

Die labordiagnostische Klärung von Hämaturien

Neben der Diagnose möglicher Harnwegsinfekte gehört eine Hämaturie mit zu den am häufigsten gestellten Befunden in der Urindiagnostik. Das Auftreten von Erythrozyten im Urin kann durchaus physiologisch bedingt sein. Die dabei ausgeschiedene Erythrozytenanzahl kann sich entsprechend der unterschiedlichen Angaben in der Literatur bei bis zu 3.000 bzw. 20.000 Erythrozyten/mL Nativurin bzw. bis zu 3×10^6 Erythrozyten/24 h Sammelurin bewegen. Ca. 10 % der gesunden Menschen zeigen sogar noch höhere Werte und übersteigen damit deutlich die definierten Normalbereiche im Labor. Die in der Literatur angegebenen Normalbereiche für Erythrozyten in der Sedimentmikroskopie differieren ebenfalls und werden zwischen 2 – 3 Erythrozyten/Gesichtsfeld und bis zu 10 Erythrozyten/Gesichtsfeld angegeben, was durch die unterschiedlichen Methoden der Probengewinnung und Zählung zu erklären ist.

Ist eine Hämaturie pathologisch bedingt, so sind die krankheitsbedingten Gründe vielfältig. Dahinter können sich Gerinnungsstörungen, Erkrankungen der Niere oder der Harnwege verbergen. Damit wird die Klärung jeder Hämaturie zur Pflicht.

Das erstmalige Erkennen von Hämaturien – makroskopisch oder mittels Teststreifen-diagnostik

Die Hämaturien, die entweder eine physiologische oder pathologische Ursache haben, können in unterschiedlichem Ausmaß auftreten: Werden Makrohämaturien (ab etwa 0,5 – 1 mL Blut/Liter Urin ergibt sich die bereits makroskopisch erkennbare Rotfärbung des Urins) in der Regel vom Patienten selbst bemerkt und an den Kliniker berichtet, gibt der routinemäßig angewandte Harnteststreifen als erster Screening-Test im Labor mit seiner relativ hohen Sensitivität oft den ersten Hinweis auf das Vorliegen einer unbemerkten, symptomlosen Mikrohämaturie (bis zu 0,5 – 1 mL Blut/L Urin). Ein Teststreifenergebnis für sich allein gibt jedoch noch keine Information, ob das positive Ergebnis auf das Vorliegen von Hämoglobin, Myoglobin oder Erythrozyten hinweist. Deswegen ist eine anschließende Mikroskopie erforderlich.

Finden sich im Mikroskop keine Erythrozyten, können eine Hämoglobinurie und Myoglobinurie labor-diagnostisch durch weitere Tests abgesichert werden.

- Eine Hämoglobinurie liegt vor, wenn bereits im Blut eine verstärkte Hämolyse stattfindet. Das freie und teilweise im Urin ausgeschiedene Hämoglobin wurde hierbei über den Teststreifen erfasst. Im Blut dagegen kann die gesteigerte Tendenz zur Hämolyse durch den Nachweis einer erhöhten LDH bzw. über einen niedrigeren Haptoglobinwert im Serum diagnostisch untermauert werden.
- Myoglobinurien treten zusammen mit Myoglobinämien auf, wenn Muskelgewebe zerstört wird. Dann finden sich im Serum höhere Werte der Kreatinkinase, die bei Muskelschäden aus den Muskelzellen freigesetzt wird.

Finden sich im Mikroskop keine Erythrozyten, sollte neben der Hämoglobinurie und Myoglobinurie auch die Möglichkeit der Lyse der Erythrozyten im Urin selbst mit berücksichtigt werden. In einem Urin mit einem spezifischen Gewicht unter 1,010 und alkalischem pH-Wert kommt es vermehrt zur Lyse der Erythrozyten. Ein alkalisches Milieu kann eine Quellung der äußeren Membranschichten der Erythrozyten bewirken und dadurch die Bildung von Echinozyten hervorrufen. ^[1] Zuerst schwellen die Zellen aufgrund der osmotischen Verhältnisse an und dann tritt das Hämoglobin nach und nach aus den Erythrozyten aus. Lyseprozesse beobachtet man, wenn die Probe bei Zimmertemperatur länger stehen bleibt, da der pH-Wert durch das Wachstum von Bakterien und deren damit einhergehende Stoffwechselaktivität alkalisch werden kann, oder wenn der Urin vor der Miktion bereits länger in der Blase war.

Auch Peroxidase-positive Bakterien können zu einem Farbumschlag des Teststreifenfeldes für Blut im Urin führen, ohne dass Erythrozyten im Urin vorhanden sind. Dadurch wird ein falsch-positives Ergebnis für Blut im Urin impliziert.

