

Διερεύνηση της αιματουρίας

Η αιματουρία αποτελεί συχνή εκδήλωση των παθήσεων του ουροποιητικού και η επίπτωσή της αυξάνεται προϊούσης της ηλικίας. Η δυνατότητα καθορισμού της προέλευσης της αιματουρίας από σπειραματικές ή εξωσπειραματικές θέσεις, που έγινε εφικτή τα τελευταία χρόνια, επέτρεψε μια πιο ορθολογική διερεύνηση της αιτιολογίας της. Έτσι, κατά τη δίοδό τους διά του νεφρώνα, τα ερυθροκύτταρα υφίστανται ποικίλες επιδράσεις, που έχουν ως αποτέλεσμα την πρόκληση σοβαρών μορφολογικών μεταβολών της μεμβράνης τους και της περιεκτικότητάς τους σε αιμοσφαιρίνη. Από τις ποικίλες μορφές των δυσμόρφων ερυθροκυττάρων που έχουν περιγραφεί, τα ακανθοκύτταρα εμφανίζουν τη μεγαλύτερη διαγνωστική αξία για τον καθορισμό της σπειραματικής προέλευσης της αιματουρίας. Η σπειραματική αιματουρία μπορεί να προβάλλει κλινικά ως (α) επιμένουσα αιμική μικροσκοπική αιματουρία, (β) επιμένουσα μικροσκοπική αιματουρία και λευκωματουρία, (γ) οξεία μακροσκοπική αιματουρία και λευκωματουρία, (δ) υποτροπιάζουσα μακροσκοπική αιματουρία με ή χωρίς λευκωματουρία και (ε) σύνδρομο αιματουρίας-χαμηλής οσφουαλγίας. Η συχνότερη πάθηση που συνδέεται με την πρώτη κατηγορία είναι η IgA νεφροπάθεια και ακολουθούν ορισμένες μορφές κληρονομικής νεφρίτιδας (σύνδρομο Alport και σύνδρομο λεπτής βασικής μεμβράνης). Στη δεύτερη κατηγορία, η διερεύνηση θα βασιστεί στο βαθμό της λευκωματουρίας και στα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις η βιοψία νεφρού είναι απαραίτητη. Η τρίτη αποτελεί την κύρια κλινική εκδήλωση του οξέος νεφρικού συνδρόμου, προς την αιτιολογική διερεύνηση του οποίου θα στραφεί ο περαιτέρω έλεγχος. Η τέταρτη κατηγορία σπειραματικής αιματουρίας ουσιαστικά ταυτίζεται με την IgA νεφροπάθεια, η οποία, μαζί με το σύνδρομο λεπτής βασικής μεμβράνης και ορισμένες ιδιοπαθείς περιπτώσεις, αποτελούν τις κύριες αιτίες της πέμπτης κατηγορίας. Η διερεύνηση της μη σπειραματικής αιματουρίας θα βασιστεί στην ηλικία του ασθενούς. Έτσι, στα άτομα <45 ετών, όπου οι νεοπλασματικές παθήσεις είναι σπάνιες, ο εργαστηριακός διαγνωστικός έλεγχος θα περιλαμβάνει, κατά σειρά εφαρμογής, την απλή ακτινογραφία νεφρών-ουρητήρα-κύστεως (ΝΟΚ) και το υπερηχογράφημα νεφρών-κύστεως-προστάτη, την καλλιέργεια ούρων ή προστατικού εκκρίματος, τον προσδιορισμό του ασβεστίου και του ουρικού οξέος ούρων 24ώρου, την κυτταρολογική εξέταση των ούρων και την ενδοφλέβια πυελογραφία (ΕΠ). Αντίθετα, στα άτομα >45 ετών ο έλεγχος θα πρέπει να είναι πιο ενδελεχής, περιλαμβάνοντας, κατά σειρά εφαρμογής, απλή ΝΟΚ, υπερηχογράφημα νεφρών-κύστεως-προστάτη, καλλιέργεια ούρων/προστατικού εκκρίματος, ΕΠ, κυτταρολογική εξέταση ούρων και κυστεοσκόπηση, αξονική τομογραφία, έλεγχο ασβεστιουρίας και ουρικοζουρίας και, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, μαγνητική τομογραφία ή αγγειογραφία.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιματουρία, μακροσκοπική ή μικροσκοπική, αποτελεί συχνή εκδήλωση των παθήσεων του ουροποιητικού συστήματος και όχι μόνο. Σε αντίθεση με τη μακροσκοπική αιματουρία, που κατά κανόνα θορυβεί τον

ασθενή και τον αναγκάζει να αναζητήσει έγκαιρα ιατρική βοήθεια, η μικροσκοπική αιματουρία, όταν δεν συνοδεύεται από αξιόλογη συμπτωματολογία, συνήθως αποτελεί τυχαίο εργαστηριακό εύρημα, που όχι σπάνια δεν αξιολογείται σωστά ή και παραβλέπεται (ιδίως σε

Γ. Τσουφάκης,¹
Κ. Τζανέτου²

¹Νεφρολογικό Τμήμα,
²Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό
Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Evaluation of hematuria

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αιματουρία
Δύσμορφα ερυθροκύτταρα
Μη σπειραματική αιματουρία
Σπειραματική αιματουρία

Υποβλήθηκε 27.7.2000
Εγκρίθηκε 30.9.2000

ηλικιωμένους ασθενείς), με αποτελέσματα συχνά οδυνηρά λόγω καθυστερημένης διάγνωσης.

Η επίπτωση της αιματουρίας στο γενικό πληθυσμό είναι δύσκολο να καθοριστεί, καθώς δεν υπάρχει γενική αποδοχή για τα όρια της «φυσιολογικής» αποβολής ερυθρών αιμοσφαιρίων με τα ούρα. Σαφώς είναι σπανιότερη στην παιδική ηλικία, όπου περίπου 1% των παιδιών εμφανίζουν επίμονη, μικροσκοπική κατά κανόνα, αιματουρία.¹ Στους ενήλικες, η επίπτωση της αιματουρίας αυξάνει προοιούσης της ηλικίας. Έτσι, οι Froom et al ανίχνευσαν αιμοσφαιρίνη στα ούρα, με τη βοήθεια της ειδικής ταινίας, στο 5,2% του δείγματός τους,² ενώ, σύμφωνα με τους Britton et al, σε άτομα άνω των 50 ετών η δοκιμασία ήταν θετική σε ποσοστό 10–18%.³

Η αξιολογία υψηλή αυτή συχνότητα της αιματουρίας στο γενικό πληθυσμό απαιτεί προσεκτική προσέγγιση του προβλήματος. Η κατάσταση περιπλέκεται συχνά από το γεγονός ότι, σε αντίθεση με τη λευκωματουρία, η διερεύνηση της αιματουρίας επιχειρείται και από τους ουρολόγους και από τους νεφρολόγους, δύο ειδικότητες που διακατέχονται από διαφορετική φιλοσοφία αναφορικά με την προσπέλαση του ασθενούς που αιματουρεί. Έτσι, οι ουρολόγοι έχουν την τάση να παραγγέλλουν συχνότερα απεικονιστικές εξετάσεις, είτε συμβατικές (π.χ. ενδοφλέβια πυελογραφία), είτε πιο ειδικές (π.χ. αζονική ή και μαγνητική τομογραφία), και να εκτελούν κυστεοσκόπηση ακόμα και σε άτομα <45 ετών. Από την άλλη πλευρά, οι νεφρολόγοι συχνά υποεκτιμούν στους ηλικιωμένους τα ουρολογικά αίτια της αιματουρίας και υπερεκτιμούν τη διαγνωστική αξία της νεφρικής βιοψίας.

Είναι προφανές ότι μια τέτοια αναποτελεσματική αντιμετώπιση σημαντικού αριθμού ασθενών συνεπάγεται πολλαπλή επιβάρυνση, τόσο για τον ασθενή όσο και για το κοινωνικό σύνολο. Το αυξημένο οικονομικό κόστος από τις μη αναγκαίες εργαστηριακές εξετάσεις, η ιατρογενής νοσηρότητα από τις επεμβατικές διαγνωστικές μεθόδους, η ψυχική ταλαιπωρία του ασθενούς από την παρατεταμένη και αναποτελεσματική διαγνωστική διαδικασία και, τέλος, η καθυστέρηση στη διάγνωση σοβαρών παθήσεων, είναι μερικές από τις παραμέτρους που συνιστούν το ανωτέρω πρόβλημα.

Η δυνατότητα εντοπισμού της προέλευσης της αιματουρίας από το νεφρικό σπείραμα ή από εξωσπειραματικές (μετασπειραματικές) θέσεις, που έγινε εφικτή τα τελευταία χρόνια, έδωσε μια νέα διάσταση στο πρόβλημα της διερεύνησης της αιματουρίας, αφού πλέον ο αλγόριθμος της διαγνωστικής προσέγγισης του ασθενούς με αιματουρία θα μπορεί να καθοριστεί με βάση την ανατομική προέλευση των ερυθροκυττάρων. Η

διάκριση αυτή είναι πολύ σημαντική, γιατί οι παθήσεις που ενέχονται στη σπειραματική και τη μη σπειραματική αιματουρία είναι συχνά εντελώς διαφορετικές.

Ως συνέπεια των ανωτέρω, αλλά χωρίς αυτό να είναι απόλυτο, η διερεύνηση της σπειραματικής αιματουρίας αποτελεί έργο κατεξοχήν των νεφρολόγων, ενώ η αντίστοιχη της μη σπειραματικής, των ουρολόγων. Η παρούσα ανασκόπηση της διερεύνησης της αιματουρίας στους ενήλικες βασίζεται στην ανωτέρω διάκριση της αιματουρίας σε σπειραματική και μη σπειραματική και αναλύει τα απαιτούμενα διαγνωστικά βήματα και προς τις δύο κατευθύνσεις.

2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑΣ

Φυσιολογικά, περίπου 1.000.000 ερυθροκύτταρα την ημέρα αποβάλλονται με τα ούρα, αριθμός που αντιστοιχεί σε 1–3 ερυθροκύτταρα κατά οπτικό πεδίο (κ.ο.π.) ×400 ιζήματος φυγοκεντρημένων ούρων. Συνεπώς, η παρουσία στα ούρα >3 ερυθροκυττάρων κ.ο.π.×400 ιζήματος φυγοκεντρημένων ούρων συνιστά διάγνωση (μικροσκοπικής) αιματουρίας.

Παρά ταύτα, για τον ακριβή αριθμό ερυθροκυττάρων που είναι απαραίτητος για τον καθορισμό της μικροσκοπικής αιματουρίας δεν υπάρχει ομοφωνία. Διάφοροι συγγραφείς χρησιμοποιούν διαφορετικούς αριθμούς ερυθροκυττάρων, όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του ΠΓΝΑ ορίζουμε ως αιματουρία την παρουσία 3 ή περισσότερων ερυθρών κ.ο.π.×400 ιζήματος φυγοκεντρημένων ούρων.

3. ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑΣ

Η παρουσία αίματος στα ούρα μπορεί να διαγνωστεί με την επισκόπηση των ούρων (σε περιπτώσεις μακροσκοπικής αιματουρίας), τη χρήση των ειδικών ταινιών (dipstick) και τη μικροσκοπική ανάλυση του ιζήματος των ούρων. Ακόμα, για τη διάκριση μεταξύ σπειραματικής και μη σπειραματικής προέλευσης των ερυθροκυττάρων, πλην της μικροσκοπικής εξέτασης, έχουν χρησιμοποιηθεί η ανάλυση των ούρων σε αυτόματους αναλυτές και η κυτταρομετρία ροής.

Πίνακας 1. Διάφοροι ορισμοί της αιματουρίας στους ενήλικες.

Συγγραφείς	Ορισμός αιματουρίας	Μέθοδος
Froom et al ¹	≥ 2 ερυθροκύτταρα κ.ο.π.×400	Φυγοκεντρημένα ούρα
Mohr et al ⁴	≥ 1 ερυθροκύτταρο κ.ο.π.×400	
Thompson ⁵	≥ 1 ερυθροκύτταρο κ.ο.π.×400	Φυγοκεντρημένα ούρα
Fogazzi et al ⁶	≥ 1 ερυθροκύτταρο κ.ο.π.×400	Φυγοκεντρημένα ούρα
Mariani et al ⁷	≥ 3 ερυθροκύτταρα κ.ο.π.×400	Φυγοκεντρημένα ούρα

3.1. Επισκόπηση των ούρων

Η μακροσκοπική αιματουρία προσδίδει στα ούρα χρώμα ροδίζον έως κόκκινο ή βαθύ καφέ. Οι παράγοντες που επηρεάζουν το τελικό χρώμα των ούρων είναι ο αριθμός των ερυθροκυττάρων ή η ποσότητα της αιμοσφαιρίνης, το pH και η χρονική διάρκεια επαφής ούρων και αίματος. Όσο χαμηλότερο το pH των ούρων και μεγαλύτερη η διάρκεια επαφής, τόσο πιο σκούρο είναι το χρώμα του αποβαλλόμενου με τα ούρα αίματος.

Ερυθρό χρώμα των ούρων –σε απουσία αιματουρίας– είναι δυνατό να παρατηρηθεί μετά από λήψη ορισμένων τροφών (π.χ. παντζάρια) ή φαρμάκων (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινιδόνη, φαιναζοπυριδίνη, φαινοθειαζίνη), σε απέκκριση με τα ούρα πορφυρινών και σε παρουσία αιμοσφαιρίνης ή μυοσφαιρίνης.

3.2. Εξέταση των ούρων με ταινία χημικής αντίδρασης

Η ταινία χημικής αντίδρασης (chemical reagent strip) αντιδρά με τα ερυθροκύτταρα, την αιμοσφαιρίνη και τη μυοσφαιρίνη. Αν και, στην κλινική πράξη, οι περισσότερες θετικές αντιδράσεις αφορούν στην παρουσία ερυθροκυττάρων στα ούρα, η μέθοδος είναι περισσότερο ευαίσθητη στην ανίχνευση αιμοσφαιρίνης ή μυοσφαιρίνης.

Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στη δράση υπεροξειδάσης, που έχει η περιεχόμενη στο μόριο της αιμοσφαιρίνης των ερυθροκυττάρων αίμη. Η ταινία, στην περιοχική αντίδραση, περιέχει ένα οργανικό υπεροξειδίο και το χρωμογόνο υπό αναγωγική μορφή. Η αίμη των ερυθροκυττάρων, ως έχουσα δραστηριότητα υπεροξειδάσης, καταλύει την απελευθέρωση οξυγόνου από το οργανικό υπεροξειδίο. Το απελευθερούμενο οξυγόνο αντιδρά με την ανηγμένη μορφή του χρωμογόνου και την οξειδώνει, με αποτέλεσμα την αλλαγή του χρώματός του. Η ευαισθησία της δοκιμασίας για τη μυοσφαιρίνη είναι ίδια με αυτή για την αιμοσφαιρίνη (ανίχνευση αιμοσφαιρίνης σε συγκέντρωση 150–620 µg/L, που είναι ισοδύναμη με παρουσία στα ούρα 5–20 ακέραιων ερυθρών/µL).

