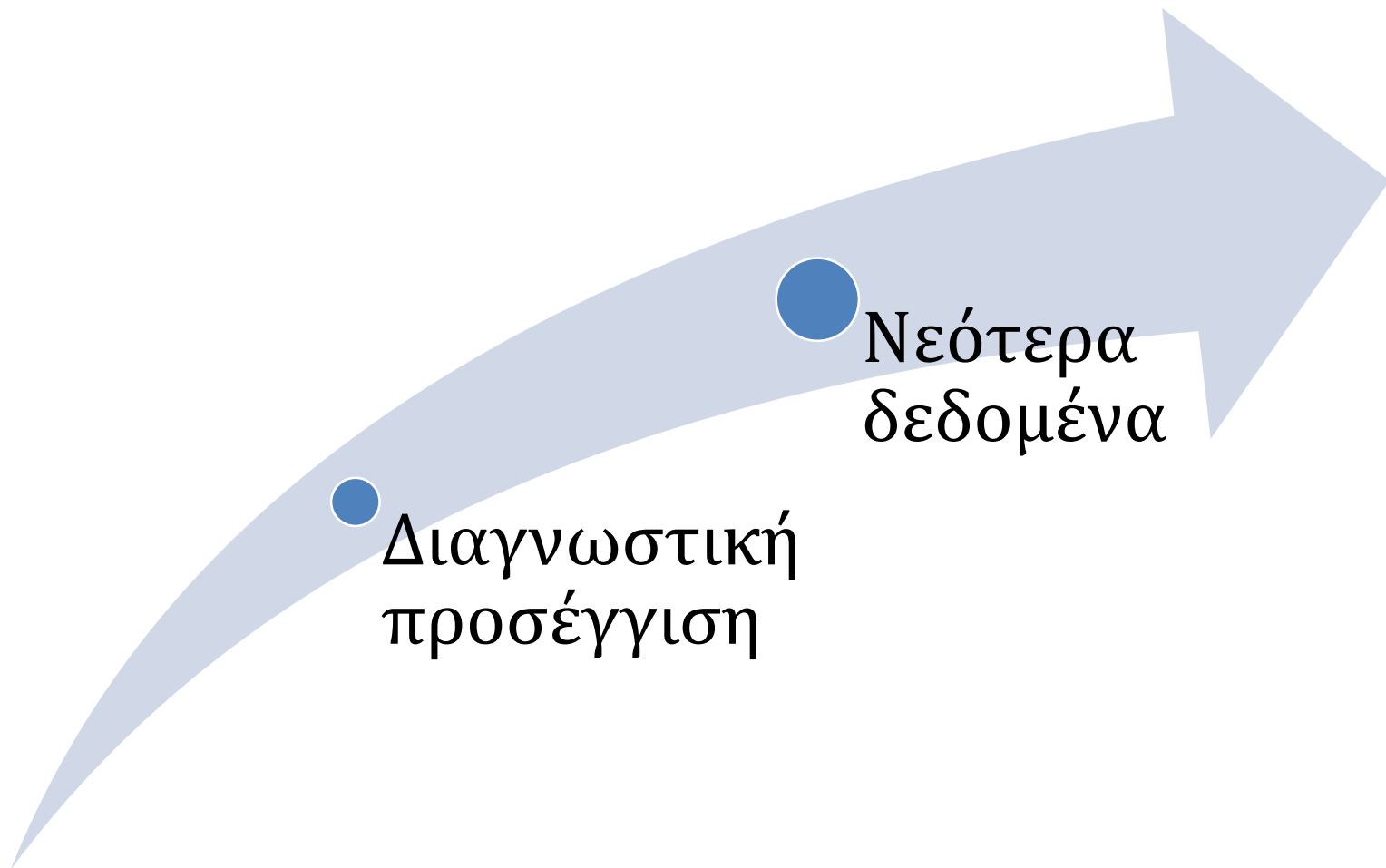


# Αιματουρία : Διαγνωστική προσέγγιση Νεότερα δεδομένα



**Πρίντζα Νικολέτα**

**Επίκ. Καθ. Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Νεφρολογίας Α.Π.Θ**  
**Α' Π/Δ**



Νεότερα  
δεδομένα

Διαγνωστική  
προσέγγιση



Μακροσκοπική  
αιματουρία



Μικροσκοπική  
αιματουρία

Νεότερα  
δεδομένα

Διαγνωστική  
προσέγγιση



Μακροσκοπική  
αιματουρία



Μικροσκοπική  
αιματουρία

# Προσέγγιση παιδιού με κόκκινα ή καφέ ούρα

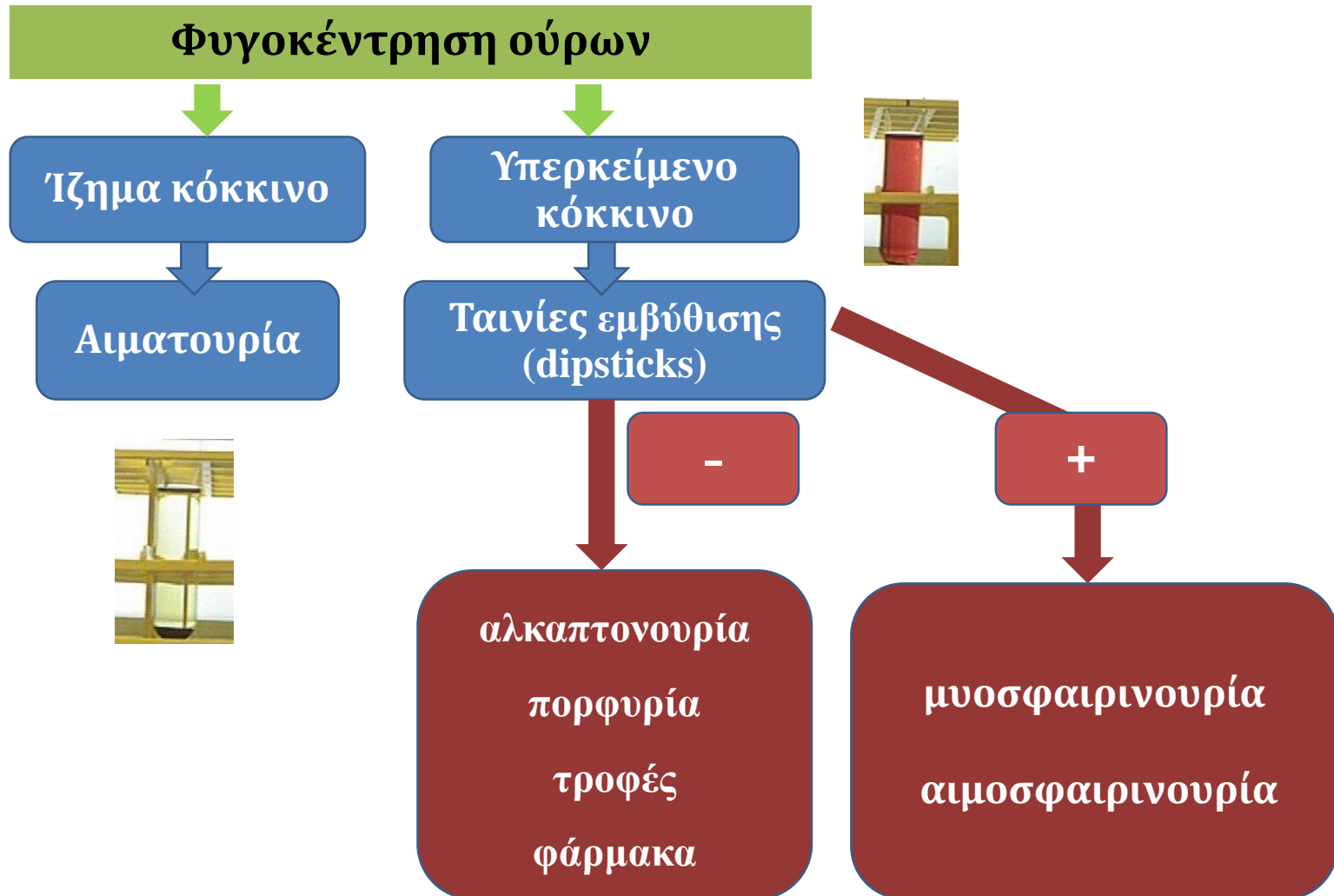
- Τα ούρα μπορεί μακροσκοπικά να έχουν **ροζ, κόκκινο ή καφέ χρώμα** ή να είναι **θολά**



