
KLARINGSRAPPORT OM HÆMATURI HOS BØRN

Wason MP¹, Cortes D², Schmidt IM³, Olsen LH⁴, og Rittig S⁵

¹Børneafdelingen, Hillerød Hospital, ²Børneafdelingen, Hvidovre Hospital, ³Pædiatrisk klinik 1, Rigshospitalet, ⁴Børneurologisk Sektion, Urologisk afdeling K, Århus Universitetshospital, Skejby og ⁵Børneafdeling A, Århus Universitetshospital, Skejby. Alle udgør nefro-urologiudvalget, Dansk Pædiatrisk Selskab.

Godkendt af Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Selskab for Børneurologi og Dansk Urologisk Selskab.

Indledning

Hæmaturi ses hyppigt hos børn. Hæmaturi kan være et symptom ved en lang række sygdomme i nyrer og urinveje, men er i langt de fleste tilfælde et harmløst forbigående fænomen. Undtagelsen er nyresten og tumorer, som er sjældne hos børn. Proteinuri har væsentlig større betydning end hæmaturi som prognostisk faktor ved nyresygdomme, og ved proteinuri anbefales udredning herfor. På trods af dette, udløser fundet af hæmaturi hos børn ofte bekymring hos både forældre og læger. Derfor er det vigtigt udelukkende at sikre undersøgelser og opfølgning hvor det er påkrævet.

Formål

Klaringsrapporten er tænkt som en vejledning til udredning af børn med hæmaturi. Det er ikke hensigten at give en komplet beskrivelse af tilstanden i barnealderen, men at give en oversigt og karakteristika af de tilstande, hvor der ses hæmaturi og at foreslå algoritmer for udredning heraf for patienter yngre end 16 år.

Definitioner

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

Internationalt, defineres mikroskopisk hæmaturi oftest som påvisning ved mikroskopi af mere end 5 erythrocytter/synsfelt (ved 40 x forstørrelse), idet 5 eller mindre end 5 erythrocytter/synsfelt (ved 40 x forstørrelse) betragtes som fysiologisk hos børn. Hos voksne er grænsen for mikroskopisk hæmaturi mindst 3 erythrocytter/synsfelt. Et synsfelt svarer til 0,3 µl (1).

For praktiske formål omtales positiv urinstix for blod også som mikroskopisk hæmaturi, eller som stixhæmaturi.

Persisterende mikroskopisk hæmaturi defineres som 3 konsekutive urinprøver taget med 1-4 ugers interval visende mikroskopisk hæmaturi.

Undersøgelse af urin

Urinmikroskopi:

Urinen skal være en midtstråleurin, som skal undersøges friskladt (maksimum 1 time efter vandladning), da erythrocytterne henfalder i løbet af få timer, især ved lav osmolalitet. Der angives antal erythrocytter og om der kan påvises erythrocytcylindre, som er diagnostiske for glomerulonefritis.

Urinstix:

En anden måde at undersøge for hæmaturi er urinstix, som er en hurtig og billig metode til undersøgelse for blod i urinen, men er hæmmet af lav specificitet. Testen reagerer på hæmforbindelser og kan fx være falsk positiv ved forekomst af myoglobin og falsk negativ ved koncentreret urin.

Urin til stixundersøgelse skal være en midtstråleurin og den skal håndteres korrekt, bl.a. skal urinen være friskladt (maksimum 1 time efter vandladning) og velblandet. Stixen skal dyppes i urinen i 1 sekund og afdryppes. Aflæsningen foretages efter 1 minut. Manglende efterlevelse af anbefalet håndtering kan resultere i op til 50% fejlagtige svar (1). Elektroniske maskiner til stix aflæsning kan anbefales, da de aflæser stixen ensartet og afleverer resultatet på en lille letlæselig rapport, en ”strimmel”.

To almindeligt anvendte urinstix typer er Roche Combur-test® og Bayer Multistix®, der begge reagerer positivt ved mindst 5 erythrocytter per mikroliter urin (Tabel 1)(2).

Idet 1+ kan svare til mere end 5 erythrocytter/synsfelt foreslås det i denne klaringsrapport, at mindst 1+ for blod opnået ved en af de beskrevne stix betegnes som mikroskopisk hæmaturi hos børn. Det skal dog fremhæves, at 1+ på de beskrevne stix taget under ét svarer til intervallet 2-7 erythrocytter per synsfelt og dermed i en del tilfælde er under det definitoriske kriterium for hæmaturi.

Tabel 1. Reaktion for blod på stix relateret til antal erythrocytter.

Tallene i parentes angiver antal erythrocytter per synsfelt (ved 40 x forstørrelse) under antagelse af at 1 synsfelt svarer til 0,3 µl.

Reaktion for blod		spor	1+	2+	3+	4+
Roche Combur	Erythrocytter pr µl (Erythrocytter/synsfelt)	<5	5-10 (2-3)	25	50	250
Bayer (2008) Multistix	Erythrocytter pr µl (Erythrocytter/synsfelt)	<5	5-20 (2-7)			

Hyppighed af hæmaturi

Mikroskopisk hæmaturi eller ”stixhæmaturi” påvises ofte ved rutineundersøgelse eller i forbindelse med uspecifikke klager. Hyppigheden af mikroskopisk hæmaturi er svær at angive, da den ofte er monosymptomatisk, men den er estimeret til 0,5-2% hos børn i alderen 6-18 år baseret på undersøgelser i Asiatiske lande, hvor der foretages årlige screeninger af skolebørn (3).

Makroskopisk hæmaturi er oftest forbundet med specifikke symptomer som fx: smerter ved vandladning, ødem, hypertension eller nyrepåvirkning, men kan også være monosymptomatisk. Hyppigheden af makroskopisk hæmaturi er vurderet til < 0,2% blandt børn (4).