Die mikroskopische Detektion von Hämaturien

Werden Erythrozyten im Mikroskop nachgewiesen, dann soll ein positives Ergebnis in mindestens zwei bis drei Urinsedimenten in Abständen von wenigen Tagen bestätigt werden, da eine Hämaturie auch intermittierend auftreten kann. Dabei interessieren die Fragen, ob

- eine pathologische Hämaturie vorliegt und
- eine Lokalisierung der Blutungsstelle möglich ist.

Vorübergehende Hämaturien können zum Beispiel durch Beimischung von Menstrualblut, als Begleiterscheinung von Harnwegsinfekten oder nach körperlichen Anstrengungen gesunder Personen beobachtet werden. Bei solchen Anstrengungshämaturien können die Erythrozyten aufgrund von Veränderungen in der Permeabilität der Glomeruli aus diesen stammen oder wegen renaler Mikrotraumen im Urin auftreten, aber auch einen nicht-glomerulären Ursprung haben (z. B. bei Mikrotraumen an der Schleimhaut des Blasenscheidels, der Prostata oder der Harnröhre). Verschwindet die Anstrengungshämaturie spontan innerhalb von 24 bis 72 Stunden, sind – bis auf die im Folgenden genannten Ausnahmen – keine weiteren Klärungen nötig.

Beobachtet man allerdings bei nach Anstrengungen ausgelösten Hämaturien eine Makrohämaturie, eine persistierende Hämaturie oder rezidivierende Hämaturien, kann dies auf ein urologisches Leiden hinweisen. Tritt eine Anstrengungshämaturie bei Männern in einem Alter von über 45 Jahren auf, sollte auf jeden Fall eine weitere Klärung der möglichen Ursachen erfolgen. [2]

Sind Erythrozyten im Urin präsent, ohne dass eine Proteinurie oder Erythrozytenzylinder nachweisbar sind, spricht man von einer isolierten Mikrohämaturie. Sie findet sich in 1 – 4 % der Bevölkerung und etwa 2,6 % der Schwangeren.

Zur weiteren Klärung möglicher Blutungsquellen werden erstrangig nicht-invasive Labormethoden, wie die der mikroskopischen Beurteilung der Erythrozytenmorphologie und die Analyse der Harnproteine, angeschlossen.

Die mikroskopische Beurteilung der Hämaturien

Die Beurteilung der Erythrozytenmorphologie sollte möglichst im Phasenkontrastmikroskop erfolgen, in dem eine auffällige Morphologie am besten zu beurteilen ist.

Die Erythrozyten weisen nach glomerulärer Passage typische morphologische Veränderungen auf. Neben Ringformen mit glatter und gewellter Struktur und deformierten bzw. dysmorphen, glomerulären Erythrozyten, teilweise mit Innen- und Außenzapfen, findet man auch als Sonderform unter den dysmorphen Erythrozyten die Akanthozyten (bekannt als »Mickey-Maus-Erythrozyten«) mit bläschenförmigen Ausstülpungen. Die Beurteilung der Erythrozyten verlangt praktische Erfahrung und gute Kenntnisse der Urinmikroskopie:

1. Glomeruläre Erythrozyten sind typischerweise kleiner als Erythrozyten nicht-glomerulärer Blutungsquellen.
2. Die Erythrozyten glomerulärer Blutungsquellen variieren in Form und Größe, während Erythrozyten bei Hämaturien nicht-glomerulären Ursprungs in Form und Größe einheitlich sind.
3. Erythrozyten bei Hämaturien glomerulären Ursprungs haben oft Hämoglobin verloren.
4. Bei glomerulären Blutungen können manchmal auch Erythrophagozyten mikroskopisch gesehen werden. Erythrophagozyten sind Tubulusepithelien, die Erythrozyten bereits aufgenommen haben. [3], [4]

Bei einer postrenalen Blutung behalten dagegen die Erythrozyten weitgehend ihre Form (Bezeichnung als eumorphe, isomorphe bzw. nicht-glomeruläre Erythrozyten).