Οφείλεται ο χρωματισμός των ούρων  
στην ύπαρξη αιματουρίας



# Προσέγγιση παιδιού με κόκκινα ή καφέ ούρα

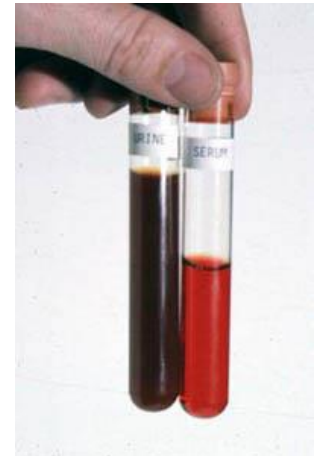


# Σπειραματική ή μη σπειραματική προέλευση των ούρων μακροσκοπικά



## Σπειραματικής προέλευσης:

- Καφεοειδή ούρα



## Μη σπειραματικής προέλευσης:

- Ροζ ή κόκκινα ούρα
- Παρουσία πηγμάτων

## Σπειραματικής προέλευσης -Αίτια

- Οξεία μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα
- IgA νεφροπάθεια
- Henoch-SchÖnlein
- Σ. Alport
- Νόσος της λεπτής βασικής μεμβράνης
- Μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝΦ



## Σπειραματικής προέλευσης -Αίτια

- **Οξεία μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα**
- **IgA νεφροπάθεια**
- Henoch-SchÖnlein
- Σ. Alport
- Νόσος της λεπτής βασικής μεμβράνης
- Μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝΦ

# Μη σπειραματικής προέλευσης -Αίτια

- παιδιά με ουρολοίμωξη και αρνητική καλλιέργεια ούρων, οξεία αιμορραγική κυστίτιδα από αδενοϊό
- Φλεγμονή ή τραύμα των έξω γεννητικών οργάνων
- Ουρολιθίαση ή υπερασβεστιουρία
- Διαταραχές της πήξης/δρεπανοκυτταρική νόσος
- Στένωση της πυελοουρητηρικής συμβολής
- Επιδιδυμίτιδα
- Όγκος (<1%)

# Nutcracker syndrome



Σύνθλιψη της AP νεφρικής φλέβας μεταξύ  
αορτής και άνω μεσεντέριας αρτηρίας

## •Διάγνωση

Echo ±Doppler US

CT αγγειογραφία

Μαγνητική αγγειογραφία



Shin J et al. Pediatr Nephrol 2005

Chey W et al. J Vasc Intern Radiol 2005

**221 παιδιά με αιματουρία/ 32 controls**  
**176 μ.μ.α / 40 μακροσκοπική αιματουρία**

■ 72 /221 (33.3%) nutcracker syndrome

■ **9/40 (22.5%) nutcracker syndrome**

## The Clinical Significance of Asymptomatic Gross and Microscopic Hematuria in Children

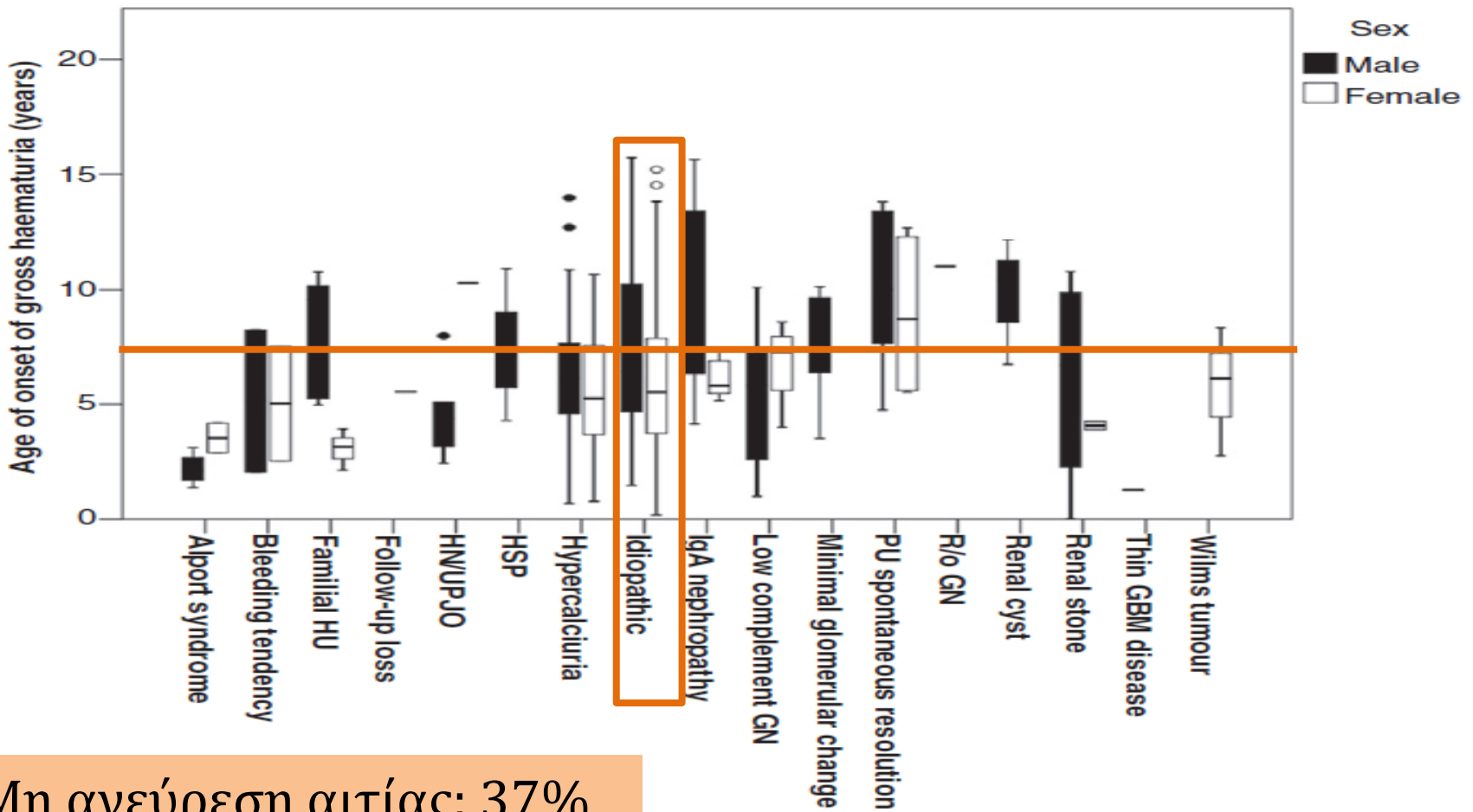
228 παιδιά με ανώδυνη μακροσκοπική αιματουρία