Årsager til hæmaturi

Der findes mange årsager til hæmaturi hos børn. Man kan opdele årsagerne i 2 hovedgrupper: glomerulære og ikke-glomerulære (Tabel 2). Denne opdeling er uafhængig af, om hæmaturien er makroskopisk eller mikroskopisk. Hos et asymptomatisk barn kan årsagen til makroskopisk hæmaturi påvises hos cirka 60%, mens årsagen kun kan påvises hos cirka 20% af børn med monosymptomatisk mikroskopisk hæmaturi (5)

Tabel 2. Årsager til hæmaturi.

Glomerulære:	Ikke glomerulære:
IgA glomerulonefritis	Infektioner: bakterier inkl. tuberkulose, vira fx Hanta samt parasitter fx malaria
Akut poststreptokok glomerulonefritis	Hypercalciuri samt nyre- og urinvejssten
Vaskulit fx. Henoch-Schönleins purpura	Nyre- og urinvejsanomalier
Familiær benign hæmaturi	Feber
Alport's syndrom	Traumer og perineal irritation/ Kraftig fysisk anstrengelse
SLE og andre systemiske sygdomme	Hæmatologiske tilstande: Koagulopati Trombocytopeni Seglcelleanæmi
Membranoproliferativ glomerulonefritis	Vaskulære tilstande: Nyrevenetrombose AV-malformation
	Tumorer
	Inflammation: Eosinofil cystitis Medikamina

Udredning af hæmaturi:

Hvem skal udredes?

Udredning af hæmaturi tilstræber at identificere de relativt få børn, der har, eller er i risiko for at udvikle, betydende nyresygdom. Risikoen er langt størst ved *makroskopisk* hæmaturi og derfor bør alle med dette symptom udredes uden forsinkelse.

Det er problematisk, at *mikroskopisk* hæmaturi hos børn internationalt alene defineres ved mikroskopifund, når vi på danske børneafdelinger sjældent kan rekvirere en sådan undersøgelse. Det er derfor langt hyppigst i Danmark at diagnosen stilles ved urinstix. Mikroskopisk hæmaturi skal kun foranledige udredning hvis den er persisterende eller ledsaget af symptomer på nyrepåvirkning (fx proteinuri) eller systemsygdom. Dog kræver persisterende minimal mikroskopisk hæmaturi (kun 1+ for blod) uden andre fund eller symptomer oftest ingen udredning men bør foranledige årlig urinstix hos egen læge. Pt. kan afsluttes i løbet af 1-2 år ved uændret isoleret beskeden stixhæmaturi eller før hvis hæmaturien ophører.

Udredning anbefales af alle børn med:

- Makroskopisk hæmaturi.
- Stixhæmaturi og ledsagende proteinuri.
- Stixhæmaturi og ledsagende fund eller symptomer fx hypertension, abdominal udfyldning, abdominale smerter, petekkier, hudvaskulitis, vandladningssymptomer, ledsymptomer.
- Persisterende monosymptomatisk stixhæmaturi dvs mere end 1+ for blod ved 3 konsekutive urinprøver taget med 1-4 ugers interval
 - (persisterende monosymptomatisk stixhæmaturi med kun 1+ for blod uden proteinuri udløser kun årlig urinstix i 1-2 år og revurdering ved progression, proteinuri eller nyttilkomne symptomer).

Familiære dispositioner:

- hæmaturi, nedsat hørelse, hypertension
- nyresten
- blødningsforstyrrelser, hæmoglobinopati
- kronisk nyreinsufficiens fx behov for dialyse

Anamnese:

- indtagelse af specielle fødeemner fx rødbeder
- medicinindtagelse (fx NSAID, antiepileptika, diuretika, cyclofosamid, naturmedicin)
- traumer, fysisk aktivitet, menstruation
- nyligt overståede bakterielle og virale hals/hud/gastrointestinale infektioner
- nylig udlandsrejse fx Afrika (schistosomiasis?)
- stenafgang samt urinfarve (rød/ cola-farvet)
- dysuri, hyppig vandladning, nyttilkommet inkontinens
- abdominal-, led-, muskelsmerter
- hududslæt, hudblødninger

Objektiv undersøgelse:

Den objektive undersøgelse bør, udover en generel pædiatrisk undersøgelse, inkludere måling af blodtryk der korreleres til alders- og højde relaterede normalværdier (6). Forhøjet blodtryk indicerer udredning. Flankeømhed ved palpation kan indikere øvre urinvejsinfektion. Abdominal udfyldning kan fx skyldes tumor, hydronefrose eller polycystisk nyresygdom. Udslæt, hudblødninger og arthritis ses ved Henoch-Schönleins purpura og systemisk lupus erythematosus (SLE). Petekkier og bleghed ses fx ved hæmolytisk uræmisk syndrom. Ødemer kan ses ved akut glomerulonefritis.

Checkliste for objektiv undersøgelse:

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

Parakliniske undersøgelser:

Forslag til differentieret udredning:

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

- Urindyrkning og resistensundersøgelse (D+R) og evt. mikroskopi af friskladt midtstråleurin

- Blodprøver: Hæmoglobin (Hb), middel celle volumen (MCV), middel celle hæmoglobin koncentration (MCHC), trombocytter, leukocytter + differentialtælling, natrium, kalium, kreatinin, karbamid, albumin, komplement C3, C-reaktivt protein (CRP).
- Spoturin: calcium/kreatinin ratio. Ved positive fund på spoturin: døgnurin til måling af calciumudskillelse og måling af døgnurinvolumen.
- Ultralydundersøgelse af nyrer og urinveje.
- Tilbud om undersøgelse af forældrenes urin.

Udredningsniveau 2: hos udvalgte patienter (Ved mistanke om systemisk (rheumatologisk) lidelse med nefritis eller vaskulitis, samt ved nedsat nyrefunktion):

- Podning fra hals/hud.
- Streptokok antistoffer; Antistreptolysin O (AST) og Antistreptokok DNase B (ASDB)
- antinukleære antistoffer (ANA), antistoffer imod dobbeltstrenget deoxyribonukleinsyre (anti-ds DNA antistoffer) og antineutrofil cytoplasmatiske antistoffer (ANCA screening), antistoffer imod glomerulus basalmembran (anti-GBM), komplement C3 og C4.
- Aktiveret partiel thromboplastin tid (APTT).
- Syrebasestatus.
- Erytrocytmorfologi ved mikroskopi, (eventuelt Hb-elektroforese ved mistanke om hæmoglobinopati).
- Overvej Hanta-virus antistoffer, specielt på Fyn.