Ψευδώς θετικές αντιδράσεις με τη μέθοδο της ταινίας παρατηρούνται σε περιπτώσεις παρουσίας στα ούρα οξειδωτικών παραγόντων (χλωρίνη, υποχλωριώδη) και μικροβίων (αντίδραση με τη μικροβιακή υπεροξειδάση). Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα παρατηρούνται σε ούρα υψηλού ειδικού βάρους, σε συγκεντρώσεις ασκορβικού οξέος >25 mg/dL, σε παρουσία στα ούρα μεγάλων ποσών νιτρωδών (>10 mg/dL) και σε χορήγηση καπτοπρίλης.

Σε ούρα με θετική την αντίδραση της ταινίας θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ αιματουρίας, αιμοσφαιρινουρίας και μυοσφαιρινουρίας. Θεωρητικά, η παρουσία ερυθροκυττάρων στο ίζημα των ούρων τεκμηριώνει την παρουσία αιματουρίας, ενώ η απουσία της συνηγορεί υπέρ αιμοσφαιρινουρίας ή μυοσφαιρινουρίας. Όμως, σε ούρα πολύ υπότονα (ειδικό βάρος <1.010) ή πολύ αλκαλικά τα ερυθροκύτταρα υφίστανται ταχέως λύση, με αποτέλεσμα να προκύπτει ψευδής εικόνα αιμοσφαιρινουρίας (θετική αντίδραση της ταινίας από την απελευθερούμενη αιμοσφαιρίνη, με απουσία ερυθροκυττάρων στο ίζημα των ούρων). Σε περιπτώσεις αμφιβολιών, για τη διάκριση μεταξύ αιματουρίας, αιμοσφαιρινουρίας και μυοσφαιρινουρίας απαιτείται περαιτέρω έλεγχος, όπως φαίνεται στον πίνακα 2.

3.3. Μικροσκοπική ανάλυση των ούρων

Η μικροσκοπική ανάλυση του ιζήματος των ούρων, μετά την εξέτασή τους με τη μέθοδο της ταινίας, είναι ουσιώδης, όχι μόνο για τη διάγνωση της αιματουρίας, αλλά και για τη διευκρίνιση της προέλευσής της, η οποία θα κατευθύνει και την περαιτέρω διερεύνηση του αρρώστου.

Τα ερυθροκύτταρα που αποβάλλονται με τα ούρα μπορεί να εμφανίσουν ορισμένες μη ειδικές μορφολογικές αλλαγές, οφειλόμενες στην επίδραση του φυσικοχημικού περιβάλλοντος των ούρων. Άλλες αλλαγές, όμως, είναι περισσότερο ειδικές και δεν προκαλούνται από φυσικές και χημικές επιδράσεις. Πρώτοι οι Birch

Πίνακας 2. Διάκριση μεταξύ αιματουρίας, αιμοσφαιρινουρίας και μυοσφαιρινουρίας.

	Αιματουρία	Αιμοσφαιρινουρία	Μυοσφαιρινουρία
Αντίδραση ταινίας	Θετική	Θετική	Θετική
Ερυθροκύτταρα στο ίζημα	Ναι	Όχι	Όχι
Εμφάνιση ούρων	Θολερά ερυθρά	Διαυγή ερυθρά	Διαυγή ερυθρά-καφέ
Χροιά πλάσματος	Φυσιολογική	Ερυθρή (αιμόλυση)	Φυσιολογική
CPK ορού	Φυσιολογική	Ελαφρά αυξημένη	Έντονα αυξημένη
LDH ορού	Φυσιολογική	Αυξημένη	Αυξημένη
LDH ισοένζυμα 1 και 2	Φυσιολογικά	Αυξημένα	Φυσιολογικά
LDH ισοένζυμα 4 και 5	Φυσιολογικά	Φυσιολογικά	Αυξημένα

και Fairley⁸ παρατήρησαν ότι, σε ασθενείς με σπειραματονεφρίτιδα, τα ερυθροκύτταρα των ούρων ήταν παραμορφωμένα, ενώ σε ασθενείς με ουρολογικές παθήσεις είχαν φυσιολογική μορφολογία.

Η προέλευση της αιματουρίας και οι μηχανισμοί παραμόρφωσης των ερυθροκυττάρων στις σπειραματικές παθήσεις του νεφρού έχουν επισταμένα μελετηθεί τα τελευταία χρόνια. Ήδη από το 1975 είχε δειχθεί η διάδοση των ερυθροκυττάρων διαμέσου χασμάτων της βασικής μεμβράνης του σπειράματος.⁹ Κατά τη διάρκεια της διάδοσης τους διά του νεφρώνα, η μορφολογία των ερυθροκυττάρων θα μπορούσε να τροποποιηθεί από παράγοντες όπως η ενδοσπειραματική τριχοειδική πίεση, το μέγεθος των χασμάτων και το πάχος της σπειραματικής μεμβράνης.¹⁰ Ακόμα, κατά την ανωτέρω διαδρομή τους, τα ερυθροκύτταρα εκτίθενται σε μεταβολές του pH και της οσμωτικής πίεσης, καθώς και στις τραυματικές επιδράσεις των σωληνιακών ενζύμων. Όλοι αυτοί οι παράγοντες θα ήταν δυνατό να συμβάλλουν στην παραμόρφωση των ερυθροκυττάρων.¹¹ Παρόλα αυτά, μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι ούτε οι μεταβολές της οσμωτικής πίεσης, παρόμοιες με αυτές που συμβαίνουν στο υγρό των ουροφόρων σωληναρίων, ούτε η έκθεση στα σωληνιακά ένζυμα θα μπορούσαν να τροποποιήσουν το σχήμα και τη μορφολογία των ερυθροκυττάρων χωρίς τη μεσολάβηση του μηχανισμού της ενδοσωληνιακής αιμόλυσης.

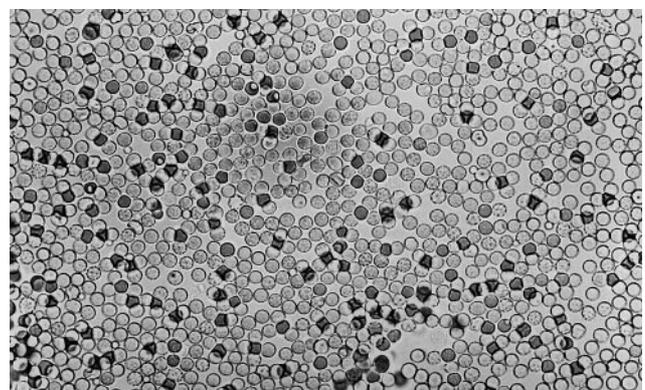
Από την άλλη πλευρά, ένα αιμολυτικό ερέθισμα είναι ικανό να προκαλέσει παραμόρφωση των ερυθροκυττάρων μόνον όταν αυτά έχουν προηγουμένως εκτεθεί σε οσμωτικό και ενζυμικό περιβάλλον παρόμοιο με εκείνο του νεφρώνα.¹² Σύμφωνα με την άποψη αυτή, κατά τη διάδοσή τους διά του νεφρώνα ορισμένα ερυθροκύτταρα υφίστανται λύση, λόγω της έκθεσής τους στο υπότονο υγρό του αρχικού τμήματος των άπω σωληναρίων. Οι απελευθερούμενες κυτταροπλασματικές ουσίες είναι δυνατό να επιδράσουν σε άλλα ερυθροκύτταρα, τα οποία προηγουμένως είχαν εκτεθεί σε οσμωτικό και ενζυμικό τραυματισμό, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη δυσμορφικών μεταβολών της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης.¹²

Σε αντίθεση με την αιματουρία που προέρχεται από παθήσεις του σπειράματος, όπου τα ερυθροκύτταρα ποικίλλουν όσον αφορά το μέγεθος, τη μορφή και την περιεκτικότητά τους σε αιμοσφαιρίνη, η αιματουρία μη σπειραματικής προέλευσης είναι τυπικά ισόμορφη, με ερυθροκύτταρα φυσιολογικής μορφολογίας και περιεκτικότητας σε αιμοσφαιρίνη (εικ. 1).

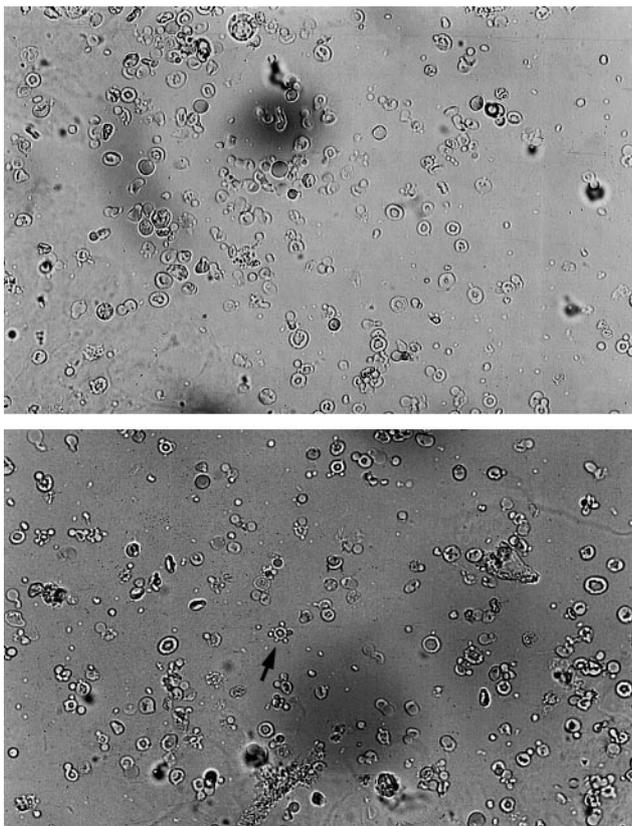
Μετά την πρώτη αναφορά των Birch και Fairley στη σπειραματική αιματουρία⁸ και την περιγραφή, στη

συνέχεια, μιας ποικιλίας δυσμόρφων ερυθροκυττάρων στο ίζημα των ούρων ασθενών με σπειραματονεφρίτιδα,¹³ οι ίδιοι συγγραφείς, αρκετά χρόνια αργότερα, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η προέλευση της αιματουρίας καθορίζεται μάλλον από τη γενική εικόνα των αποβαλλόμενων με τα ούρα ερυθροκυττάρων, παρά από την επιμέρους ανατομική μορφολογία τους.¹⁴ Σύγκυση επικρατεί στη βιβλιογραφία αναφορικά με την εκατοστιαία αναλογία των δυσμόρφων ερυθροκυττάρων, που θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτική σπειραματικής αιματουρίας. Υπάρχουν αναφορές που θεωρούν ως διαγνωστικό το ποσοστό 80%¹⁵ και άλλες το 75%,¹⁶ το 40%,¹⁷ το 30%¹⁸ ή και το 10%.¹⁹ Άλλοι συγγραφείς αναζητούν ακριβείς δείκτες καθορισμού της σπειραματικής προέλευσης της αιματουρίας, που θα έχουν υψηλή διαγνωστική αξία ακόμα και σε χαμηλά ποσοστά. Έτσι, η παρουσία ακανθοκυττάρων στα ούρα σε ποσοστό >5% αναφέρεται ως ο πλέον χαρακτηριστικός δείκτης σπειραματικής αιματουρίας,²⁰ με ευαισθησία 52% και ειδικότητα 98%. Η μορφολογία των ακανθοκυττάρων έχει δειχθεί ότι παραμένει σταθερή και αμετάβλητη σε διάφορες τιμές pH, οσμωτικότητας και συγκέντρωσης πρωτεϊνών στα ούρα, σε αντίθεση με τις άλλες περιγραφόμενες μορφές των δυσμόρφων ερυθρών.²¹

Σε δική μας μελέτη²² βρήκαμε ότι το μοντέλο της σπειραματικής αιματουρίας το αποτελούσαν σταθερά, σε όλες τις περιπτώσεις σπειραματικών παθήσεων, 3 μορφές δυσμόρφων ερυθροκυττάρων (εικ. 2): τα δακτυλιοειδή ερυθροκύτταρα, τα στοχοκύτταρα και τα ακανθοκύτταρα (δακτυλιοειδείς μορφές με μία ή περισσότερες κυστικές προσεκβολές), με ευαισθησία και θετική προγνωστική αξία στη διάγνωση των σπειραματονεφριτιδών 88,35% και 98,9%, αντίστοιχα, εφόσον ως διαχωριστικό όριο (cut-off point) είχε ληφθεί η τιμή 4%.

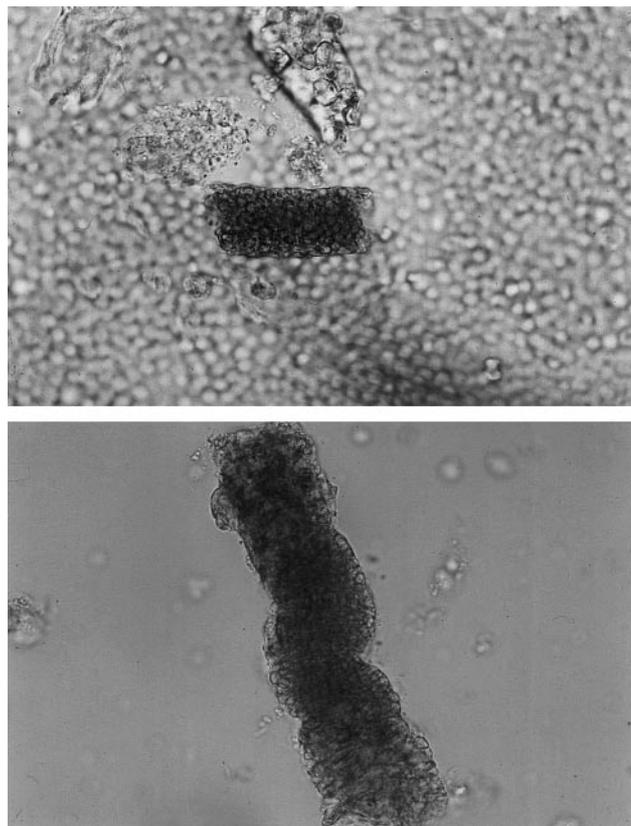


Εικόνα 1. Μη σπειραματική αιματουρία. Ισόμορφα, φυσιολογικής μορφολογίας ερυθροκύτταρα, με φυσιολογική περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη (φωτεινό μικροσκόπιο $\times 400$).



Εικόνα 2. Δύσμορφα ερυθροκύτταρα. Δακτυλιοειδή ερυθροκύτταρα, στοχοκύτταρα και ακανθοκύτταρα σε ίζημα ούρων ασθενούς με IgA νεφροπάθεια. Με βέλος σημειώνεται ένα τυπικό ακανθοκύτταρο (φωτεινό μικροσκόπιο $\times 400$).