- Υπερασβεστιουρία 22%
- IgA νεφροπάθεια 16%
- Οξεία μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα 7%
- Νόσος της λεπτής βασικής μεμβράνης και άλλες σπειραματοπάθειες 2%
- Συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού 2%
- Δρεπανοκυτταρική νόσος 1%

**Μη ανεύρεση αιτίας : 36%**

## Causes and outcomes of asymptomatic gross haematuria in children

JOO HOON LEE, HAE-WON CHOI, YOON JUNG LEE and YOUNG SEO PARK

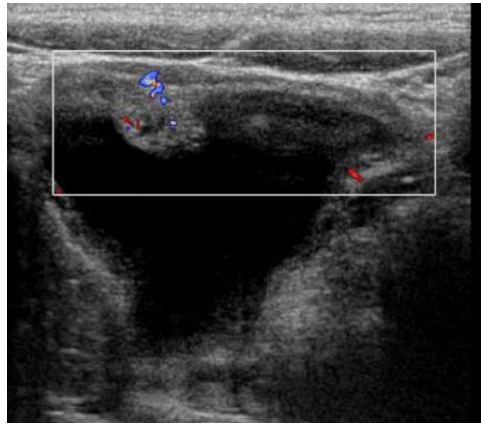
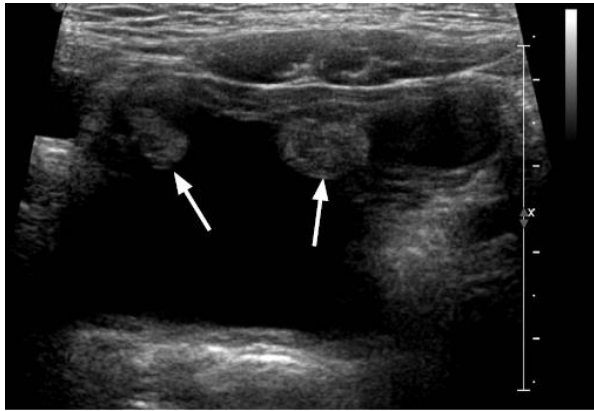


Μη ανεύρεση αιτίας: 37%

Διερεύνηση για σπάνια αίτια

# Multiple hemangiomas of the urinary bladder in a child with gross hematuria

Αγόρι ηλικίας 4 ετών με υποτροπιάζοντα επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας



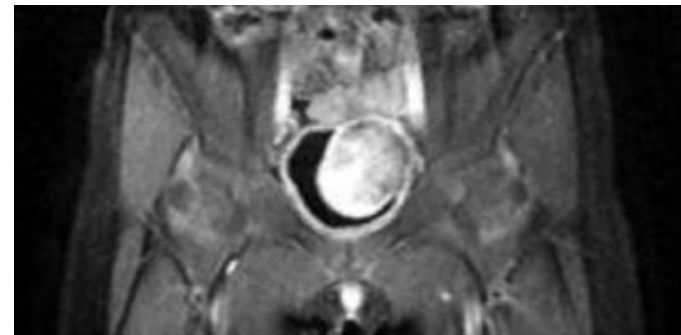
## Κυστεοσκόπηση - βιοψία: Αιμαγγειώματα

- Αιμαγγειώματα: ο πιο συχνός καλοήθης όγκος της κύστης στα παιδιά
- 30% ύπαρξη αιγγειωμάτων και αλλού

# Bladder Ganglioneuroma in a 5-Year-old Girl Presenting With a Urinary Tract Infection and Hematuria: Case Report and Review of the Literature

Christopher Hartman, Alex K. Williamson, Ariella A. Friedman, Lane S. Palmer, and Ronnie G. Fine

Κορίτσι ηλικίας 5 ετών με  
υποτροπιάζοντα επεισόδια  
μακροσκοπικής  
αιματουρίας



Κυστεοσκόπηση – βιοψία: Γαγγλιονεύρωμα κύστης

# **An unusual cause of gross hematuria: Questions-Answer**

Aysel Taktak et al. Pediatr Nephrol 2015

Αγόρι ηλικίας 8 ετών με επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας, συχνουρία και δυσουρία από μηνός

Κ/α ούρων(-), Λοιπά: κ.φ

Εωσινοφιλία (10%), Αύξηση της IgE

**Κυστεοσκόπηση – βιοψία: Εωσινοφιλική κυστίτιδα**

**Eosinophilic cystitis in the pediatric population: A case series and review of the literature**





Νεότερα  
δεδομένα

Διαγνωστική  
προσέγγιση



Μακροσκοπική  
αιματουρία



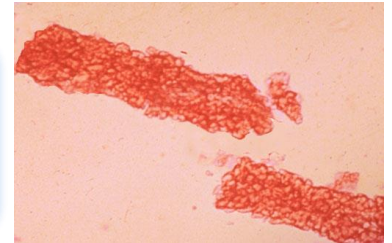
Μικροσκοπική  
αιματουρία

# Σπειραματική vs μη σπειραματική μικροσκοπική αιματοουρία



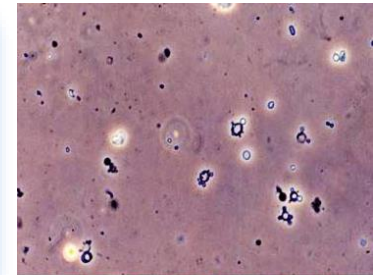
## Σπειραματικής προέλευσης:

- Ύπαρξη ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων



1ml αίματος επαρκεί για να χρωματιστεί έντονα 1L ούρων  
1ml αίματος, 0,6ml πλάσμα, που περιέχει 35 mg πρωτεΐνης  
35mg/l πρωτεΐνης δεν ανιχνεύονται με το dipstick

- Δύσμορφα ερυθρά 30% σε συνδυασμό με  
ακανθοκύταρα 5%



ACANTHOCYTES OR G1 CELLS (PH-CO)



1

- Ασυμπτωματική μ.α με λευκωματουρία

2

- Συμπτωματική μ.α

3


- Ασυμπτωματική μ.α (μεμονωμένη)-μ.μ.α

# Ασυμπτωματική μ.α με λευκωματουρία

## Συχνότητα-Αίτια

Συχνότητα : 0,06%

1. Μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα
2. IgA νεφροπάθεια
3. Henoch-Schönlein
4. Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα
5. Σ.Ε.Λ.
6. Alport σύνδρομο
7. Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο
8. Άλλες σπειραματονεφρίτιδες