Udredningsniveau 3:

- Nyrebiopsi overvejes ved:
 - langvarig (>2 år) mikroskopisk hæmaturi (>2+) af ukendt ætiologi, mikroskopisk hæmaturi ledsaget af nedsat nyrefunktion og/eller proteinuri (>1 g/kvadratmeter overflade/døgn).
- Cystoskopi er meget sjælden indiceret, men kan overvejes ved:
 - hæmaturi, dysuri og steril urin (mistanke om årsag i blære eller urethra).

Makroskopisk hæmaturi:

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

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

Udredning for makroskopisk hæmaturi:

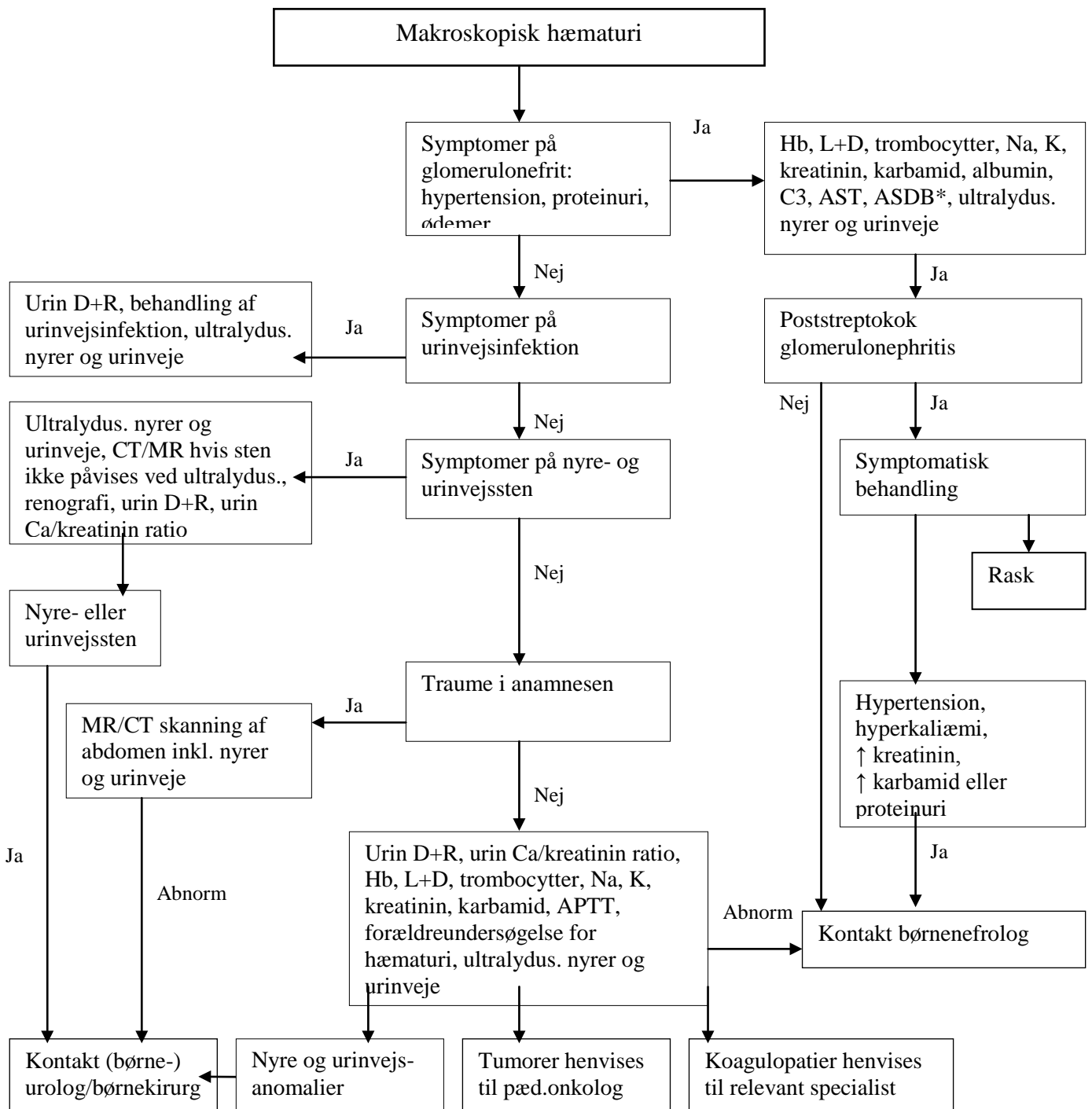
Børn med makroskopisk hæmaturi skal henvises hurtigst muligt til udredning. Ledsagende symptomer som hypertension, ødem, oligouri, forhøjet kreatinin, karbamid eller betydelig proteinuri (>2+) er tegn på alvorlig nyrepåvirkning, hvor hurtig diagnose og behandling kan være afgørende for prognosen.

Udredning for makroskopisk hæmaturi er forskellig fra mikroskopisk hæmaturi. En udredningsprogram for makroskopisk hæmaturi hos børn er fremstillet nedenfor, adapteret fra K.E.C. Meyers (7).

Figur 1. Udredningsprogram for børn med makroskopisk hæmaturi.

Ved fund af makroskopisk hæmaturi skal der hurtigst muligt foretages undersøgelse og behandling idet, der kan være tale om alvorlige akutte behandlingskrævende tilstande.

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



* Ved mistanke om systemisk (rheumatologisk) lidelse eller ved nedsat nyrefunktion suppleres tidligt med: anti-dsDNA, ANA, ANCA-screening, anti-GBM og komplement C4.