Die Kenntnisse über die beschriebenen typischen Größeneigenschaften und Größenvariabilität bei Hämaturien können SYSMEX Kunden mit dem Einsatz der Urin-Fluoreszenz-Durchflusszytometer (SYSMEX UF-Serie) in ihrem Labor nutzen. Werden Hämaturien detektiert, so werden automatisch die vorgefundenen Erythrozyten in ihrer Größe und Größenverteilung ausgewertet. Die an der UF-Serie ergänzende RBC-Info gibt an, ob die Erythrozyten normal groß und einheitlich in der Größe sind (die RBC-Info lautet dann: »isomorphic?«) oder eventuell dysmorphe Erythrozyten vorhanden sind (die RBC-Info lautet dann entweder »dysmorphic?« bei Präsenz von kleinen Erythrozyten oder »mixed?« bei Vorliegen von Erythrozyten mit auffälliger Größenvarianz). Dann kann sich die Mikroskopie und das Bestätigen dysmorpher Erythrozyten auf die Proben begrenzen, in denen die Morphologie als auffällig bewertet wurde. Die Qualität der RBC-Info an den UF-Geräten hat hierbei eine relativ hohe Zuverlässigkeit erwiesen, solche Hämaturien auszuwählen, in denen keine dysmorphen Erythrozyten gefunden werden.

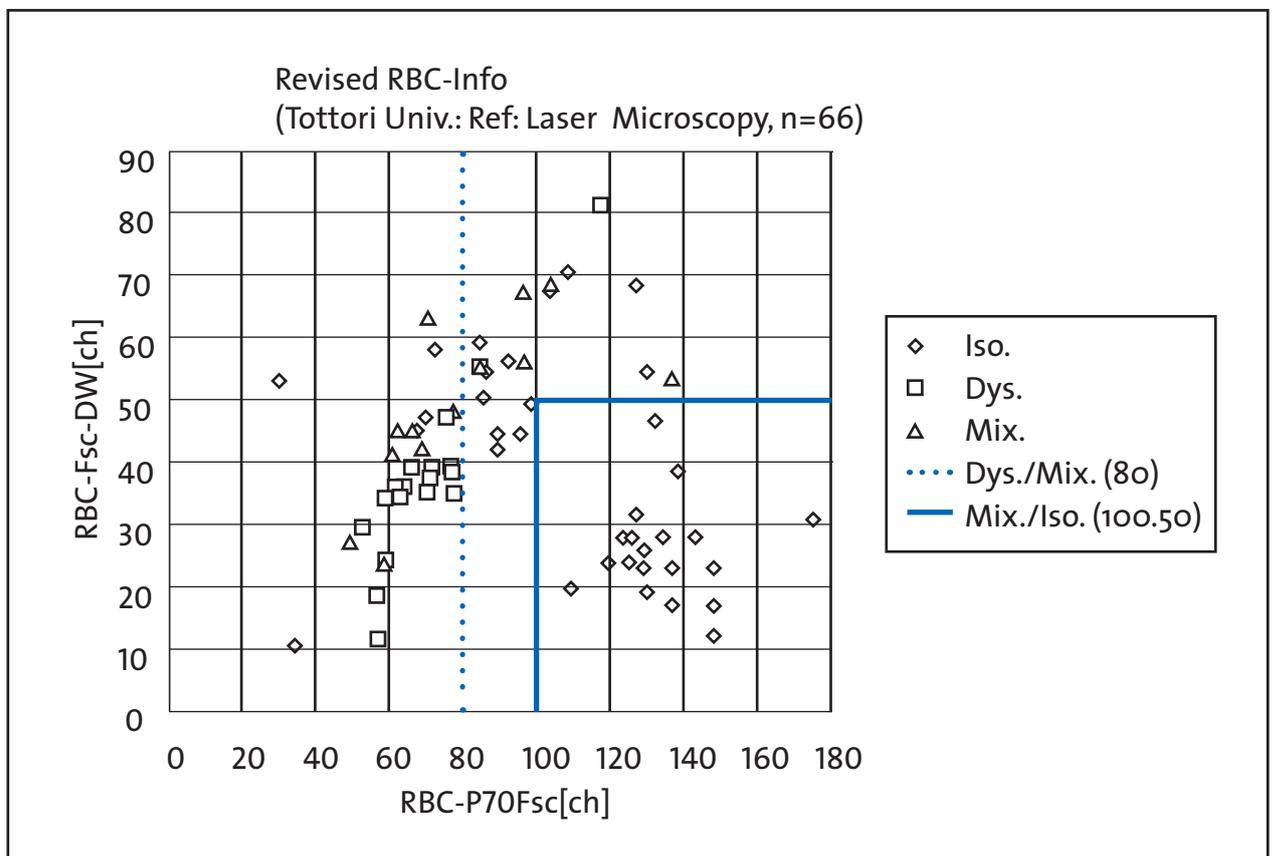


Abb. 1 Die ausgegebene RBC-Info »isomorph« an der SYSMEX UF-Serie, gekennzeichnet durch die blaue Markierung im rechten unteren Quadrant, im Vergleich zur Beurteilung der Erythrozyten mittels Lasermikroskopie (siehe oberstes Symbol in der Legende rechts in der Abbildung)

Der Nachweis überwiegend dysmorpher Erythrozyten spricht für eine renale Ursache der Hämaturie (glomeruläre Hämaturie). Sind keine dysmorphen Erythrozyten präsent, kann eine glomeruläre Blutung jedoch nicht ausgeschlossen werden.