Βιοψία  
νεφρού για τη  
διάγνωση ή  
τη  
σταδιοποίηση

**Σε πρωτεϊνουρία, παραπομπή σε παιδονεφρολόγο**


# Συμπτωματική μ.α:Αίτια

Γενικά συμπτώματα: πυρετός, οίδημα, υπέρταση

Ειδικά συμπτώματα εκτός ουροποιητικού: εξάνθημα, ίκτερος, αρθρίτιδα

Ειδικά συμπτώματα από το ουροποιητικού: δυσουρία, συχνουρία, ενούρηση

1. αυτοάνοσα νοσήματα
2. σπειραματικές παθήσεις
3. λίθοι
4. παθήσεις του κατώτερου ουροποιητικού
5. όγκοι
6. αγγειακές παθήσεις
7. αιματολογικές διαταραχές



Προσοχή ιστορικό  
και κλινική εξέταση

# Μεμονωμένη μικροσκοπική αιματουρία (μ.μ.α)

Μεμονωμένη μικροσκοπική αιματουρία (μ.μ.α) ορίζεται, ως η ανεύρεση τουλάχιστον 5 ερυθρών αιμοσφαιρίων κ.ο.π, που δεν συνοδεύεται από άλλα παθολογικά ευρήματα από τα ούρα, όπως λευκωματουρία σε κλινικά υγιή άτομα

Συχνότητα: 0,4-4,1%

**πόσο συχνά και σε ποιες περιπτώσεις αποτελεί ένδειξη νεφρικής νόσου;**



# ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ



- Παροδική ή μόνιμη
- Πόσο συχνές είναι οι ανωμαλίες από το ουροποιητικό σε παιδιά με μ.μ.α;
- Σε τί ποσοστό έχουν υπερασβεστιουρία;
- Μεμονωμένη μικροσκοπική αιματουρία και οικογενής αιματουρία
- Σε ποιές περιπτώσεις πρέπει να προχωρά η διερεύνηση περαιτέρω (βιοψία-γενετικός έλεγχος)

# ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ



- Παροδική ή μόνιμη
- Πόσο συχνές είναι οι ανωμαλίες από το ουροποιητικό σε παιδιά με μ.μ.α;
- Σε τί ποσοστό έχουν υπερασβεστιουρία;
- Μεμονωμένη μικροσκοπική αιματουρία και οικογενής αιματουρία
- Σε ποιές περιπτώσεις πρέπει να προχωρά η διερεύνηση περαιτέρω (βιοψία-γενετικός έλεγχος)



## Παροδική μ.μ.α

- Έντονη άσκηση (υποχωρεί σε 1-2 ημέρες)
- Πυρετός
- Αφυδάτωση

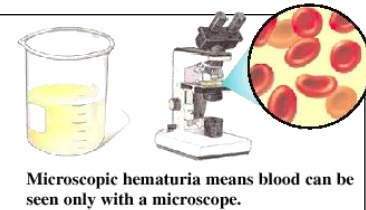
Παροδική αιματουρία δεν σχετίζεται με νεφρική νόσο



**Επιβεβαίωση:**

**ανεύρεση >5 ερυθρών αιμοσφαιρίων κ.ο.π, σε 3/3 δείγματα ούρων**

# Παροδική μ.μ.α



Μελέτη σε 8954 παιδιά (8-15 ετών)

⇒ 364 (4.1%) με μ.α 1/3 δείγματα

- 2 ή 3/3 δείγματα 83 (1.1%)

Vehaskari M. et al J Pediatr, 95:676, 1979

Μελέτη σε 12000 ασυμπτωματικά παιδιά σχολικής ηλικίας

⇒ 78 (0,65%) με μ.α σε 2/3 δείγματα

- Στο 29%, 1 χρόνο μετά επιμένει

Dodge W. et al. J Pediatr, 88:327, 1976

# ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ



- Παροδική ή μόνιμη
- Πόσο συχνές είναι οι ανωμαλίες από το ουροποιητικό σε παιδιά με μ.μ.α;
- Σε τί ποσοστό έχουν υπερασβεστιουρία;
- Μεμονωμένη μικροσκοπική αιματουρία και οικογενής αιματουρία
- Σε ποιές περιπτώσεις πρέπει να προχωρά η διερεύνηση περαιτέρω (βιοψία-γενετικός έλεγχος)

# Πόσο συχνές είναι οι ανωμαλίες από το ουροποιητικό σε παιδιά με μ.μ.α;

## ■ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

Σε 283/325 παιδιά με μ.μ.α έγινε υπερηχογράφημα  
**18/283(6.3%)** με παθολογικά ευρήματα:

Διπλασιασμός των ουρητήρων (3)

Αυξημένη ηχογένεια (5)

Έκτοπος νεφρός (1)

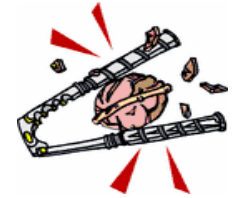
Παθολογικό μέγεθος νεφρών (6)

Διπλό συλλεκτικό σύστημα (1)

Εξωνεφρική πύελος (2)

Feld L. et al. Pediatrics, 102:42,1998

# ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ+Doppler



## Nutcracker syndrome

- 221 παιδιά με αιματουρία/ 32 controls
- **176 μ.μ.α** /40 μακροσκοπική αιματουρία

▪ 72 /221 (33.3%) nutcracker syndrome, 0/32

▪ **63/176(35.7%) nutcracker syndrome**

**The prevalence of nutcracker syndrome is relatively high in children with isolated hematuria**

# ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ



- Παροδική ή μόνιμη
- Πόσο συχνές είναι οι ανωμαλίες από το ουροποιητικό σε παιδιά με μ.μ.α;
- Σε τί ποσοστό έχουν υπερασβεστιουρία;
- Μεμονωμένη μικροσκοπική αιματουρία και οικογενής αιματουρία
- Σε ποιές περιπτώσεις πρέπει να προχωρά η διερεύνηση περαιτέρω (βιοψία-γενετικός έλεγχος)

# The Clinical Significance of Asymptomatic Gross and Microscopic Hematuria in Children

Diagnosis	Microscopic Hematuria (n = 342)	Gross Hematuria (n = 228)
No diagnosis	274	86
Hypercalciuria without nephrolithiasis	56	51
Hypercalciuria with nephrolithiasis	1	2
IgA nephropathy	1	34
Post-streptococcal nephritis	4	21
Exercise	0	8
Thin basement-membrane disease*	0	3
Alport syndrome	0	3
Sickle cell trait	0	3
Mesangial proliferative nephritis	0	3
Autosomal dominant polycystic kidney disease	0	3
Membranoproliferative nephritis	1	2
Ureteropelvic junction obstruction	0	2
IgA nephropathy and hypercalciuria	0	2
Bilateral dysplasia	0	2
Urinary tract infection	0	1
Solitary kidney	1	1
Wilms tumor	0	1
Duplex collection system	2	0
Unilateral hypoplasia	1	0
Vesicoureteral reflux (grade 3)	1	0