Udredning for mikroskopisk hæmaturi:

I Danmark anvendes hovedsageligt urinstix til påvisning af mikroskopisk hæmaturi og kun få steder bekræftes diagnosen ved urinmikroskopi da mange sygehuslaboratorier ikke tilbyder undersøgelsen, selv om international litteratur anbefaler det (7-9). Dette giver risiko for falsk positiv resultat, især ved påvisning af 1+ for blod i stixen. Man bør derfor tilrettelægge udredningsniveauet under hensyntagen hertil.

Intermitterende mikroskopisk hæmaturi kan opstå efter traumer, specielt hvis barnet har en medfødt nyre eller urinvejsanomali (7) eller i forbindelse med kraftig fysisk aktivitet eller feber. Disse tilfælde kræver ingen yderligere udredning men, man bør sikre sig at hæmaturien ophører.

Persisterende mikroskopisk hæmaturi uden proteinuri er hos de fleste patienter af benign karakter og i cirka 80% kan der ikke påvises en årsag til hæmaturien (5). Når det er sagt, findes der også i denne gruppe, patienter med en risiko for udvikling af kronisk nyresygdom (fx IgA nefropati), der optimalt bør identificeres på et tidligt tidspunkt.

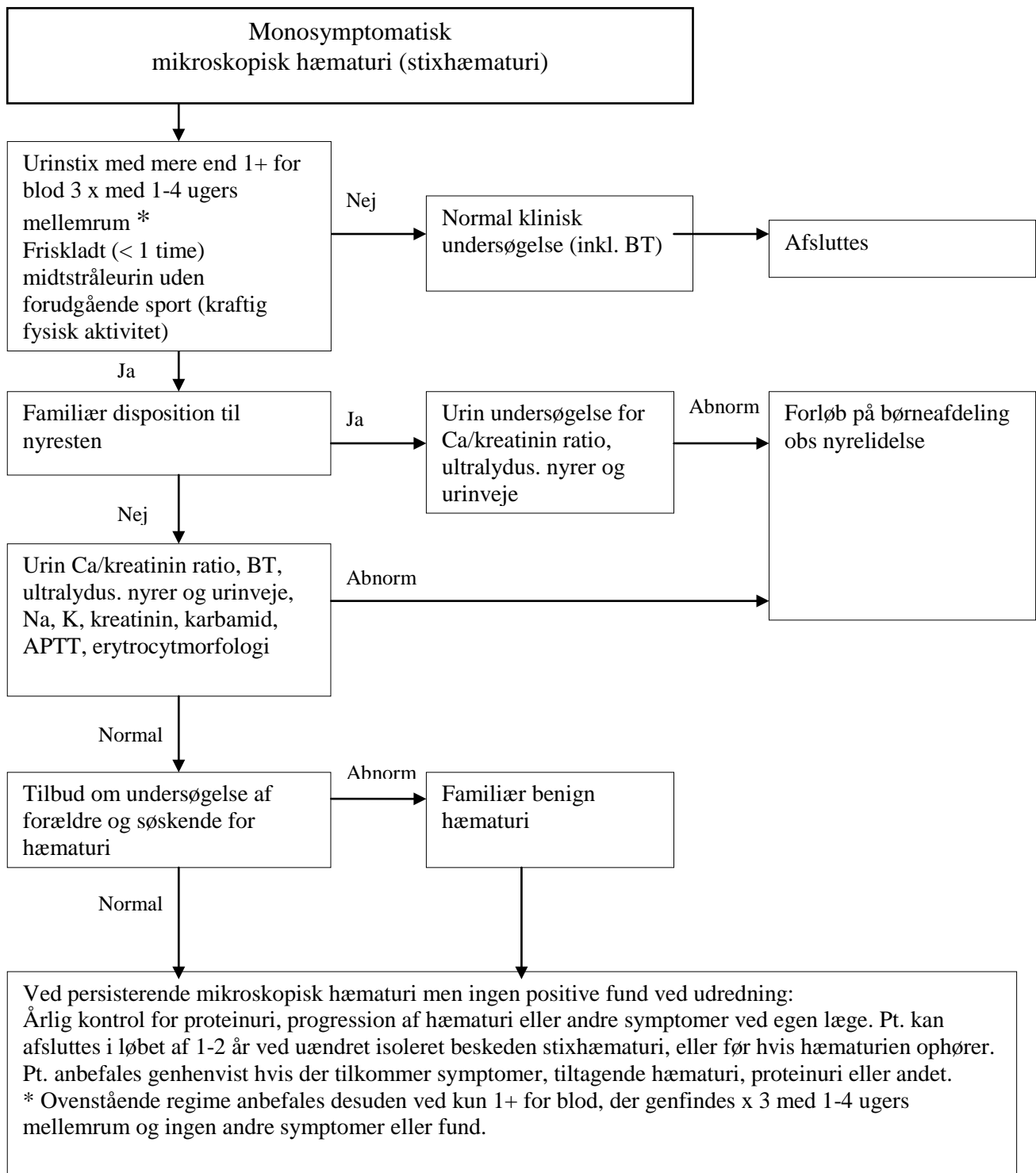
Årsager til mikroskopisk hæmaturi:

Hyppigste	Mindre hyppige	Sjældne
Ukendt Idiopatisk hypercalciuri Familiær benign hæmaturi ('thin basement membrane disease') IgA glomerulonefritis	Poststreptokok glomerulonefritis Henoch-Schönleins purpura Alport glomerulonefritis Traume Kraftig fysisk aktivitet (sport) Nyre- og urinvejssten	Medikamina Koagulopati Nyre- og urinvejsanomali Infektioner inkl. nyretuberkulose, vira fx Hanta samt parasitter fx malaria Tumorer Kronisk glomerulonefritis inkl. systemisk lupus erythematosus (SLE)

Formålet med den primære udredning af barnet med en monosymptomatisk mikroskopisk hæmaturi er at identificere de patienter, som kræver behandling og opfølgning.