Σε μερικές περιπτώσεις ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας είναι δυνατό η αιματουρία να λαμβάνει τους χαρακτήρες της μη σπειραματικής (ισόμορφη, με ερυθροκύτταρα φυσιολογικής μορφολογίας), οπότε η διάγνωση της σπειραματικής προέλευσης της αιματουρίας γίνεται από την παρουσία των ερυθροκυτταρικών ή των αιμορραγικών κυλίνδρων ή, σπανιότερα, από την ανεύρεση ερυθροφαγοκυττάρων. Στη δική μας μελέτη,²² στο 11,65% των σπειραματονεφριτίδων, συνολικά, και στο 42,3% του συνόλου των μηνοειδών και των νεκρωτικών-ανοσοπενικών σπειραματονεφριτίδων δεν ανιχνεύθηκαν δύσμορφα ερυθρά, η δε διάγνωση της σπειραματικής προέλευσης της αιματουρίας έγινε από την παρουσία τυπικών ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων (εικ. 3), οι οποίοι, στις περιπτώσεις αυτές, αποτελούν πολύτιμο δείκτη για τον καθορισμό της σπειραματικής φύσης της αιματουρίας. Για τους παραπάνω λόγους, ορισμένοι συγγραφείς αμφισβητούν την αξιοπιστία της μικροσκοπικής ανάλυσης των ούρων στον καθορισμό της προέλευσης της αιματουρίας.²³



Εικόνα 3. Ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι (φωτεινό μικροσκόπιο $\times 400$).

Ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι είναι δυνατό, σπανίως, να ανευρεθούν και σε μη σπειραματικές παθήσεις, όπως σε νεφρικό έμφρακτο, φλοιώδη νέκρωση, βαριά οξεία διαμεσοσωληνιακή νεφρίτιδα ή σωληνιακή νέκρωση και σε οξεία απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος. Οι αιμοσφαιρινικοί ή αιμορραγικοί κύλινδροι, που αντιπροσωπεύουν ερυθροκυτταρικούς κυλίνδρους των οποίων τα ερυθροκύτταρα έχουν αποσυντεθεί, εμφανίζουν την ίδια διαγνωστική αξία με τους ερυθροκυτταρικούς, εκτός από τις περιπτώσεις ενδαγγειακής αιμόλυσης και αιμοσφαιρινουρίας, όπου μπορεί να εμφανιστούν στα ούρα χωρίς να υποδηλώνουν σπειραματική νόσο.

3.4. Εξέταση των ούρων σε αυτόματους αναλυτές

Η μέθοδος βασίστηκε στη θεμελιώδη υπόθεση ότι τα ερυθροκύτταρα που διέρχονται από το σπείραμα είναι μικρότερα εκείνων που προέρχονται από το αθροιστικό σύστημα του νεφρού ή από το κατώτερο ουροποιητικό. Έτσι, οι Shichiri et al,²⁴ χρησιμοποιώντας αυτόματο αναλυτή (coulter counter), έλαβαν δύο διαφορετικές καμπύλες όγκου, ανάλογα με την προέλευση των ερυθροκυττάρων. Στη σπειραματική αιματουρία ο μέσος όγκος των ερυθροκυττάρων των ούρων ήταν ίσος ή

μικρότερος των 50 μL , ενώ σε ουρολογικές παθήσεις ανερχόταν σε 90–100 μL .

Η μέθοδος είναι ταχύτερη από τη μικροσκοπική ανάλυση, δεν απαιτεί έμπειρο προσωπικό και δεν παρουσιάζει προβλήματα στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Αν και η χρησιμότητά της επιβεβαιώθηκε και από άλλους ερευνητές,²⁵ βρέθηκε να έχει χαμηλή ευαισθησία σε αιματουρίες με μικρό αριθμό ερυθροκυττάρων στα ούρα.²⁶ Επιπλέον, οι καμπύλες κατανομής του μεγέθους των ερυθροκυττάρων, που λαμβάνονται σε αυτόματο αναλυτή, μεταβάλλονται από την παρουσία άλλων σωματιδίων στα ούρα.²⁷

3.5. Κυτταρομετρία ροής

Η ανάλυση των ούρων με κυτταρομετρία ροής, χρησιμοποιώντας φθορίζον αντι-αιμοσφαιρινικό αντίσωμα (FITC-labeled antihemoglobin antibody), τυποποιεί μόνο ερυθροκύτταρα και διακρίνει τη σπειραματική από τη μη σπειραματική αιματουρία με βάση την ανάλυση του μεγέθους και της επιφανειακής δομής των ερυθροκυττάρων. Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το γεγονός ότι οι μορφολογικές μεταβολές δεν εκφράζονται ατομικά, αλλά ως σύνολο. Έτσι, ειδικές μορφές δυσμόρφων ερυθροκυττάρων, όπως π.χ. τα ακανθοκύτταρα, δεν είναι δυνατό να διακριθούν με την κυτταρομετρία ροής, η οποία, γενικά, έχει μικρότερη διαγνωστική αξία στη διερεύνηση της προέλευσης της αιματουρίας συγκριτικά με τη μικροσκοπική εξέταση των ούρων σε μικροσκόπιο αντίθετης φάσης.²⁸

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι η μικροσκοπική ανάλυση του ιζήματος των ούρων παραμένει το «χρυσό πρότυπο» στον καθορισμό της προέλευσης της αιματουρίας, γιατί (α) ανιχνεύει ακόμα και μικρό αριθμό ερυθροκυττάρων, (β) καθορίζει την ατομική μορφολογία των ερυθρών και κυρίως των ακανθοκυττάρων, καθώς και την εκατοστιαία αναλογία τους και (γ) επιτρέπει τη σφαιρική ανάλυση των ούρων και την ανίχνευση και άλλων διαγνωστικών στοιχείων, κυρίως ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων, οι οποίοι αποτελούν πολύτιμο δείκτη σπειραματικής προέλευσης της αιματουρίας στις περιπτώσεις εκείνες όπου δεν ανιχνεύονται δύσμορφα ερυθροκύτταρα, αλλά η αιματουρία συνίσταται από ισόμορφα, φυσιολογικής μορφολογίας ερυθρά.

4. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑΣ

Η αιματουρία που συνοδεύει σπειραματικές παθήσεις μπορεί να λάβει μία από τις ακόλουθες κλινικές μορφές:

- Επιμένουσα αμιγής μικροσκοπική αιματουρία
- Επιμένουσα μικροσκοπική αιματουρία και λευκωματουρία

- Οξεία μακροσκοπική αιματουρία και λευκωματουρία
- Υποτροπιάζουσα μακροσκοπική αιματουρία με ή χωρίς λευκωματουρία
- Αιματουρία-χαμηλή οσφουαλγία.

4.1. Επιμένουσα αμιγής μικροσκοπική αιματουρία

Παρατηρείται σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται κατά κανόνα από φυσιολογική νεφρική λειτουργία, δεδομένου ότι η παρουσία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας συνδέεται με άλλοτε άλλου βαθμού λευκωματουρία, ως αποτέλεσμα των σκληρυντικών βλαβών που αναπτύσσονται στο σπείραμα.

Ο ρόλος της βιοψίας νεφρού στην επιμένουσα μικροσκοπική αιματουρία είναι αμφιλεγόμενος, καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις δεν πρόκειται να μεταβληθεί η θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς και, συνεπώς, η συμβολή της εξαντλείται στον ακριβή καθορισμό της υποκείμενης νεφροπάθειας (πίν. 3). Εξαιρέση αποτελούν οι περιπτώσεις αρχόμενης νεκρωτικής αγγειίτιδας και συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου, όπου η ιστολογική διάγνωση θα καθορίσει σε μεγάλο βαθμό το είδος της θεραπείας.

Η IgA νεφροπάθεια αποτελεί μια από τις συνηθέστερες μορφές σπειραματονεφρίτιδας και στην τυπική μορφή της χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας αμέσως μετά την έναρξη εμπύρετων λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού ή εμπύρετης γαστρεντερίτιδας. Η μορφή αυτή της κλινικής έκφρασης της IgA νεφροπάθειας είναι συχνότερη στα παιδιά και τους εφήβους. Στους ενήλικες, αντίθετα, η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με επιμένουσα μικροσκοπική αιματουρία χωρίς συνοδό λευκωματουρία ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και σ' αυτή την κλινική μορφή μπορεί να παραμείνει για έτη.

Η IgA νεφροπάθεια είναι συχνότερη στους άνδρες (αναλογία ανδρών/γυναικών περίπου 3:1), στους οποίους, επιπλέον, η πρόγνωση είναι δυσμενέστερη. Η εμφάνιση υπέρτασης αποτελεί συχνά το πρώτο σημείο επιδείνωσης της νόσου. Άλλοτε άλλου βαθμού λευκω-

Πίνακας 3. Αίτια επιμένουσας αμιγούς μικροσκοπικής σπειραματικής αιματουρίας.

IgA νεφροπάθεια
Κληρονομική νεφρίτιδα
– Σύνδρομο Alport
– Σύνδρομο λεπτής βασικής μεμβράνης
Ήπιες, μη ειδικές αλλοιώσεις
Σπανίως
– Αρχικά στάδια νεκρωτικής αγγειίτιδας
– Νεφρίτιδα συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου

ματουρία (συνήθως ελαφρά ή μέτρια) και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας θα ακολουθήσουν, αλλά ο ρυθμός επιδείνωσης της νεφρικής ανεπάρκειας είναι κατά κανόνα βραδύς. Ο βιοχημικός και ανοσολογικός έλεγχος είναι, τυπικά, φυσιολογικός, με εξαίρεση την αύξηση των επιπέδων της IgA στον ορό, στο 50% των ασθενών. Η οριστική διάγνωση θα τεθεί με βιοψία νεφρού, όπου διαπιστώνεται μεσαγγειοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα με τις χαρακτηριστικές εναποθέσεις IgA στο μεσάγγειο.

Το σύνδρομο Alport²⁹ είναι μια κληρονομική νόσος χαρακτηριζόμενη από προοδευτικά εξελισσόμενη νεφρίτιδα και νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Είναι συχνότερη στους άνδρες, στους οποίους τόσο η βαρηκοΐα όσο και η νεφρική προσβολή είναι βαρύτερες.

Η επίμονη μικροσκοπική αιματουρία αποτελεί την κύρια κλινική εκδήλωση του συνδρόμου και συχνά προηγείται των άλλων εκδηλώσεων. Λευκωματουρία και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας θα εμφανιστούν μετά πάροδο αρκετών ετών και είναι πρωιμότερες και σοβαρότερες στους άνδρες. Η βαρηκοΐα είναι αμφοτερόπλευρη, νευροαισθητήριου τύπου και μέτριας βαρύτητας. Στα αρχικά στάδια του συνδρόμου μπορεί ν' ανιχνευθεί μόνο ακοογραφικά (αφορά συνήθως τους υψηλής συχνότητας ήχους). Στο 15–30% των περιπτώσεων συνυπάρχουν οφθαλμικές διαταραχές, με κύριο εκπρόσωπο τον κερατοειδόκωνο, που θεωρείται παθογενετικός του συνδρόμου και εκδηλώνεται με ταχέως επιδεινούμενη μυωπία. Η διάγνωση θα βασιστεί στη διαπίστωση των ανωτέρω ανωμαλιών σε περισσότερα του ενός μέλη μιας οικογένειας, ιδίως άνδρες, και θα επισφραγιστεί με βιοψία νεφρού, υπό την προϋπόθεση ότι θα υπάρχει δυνατότητα μελέτης του νεφρικού ιστού και με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

Το σύνδρομο λεπτής βασικής μεμβράνης³⁰ είναι κληρονομική νόσος, χαρακτηριζόμενη από διάχυτη λέπτυνση της βασικής μεμβράνης των σπειραματικών τριχοειδών. Προσβάλλει εξίσου τα δύο φύλα και εκδηλώνεται με μικροσκοπική αιματουρία σπειραματικής προέλευσης, χωρίς συνοδό λευκωματουρία. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να πάρει τη μορφή του συνδρόμου αιματουρίας-χαμηλής οσφυαλγίας.

Η πρόγνωση είναι πολύ καλή, καθώς η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας είναι εξαιρετικά σπάνια. Η διάγνωση θα γίνει δι' αποκλεισμού των άλλων γνωστών απίων μικροσκοπικής αιματουρίας και θα επισφραγιστεί με τη μελέτη στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο του υλικού της νεφρικής βιοψίας.

Σε πολλές περιπτώσεις επιμένουσας αμιγούς μικροσκοπικής σπειραματικής αιματουρίας η βιοψία νεφρού

αποκαλύπτει ήπιες, μη ειδικές αλλοιώσεις, όπως αύξηση της κυτταροβρίθειας ή της θεμέλιας ουσίας του μεσαγγείου χωρίς εναπόθεση IgA και σπανιότερα ήπιες σωληναριοδιάμεσες βλάβες.^{31,32} Η κλινική σημασία των ανωτέρω ιστολογικών ευρημάτων είναι δύσκολο να καθοριστεί, φαίνεται όμως ότι η απώτερη πρόγνωση για τον ασθενή είναι καλή. Μερικές περιπτώσεις υπερπλασίας του μεσαγγείου θα μπορούσαν να αποδοθούν σε αποδραμούσα μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα, ιδιαίτερα αν συνδυάζονται με εναποθέσεις C3 και IgG στις τριχοειδικές αγκύλες των σπειραμάτων. Μια τέτοια ιστολογική εικόνα είναι δυνατό να παραμείνει επί μακρόν και να συνοδεύεται από επίμονη μικροσκοπική αιματουρία. Εφόσον δεν συνυπάρχει συνοδός αξιόλογη (>0,5–1 g/24ωρο) λευκωματουρία ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η μακροχρόνια πρόγνωση είναι καλή.

Σπανίως, η επιμένουσα μικροσκοπική αιματουρία είναι δυνατό ν' αποτελεί τη μόνη νεφρική εκδήλωση υποκείμενης νεκρωτικής αγγειίτιδας, πρώιμου σταδίου, ή συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου. Στην πρώτη περίπτωση, η παρουσία συστηματικών εκδηλώσεων (πυρετός, καταβολή, αρθραλγίες, απώλεια βάρους) ή και συμπτωμάτων από το αναπνευστικό (βήχας, δύσπνοια, αιμόπτυση) θα θέσει την υπόνοια συστηματικού νοσήματος και η ανεύρεση υψηλού τίτλου ANCA στον ορό θα επισφραγίσει τη διάγνωση. Η βιοψία νεφρού, στις περιπτώσεις αυτές, δείχνει κατά κανόνα εστιακές και τμηματικές νεκρωτικές σπειραματικές αλλοιώσεις, γεγονός που ερμηνεύει τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία του ασθενούς. Η έγκαιρη έναρξη της κατάλληλης αγωγής είναι επιβεβλημένη, γιατί, διαφορετικά, οι νεκρωτικές σπειραματικές βλάβες θα επεκταθούν επηρεάζοντας ταυτόχρονα και τη νεφρική λειτουργία. Σε σχέση με τη νεφρίτιδα του λύκου, η παρουσία αμιγούς μικροσκοπικής αιματουρίας είναι πιθανότερο να σχετίζεται με ήπιες ιστολογικές μορφές της ανωτέρω νεφρίτιδας και κυρίως τον τύπο II κατά WHO (μεσαγγειοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα), που μάλιστα δεν απαιτεί ειδική θεραπεία. Επειδή όμως στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο η συσχέτιση μεταξύ κλινικοεργαστηριακών και ιστολογικών ευρημάτων είναι γενικά πτωχή, δεν μπορεί ν' αποκλειστεί το ενδεχόμενο κάτω από την παρουσία της «αθώας» μικροσκοπικής αιματουρίας να υποκρύπτονται σοβαρές ιστολογικές μορφές της νόσου (π.χ. διάχυτη υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα), που απαιτούν επιθετική αγωγή. Είναι, συνεπώς, προφανές ότι στις περιπτώσεις αυτές η συμβολή της νεφρικής βιοψίας είναι ανεκτίμητη.

Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις, παρά τον ευδελχικό εργαστηριακό έλεγχο, που συμπεριλαμβάνει νεφρική

αγγειογραφία και βιοψία νεφρού, δεν διαπιστώνεται καμία ανωμαλία που θα μπορούσε να ερμηνεύσει την αιματοουρία.³² Στις περιπτώσεις αυτές, το ενδεχόμενο παρουσίας εστιακών σπειραματικών βλαβών, ιδιαίτερα σε λήψη ανεπαρκούς δείγματος νεφρικού ιστού, δεν είναι δυνατό ν' αποκλειστεί.

4.2. Επιμένουσα μικροσκοπική αιματοουρία και λευκωματουρία

Στο κλινικό φάσμα των ανωτέρω εργαστηριακών ευρημάτων περιλαμβάνεται το σύνολο σχεδόν των σπειραματικών παθήσεων. Συνεπώς, η απαιτούμενη διαγνωστική προσέγγιση θα είναι αυτή της διερεύνησης, γενικά, των σπειραματονεφριτίδων.

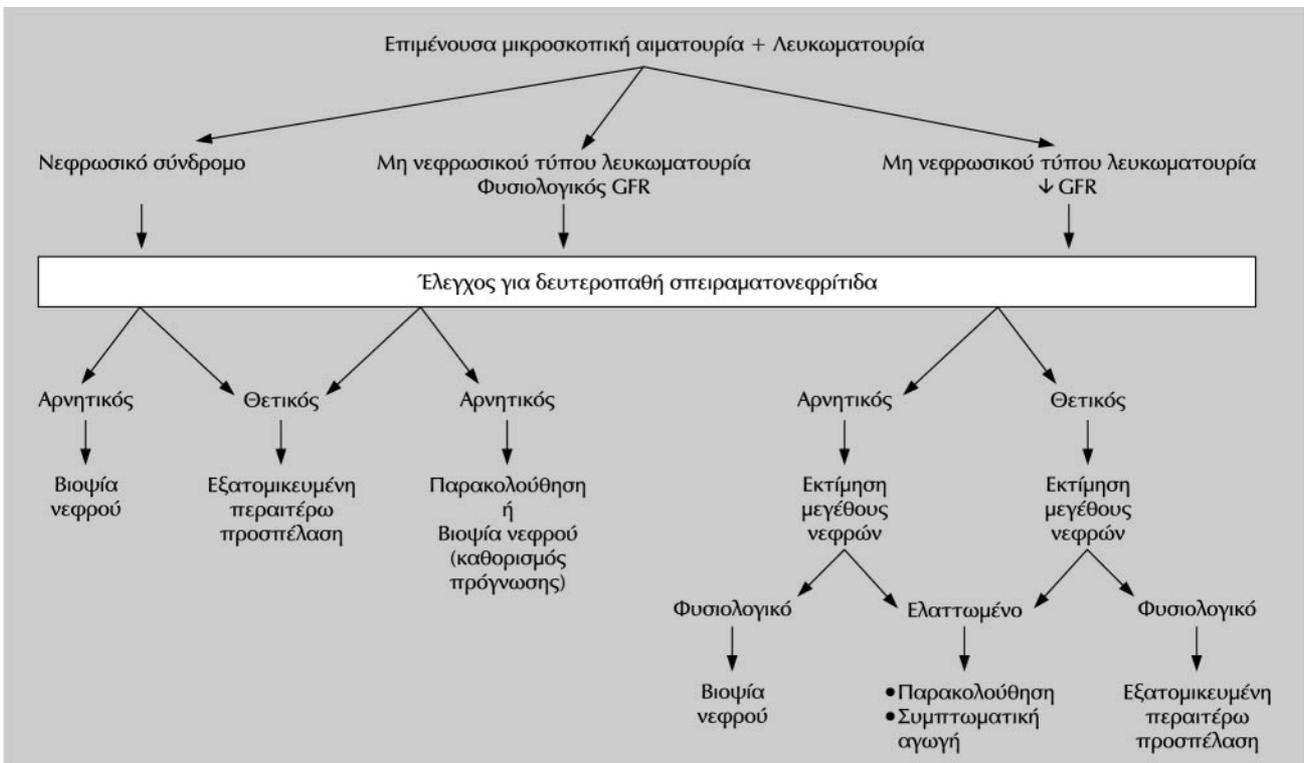
Ο αλγόριθμος της διερεύνησης των ασθενών με επιμένουσα μικροσκοπική αιματοουρία και συνοδό λευκωματουρία φαίνεται στην εικόνα 4 και βασίζεται στη βαρύτητα της λευκωματουρίας και στα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας. Έτσι, οι ανωτέρω ασθενείς μπορούν να διακριθούν στις ακόλουθες κλινικές ομάδες:

4.2.1. Νεφρωσικό σύνδρομο. Η κλασική διερεύνηση των ασθενών με νεφρωσικό σύνδρομο περιλαμβάνει τον εργαστηριακό έλεγχο για δευτεροπαθή αιτία σπειραματονεφρίτιδας (πίν. 4), παράλληλα με την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και της αρτηριακής πίεσης. Εφό-

σον ο ανωτέρω έλεγχος είναι αρνητικός, το επόμενο βήμα θα είναι η βιοψία νεφρού, με πιθανότερη ιστολογική διάγνωση στους ενήλικες αυτή της μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας (πίν. 5). Παρά το γεγονός ότι στα παιδιά η νόσος των ελαχίστων αλλοιώσεων, τυπικά, διαδράμει με αμιγή λευκωματουρία, στους ενήλικες η παρουσία ερυθρών στα ούρα δεν είναι καθόλου σπάνια.

Αν από τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο προκύψουν ευρήματα συνηγορητικά δευτεροπαθούς σπειραματονεφρίτιδας, η περαιτέρω διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς εξατομικεύεται. Πάντως, στη μεγάλη πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων θα απαιτηθεί βιοψία νεφρού, που θα καθορίσει όχι μόνο την πρόγνωση, αλλά σε πολλές περιπτώσεις και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του αρρώστου. Κλασική εξαίρεση στον ανωτέρω κανόνα αποτελεί η διαπίστωση νεφρωσικού συνδρόμου σε διαβητικό ασθενή με γνωστή διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, όπου η διάγνωση της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης είναι προφανής και ο περαιτέρω έλεγχος με βιοψία νεφρού περιττός.

4.2.2. Μη νεφρωσικού τύπου λευκωματουρία με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ο προαναφερθείς (πίν. 4) έλεγχος για δευτεροπαθή αιτία σπειραματονε-



Εικόνα 4. Αλγόριθμος διερεύνησης επιμένουσας μικροσκοπικής αιματοουρίας με συνοδό λευκωματουρία. (GFR: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης).

Πίνακας 4. Εργαστηριακός έλεγχος διερεύνησης σπειραματονεφρίτιδων.

<i>Αυτοάνοσα νοσήματα</i>
Αντιπυρηνικά αντισώματα
Anti-DNA
C3, C4
Ρευματοειδής παράγοντας
Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών
Anti-GBM*
Κρυσταλλίνες*
ANCA*
<i>Λοιμώξεις</i>
ASTO
Anti-HCV
Anti-HIV
VDRL
CRP
Καλλιέργεια αίματος*
<i>Νεοπλασμάτα</i>
CEA, CA 19-9, CA 125, PSA
Ακτινογραφία θώρακος
Αιμοσφαιρίνη κοπράνων
Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας
Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών-ανοσοκαθήλωση*
Απεικονιστικός έλεγχος γαστρεντερικού σωλήνα*
<i>Διάφορα</i>
Σάκχαρο αίματος-βυθοσκόπηση*
Ηλεκτροφόρηση Hb*

* Επί κλινικών ενδείξεων

Πίνακας 5. Κυριότερες ιστολογικές μορφές ιδιοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου στους ενήλικες.

Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα
Νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων
Εστιακή-τμηματική σπειραματική σκλήρυνση/υαλίνωση
Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα
Διάφορες υπερπλαστικές σπειραματονεφρίτιδες
– Μεσαγγειοϋπερπλαστική
– Ενδοτριχοειδική
– Ταχέως εξελισσόμενη (μυνοειδής)

φρίτιδας θα απαιτηθεί και στην ομάδα αυτή των ασθενών.

Ο κατάλογος των σπειραματικών παθήσεων που εμπíπτουν στην ανωτέρω κατηγορία είναι μακρύς και περιλαμβάνει το σύνολο σχεδόν των σπειραματονεφρίτιδων, πρωτοπαθών και δευτεροπαθών. Έτσι, ακόμα και σπειραματονεφρίτιδες με άλλου τύπου κύρια κλινική έκφραση είναι δυνατό να παρουσιαστούν με μη νεφρωσικού τύπου λευκωματουρία και μικροσκοπική αιματουρία. Για παράδειγμα, η μεμβρανώδης και η εστιακή-τμηματική σπειραματοσκλήρυνση/υαλίνωση, πριν από την εκδήλωση της πλήρους εικόνας του

νεφρωσικού συνδρόμου, είναι δυνατό να διαδράμουν επί σειρά ετών με ένα αρχικό στάδιο ήπιας-μέτριας λευκωματουρίας με συνοδό μικροσκοπική αιματουρία. Ακόμα, αν και το νεφρωσικό σύνδρομο αποτελεί την κύρια μορφή κλινικής έκφρασης της μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας, σε ποσοστό περίπου 30% η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με μη νεφρωσικού τύπου λευκωματουρία και αιματουρία.

Από την άλλη μεριά, σε σπειραματικές παθήσεις που εκδηλώνονται καθ' υπερβολή με αιμική αιματουρία, όπως η IgA νεφροπάθεια και το σύνδρομο Alport, είναι δυνατό με την πάροδο του χρόνου να επιπροσθεθεί ποικίλου βαθμού λευκωματουρία, πριν από την εγκατάσταση σημαντικής νεφρικής ανεπάρκειας.

Η περαιτέρω διαγνωστική προσέλαση θα εξαρτηθεί από τα αποτελέσματα του προαναφερθέντος ελέγχου για δευτεροπαθή αίτια σπειραματονεφρίτιδας. Επί θετικών ευρημάτων, η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς εξατομικεύεται, ανάλογα με την υποκείμενη νόσο. Αν όμως ο έλεγχος αποβεί αρνητικός, το είδος της περαιτέρω προσέλασης αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας. Έτσι, δεδομένου ότι σε ασθενείς με ασυμπτωματική (μη νεφρωσικού τύπου) λευκωματουρία και αιματουρία, φυσιολογική νεφρική λειτουργία και φυσιολογική αρτηριακή πίεση δεν απαιτείται ειδική αγωγή, πολλοί προκρίνουν την τακτική της απλής παρακολούθησης και την αναβολή της βιοψίας για την περίπτωση που εμφανιστεί έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή επιδείνωση της λευκωματουρίας στα επίπεδα του νεφρωσικού συνδρόμου. Οι περισσότεροι όμως συστήνουν εξαρχής βιοψία νεφρού, που θα ταυτοποιήσει την υποκείμενη νεφροπάθεια και θα καθορίσει όχι μόνο την πρόγνωση, αλλά και τη συχνότητα της περαιτέρω παρακολούθησης του ασθενούς.

4.2.3. Μη νεφρωσικού τύπου λευκωματουρία με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η διερεύνηση για δευτεροπαθή σπειραματονεφρίτιδα θα προηγηθεί –και στην ομάδα αυτή– κάθε άλλης διαγνωστικής προσέγγισης του αρρώστου, παράλληλα με την απεικονιστική εκτίμηση του μεγέθους των νεφρών (υπερηχογράφημα, νεφροτομογραφία).

Οι σπειραματικές παθήσεις που εμπíπτουν σ' αυτή την κατηγορία είναι κατά βάση εκείνες της προηγούμενης, με τη διαφορά ότι αποτελούν ένα περαιτέρω στάδιο εξέλιξής τους.

Βασικό στοιχείο στη διερεύνηση των ασθενών αυτής της ομάδας είναι η εκτίμηση του μεγέθους των νεφρών. Σε περίπτωση που, απεικονιστικά, το μέγεθος των νεφρών διαπιστωθεί σαφώς ελαττωμένο, η νεφρική βλάβη, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, θεωρείται προχωρημέ-

νη και –το κυριότερο– μη αναστρέψιμη. Στις περιπτώσεις αυτές η βιοψία νεφρού δεν έχει θέση, αφού (α) δεν πρόκειται να μεταβάλει τη θεραπευτική αντιμετώπιση του αρρώστου (που θα είναι πλέον συντηρητική), (β) δεν προσφέρει επιπλέον στοιχεία για την εκτίμηση της πρόγνωσης (που θεωρείται εξ αντικειμένου δυσμενής για τη νεφρική επιβίωση) και (γ) συχνά δεν είναι σε θέση ούτε και την υποκείμενη σπειραματική νόσο να αποκαλύψει, λόγω των σκληρυντικών αλλοιώσεων που έχουν ήδη επισυμβεί και έχουν αλλοιώσει ανεπανόρθωτα την αρχιτεκτονική του σπειράματος. Αν, αντίθετα, το μέγεθος των νεφρών είναι φυσιολογικό, η βιοψία θα είναι το επόμενο βήμα, είτε πρόκειται για πρωτοπαθή είτε για δευτεροπαθή σπειραματονεφρίτιδα. Εξάιρεση και εδώ αποτελούν ορισμένες δευτεροπαθείς σπειραματικές παθήσεις, όπως π.χ. η διαβητική νεφροπάθεια, όπου η βιοψία νεφρού είναι περιττή.

4.3. Οξεία μακροσκοπική αιματουρία και λευκωματουρία

Αποτελεί την κύρια κλινική εκδήλωση του οξέος νεφρικού συνδρόμου. Συνήθως συνυπάρχουν ολιγουρία, κατακράτηση υγρών, υπέρταση και άλλοτε άλλου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Αν και η συνηθέστερη αιτία του συνδρόμου είναι η οξεία μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα (στις περισσότερες περιπτώσεις μεταστρεπτοκοκκική), παρόμοια εικόνα είναι δυνατό να παρουσιάσουν μερικές ακόμα σπειραματικές παθήσεις (πίν. 6).