16,3%

**Συχνότερη ανεύρεση σε:**

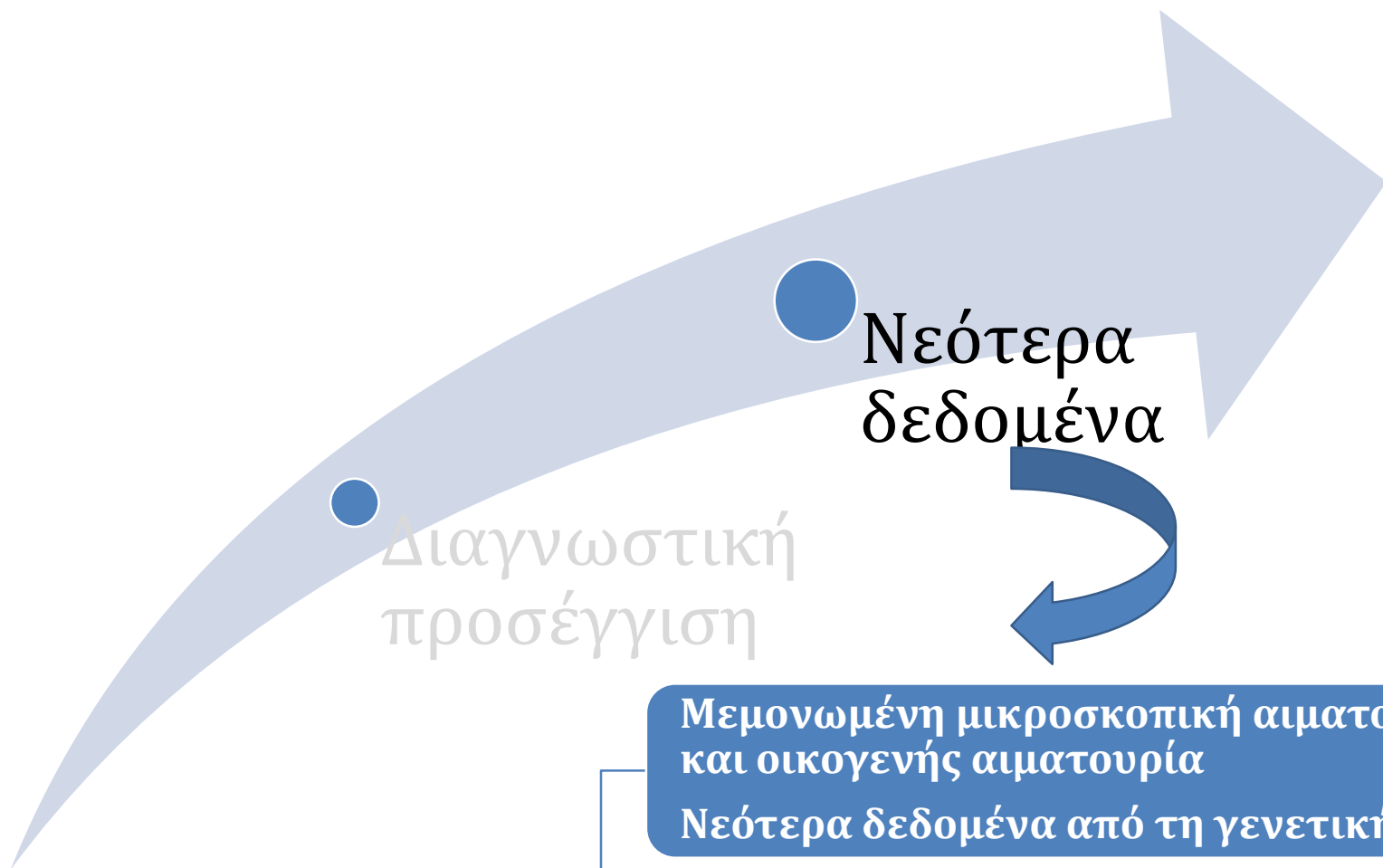
**αγόρια, λευκής φυλής, με (+) οικ. ιστορ. νεφρολιθίασης και επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας**

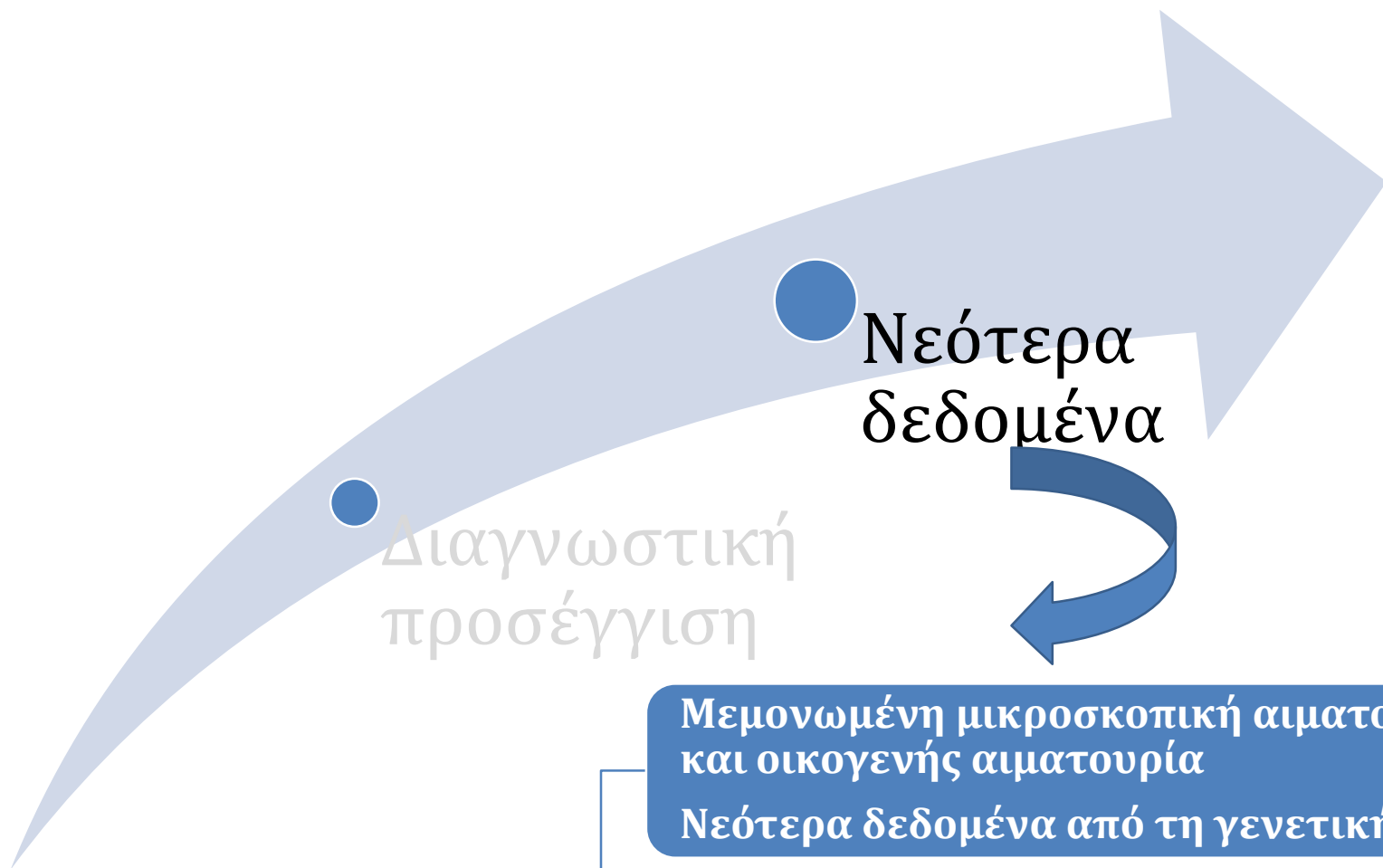
# ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ



- Παροδική ή μόνιμη
- Πόσο συχνές είναι οι ανωμαλίες από το ουροποιητικό σε παιδιά με μ.μ.α;
- Σε τί ποσοστό έχουν υπερασβεστιουρία;
- Μεμονωμένη μικροσκοπική αιματουρία και οικογενής αιματουρία
- Σε ποιές περιπτώσεις πρέπει να προχωρά η διερεύνηση περαιτέρω (βιοψία-γενετικός έλεγχος)



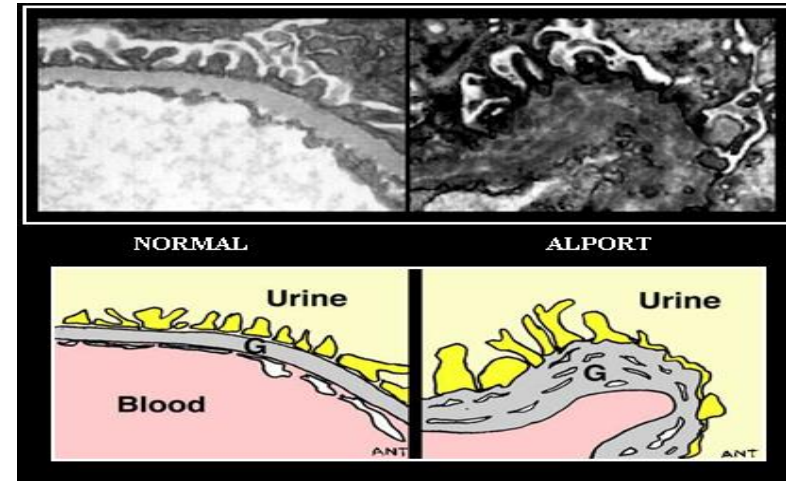




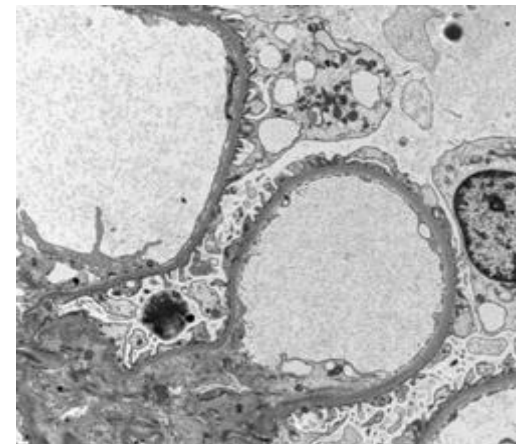
Σε ποιές περιπτώσεις πρέπει να προχωρά η διερεύνηση περαιτέρω (βιοψία)

# Οικογενής αιματουρία

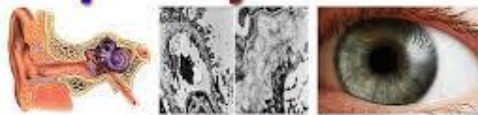
- Σ. Alport



- Νόσος λεπτής βασικής μεμβράνης



# Alport syndrome



## Διαταραχή του κολλαγόνου τύπου IV

80-85% φυλοσύνδετος τύπος κληρονομικότητας

COL4A5 -COL4A5/COL4A6

Xq22 χρωμόσωμα

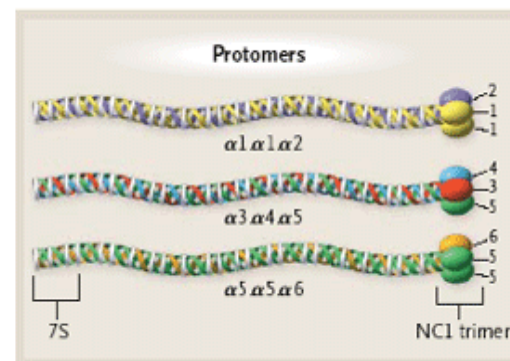
5-10% αυτοσωματικός υπολειπόμενος τύπος

COL4A3 -COL4A4

2q 35 χρωμόσωμα

3-5% αυτοσωματικός επικρατούν τύπος

COL4A3-COL4A4 ?



## Κλινική εικόνα

- Αιματουρία σπειραματική

**επιμένουσα μικροσκοπική +/-επεισόδια μακροσκοπικής**

### ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΟ

- Μικροσκοπική αιματουρία: ♀ 90%, ♂100%
- ♂ έναρξη μικροσκοπικής αιματουρίας από τη βρεφική ηλικία

### ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΟ

- Μικροσκοπική αιματουρία: 50% των φορέων

**COL4 A3-COL4A4 → Νόσος λεπτής βασικής μεμβράνης (NABM)**

## COL4A3/COL4A4 Mutations and Features in Individuals with Autosomal Recessive Alport Syndrome

Helen Storey,<sup>\*</sup> Judy Savige,<sup>†</sup> Vanessa Sivakumar,<sup>†</sup> Stephen Abbs,<sup>‡</sup> and Frances A. Flinter<sup>§</sup>

*J Am Soc Nephrol* 24: 1945–1954, 2013.

Γενετικός έλεγχος σε 40 άτομα, 9 παιδιά

**Κλινική υποψία** σ. Alport κληρονομούμενο με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα σε οικογένειες, όπου και τα θήλεα άτομα με αιματουρία εμφανίζουν χρόνια νεφρική νόσο +βαρηκοΐα+δτχ από τα μάτια

Ο κλινικός φαινότυπος (συχνότητα εμφάνισης + βαρύτητα κλινικών συμπτωμάτων) εξαρτιόνταν από το είδος της μετάλλαξης

Συστήνεται η διενέργεια γενετικού ελέγχου

- επιβεβαίωση διάγνωσης
- τύπου κληρονομικότητας
- αναγνώριση των σοβαρών μεταλλάξεων

**Frequency of COL4A3/COL4A4 mutations amongst families segregating glomerular microscopic hematuria and evidence for activation of the unfolded protein response. Focal and segmental glomerulosclerosis is a frequent development during ageing.**

Papazachariou L et al PLoS One. 2014

57 Οικογένειες με σπειραματική μ.α λευκωματουρία

- 40% των περιπτώσεων οικογενούς αιματουρίας αφορούν ετεροζυγώτες COL4A3/COL4A4
- Κάποιες από αυτές τις μεταλλάξεις σε ετεροζυγωτία προκαλούν **εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση**

Μεταλλάξεις στο **COL4A3-5**:

- **7/81 (8.5%)** των περιπτώσεων **οικογενούς εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης**