Figur 2. Udredningsprogram for børn med monosymptomatisk mikroskopisk hæmaturi. Hovedparten af patienterne har forbigående harmløs mikroskopisk hæmaturi. Ved ledsagende proteinuri, har patienten ikke monosymptomatisk mikroskopisk hæmaturi, og anbefales udredt for proteinuri på børneafdeling. Ved påvist koagulopati, nyre- og urinvejsanomalier eller nyrefunktionspåvirkning anbefales henvisning til videre udredning og behandling i relevante regi.



Kort beskrivelse af de hyppigst forekommende sygdomme, der kan give hæmaturi hos børn:

Ikke-glomerulære årsager til hæmaturi

Den ikke-glomerulære hæmaturi er den hyppigste form for hæmaturi hos børn.

- 1. Urinvejsinfektion** er den hyppigste ikke-glomerulære årsag til hæmaturi og udgjorde således over halvdelen af patienter i en opgørelse fra 1977 (4). Urinvejsinfektion er hyppig hos børn. I et svensk materiale havde 2% af børn inden 2 års alderen haft mindst 1 bakteriel urinvejsinfektion, stigende til 8% af piger inden 7 års alderen (10). For mere detaljeret beskrivelse, samt rekommandationer vedrørende udredning og behandling, henvises til et tidligere publiceret referenceprogram (11).
- 2. Hypercalciuri** er den anden hyppige årsag til hæmaturi. Hypercalciuri defineres som totalt calcium udskillelse i døgnurin >4 mg/kg/døgn ($>0,1$ mmol/kg/døgn). Der er stor risiko for hypercalciuri ved calcium/kreatinin ratio $>0,22$ mg/mg (0,7 mmol/mmol) på en spoturin. En amerikansk undersøgelse fandt hypercalciuri hos 19% af 570 børn med monosymptomatisk hæmaturi (5), og en multicenter undersøgelse fandt hypercalciuri hos 35% af 215 børn med uafklaret hæmaturi (12). Hypercalciuri er forbundet med øget risiko for nyresten og nyrekolik.
- 3. Nyre- og urinvejssten** fandtes hos cirka 2-3:100.000 af danske børn (13). I en dansk undersøgelse over 34 patienter fandtes der hos 66% (21 børn) én eller flere disponerende årsager til stendannelse, den hyppigste, hos knapt 40% af patienterne, var nyre- og urinvejsanomalier (13). Af disse 40% havde cirka 40% tillige hypercalciuri. De næsthyppigste årsager var metaboliske afvigelser, inklusive hypercalciuri, som fandtes hos knapt 35%. Familiær disposition fandtes hos 25%, mens 34% var idiopatiske (13). Disse hyppigheder svarer til undersøgelser fra England (14) og USA (15). Hos børn med nyre- og urinvejssten er der hyppigere en påviselig årsag til tilstanden end hos voksne. Forslag til udredning og behandling fremgår af (13) og <http://www.urinarystones.info/dk/>
- 4. Traumer og perineal irritation** var årsag til hæmaturi hos 16% (4).
- 5. Urethrorrhagi** (terminal urethral hæmaturi) er en relativ ofte forekommende terminal makroskopisk hæmaturi hos præpubertale drenge (16). Årsagen er hyppigst idiopatisk bulbær urethritis, en inflammatorisk proces i den bulbære del af urethra, som oftest svinder spontant. Steroidgel kan forsøges ved dysuri, når infektiøse årsager er udelukket.
- 6. Anatomiske anomalier** omfatter medfødte nyre- og urinvejsanomalier, polycystisk nyresygdom, tumorer og vaskulære anomalier. Disse tilstande kan præsentere sig med en kombination af andre symptomer fx: urinvejsinfektion, nyreinsufficiens, hypertension eller abnorm udfyldning i abdomen. Hyppigheden af prænatalt diagnosticerede nyre- og urinvejsanomalier er 1-2% af alle fostre; drenge har dobbelt så stor risiko som piger. Mere end halvdelen af de prænatalt diagnosticerede tilfælde af hydronefrose forsvinder spontant og kan ikke genfindes ved den postnatale ultralydsundersøgelse. For detaljeret beskrivelse og anbefalinger henvises til klaringsrapport herom på Ugeskrift for Læger og Dansk Pædiatrisk Selskabs hjemmesider, samt i Ugeskrift for Læger 2006 (17).

7. Tumorer. Makroskopisk hæmaturi er debutsymptom hos 25% af patienter med renale tumorer. Wilms' tumor er den hyppigste nyretumor hos børn og udgør den fjerde hyppigste maligne børnetumor. Wilms' tumor forekommer især hos mindre børn, idet cirka 90% er under 7 års alderen ved debut. Prognosen er god, med helbredelse på 90%, dog afhængig af primære stadium inddeling. Desuden ses sjældnere tumorer som rhabdomyosarcom.

8. Vaskulære årsager. Nyrevenetrombose er sjælden, men kan bl.a. optræde i neonatalperioden efter en traumatisk fødsel med hypotension eller ved sepsis. AV-malformationer er ligeledes sjældent forekommende årsag til hæmaturi. I begge tilstande er ultralydsundersøgelse med vurdering af flowforholdene diagnostisk.

9. Hæmatologiske tilstande som koagulopati og trombocytopeni, kan manifestere sig som hæmaturi, dette er dog ret sjældent, og tilstandene præsenterer sig oftest med andre og mere dominerende symptomer som f.eks. hudblødninger. Seglcelleanæmi er sjældent forekommende i Danmark, men i takt med stigende indvandring fra bl.a. Afrika, skal man være opmærksom på tilstanden.

10. Kraftig fysisk aktivitet (sport) kan give både mikro- og makroskopisk hæmaturi. Mekanismerne er ikke afklaret men hypoteser inkluderer mekanisk påvirkning af blærens bagvæg eller vasokonstriktion af afferente og efferente arterioler i glomeruli der medfører øget filtrationstryk og hæmaturi (3). I en amerikansk undersøgelse fra 2005, var 4% (9/228) af tilfælde med makroskopisk hæmaturi udløst af fysisk aktivitet (5).