Σε παιδιά με οξύ νεφρικό σύνδρομο –που εμφανίζεται 1–3 εβδομάδες μετά από εμπύρετη λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού– αυξανόμενα επίπεδα ASTO στον ορό και χαμηλές τιμές C3, η διάγνωση της μεταστρεπτοκοκκικής σπειραματονεφρίτιδας είναι προφανής και δεν απαιτείται ιστολογική επιβεβαίωση. Βιοψία νεφρού θα επιφυλαχθεί στις περιπτώσεις ενήλικων ασθενών με την ανωτέρω εικόνα ή όταν η τιμή του C3 παραμένει παθολογικά χαμηλή μετά πάροδο 8 εβδομάδων, οπότε η πιθανότητα μεταλοιμώδους σπειραματονεφρίτιδας εξασθενεί υπέρ της παρουσίας υποκείμενης μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας.

Πίνακας 6. Κυριότερα αίτια οξέος νεφρικού συνδρόμου.

Οξεία μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
Πορφύρα Henoch-Schoenlein
Νεκρωτική αγγειίτιδα
Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα
Μεσαγγειοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (IgA)
Κρυσφαιριναιμία
Υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα

Φυσικά, η βιοψία νεφρού είναι απαραίτητη σε όλες τις άλλες περιπτώσεις οξέος νεφρικού συνδρόμου, όπου δηλαδή από το ιστορικό και τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο δεν προκύπτουν στοιχεία μεταλοιμώδους αιτιολογίας.

4.4. Υποτροπιάζουσα μακροσκοπική αιματουρία με ή χωρίς λευκωματουρία

Αποτελεί, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση της IgA νεφροπάθειας, ιδιαίτερα σε άτομα νεαρής ηλικίας. Τα επεισόδια της μακροσκοπικής αιματουρίας εμφανίζονται ταυτόχρονα με εμπύρετες λοιμώξεις, συνήθως του ανώτερου αναπνευστικού, στοιχείο χρήσιμο για τη διαφορική διάγνωση από τη μεταλοιμώδη σπειραματονεφρίτιδα, όπου η αιματουρία έπεται κατά 1–3 εβδομάδες της αρχικής λοίμωξης.

Αν και οι περισσότερες μορφές χρόνιας σπειραματονεφρίτιδας εμφανίζουν επιδείνωση των ευρημάτων στα ούρα κατά τη διαδρομή εμπύρετων λοιμώξεων, σπάνια θα εκδηλώσουν επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας, έτσι ώστε το ανωτέρω κλινικό σύνδρομο, ιδίως σε νεαρά άτομα, να αποτελεί ισχυρό διαγνωστικό στοιχείο υποκείμενης IgA νεφροπάθειας.

Θα πρέπει στο σημείο αυτό να τονιστεί ότι, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στη λευκωματουρία, η βαρύτητα της σπειραματικής αιματουρίας δεν αποτελεί, γενικά, προγνωστικό στοιχείο για τη βαρύτητα ή την έκβαση της υποκείμενης σπειραματικής νόσου.

4.5. Σύνδρομο αιματουρίας-χαμηλής οσφραλγίας

Αν και ο –προερχόμενος από το ουροποιητικό– πόνος στην οσφυϊκή χώρα παραπέμπει συνήθως σε ουρολογικές παθήσεις, σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατό να συνδυάζεται με σπειραματοπάθειες (πίν. 7).

Αρκετοί ασθενείς με IgA νεφροπάθεια, ιδιαίτερα κατά τις κρίσεις μακροσκοπικής αιματουρίας, μπορεί να παραπονούνται για χαμηλή οσφραλγία³³ και ορισμένοι απ' αυτούς είναι δυνατό ν' αναπτύξουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια.^{33,34} Χαμηλή οσφραλγία σε συνδυασμό με αιματουρία έχει ακόμα περιγραφεί σε ασθενείς με ιστολογικά τεκμηριωμένο σύνδρομο λεπτής βασικής μεμβράνης.³⁵

Πίνακας 7. Αίτια συνδρόμου σπειραματικής αιματουρίας-χαμηλής οσφραλγίας.

IgA νεφροπάθεια
Σύνδρομο λεπτής βασικής μεμβράνης
Ιδιοπαθές σύνδρομο αιματουρίας-χαμηλής οσφραλγίας

Εκτός από τις διακριτές αυτές περιπτώσεις, υπάρχει και μια κατηγορία ασθενών, κατά κανόνα νέων γυναικών, με περιοδική ή επίμονη χαμηλή οσφυαλγία, συχνά έντονη, που συνοδεύεται από περιοδική ή μόνιμη αιματουρία, συνήθως μικροσκοπική. Το σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1967,³⁶ είναι αρκετά σπάνιο και αποτελεί διάγνωση αποκλεισμού ουρολογικών παθήσεων, καθώς και των αναφερομένων στον πίνακα 7. Οι ασθενείς εμφανίζουν πειραματικού τύπου αιματουρία χωρίς συνοδό ερυθροκυτταρική κυλινδρουρία, απουσία λευκωματουρίας, φυσιολογική νεφρική λειτουργία και αρνητικό αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο. Ιστολογικά, τα νεφρικά σπειράματα και ο διάμεσος ιστός είναι φυσιολογικά ή εμφανίζουν ήπιες, μη αξιολογήσιμες αλλοιώσεις, ενώ, αντίθετα, στα ενδο-νεφρικά αγγεία διαπιστώνονται σημαντικές βλάβες (υαλίνωση, υπερπλασία έσω χιτώννα, αλλοιώσεις προσομοιάζουσες με αθηρωμάτωση κ.ά.).³⁷

Η αιτιολογία του συνδρόμου είναι αδιευκρίνιστη και η θεραπευτική του αντιμετώπιση προβληματική.

5. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΜΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑΣ

Τα αίτια της μη σπειραματικής αιματουρίας είναι πολλαπλά (πίν. 8) και αφορούν παθήσεις τόσο των νεφρών όσο και των λοιπών οργάνων του ουροποιητικού, καθώς και συστηματικές νόσους.³⁸

Η διερεύνηση των ασθενών με μη σπειραματική αιματουρία θα εξαρτηθεί, κατά κύριο λόγο, από την ηλικία τους, λόγω του διαφορετικού φάσματος των υποκείμενων διαταραχών στα νέα και στα ηλικιωμένα άτομα.

5.1. Άτομα ηλικίας <45 ετών

Σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα η αιματουρία είναι συνήθως σπειραματικής προέλευσης. Αν τα ερυθρά δεν είναι σπειραματικά, η περαιτέρω διερεύνηση θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη ότι, σ' αυτούς τους ασθενείς, η πιθανότητα σοβαρής ουρολογικής νόσου είναι μικρότερη του 2%.³⁹⁻⁴¹ Συνεπώς, οι επεμβατικές (π.χ. κυστεοσκόπηση) ή οι δαπανηρές (π.χ. αξονική ή μαγνητική τομογραφία) μέθοδοι διερεύνησης, που κατά κανόνα εφαρμόζονται για την ανίχνευση πιθανής νεοπλασματικής νόσου, δεν είναι πάντοτε απαραίτητες. Το ίδιο θα μπορούσε να λεχθεί και για άλλες, μη επεμβατικές μεθόδους, που χρησιμοποιούνται για τον ίδιο σκοπό, όπως π.χ. η κυτταρολογική εξέταση των ούρων. Στην περίπτωση όμως αυτή, λόγω της απλότητας της μεθόδου και του χαμηλού κόστους της, δεν θα ήταν άσκοπο να εφαρμοστεί ως εξέταση ρουτίνας και σ' αυτή

Πίνακας 8. Αίτια εξωσπειραματικής αιματουρίας.

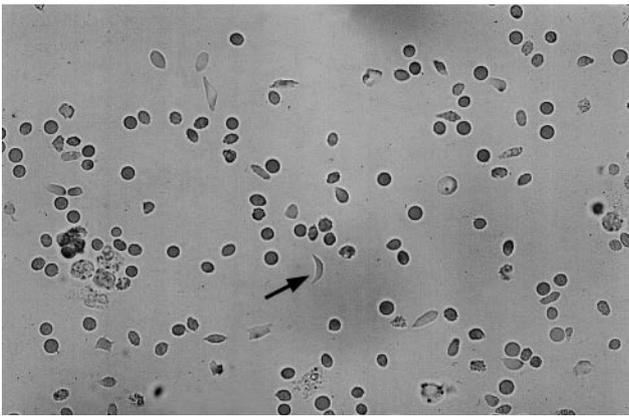
Νεφρικά αίτια	Εξωνεφρικά αίτια
Όγκοι	Όγκοι
Αγγειακά αίτια	Καλοήθης υπερπλασία προστάτη
- Κακοήθης υπέρταση	Λιθίαση
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία (ομόζυγη ή ετερόζυγη)	Λοιμώξεις
- Αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες	- Κυστίτιδα
Μεταβολικά αίτια	- Προστατίτιδα
- Υπερασβεστιουρία	- Ουρηθρίτιδα
- Υπερουρικοζουρία	- Φυματίωση
Λιθίαση	- Σπάνιες λοιμώξεις (σχιστόσωμα, κλαμύδια κ.ά.)
Οικογενή αίτια	Αιμορραγική διάθεση
- Πολυκυστική νόσος	Φάρμακα
- Σπογγώδης νεφρός	- Αντιπηκτικά
Λοιμώξεις	- Κυκλοφωσφαμίδη
- Πυελονεφρίτιδα	Τραύμα-έντονη άσκηση
- Φυματίωση	

την ομάδα των ασθενών, δεδομένης και της σοβαρότητας της αναζητούμενης νόσου.

Σε ασθενείς ηλικίας <45 ετών με μη σπειραματική αιματουρία, η διαγνωστική προσέλαση περιλαμβάνει (α) λήψη κληρονομικού ιστορικού και ατομικού αναμνηστικού και (β) εργαστηριακή διερεύνηση.

Από το κληρονομικό ιστορικό αναζητούνται η ύπαρξη πολυκυστικής νόσου, δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, αιμορραγικής διάθεσης (π.χ. αιμορροφιλία) και λιθίασης, ιδίως στα άρρενα μέλη της οικογένειας (ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία).

Από το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς αναζητείται η παρουσία δυσουρικών ενοκλημάτων, παλαιάς φυματιώδους λοίμωξης, κωλικών νεφρού ή αποβολής λίθων, αιμορραγικής διάθεσης, ομόζυγης ή ετερόζυγης δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, λήψης φαρμάκων (αντιπηκτικά, κυκλοφωσφαμίδη: αιμορραγική κυστίτιδα) και το ιστορικό τραύματος στην οσφυ ή έντονης άσκησης. Η ανεύρεση δρεπανοκυττάρων στα ούρα (εικ. 5) δεν είναι συχνή, μπορεί όμως να αποβεί διαγνωστική της υποκείμενης αιματολογικής νόσου.⁴² Μη σπειραματική μακροσκοπική αιματουρία μετά από επιπόλαιο τραύμα στην οσφυϊκή χώρα θα πρέπει να εγείρει υποψία υποκείμενης ανατομικής διαταραχής (π.χ. υδρονέφρωση, πολυκυστικοί νεφροί). Ομοίως, τα αντιπηκτικά, στις συνήθεις δόσεις που χρησιμοποιούνται σήμερα, δεν είναι πιθανό να προκαλέσουν *de novo* αιματουρία αν δεν συνυπάρχει υποκείμενη διαταραχή.^{43,44} Τέλος, οι χαρακτήρες της μακροσκοπικής αιματουρίας μπορεί να δώσουν χρήσιμες πληροφορίες. Έτσι, η παρουσία πηγμάτων αίματος αποκλείει τη σπειραματική φύση της



Εικόνα 5. Χαρακτηριστικό δρεπανοκύτταρο (βέλος) στο ίζημα ούρων ασθενούς με αιματουρία σε έδαφος ομόζυγης δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (φωτεινό μικροσκόπιο $\times 400$).

αιματουρίας, δεδομένου ότι το πειραματικό διήθημα περιέχει ουροκινάση, που παρεμποδίζει την πήξη του προερχόμενου από το σπείραμα αίματος. Ακόμα, η αιματουρία κατά την έναρξη της ούρησης (αρχική αιματουρία) παραπέμπει συνήθως σε παθήσεις της ουρήθρας, ενώ η τελική σε παθήσεις της κύστεως.

Ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος της μη πειραματικής αιματουρίας σε άτομα ηλικίας <45 ετών θα πρέπει να περιλαμβάνει να εξής: (α) *Απλή ακτινογραφία νεφρών-ουρητήρα-κύστεως*. Αποκαλύπτει τη θέση και το μέγεθος των νεφρών και την παρουσία λίθων ή νεφρασβέστωσης. (β) *Υπερηχογράφημα νεφρών*. Αποτελεί τη βασικότερη εξέταση, που θα αποκαλύψει την παρουσία λίθων με ή χωρίς απόφραξη του ουροποιητικού, πολυκυστικής νόσου και πολύ σπανιότερα, σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα, όγκων του νεφρού ή της κύστεως. (γ) *Καλλιέργεια ούρων ή προστατικού εκκρίματος*. Αποτελεί το επόμενο βήμα σε αρνητικό υπερηχογραφικό έλεγχο του ουροποιητικού. Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού, γενικά, θεωρούνται σημαντική αιτία αιματουρίας. Οι πληροφορίες από το ιστορικό θα βοηθήσουν, υπάρχουν όμως και περιπτώσεις χρόνιας προστατίτιδας με αμβληχρή συμπτωματολογία, που δημιουργούν διαγνωστικά προβλήματα. Η αναζήτηση δύσκολα αναπτυσσόμενων μικροοργανισμών (π.χ. χλαμύδια) με ειδικές εξετάσεις πιθανόν να αποβεί χρήσιμη σε ειδικές περιπτώσεις. Τέλος, ο έλεγχος για παρασιτικά νοσήματα (σχιστοσωμίαση κ.ά.) δεν θα πρέπει να παραλείπεται σε άτομα προερχόμενα από τροπικές χώρες. Σε κάθε περίπτωση διαπιστωμένης λοίμωξης σε κάποιο σημείο του ουροποιητικού, η επανεκτίμηση του αρρώστου για υποχώρηση ή επιμονή της αιματουρίας μετά την εξάλειψη της λοίμωξης είναι επιβεβλημένη. (δ) *Προσδιορισμός ασβεστίου και ουρικού οξέος στα ούρα 24ώρου*. Η κρυσταλλουρία