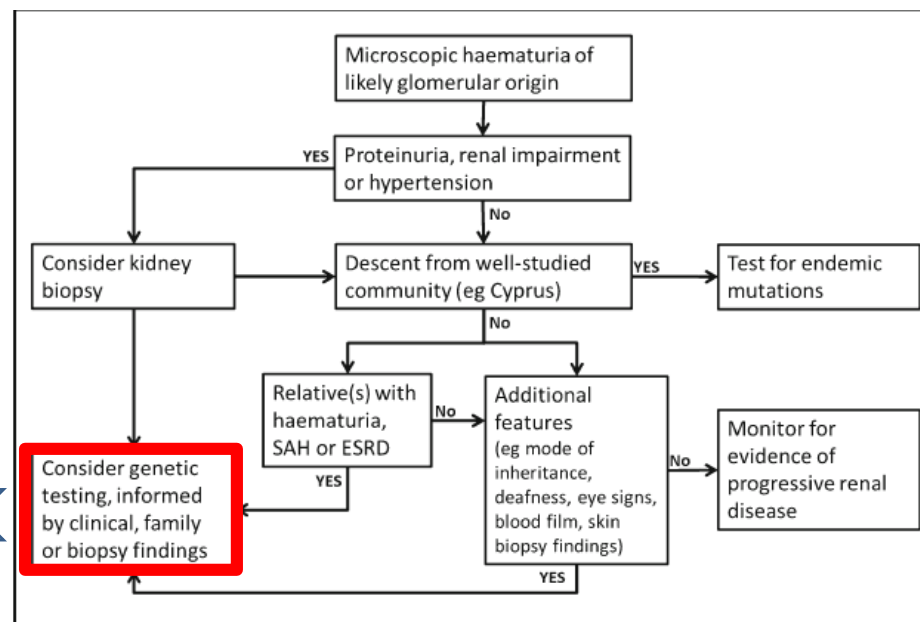
Gast C et al. Nephrol Dial Transplant. 2015

## How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis

Daniel P. Gale. Pediatr Nephrol 2013

Disease/syndrome	Zygosity	Gene	End-stage renal disease	
			Estimated lifetime risk	Median age at onset
X-linked Alport (male)	Hemizygous	<i>COL4A5</i>	>90 %	25
X-linked Alport (female)	Heterozygous	<i>COL4A5</i>	15 %	49
AR Alport	Homozygous	<i>COL4A3/COL4A4</i>	>90 %	15
AR Alport	Heterozygous	<i>COL4A3/COL4A4</i>	10 %	49
AD TBMN	Heterozygous	<i>COL4A3/COL4A4</i>	14 %	60

**Γενετικός έλεγχος  
μετά ή ακόμα και  
πριν τη διενέργεια  
νεφρικής βιοψίας**





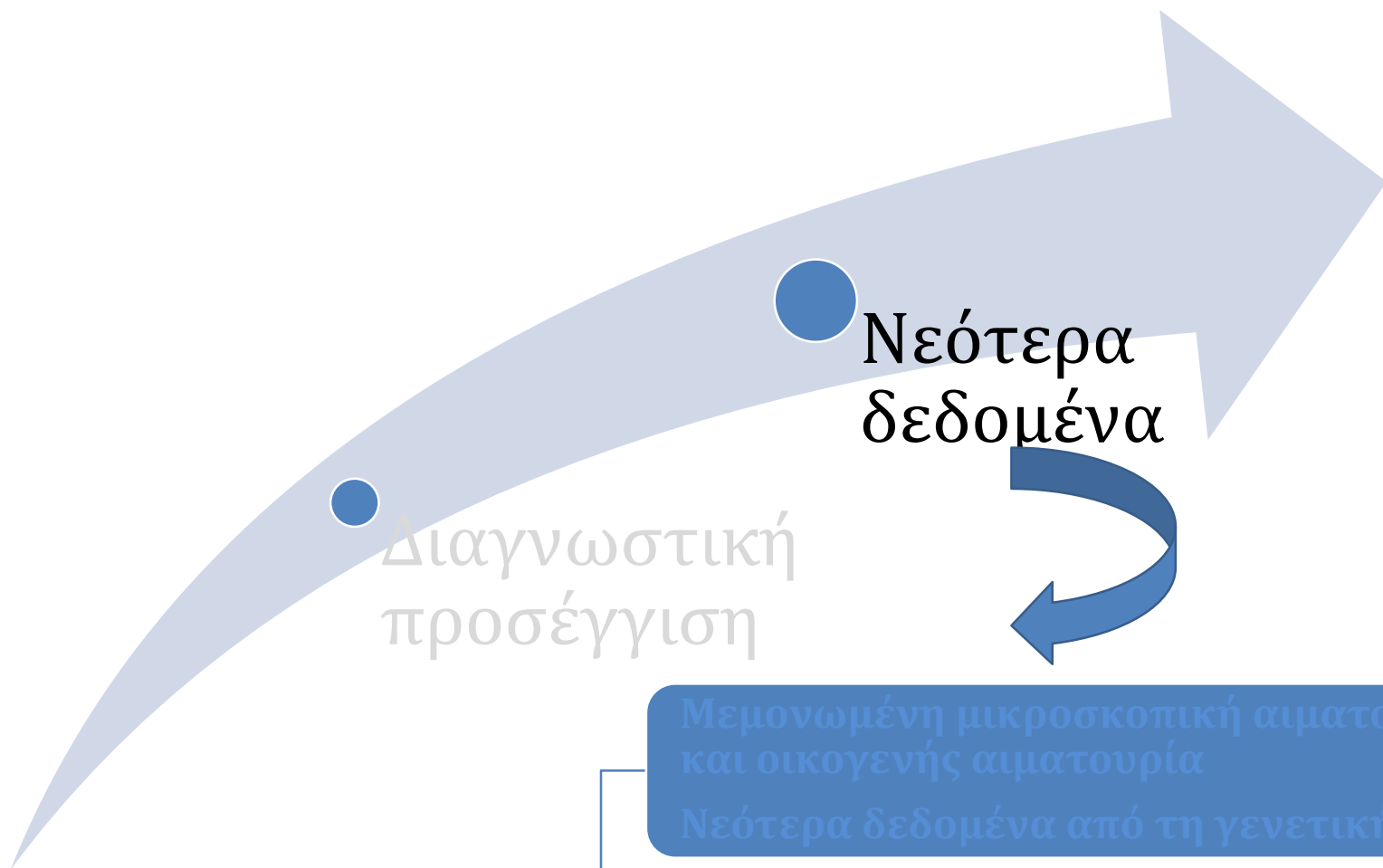
**Familial haematuria: when to consider genetic testing**

Taylor J, Flinter F. Arch Dis Child. 2014

Haematuria is a common finding in children. It is important to identify the underlying cause whenever possible so that appropriate follow-up is organised, particularly if the child is at risk of developing renal impairment or

Until recently nephrologists relied on renal biopsy with examination under the electron microscope to make a diagnosis, but genetic testing can often provide an answer, together with additional information about the pattern of inheritance, which is also useful for other family members

Γενετικός έλεγχος διαγνωστικό και  
προγνωστικό χαρακτήρα



## Renal histological features of school-age children with asymptomatic haematuria and/or proteinuria: A multicenter study

	n (%)				Fisher	P-value
	MGA	TBMN	IgAN	Others		
Urinalysis					39.432	<0.0001
IH	45 (56)	15 (19)	8 (10)	12 (15)		
IP	5 (56)	0 (0)	3 (33)	1 (11)		
HP	3 (13)	1 (4)	18 (79)	1 (4)		

IH: μεμονωμένη αιματουρία, >50% φυσιολογικά ευρήματα στη νεφρική βιοψία

IP: μεμονωμένη πρωτεϊνουρία

HP: αιματουρία + πρωτεϊνουρία

**Διενέργεια νεφρικής βιοψίας δεν προτείνεται εξαρχής σε παιδιά με μ.μ.α**

# Percutaneous Ultrasound-Guided Renal Biopsy in Children: The Need for Renal Biopsy in Pediatric Patients with Persistent Asymptomatic Microscopic Hematuria