11. Medicin kan udløse hæmaturi oftest i form af akut interstitiel nefritis, som opstår fra dage til måneder efter indtagelse af medicin, dog hyppigst efter 2-3 uger. NSAID (non-steroidale anti-inflammatoriske midler), antiepileptika og diuretica kan give hæmaturi, men generelt set kan alle lægemidler samt naturmedicin kan være årsag. Reaktionen er forskellig for de enkelte lægemidler, fx. kan reaktion på penicillin minde om en allergisk reaktion med feber, udslæt, eosinofili samt akut nyreinsufficiens, mens NSAID midler kan udløse et nefrotisk syndrom. Cytostatica (cyclofosamid og ifosamid) kan give symptomer som cystit.

Glomerulære årsager

Patogenesen bag glomerulær hæmaturi involverer selve nyreglomeruli. De faktorer, der spiller en rolle, er inflammatoriske eller immunologiske processer, der involverer basalmembran, det glomerulære endothel, det glomerulære epithel, podocytter, mesangialceller og mesangiet. Ved glomerulære årsager til hæmaturi vil der ofte samtidig være proteinuri, og ofte et nefritisk billede, med ødemer, oligouri, anuri, nyreinsufficiens og/eller hypertension.

A. Familiære (hereditære) glomerulopati

Denne gruppe består af flere forskellige sygdomme, der ikke altid er relateret til hinanden. Disse sygdomme karakteriseres ved forandringer i basalmembranen, og hæmaturi er hovedsymptom. Der beskrives her de to hyppigste nyresygdomme fra denne gruppe hos børn.

1. Familiær benign hæmaturi ('thin basement membrane disease') som er den hyppigste årsag til persisterende mikroskopisk hæmaturi, nedarves med autosomal dominant arvegang, og er genetisk beslægtet med Alport's syndrom hos 40% (18). Det eneste symptom er hæmaturi uden progression til proteinuri, nyreinsufficiens eller høretab. Elektronmikroskopisk karakteriseres tilstanden ved udtynding af basalmembranen og kendes derfor også under navnet "thin basement membrane disease". Tilstanden diagnosticeres oftest tilfældigt og har som navnet antyder en god prognose. Diagnosen er en eksklusionsdiagnose, der baseres på påvisning af familiær forekomst af stixhæmaturi hos et barn, der ikke frembyder tegn på nyresygdom (fx proteinuri eller hypertension).

2. Alport's syndrom er en progredierende nyresygdom, der er familiært forekommende og karakteriseret ved intermitterende hæmaturi såvel mikroskopisk som makroskopisk, hørenedsættelse og nogle gange øjenforandringer i form af lenticonus. Syndromet er genetisk betinget og i 80-90% X-bunden (kromosom Xq22) og i de resterende tilfælde autosomal recessiv. Genfrekvensen er 1:5.000 til 1:10.000. Diagnosen kan stilles ved hjælp af nyre- og hudbiopsi, samt ved DNA-undersøgelse. Første symptom er hæmaturi, der kan forekomme i barndommen fra 3 års alderen evt. i forbindelse med øvre luftvejsinfektioner, eller findes tilfældigt ved urinundersøgelse. Sygdommen progredierer hos drenge med gradvis udvikling af proteinuri og tiltagende forværring af nyrefunktion. Risikoen for kronisk nyreinsufficiens er 30-90% for mænd < 40 års alderen og er afhængig af mutationstype.

Hørenedsættelse progredierer ligeledes med alderen og første tegn på nedsat hørelse kan registreres hos 85% allerede omkring 15 års alderen. Piger der bærer sygdomsgenet har generelt et langt mildere sygdomsforløb. Ved autosomal recessiv arvegang er forløbet hos både pige og drenge som hos drenge med X-bunden arvegang.

Alport's syndrom findes hos 3% af alle børn med kronisk nyreinsufficiens (18).

B. Glomerulonefritis

Glomerulonefritis er en gruppe af forskellige sygdomme, der karakteriseres ved affektion af det glomerulære epithel samt fodprocesser, mesangialceller og mesangiet. Sygdommenes sværhedsgrad strækker sig fra ret milde akutte tilstande til kroniske sygdomme som er associeret med en betydelig risiko for kronisk nedsat nyrefunktion. Der beskrives her de to hyppigste nyresygdomme fra denne gruppe hos børn, samt en vigtig differentialdiagnose.

1. Immunoglobulin A nefritis, IgAN er den hyppigste primære glomerulonefritis. Det estimeres ud fra et amerikansk materiale at cirka 15% børn med makroskopisk hæmaturi og mindre end 0,5% med mikroskopisk hæmaturi har IgAN (5). Selvom børn kan få sygdommen i alle aldre, er den hyppigst fra 10 års alderen og dobbelt så hyppig hos drenge som hos piger (19). Omkring halvdelen af børnene debuterer med makroskopisk hæmaturi, som oftest opstår 1-2 dage efter øvre luftvejsinfektion eller viral gastroenteritis. Diagnosen IgAN kan kun bekræftes ved nyrebiopsi, hvor man finder mesangial proliferation samt aflejring af polymerisk IgA i mesangiet. Hos voksne finder man et forhøjet IgA niveau i blodet hos 30-50%, men hos børn findes det kun hos 8-16% og kan derfor ikke bruges diagnostisk.

Det kliniske forløb varierer fra monosymptomatisk mikroskopisk eller makroskopisk hæmaturi, til hæmaturi med proteinuri, og til nefrotisk eller akut nefritisk syndrom. Den makroskopiske hæmaturi kan forsvinde fuldstændigt og urinen kan efterfølgende blive helt normal, eller barnet kan fortsætte med mikroskopisk hæmaturi, indtil et nyt tilfælde med kortvarig makroskopisk hæmaturi bliver fremprovokeret af en luftvejsinfektion. Sygdommen har en langsomt progredierende naturhistorie

med yderst varierende langtidsprognose fra komplet remission til uræmi. Kronisk nyreinsufficiens udvikles hos 9-17% i løbet af en 20 års periode.