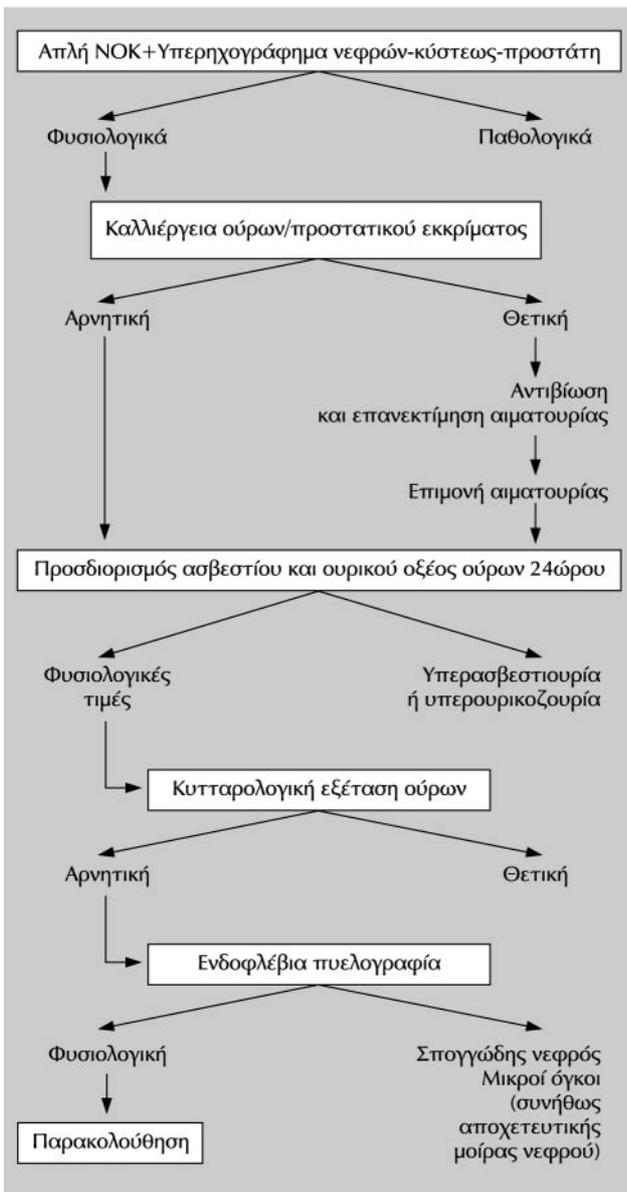
οξαλικού ασβεστίου και σπανιότερα ουρικού οξέος θεωρείται μια από τις συχνότερες αιτίες μη πειραματικής αιματουρίας σε νέους ενήλικες.⁴⁵ Η κρυσταλλουρία και η λιθίαση οξαλικού ασβεστίου κατά κανόνα οφείλονται σε ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία, μια μεταβολική διαταραχή που είναι συχνότερη στους άνδρες και εμφανίζει κληρονομική επίπτωση. Η διαπίστωση, αντίθετα, «ιδιοπαθούς» υπερασβεστιουρίας σε γυναίκες θα πρέπει να οδηγήσει σε έλεγχο για πιθανή παρουσία σπογγώδους νεφρού, μιας ανατομικής διαταραχής που στο 30% περίπου των περιπτώσεων συνοδεύεται από αυξημένη αποβολή ασβεστίου με τα ούρα. (ε) *Κυτταρολογική εξέταση ούρων*. Αν και, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι νεοπλασματικές παθήσεις είναι ασυνήθεις σε άτομα $<40-45$ ετών, λόγω της απλότητάς της και του χαμηλού κόστους της η κυτταρολογική εξέταση των ούρων δεν θα πρέπει να παραλείπεται, όταν από το λοιπό έλεγχο δεν διευκρινίζεται η αιτία της αιματουρίας, ιδιαίτερα εάν πρόκειται για άτομα >35 ετών. (στ) *Ενδοφλέβια πυελογραφία*. Επιφυλάσσεται για τις περιπτώσεις όπου ο προηγηθείς έλεγχος δεν είναι διαγνωστικός και μπορεί να αποκαλύψει την ύπαρξη σπογγώδους νεφρού ή άλλων ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος και σπανίως την παρουσία μικρών όγκων, συνήθως εξορμώμενων από το αποχετευτικό σύστημα των νεφρών, που δύσκολα ανιχνεύονται με το υπερηχογράφημα.

Συμπερασματικά, σε άτομα ηλικίας <45 ετών η αιματουρία είναι τις περισσότερες φορές πειραματικής προέλευσης. Σε μη πειραματική αιματουρία, οι συχνότερες αιτίες της σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι η κρυσταλλουρία και η λιθίαση, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού και η πολυκυστική νόσος των νεφρών. Ο προτεινόμενος αλγόριθμος διερεύνησης των ανωτέρω ασθενών περιγράφεται στην εικόνα 6.

5.2. Άτομα ηλικίας >45 ετών

Αν και οι λοιμώξεις και η λιθίαση του ουροποιητικού αποτελούν και σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα, όπως και στους νεαρότερους ασθενείς, σημαντικές αιτίες μη πειραματικής αιματουρίας, η ειδοποιός διαφορά των δύο ομάδων ασθενών, όσον αφορά την αιτιολογία της μη πειραματικής αιματουρίας, είναι η αυξημένη επίπτωση νεοπλασματικών παθήσεων στα άτομα >45 ετών. Σ' αυτές τις ηλικίες η αιματουρία συνήθως είναι μη πειραματικής προέλευσης, γεγονός που επισημαίνει ότι η διερεύνηση των ανωτέρω ασθενών αποτελεί έργο κατεξοχήν των ουρολόγων.

Κατά τον Thompson,⁵ όταν σε άνδρες ηλικίας >40 ετών εμφανιστεί μικροσκοπική αιματουρία, η πιθανότητα παρουσίας υποκείμενου καρκίνου του ουροποιητικού



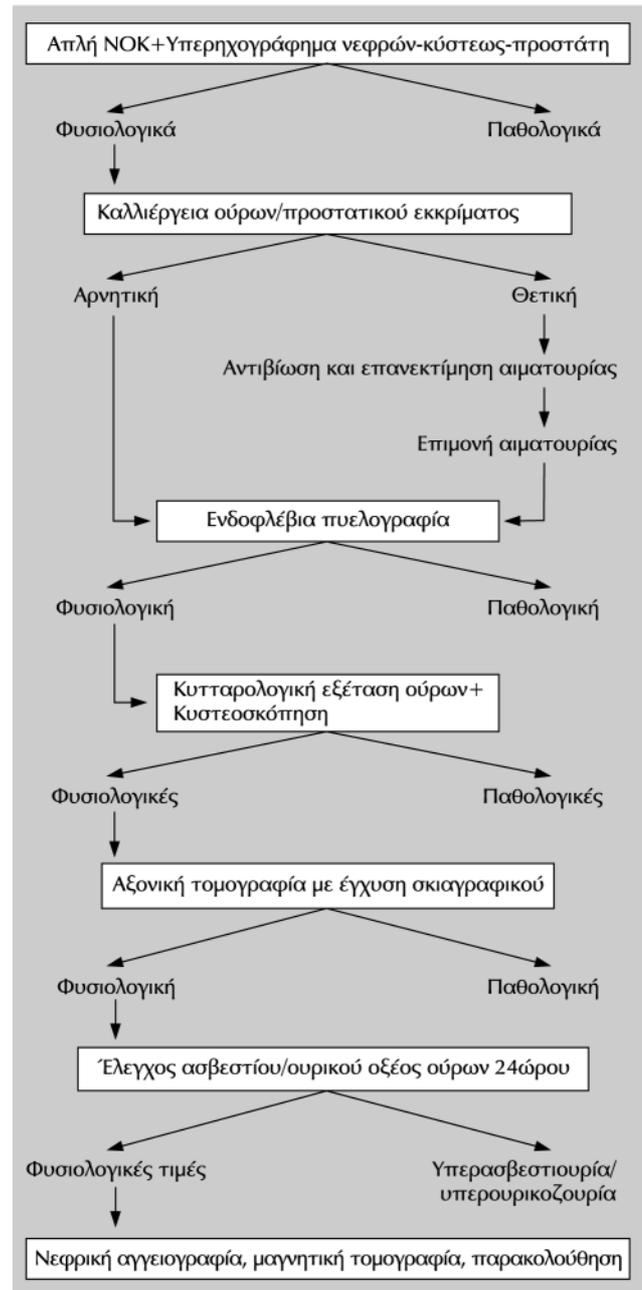
Εικόνα 6. Αλγόριθμος εργαστηριακής διερεύνησης της σπειραματικής αιματουρίας σε άτομα <45 ετών.

ανέρχεται στο 1% των περιπτώσεων και σημαντικών ουρολογικών παθήσεων στο 25%. Η επίπτωση του καρκίνου αυξάνει σημαντικά μετά την ηλικία των 50 ετών. Έτσι, σε άνδρες >50 ετών με μικροσκοπική αιματουρία ανιχνευθείσα σε πρόγραμμα διαλογής (screening), 3–22% είχαν υποκείμενη κακοήθη νόσο στο ουροποιητικό,^{3,46,47} ενώ σε άτομα της ίδιας ηλικιακής ομάδας, που παραπέμφθηκαν στο νοσοκομείο για διερεύνηση μικροσκοπικής αιματουρίας, το ποσοστό ανίχνευσης κακοήθειας ανήλθε σε 3%.³⁹ Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η συχνότητα υποκείμενης κακοήθους νόσου του ουροποιητικού είναι πολύ χαμηλή σε γυναίκες με μικροσκοπική αιματουρία, ακόμα και μετά την ηλικία των

50 ετών.⁴⁸ Ο Bard, σε μια προοπτική μελέτη 177 γυναικών >50 ετών με μικροσκοπική αιματουρία, δεν ανίχνευσε καμία περίπτωση καρκίνου, ακόμη και μετά από παρακολούθηση 6 ετών.⁴⁹

Η στρατηγική της διερεύνησης των ασθενών >45 ετών με μη σπειραματική αιματουρία φαίνεται στην εικόνα 7.

Το πρώτο βήμα διαγνωστικής προσπέλασης των ανωτέρω ασθενών περιλαμβάνει την απλή ακτινογραφία νεφρών-ουρητήρα-κύστεως και στη συνέχεια την υπε-



Εικόνα 7. Αλγόριθμος εργαστηριακής διερεύνησης αιματουρίας σε ασθενείς ηλικίας >45 ετών.

ρηχογραφική μελέτη των νεφρών, της κύστεως και του προστάτη.⁵⁰⁻⁵²

Ο κύριος στόχος της απλής ακτινογραφίας είναι ο αποκλεισμός ασβεστώσεων, των οποίων η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική (πίν. 9). Συνήθως πρόκειται για λίθους οξαλικού ή φωσφορικού ασβεστίου, που είναι συχνότεροι στους άνδρες. Σπανιότερη αιτία λιθίασης του ουροποιητικού αποτελούν οι λίθοι από εναμμόνιο φωσφορικό μαγνήσιο, γνωστοί και ως λίθοι λοιμώξεων, ιδιαίτερα συχνοί στις γυναίκες. Τέλος, οι λίθοι από κυσίνη είναι αρκετά σπάνιοι και απαντούν συχνότερα σε άτομα νεαρότερης ηλικίας. Από τις λοιμώξεις, κυρίως η φυματίωση μπορεί να συνοδεύεται από την παρουσία αποιτανώσεων καθόλη τη διαδρομή του ουροποιητικού, περισσότερο όμως εξεσημασμένων στο νεφρό. Οι νεφρικές αποιτανώσεις της φυματίωσης είναι χαρακτηριστικά ετερόπλευρες και στις σπάνιες περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης εντόπισής τους είναι μη συμμετρικές. Τέλος, η νεφρασβέσωση (πίν. 9) μπορεί να προβάλλει κλινικά με αιματουρία, ενώ αποιτανώση είναι δυνατό να παρατηρηθεί στο 10% των κακοήθων όγκων του νεφρικού παρεγχύματος ή του επιθηλίου της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού.

Η υπερηχογραφική μελέτη του ουροποιητικού είναι πολύτιμη στη διερεύνηση της αιματουρίας. Οι λαμβανόμενες πληροφορίες είναι δυνατό να αφορούν στα εξής: (α) Διαπίστωση αποφρακτικής νόσου της ανώτερης ουροφόρου οδού. Το εύρημα αυτό θα οδηγήσει σε περαιτέρω διερεύνηση του ουροποιητικού για την αιτία της απόφραξης, που μπορεί να αποτελεί και το αίτιο της αιματουρίας, π.χ. λίθος, υπερπλασία ή καρκίνος προστάτη, ουροθηλιακοί όγκοι. (β) Αποιτανώσεις. Η

αιτιολογία τους και η κλινική τους σημασία αναφέρθηκε προηγουμένως. (γ) Νεφρικές μάζες. Το υπερηχογράφημα μπορεί να διακρίνει με μεγάλη ακρίβεια τις συμπαγείς από τις κυστικές μάζες. Αντίθετα, η διαφορική διάγνωση των κακοήθων από τις καλοήθεις νεφρικές μάζες συναντά δυσκολίες και απαιτεί τη συνεκτίμηση επικουρικών ευρημάτων. Τέτοια ευρήματα, συνηγορητικά κακοήθειας, είναι η διάσπαση της νεφρικής κάψας, η διήθηση περινεφρικών και παρανεφρικών ιστών και η ανίχνευση νεοπλασματικών μαζών στη νεφρική και στην κάτω κοίλη φλέβα. Η μελέτη της αγγείωσης της νεφρικής μάζας με τη χρήση duplex υπερηχοτομογραφίας μπορεί να είναι επίσης υποβοηθητική.⁵³ Θα πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι οι καλοήθεις όγκοι του νεφρού είναι γενικά ασυνήθεις και, επιπλέον, σπανίως μόνο προκαλούν αιματουρία. Η ευαισθησία του υπερηχογραφήματος στην ανίχνευση συμπαγών ενδοπαρεγχυματικών νεφρικών μαζών ποικίλλει, εξαρτώμενη από το μέγεθος του όγκου. Έτσι, σε μια μελέτη,⁵⁴ όπου, μεταξύ των άλλων, συγκρίθηκαν τα ευρήματα του υπερηχογραφήματος με εκείνα της αξονικής τομογραφίας (που θεωρείται πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση ενδονεφρικών συμπαγών μαζών), το υπερηχογράφημα ανίχνευσε το 26% των διαπιστωμένων με την αξονική τομογραφία συμπαγών ενδονεφρικών όγκων διαμέτρου <1 cm, το 60% των όγκων διαμέτρου 1-2 cm, το 82% των όγκων διαμέτρου 2-3 cm και το 85% των όγκων διαμέτρου >3 cm. Αν και η ευαισθησία του υπερηχογραφήματος στην ανίχνευση των νεφρικών παρεγχυματικών όγκων είναι, γενικά, ικανοποιητική, δεν συμβαίνει το ίδιο και με τους όγκους της αποχετευτικής μοίρας του νεφρού (κάλυκες, νεφρική πύελος), που για να διαγνωστούν με τους υπερήχους θα πρέπει να είναι ευμεγέθεις. Πάντως, όπως τονίστηκε και προηγουμένως, ορισμένα ευρήματα του υπερηχογραφήματος μπορούν να θέσουν έμμεσα την υποψία παρουσίας ουροθηλιακού όγκου, όπως π.χ. η τοπική υδροκαλύκωση ενός ελάσσονα κάλυκα μπορεί να υποδηλώνει την ύπαρξη επιθηλιακού όγκου στον αυχένα του ως άνω κάλυκα. Τέλος, σε περιπτώσεις όπου στην ενδοφλέβια πυελογραφία διαπιστώνεται έλλειμμα πλήρωσης της νεφρικής πυέλου ή των καλύκων, το υπερηχογράφημα είναι σε θέση να διακρίνει μεταξύ ενός μη ακτινοσκοπιού λίθου και ενός ουροθηλιακού όγκου. (δ) Όγκοι της ουροδόχου κύστεως. Η ευαισθησία του υπερηχογραφήματος στην ανίχνευση εξωφυτικών όγκων της κύστεως είναι μεγάλη, σε αντίθεση με τους επιφανειακά επεκτεινόμενους όγκους και το καρκίνωμα *in situ*, των οποίων η υπερηχογραφική διάγνωση δεν είναι εφικτή. Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως απεικονίζεται ως

Πίνακας 9. Αίτια ασβεστώσεων ουροποιητικού συστήματος.