	Number of patients, <i>n</i> =22 (%)	
	Persistent isolated hematuria ( <i>n</i> =4)	Persistent hematuria± mild-to-moderate proteinuria ( <i>n</i> =18)
IgA nephropathy	4 (18.18)	8 (36.36)
Tubulointerstitial nephritis		2 (9.09)
HSP nephritis		2 (9.09)
Thin basement membrane disease		1 (4.55)
Mesangioproliferative GN		1 (4.55)
Alport syndrome		1 (4.55)
Cystic kidney disease		1 (4.55)
Minor glomerular abnormalities or unclassified		2 (9.09)

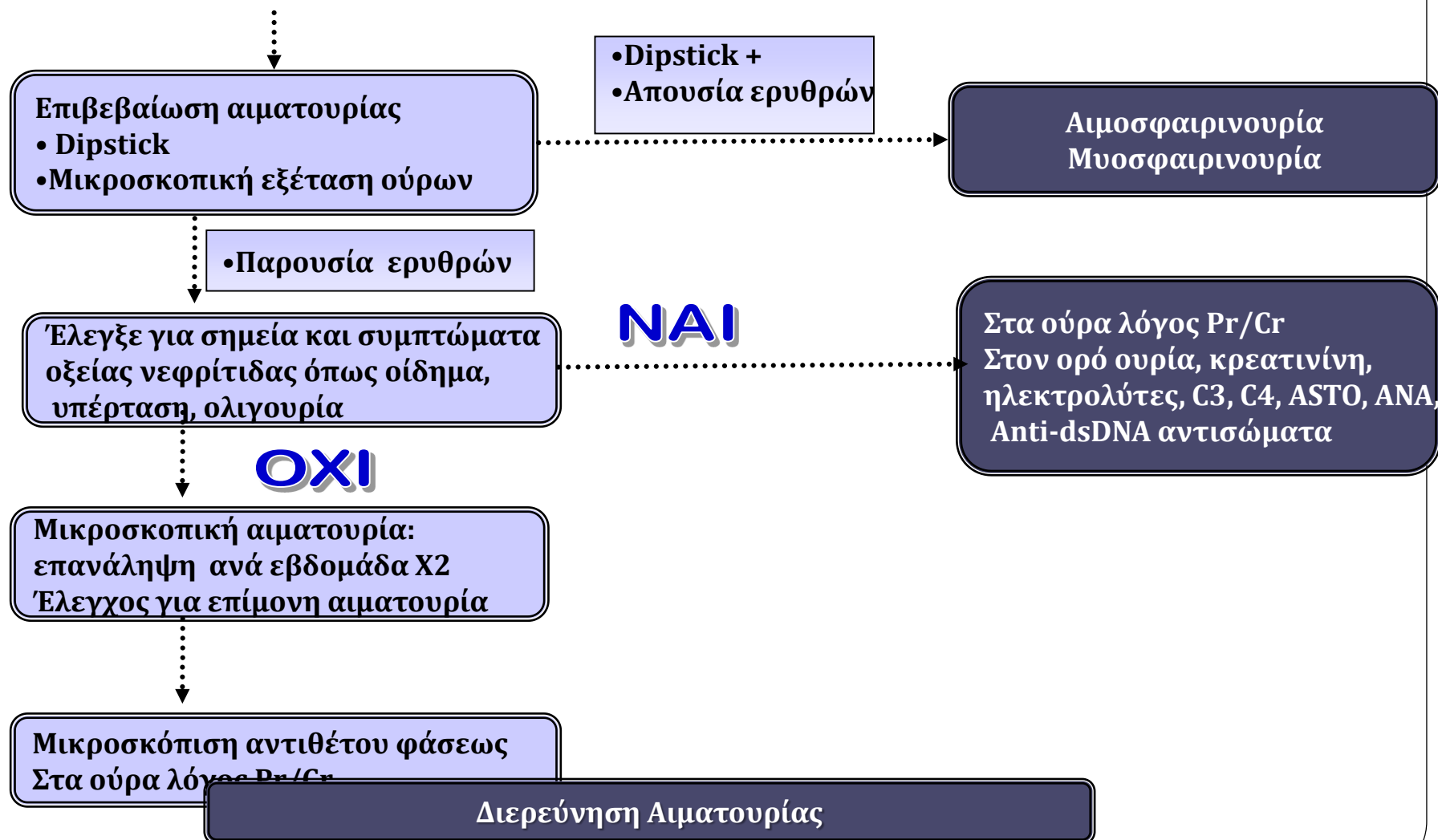
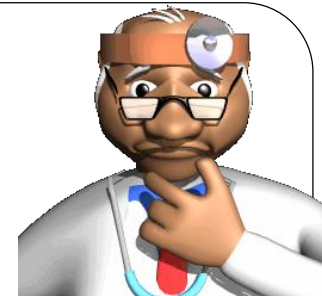
- Διενέργεια νεφρικής βιοψίας σε περιπτώσεις επίμονης μ.μ.α σε εφήβους για την πρώτη διάγνωση IgA νεφροπάθειας

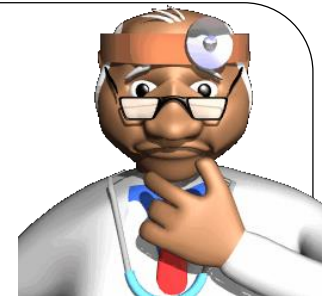
## Σε ποιες περιπτώσεις πρέπει να προχωρά η διερεύνηση με νεφρική βιοψία

Σε μ.μ.α συνήθως δεν χρειάζεται, άμεσα

- Θετικό οικογενειακό ιστορικό για αιματουρία + νεφρική νόσο
- Τουλάχιστον και ένα επεισόδιο μακροσκοπικής αιματουρίας
- Εμφάνιση πρωτεϊνουρίας
- Εμφάνιση νεφρικής δυσλειτουργίας
- Έντονη ανησυχία των γονέων
- Επιμονή για πάνω από ???

Trachtman H. et al. Kidney Int, 1998  
Patel et al. Pediatr Clin North Am 2001  
Lee et al. Acta Pediatr 2006





...

### **ΜΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ**

Όχι δύσμορφα ερυθρά  
Όχι κύλινδροι  
όχι πρωτεϊνουρία

- ...
- Κ/α ούρων
  - Κ/α ούρων για αδενοϊο
  - Στα ούρα λόγος Ca/Cr
  - Έλεγχος πήξης/test δρεπάνωσης
  - Υπερηχογράφημα νεφρών +Doppler
  - CT , MRI κοιλίας
  - Κυστεοσκόπηση**

...

### **ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ**

δύσμορφα ερυθρά  
κύλινδροι  
πρωτεϊνουρία

- ...
- Στον ορό ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες
  - Ούρα 24ώρου για : λεύκωμα, κάθαρση Cr
  - C3, C4
  - IgA
  - Υπερηχογράφημα νεφρών
  - Έλεγχος οικογένειας για αιματουρία
  - Βιοψία νεφρού**

**Διερεύνηση Αιματουρίας**

## Οικογενειακό ιστορικό:

- αιματουρίας
- σ. Alport
- NABM



Γενετικός έλεγχος διαγνωστικό και  
προγνωστικό χαρακτήρα





**Σας ευχαριστώ**