Negative prognostiske prædiktorer er hypertension og proteinuri (20). Der er evidens for at prednisolon og ACE inhibitor og måske indtagelse af fiskeolie kan hæmme progressionshastigheden hos voksne med IgAN, men dette er ikke dokumenteret hos børn (19). Hos børn mistænkt for IgA nefropati med proteinuri (over 1 g/kvadratmeter/døgn) eller ved nedsat nyrefunktion anbefales kontakt til nefrologisk afdeling med henblik på nyrebiopsi for at bekræfte diagnosen.

2. Poststreptokok glomerulonefritis (PSGN) er sandsynligvis den næsthypigste form for glomerulonefritis hos børn. Sygdommen opstår oftest akut, 2 uger efter halsinfektion og op til 3-6 uger efter hudinfektion, der er fremkaldt af gruppe A β -hæmolytiske streptokokker. I vintermånederne ses PSGN især efter halsbetændelse, om sommeren hyppigere efter hudinfektioner (impetigo). Ved infektion med gruppe A β -hæmolytiske streptokokker er der 10-15% risiko for udvikling af poststreptokok glomerulonefritis (21). Sygdommen rammer oftest børn mellem 5 og 15 år og hyppigere drenge end piger. Nyrepåvirkning opstår pga. humoral respons fra det immunologiske system med aktivering af komplementsystemet. Nyrebiopsi foretages kun hvis der kan være mistanke om glomerulonefritis, der nødvendiggør immunosuppression. Ved nyrebiopsi kan man påvise aflejring af komplement C_3 og IgG subepitheliale ved basalmembranen (endokapillær glomerulonefritis).

Symptomerne er hos 99% af patienterne akut hæmaturi, oftest makroskopisk, men i forløbet bliver den mikroskopisk. PSGN er oftest selvlimiterende og symptomerne begynder at aftage i løbet af 2-3 uger. Hæmaturi, specielt mikroskopisk, samt en let grad af proteinuri, kan være til stede måneder til år efter sygdomsdebut. Diagnostik baseres på det typiske kliniske forløb samt parakliniske undersøgelser, hvor komplement C_3 niveau altid er nedsat i den akutte fase. Markant forhøjede værdier af antistoffer rettet mod gruppe A streptokokker Antistreptolysin O (AST) og anti-DNAse B (ASDB) ses hos 80-90% af børn med tidligere halsinfektion. Normalisering af komplement C_3 og ASDB ses i løbet af 8-12 uger.

Behandlingen er symptomatisk og består af vanddrivende- og antihypertensiv behandling.

Der er sjældent indikation for nyrebiopsi, men det bør overvejes, når forløbet er atypisk, som f.eks. ved manglende normalisering af komplement C_3 , stigende kreatinin og karbamid eller vedvarende proteinuri. Recidiv af poststreptokok glomerulonefritis ses hos mindre end 1%, formentlig pga. erhvervet immunitet overfor bakterien i forbindelse med det første tilfælde af streptokokinfektionen (22).

3. Kronisk glomerulonefritis. Membranoproliferativ glomerulonefritis (MPGN) er meget sjælden hos børn i modsætning til voksne. Incidensen hos børn er 0,1:100.000. Tilstanden kan præsentere sig som isoleret hæmaturi, akut nefritis, som er beskrevet hos 25%, samt kombination af hæmaturi og proteinuri eller nefrotisk syndrom, og fører på længere sigt til kronisk nyreinsufficiens (27). Diagnostisk er komplement C_3 oftest markant og vedvarende nedsat. Desuden kan komplement C_4 være nedsat.

C. Vaskulitis

Vaskulitis er en gruppe af forskellige sygdomme, der karakteriseres ved inflammation af karvægge. Symptomerne viser sig fra flere organer. Sygdommene er ofte associeret med en betydelig morbiditet. Der beskrives her de to hyppigste nyresygdomme fra denne gruppe hos børn.

1. Henochs–Schönlein Purpura (HSP) er den hyppigste form for vaskulit hos børn, med en incidens på 14:100.000. 90% er under 10 år, og prævalensen er lidt højere hos drenge end hos piger. Sygdommen opstår oftest akut 1-3 uger efter en øvre luftvejsinfektion. Vaskulitten involverer de små blodkar i mange organer. Det drejer sig om aflejring af IgA i karvæggene med inflammation og nekrose. I huden ses en karakteristisk purpura som er symmetrisk placeret oftest på underekstremiteterne og nates. Der er intermitterende abdominale smerter hos 75% af patienterne og ledaffektion med hævelse og smerter hos 2/3. Nyrepåvirkning kan påvises hos 30-50%, og viser sig oftest fra et par dage til 2 måneder efter sygdomsdebut. Det renale hovedsymptom er hæmaturi af forskellig grad, mens proteinuri, nefrotisk/nefritis syndrom samt hypertension er sjældne manifestationer. Symptomerne aftager hos 1/3 del af patienterne i løbet af 14 dage, hos 1/3 i løbet af 2-4 uger og hos 1/3 persisterer de over 4 uger. Recidiv forekommer hos 30%, oftest i løbet af de første 4 mdr.

Generelt set er prognosen god, da færre end 2% får kronisk nyreinsufficiens. Risikoen herfor stiger til 5% hos børn med hæmaturi og proteinuri, og til 10-20% hos børn med nefrotisk/nefritisk forløb samt hos børn med halvmåner i nyrebiopsi (23).

Der findes ikke specifikke blodprøver til diagnostik af HSP. IgA er kun forhøjet hos knapt 50% af patienterne. Diagnosen baseres på de typiske kliniske symptomer, forløbet og evt. nyrebiopsi. Aktuelt findes der ingen anbefalet fast behandling af børn med Henoch-Schönlein purpura, og der diskuteres om en tidlig behandling med glucocorticoid kan reducere omfanget af abdominalsmerter samt risikoen for udvikling af kronisk nyrepåvirkning (24).