Λίθοι

- Οξαλικού ασβεστίου
- Φωσφορικού ασβεστίου
- Εναμμόνιου φωσφορικού μαγνήσιου
- Κυστίνης

Λοιμώξεις

- Φυματίωση νεφρού
- Σχιστοσωμίαση (κύστη και ουρητήρες)

Νεφρασβέσωση

- Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία
- Σπογγώδης νεφρός
- Νεφροσωληναριακή οξέωση
- Υπερπαραθυρεοειδισμός
- Υπεροξαλουρία

Κακοήθεις όγκοι

- Νεφρικού παρεγχύματος
- Ουροθηλιακοί

θηλωματώδης προσεκβολή αυξημένης νχογένειας, με ευρεία βάση. Χαρακτηριστικά κακοήθειας θεωρούνται η ανομοιογενής σύσταση του όγκου και ιδιαίτερα η παρουσία σικτικών νχογενών περιοχών στην επιφάνεια της θηλωματώδους προσεκβολής.⁵⁵ (ε) Παθήσεις του προστάτη. Ο καρκίνος, η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη και η χρόνια προστατίτιδα είναι δυνατό να αποτελέσουν αιτίες επιμένουσας αιματοουρίας στον άνδρα. Το υπερηβικό υπερηχογράφημα μπορεί να δώσει πληροφορίες, ιδίως σε περιπτώσεις υπερπλασίας του μέσου λοβού, που δεν είναι διαγνωστικά προσιτή με τη δακτυλική εξέταση, όμως τον κύριο ρόλο στη διάγνωση των παθήσεων του προστάτη διαδραματίζει το διορθικό υπερηχογράφημα. Ο καρκίνος του προστάτη απεικονίζεται συνήθως ως υπονχογενής, σαφώς περιγραμμένη περιοχή στην περιφερική ζώνη του αδένου, που διακρίνεται από την αυξημένη νχογένεια της τελευταίας. Δεδομένου ότι από τις υπονχογενείς περιοχές της περιφερικής ζώνης μόνο το 20% αφορά κακοήθεια, θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από καλοήθη υπερπλασία, κύστεις, έμφρακτα, φλεγμονές, ίνωση, αγγεία, καθώς και από τον επιμήκη ιστό που περιβάλλει τους εκσπερματιστικούς πόρους.⁵⁶ Στο 30–35% των περιπτώσεων ο καρκίνος του προστάτη είναι ισονχογενής με το υπόλοιπο παρέγχυμα και, συνεπώς, η διάγνωσή του με το διορθικό υπερηχογράφημα είναι δυσχερής. Στην περίπτωση αυτή, δευτερεύοντα απεικονιστικά ευρήματα, όπως ασυμμετρία του αδένου, εστιακή προβολή στο περίγραμμά του ή ανωμαλία στην απεικόνιση της κάψας του, θα πρέπει να θέσουν την υποψία υποκείμενης κακοήθειας.⁵⁷ Εκτός από τη συμβολή του στην απεικόνιση της παθολογίας του προστάτη, το διορθικό υπερηχογράφημα χρησιμεύει και ως οδηγός για λήψη κατευθυνόμενης βιοψίας από ύποπτες περιοχές του οργάνου, με αποτελέσματα σαφώς ανώτερα από εκείνα των τυφλών βιοψιών. Πάντως, παρά τη σημαντική βοήθειά του, το διορθικό υπερηχογράφημα, από μόνο του, δεν θεωρείται εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του προστατικού καρκίνου και τα ευρήματά του θα πρέπει να αξιολογούνται σε συνδυασμό με τη δακτυλική από το ορθό εξέταση του προστάτη και τη στάθμη του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στον ορό ή, ακόμα καλύτερα, το λόγο (ratio) του ελεύθερου προς το ολικό PSA. Η τυπική υπερηχογραφική εικόνα της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, η οποία χαρακτηριστικά αφορά τη μεταβατική ζώνη του οργάνου, που, αυξανόμενη, συμπιέζει την κεντρική και περιφερική ζώνη, συνίσταται στην παρουσία διογκωμένης, υπονχογενούς μεταβατικής ζώνης με διάχυτη ανομοιογένεια, αποπιτανώσεις

και, αρκετά συχνά, κυστική εκφύλιση. Στη χρόνια προστατίτιδα τα υπερηχογραφικά ευρήματα δεν είναι ειδικά. Παρατηρείται συνήθως διάχυτη ανομοιογένεια του προστάτη με περιοχές υπο- ή υπερηχογένειας. Η παρυφή του αδένου μπορεί να είναι ανώμαλη και να υπάρχει πάχυνση της προστατικής κάψας, ενώ η παρουσία προστατόλιθων αποτελεί συχνό εύρημα. Η έλλειψη παθογνωμονικών απεικονιστικών ευρημάτων χρόνιας προστατίτιδας επιβάλλει, σε περιπτώσεις αμφιβολιών, την κατευθυνόμενη βιοψία, η οποία θα θέσει τελικά τη διάγνωση.

Η ενδοφλέβια πνευλογραφία, παρά τους γνωστούς κινδύνους και περιορισμούς στην εφαρμογή της, εξακολουθεί να αποτελεί ανατικατάστατη απεικονιστική μέθοδο ευρείας εφαρμογής στη διερεύνηση ασθενών με μη σπειραματική αιματοουρία. Στον πίνακα 10 φαίνονται τα αίτια μη σπειραματικής αιματοουρίας, των οποίων η διάγνωση θα γίνει κατεξοχήν με την ενδοφλέβια πνευλογραφία. Η ευαισθησία της μεθόδου στην ανίχνευση ενδοπαρεγχυματικών νεφρικών όγκων δεν είναι ικανοποιητική, ιδιαίτερα γι' αυτούς με διάμετρο <3 cm. Ανωμαλία του νεφρικού περιγράμματος, πίεση ή επιμήκυνση πυέλου-καλύκων αποτελούν σημεία ύποπτα για παρουσία χωροκατακτητικής ενδονεφρικής μάζας, χωρίς να είναι δυνατό να διευκρινιστεί η συμπαγής ή κυστική μορφή της. Ασφαλώς, το υπερηχογράφημα και η αζονική τομογραφία είναι περισσότερο υποβοηθητικά στις περιπτώσεις αυτές. Η κύρια συμβολή της ενδοφλέβιας πνευλογραφίας στη διάγνωση όγκων του ουροποιητικού αφορά στα νεοπλασμάτα του επιθηλίου της αποχετευτικής μοίρας του ανώτερου και κατώτερου ουροποιητικού. Ιδιαίτερα για τους ουροθηλιακούς όγκους του ουρητήρα, της νεφρικής πυέλου και των καλύκων, η ενδοφλέβια πνευλογραφία αποτελεί τη διαγνωστική μέθοδο εκλογής. Η λαμβανόμενη ακτινογραφική εικόνα είναι αυτή ενός ελλείμματος πλήρωσης, με ή χωρίς διάταση του άπω τμήματος της αποχετευτικής οδού (υδροουρητήρας ή και υδρονέφρωση σε όγκους του ουρητήρα, υδροκαλύκωση σε ουροθηλιακό όγκο στον αυχένα ενός ελάσσονα κάλυκα κ.ά.). Διαφορική διάγνωση απαιτείται από ουρικούς λίθους, πήγματα αίματος ή νεκρωμένη

Πίνακας 10. Παθήσεις που προκαλούν μη σπειραματική αιματοουρία και οι οποίες διαγιγνώσκονται, κατεξοχήν, με την ενδοφλέβια πνευλογραφία.

Θηλώδης νέκρωση
Σπογγώδης νεφρός
Χρόνια πυελονεφρίτιδα
Φυματίωση ουροποιητικού
Ουροθηλιακοί όγκοι (νεφρού-ουρητήρα)

νεφρική θηλή, που δίνουν παρόμοια ακτινογραφική εικόνα. Στην περίπτωση του ουρικού λίθου, το υπερηχογράφημα μπορεί να επιτύχει τη διάκριση.

Η *κυτταρολογική εξέταση των ούρων* είναι χρήσιμη κυρίως στις περιπτώσεις εκείνες όπου η κυστεοσκόπηση, η ενδοφλέβια πυελογραφία, το υπερηχογράφημα και γενικά οι απεικονιστικές εξετάσεις δεν είναι διαγνωστικές για την ύπαρξη κακοήθειας στο ουροποιητικό. Μια τέτοια περίπτωση είναι, π.χ., το *in situ* καρκίνωμα της κύστεως, όπου τα ευρήματα της κυστεοσκόπησης ή είναι πτωχά (π.χ. ερυθρότητα βλεννογόνου) ή ελλείπουν παντελώς. Η ευαισθησία της μεθόδου αυξάνει αν χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί τεχνικών ή εξεταστούν επανειλημμένα δείγματα ούρων.

Η *κυστεοσκόπηση* θεωρείται βασική μέθοδος διερεύνησης της μη σπειραματικής αιματουρίας, ειδικά στις περιπτώσεις όπου ο απεικονιστικός έλεγχος ήταν αρνητικός. Διενεργείται κατά προτίμηση υπό γενική αναισθησία, ιδιαίτερα στον άνδρα, για να υπάρχει η άνεση επιμελούς ελέγχου της κύστεως και η δυνατότητα εκτέλεσης επεμβατικών χειρισμών (π.χ. λήψη βιοψιών, αφαίρεση θηλωματώδους όγκου κ.λπ.). Εκτός από τη διερεύνηση της κύστεως, με την κυστεοσκόπηση ελέγχεται η κατάσταση των ουρητηρικών στομιών (διήθηση από όγκο της κύστεως, όγκοι που προβάλλουν από τα στόμια, ούρα αιματηρά ή καθαρά από τα στόμια κ.λπ.) και ακολουθεί ο καθετηριασμός των ουρητήρων για διαγνωστικούς (π.χ. ανιούσα πυελογραφία) ή θεραπευτικούς σκοπούς (π.χ. τοποθέτηση αυτοσυγκρατούμενου ουρητηρικού καθετήρα *rig-tail*, αφαίρεση λίθων πυελικής μοίρας ουρητήρα κ.λπ.).

Η *αξονική τομογραφία* αποτελεί πολύτιμη διαγνωστική μέθοδο, κυρίως για την περαιτέρω διερεύνηση νεφρικών μαζών που ανιχνεύτηκαν με το υπερηχογράφημα ή την ενδοφλέβια πυελογραφία ή για την αποκάλυψη μικρών ενδοφλεβικών μαζών που διέφυγαν της προηγούμενης απεικονιστικής μελέτης. Ειδικότερα, η αξονική τομογραφία είναι χρήσιμη στις εξής περιπτώσεις που συνοδεύονται από μη σπειραματική αιματουρία: (α) Όγκοι νεφρού, ουρητήρα, κύστεως, προστάτη. Οι παρεγχυματικοί όγκοι του νεφρού απεικονίζονται συνήθως ισόηχοι με το λοιπό παρέγχυμα. Κεντρικές αποπτανώσεις σε τέτοιες μάζες είναι ισχυρά συνηγορητικές κακοήθειας. Επειδή ο καρκίνος του νεφρού είναι συνήθως αγγειοβριθής, η πυκνότητα του όγκου αυξάνει θεαματικά μετά την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού, ενώ με την εμφάνιση του νεφρογράμματος στο υγιές παρέγχυμα η πυκνότητα του όγκου ελαττώνεται και καθίσταται σαφώς μικρότερη από εκείνη του υγιούς παρεγχύματος. Για τους όγκους της νεφρικής

πυέλου και του ουρητήρα η αξονική τομογραφία εμφανίζει μικρότερη ευαισθησία σε σχέση με την ενδοφλέβια πυελογραφία, η οποία, όπως τονίστηκε και προηγουμένως, αποτελεί τη διαγνωστική μέθοδο εκλογής. Ομοίως, ο καρκίνος της κύστεως και του προστάτη συνήθως διαγιγνώσκονται με άλλες μεθόδους και η συμβολή της αξονικής τομογραφίας, όταν εφαρμοστεί, εξαντλείται στη σταδιοποίηση του όγκου. (β) Πολυκυστική νόσος. Η ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας στη διάγνωση της νόσου είναι υψηλή και η μέθοδος συχνά χρησιμοποιείται ως επιβεβαιωτική των ευρημάτων του υπερηχογραφήματος. Σε ασθενή με πολυκυστική νόσο, που εμφανίζει πόνο στην οσφυ ή την κοιλιακή χώρα με συνοδό μακροσκοπική αιματουρία, η αξονική τομογραφία θεωρείται ως η μέθοδος εκλογής για την αποκάλυψη ενδοκυστικής αιμορραγίας σε μία ή περισσότερες νεφρικές κύστες. (γ) Τραυματισμοί του νεφρού. Η αξονική τομογραφία αποτελεί, και στην περίπτωση αυτή, τη μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση του βαθμού κάκωσης του νεφρικού παρεγχύματος και των περινεφρικών ιστών μετά από τραυματισμό της περιοχής. Η διαγνωστική της ακρίβεια είναι σαφώς υψηλότερη από την αντίστοιχη του υπερηχογραφήματος και της ενδοφλέβιας πυελογραφίας.⁵⁸ (δ) Διάφορες παθήσεις, όπως λιθίαση, πυελονεφρίτιδα, φυματίωση νεφρού κ.ά., μπορούν να διαγνωστούν με την αξονική τομογραφία, συνήθως όμως η εφαρμογή της μεθόδου δεν είναι απαραίτητη, καθώς η διάγνωση είναι δυνατό να τεθεί και με απλούστερες απεικονιστικές μεθόδους.

Η *μαγνητική τομογραφία* σπανίως είναι απαραίτητη για τη διερεύνηση του ασθενούς με μη σπειραματική αιματουρία, καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις οι πληροφορίες που παρέχει δεν είναι σημαντικά ανώτερες αυτών της αξονικής τομογραφίας. Η εφαρμογή της, συνεπώς, επιφυλάσσεται για τις περιπτώσεις όπου τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας δεν είναι σαφή ή όταν, λόγω νεφρικής ανεπάρκειας ή αλλεργικής διάθεσης, η ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών αντενδείκνυται. Νεότερες τεχνικές, όπως η μαγνητική αγγειογραφία και η μαγνητική πυελογραφία, κερδίζουν συνεχώς έδαφος στη διερεύνηση των ασθενών με μη σπειραματική αιματουρία, αντικαθιστώντας προοδευτικά παλαιότερες επεμβατικές απεικονιστικές μεθόδους, όπως την κλασική αγγειογραφία και την ανιούσα πυελογραφία, αντίστοιχα.

Σε ένα ποσοστό περίπου 10% των ασθενών, παρά τον εκτεταμένο έλεγχο, η αιτία της αιματουρίας δεν αποκαλύπτεται.⁵⁹ Μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών των ασθενών έχει δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι, οι Howard και Golin,⁶⁰ μετά από παρακολούθηση 10-20 ετών 155 ασθενών με επίμονη μικροσκοπική

αιματουρία, δεν διαπίστωσαν ούτε μία περίπτωση καρκίνου του ουροποιητικού και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι θα πρέπει να επανελέγχονται μόνο εκείνοι οι ασθενείς που θα εμφανίσουν στο μέλλον συμπτώματα. Αντίθετα, σε παλαιότερες μελέτες,^{39,61,62} 1–3% των ασθενών με μικροσκοπική αιματουρία και 18% αυτών με υποτροπιάζουσα μακροσκοπική εμφάνισαν τελικά καρκίνο του ουροποιητικού. Μια

λογική προσέγγιση του προβλήματος θα ήταν ο έλεγχος του ασθενούς με γενική και κυτταρολογική εξέταση των ούρων και υπερηχογράφημα νεφρού-κύστεως-προστάτη ανά 6μηνο και κυστεοσκόπηση και ενδοφλέβια πυελογραφία ανά έτος για 3 χρόνια συνολικά, καθώς μετά την παρέλευση τριετίας η πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας στο ουροποιητικό είναι πρακτικά αμελητέα.

ABSTRACT

Evaluation of hematuria

G. TSOUFAKIS,¹ K. TZANETOU²

¹Department of Nephrology, ²Department of Microbiology, "G. Gennimatas"

General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(3):237–255

Hematuria is a common manifestation of urinary tract disease and its incidence increases with age. The possibility of discriminating the origin of hematuria between glomerular and non-glomerular sites has recently permitted a more rational investigation of its etiology. During their passage through the nephron, the erythrocytes are subjected to various influences resulting in changes of membrane morphology and hemoglobin content. Of the various dysmorphic erythrocytes which have been described, the acanthocytes are the most specific marker of glomerular hematuria. Glomerular hematuria may present clinically as (a) persistent microscopic hematuria, (b) persistent microscopic hematuria with proteinuria, (c) acute microscopic hematuria with proteinuria, (d) recurrent macroscopic hematuria with or without proteinuria and (e) loin-pain-hematuria syndrome. The most common disease associated with hematuria of the first category is IgA nephropathy, followed by certain forms of hereditary glomerular disease (Alport's syndrome and thin basement membrane nephropathy). In the second category the diagnostic approach is based on the degree of proteinuria and the level of renal function, but in most of these cases renal biopsy is necessary. Hematuria of the third category constitutes the main clinical manifestation of the acute nephritic syndrome, which must be investigated etiologically. The fourth category of glomerular hematuria essentially coincides with IgA nephropathy, which, together with thin basement membrane nephropathy and certain idiopathic cases, constitutes the main cause of the fifth category. The investigation of non-glomerular hematuria is based on the patient's age. Thus, in individuals younger than 45 years, in whom neoplasms are uncommon, the laboratory diagnostic tests include X-ray of kidney-bladder-prostate, culture of urine or prostatic secretion, measurement of calcium and uric acid in a 24-hour urine collection, cytologic examination of urine and intravenous pyelography, in that order. Conversely, in persons over 45 years old the investigation must be more thorough including, in order, X-ray, ultrasonography of kidney, intravenous pyelography, cytologic evaluation of the urine, cystoscopy, computerised tomography, testing for calciuria and uricosuria and in selected cases, magnetic resonance imaging or angiography.

Key words: Dysmorphic erythrocytes, Glomerular hematuria, Hematuria, Non-glomerular hematuria

Βιβλιογραφία

1. VEHASKARI VM, PÄPOLA J, KOSKIMIES O, SAVILAHTI E, VILSKA J, HALLMAN N. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr* 1979, 95:676–684
2. FROOM P, RIBACK J, BENBASSAT J. Significance of microhematuria in young adults. *Br Med J* 1984, 288:20–21
3. BRITTON JP, DOWELL AC, WHELAN PO. Dipstick hematuria and bladder cancer in men over 60: results of a community study. *Br Med J* 1989, 299:2010–2012
4. MOHR DN, OFFORD KP, OWEN RA, MELTON IJ. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA* 1986, 256:224–229
5. THOMPSON IM. The evaluation of microscopic hematuria: A population-based study. *J Urol* 1987, 138:1189–1190
6. FOGAZZI GB, PONTICELLI C. Microscopic hematuria: Diagnosis and management. *Nephron* 1996, 72:125–134
7. MARIANI AJ, MARIANI MC, MACCHIONI C, STAMS UK, HARIHARAN A, MORIERA A. The significance of adult hematuria: 1000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol* 1989, 141:350–355
8. BIRCH DF, FAIRLEY KF. Hematuria: Glomerular or non glomerular? *Lancet* 1979, ii:845–846
9. MOURADIAN JA, SHERMAN RC. Passage of an erythrocyte through a glomerular basement membrane gap. *N Engl J Med* 1975, 293:940–941
10. TRUNG LJ, HIROYOSHI W, HIROSHI M. Mechanism of hematuria in glomerular disease. *Nephron* 1983, 35:68–72
11. BRINER VA, REINHART WH. *In vitro* production of glomerular red cells. Role of pH and osmolarity. *Nephron* 1990, 56:13–18
12. SCHRAMEK P, MORTISCH A, HASCHKOWITZ H, BINDER BR, MAIER M. *In vitro* generation of dysmorphic erythrocytes. *Kidney Int* 1989, 36:72–77
13. FAIRLEY KF, BIRCH DF. Haematuria. A simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int* 1982, 21:105–108
14. FAIRLEY KF, BIRCH DF. Microscopic urinalysis in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993, 44(Suppl 42):S9–S12
15. CHANG BS. Red cell morphology as a diagnostic aid in hematuria. *J Am Med Assoc* 1984, 252:1747–1749
16. POLLOCK C, PEI-LING L, GYORY AZ, GRIGG R, GALLERY EDM, CATERSON R ET AL. Dysmorphism of urinary red blood cells. Value in diagnosis. *Kidney Int* 1989, 36:1045–1049
17. RIZZONI G, BRAGGION F, ZACCHELO G. Evaluation of glomerular and non-glomerular hematuria by phase-contrast microscopy. *J Pediatr* 1983, 103:370–374
18. THIEL G, BIELMANN D, WEGMANN W. Glomeruläre Erythrozyten im Urin: Erkennung und Bedeutung. *Schweiz Med Wochenschr* 1986, 116:790–797
19. STAPLETON FB. Morphology of urinary red blood cell: A simple guide in localizing the site of haematuria. *Paediatr Clin North Am* 1987, 34:562–569
20. KÖHLER H, WANDEL E, BRUNCK B. Acanthocyturia: A characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991, 40:115–120
21. WANDEL E, KÖHLER H. Acanthocytes in urinary sediment. A pathognomonic marker? *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:206–207
22. ΤΖΑΝΕΤΟΥ Κ, ΤΣΟΥΦΑΚΗΣ Γ, ΔΟΛΑΨΑΚΗ Ε, ΓΚΑΝΤΕΡΗΣ Γ, ΜΟΥΣΤΑΚΑΣ Γ, ΖΗΡΟΓΙΑΝΝΗΣ Π. Η παρουσία δυσμόρφων ερυθροκυττάρων και ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων στα ούρα ως δεικτών σπειραματικής αιματοουρίας. *Ιατρική* 1999, 76:273–278
23. FAVANOS S, BONFANTE L, ANGELO A, DIACOMINI A, NORMANNO M, CALO L ET AL. Is the red cell morphology useful to detect the source of hematuria? *Am J Nephrol* 1997, 17:172–175
24. SHICHIRI M, OOWADA A, NISHIO Y, TOMITA K, SHIIGAI T. Use of auto-analyzer to examine urinary red cell morphology in the diagnosis of glomerular hematuria. *Lancet* 1986, ii:781–782
25. FAIRLEY K, BENNET WM, FAIRLEY S, BIRCH D. Comparison of red cell volume distribution by coulter counter to phase-contrast microscopy in the differentiation of glomerular from non-glomerular hematuria. *Kidney Int* 1989, 37:11–77
26. DE CAESTECKER MP, HALL CL, BASTERFIELD PT, SMITH JG. Localisation of hematuria by red cell analyses and phase-contrast microscopy. *Nephron* 1989, 52:170–173
27. GIBBS DD, LYNN KL. Red cell volume distribution curves in the diagnosis of glomerular and non-glomerular hematuria. *Clin Nephrol* 1990, 33:143–147
28. TANAKA M, KITAMOTO Y, SATO T, ISHII T. Flow cytometric analysis of hematuria using fluorescent antihemoglobin antibody. *Nephron* 1993, 65:354–358
29. GRÜNFELD J-P, KNEBELMANN B. Alport's syndrome. In: Davison AM, Cameron S, Grünfeld J-P, Kerr DNS, Ritz E, Winerals GG (eds) *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 2nd ed. Oxford, New York, Tokyo, 1988:2427–2437
30. GLASSOCK RJ, COHEN AH, ADLER SG. Thin-basement membrane nephropathy. In: Brenner BM (ed) *The Kidney*. 5th ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996:1421–1422
31. COPLEY JB, JAMES MAJ, HASBARGEN A. "Idiopathic" hematuria. A prospective evaluation. *Arch Intern Med* 1987, 147:434–437
32. TOPHAM PS, HARPER SJ, FURNESS PN, HARRIS KPG, WALLS J, FEEHALLY J. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *Q J Med* 1994, 87:329–335
33. NICHOLLS K, FAIRLEY K, DOWLING JP, KINCAID-SMITH P. The clinical course of IgA nephropathy in adults. *Q J Med* 1984, 53:227–250
34. DUCLOUX D, QUEFFELOU G, FAUCHER C, DERAY G, JACOBS C. IgA nephropathy and loin-pain haematuria syndrome associated with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9:584
35. HEBERT LA, BETTS JA, SEDMAK DD, COSIO FR, BAY WH, CARLTON S. Loin-pain hematuria syndrome associated with thin glomerular basement membrane disease and haemorrhage into renal tubules. *Kidney Int* 1996, 49:168–173
36. LITTLE PJ, SLOPER JS, DE WARDENER HE. A syndrome of loin-pain and haematuria associated with disease of peripheral renal arteries. *Q J Med* 1967, 36:253–259
37. FLETCHER P, AL-KHADER AA, PARSONS V, ABER GM. The pathology of intrarenal vascular lesions associated with the loin-pain-haematuria syndrome. *Nephron* 1979, 24:150–154
38. AHMED Z, LEE J. Asymptomatic urinary abnormalities. Hematuria and proteinuria. *Med Clin North Am* 1977, 81:641–652
39. CARSON CC, SEGURA IW, GREENE LF. Clinical importance of microhaematuria. *JAMA* 1979, 241:149–150
40. HISANO S. Asymptomatic isolated microhematuria: natural history of 136 children. *Pediatr Nephrol* 1991, 5:578–581

41. TURI S. Long-term follow-up of patients with persistent/recurrent, isolated haematuria: a Hungarian multi-center study. *Pediatr Nephrol* 1989, 3:235–239
42. FOGAZZI GB, LEONG SO, CAMERON JS. Don't forget sickled cells in the urine when investigating a patient for haematuria. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11:723–725
43. SCHROPER FH. Microscopic hematuria. *Br Med J* 1994, 309:70–72
44. CULCLASURE TF, BRAY VJ, HASBARGEN JA. The significance of hematuria in the anticoagulated patient. *Arch Intern Med* 1994, 154:649–652
45. ANDRES A, PRAGA M, BELLO J, DIAZ-POLON JA, GUTIERREZ-MILLET V, MORALES JM ET AL. Hematuria due to hypercalciuria and hyperuricosuria in adult patients. *Kidney Int* 1989, 36:96–99
46. MESSING EM, YOUNG TB, HUNT VB, EMOTOS SE, WEHBIL JM. The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: Findings of a home screening study using urinary dipsticks. *J Urol* 1987, 137:919–922
47. RITCHIE CD, BEVAN E, COLLIER SJ Jr. Importance of occult haematuria found at screening. *Br Med J* 1986, 292:681–683
48. MUKARAMI S, IGARASHI T, HARA S, SHIMAZAKI J. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: A prospective study of 1034 patients. *J Urol* 1990, 144:99–101
49. BARD RH. The significance of asymptomatic microhematuria in women and its economic implications. *Arch Intern Med* 1988, 148:2629–2632
50. CORWIN HL, SILVESTER MD. The diagnosis of neoplasia in patients with asymptomatic microscopic hematuria: a decision analysis. *J Urol* 1988, 139:1002–1006
51. SPENCER J, LINDSELL D, MASTORAKOU I. Ultrasonography compared with intravenous urography in the investigation of adults with haematuria. *Br Med J* 1990, 301:1074–1076
52. ROCKALL AG, NEWMAN-SANDERS APG, AL-KUTOUBI M, VALE JA. Haematuria. *Postgrad Med J* 1997, 73:129–136
53. ERDEN I, BEDÜK Y, KARALEZLI G, AYTAÇ S, ANAFARTA K, SAFAK M. Characterisation of renal masses with colour flow ultrasonography. *Br J Urol* 1993, 71:661–663
54. WARSHAVER DM, MCCARTHY SM, STREET L, BODKBINDER MJ, GLICKMAN MG, RICHTER J ET AL. Detection of renal masses: Sensitivities and specificities of excretory urography/linear tomography, US and CT. *Radiology* 1988, 169:363–365
55. ΑΝΤΩΝΙΟΥ Α, ΜΟΥΡΙΚΗΣ Δ. Ουροδόχος κύστη. Στο: Άτλας Υπερηχοτομογραφίας. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1988:223–230
56. RICHARDS D, GARBER S. The lower urinary tract. In: Cosgrove D, Meire H, Dewbury K (eds) *Abdominal and General Ultrasound*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1995:543–569
57. HUMPER UM, SHETH S, WALSH PS, HOLTZ PM, EPSTEIN JI. Capsular transgression of prostatic carcinoma: evaluation with transrectal ultrasound with pathologic correlation. *Radiology* 1991, 178:791–795
58. KRISTJANSSON A, PEDERSEN J. Management of blunt renal trauma. *Br J Urol* 1993, 72:692–696
59. MESSING E, YOUNG TB, HUNT VB, ROECKER EB, VAILLANCOURT AM, HISGEN WJ. Home screening for hematuria. Results of a multi-clinic study. *J Urol* 1992, 148:289–696
60. HOWARD RS, GOLIN AL. Long-term follow-up of asymptomatic microhematuria. *J Urol* 1991, 145:335–336
61. GREEN LF, O'SHAUGHNESSY EJ, HENDRICKS ED. Study of five hundred patients with asymptomatic microhematuria. *JAMA* 1956, 161:610–613
62. GOLIN AJ, HOWARD RS. Asymptomatic microscopic hematuria. *J Urol* 1980, 124:389–391

Corresponding author:

G. Tsoufakis, 5 Asprogeraka street, GR-117 44 Athens, Greece