Ved opfølgning af patienter med Henoch-Schönlein purpura bør man sikre sig, at urinen er normal ved gentagne urinundersøgelser i op til 6 måneder efter at purpuraen er forsvundet. Patienter med hæmaturi eller proteinuri, anbefales fulgt i 1 til 2 år efter urin er blevet normal. Behandlingen af patienter med nefritisk eller nefrotisk billede af sygdommen er en specialisopgave og sådanne patienter bør følges livsvarigt (26).

2. Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) er en kronisk inflammatorisk systemisk lidelse, der involverer hud, hjerte, led, nyrer og centralnervesystemet. Sygdommen karakteriseres ved udvikling af autoantistoffer mod forskellige komponenter af cellekerner uden organspecifik autoimmunitet. Incidensen hos børn er 0,5- 0,6:100.000. I Danmark findes 1500-2000 patienter med SLE, hvor kvinder og piger efter puberteten udgør cirka 80%. Ratio kvinder: mænd er præpubertalt 2:1; i puberteten 4,4:1 og hos voksne 8:1.

Der ses nyreinvolvering hos 80% af børn med SLE. Mikroskopisk hæmaturi findes i 80% af disse tilfælde, proteinuri i moderat grad eller i nefrotisk omfang (mindst 1 gram/kvadratmeter/døgn) findes hos 98% og hypertension hos 40% (26). Diagnosen stilles på kliniske symptomer fra de involverede organer, parakliniske undersøgelser med anæmi, trombocytopeni, leukopeni, koagulationsforstyrrelser, nedsat komplement C₃ og C₄, og positive antinukleære antistoffer og antistoffer imod dobbeltstreng DNA og nyrebiopsi, hvis renal involvering har betydning for behandlingsintensiteten. Behandling af SLE er en specialisopgave.

Litteratur:

1. Flyger HL, Bjerrum PJ, West-Nielsen E et al. Urinstix' anvendelighed til diagnostik af mikroskopisk hæmaturi. Ugeskr Læger 1996; 158: 6759-62.
2. Bayer HealthCare 2004, <http://www.diavant.com/diavant/CMSFront.html?pgid=3,2,14,1> 04.07.2009.
3. Milford DV, Robson AM. The child with abnormal urinalysis, haematuria and/or proteinuria. I: Webb N, Postlethwaite R, eds. Clinical Paediatric Nephrology 3rd Ed. Oxford: Oxford Medical Publication, 2003: 1-27.
4. Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross haematuria in a general pediatric setting. Pediatr 1977; 59: 557-61.
5. Bergstein J, Leisner J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159: 353-5.
6. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents, American Academy of Pediatrics. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: 555-76.
7. Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. Urol Clin North Amer 2004; 31: 559-673.
8. European urine analysis guidelines. Scan J Clin Lab Invest 2000; 60: 1-96.
9. Robbian JH, Simonetti GD, Crosazzo L et al. False positive dipstick for urinary blood in children. J Nephrol 2006; 19: 605-6.
10. Lambert H, Coulthard M. The child with urinary tract infection: I: Webb N, Postlethwaite R, eds. Clinical Paediatric Nephrology 3rd Ed. Oxford: Oxford Medical Publication, 2003: 197-225.
11. Hansen A, Andersen KV, Cortes D et al. Referenceprogram for børn med urinvejsinfektion. Ugeskr Læger 1999; 161: 5777-8.
12. Stapleton FB. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Group. Idiopathic hypercalciuria: association with isolated hematuria and with urolithiasis in children. Kidney Int 1990; 37: 807-11.
13. Wason MP, Hansen A. Nyre- og urinvejssten hos børn. Ugeskr Læger 2005; 167/40: 3786-9.
14. Coward RJM, Peters CJ, Duffy PG et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. Arch Dis Child 2003; 88: 962-5.
15. Milliner DS, Murohy ME. Urolithiasis in pediatric patients. Mayo Clin Proc 1993; 68: 241-8.
16. Greenfield SP, Williot P, Kaplan D. Gross hematuria in children: a ten-year review. Urology 2007; 69(1): 166-9.
17. Cortes D, Jørgensen TM, Rittig S et al. Prænatalet diagnosticeret hydronefrose og andre urologiske anomalier. Ugeskr. Læger 2006; 168/26-32: 2544-50, samt Internet linkene: http://www.ugeskriftet.dk/portal/page/portal/LAEGERDK/UGESKRIFT_FOR_LAEGER/KLINISKE_VAERKTOEJER/KLARINGSRAPPORTER/Klaringsrapport_om_medf%C3%B8dt_hydronefrose_og_andre_urologiske_anomalier_0.pdf og <http://www.paediatri.dk/vejledninger/documents/Hydronefrose-Klaringsrapport-20060623.pdf> 04.07.2009.
18. Thorner PS: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. Nephron Clin Pract, 2007; 106: c82-8.
19. Yoshikawa N. Immunoglobulin A nephropathy. I: Avner ED, Harmion W, Niaudet P, eds. Pediatric Nephrology 5th Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 615-28.

20. Coppo R, D'Amico G. factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 2005; 18 (5): 503-12.
21. Smith JM, Khurran FM, Eddy AA. The child with acute nephritic syndrome. I: Webb N, Postlethwaite R, eds. *Clinical Paediatric Nephrology 3rd Ed.* Oxford: Oxford Medical Publication, 2003: 365-79.
22. Kasahara T, Hayakawa H, Okubo S et al. Prognosis of acute post streptococcal glomerulonephritis (APSN) is excellent in children, when adequately diagnosed. *Pediatr Internat* 2001; 43: 364-7.
23. Schärer K, Karmar R, Querfeld U et al. Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 816-23.
24. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X et al. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatr* 2007; 120: 1079-87.
25. Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child Educ Pract* 2008; 93: 1-8.
26. Webb NJA, Brogan PA, Baildam E: Renal manifestation of systemic disorders. I: Webb N, Postlethwaite R, eds. *Clinical Paediatric Nephrology 3rd Ed.* Oxford: Oxford Medical Publication, 2003: 381-403.
27. Makker SP: Membranous nephropathy. I: Avner ED, Harmion W, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology 5th Ed.*, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 640-54.