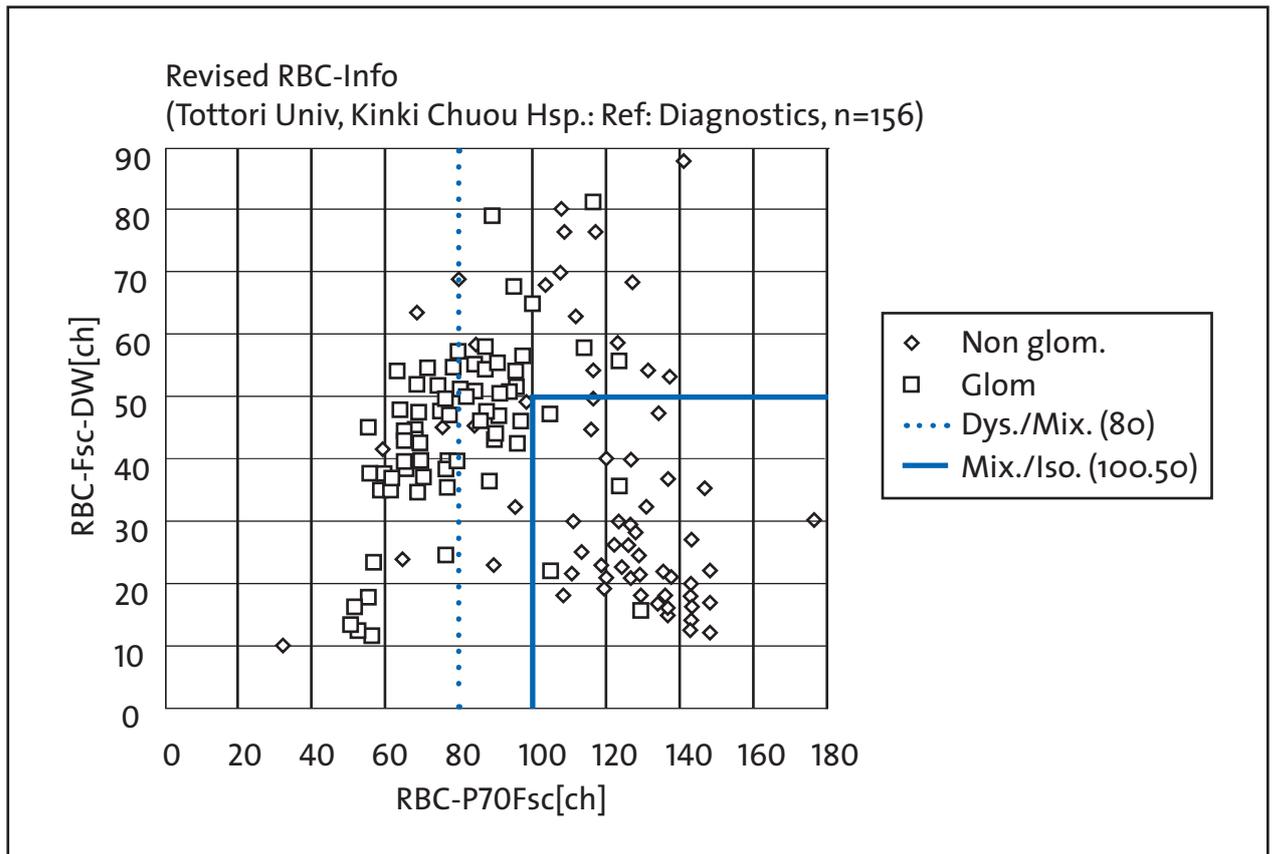


Abb. 2 Die ausgegebene RBC-Info an der sysmex uf-Serie im Vergleich zur Lokalisierung der Blutungsquelle (siehe die obersten beiden Symbole in der Legende rechts in der Abbildung)

Die Familienanamnese und der klinische Befund spielen zu den bisher genannten labordiagnostischen Schritten besonders bei Kindern eine bedeutende Rolle, da man hier möglichst auf invasive Untersuchungsmethoden verzichten möchte. [5] Findet sich wiederholt eine dysmorphe Hämaturie, sowohl isoliert als auch in Kombination mit Proteinurien und Zylindern im Urin, dann wird über die Familienanamnese die familiäre Häufigkeit von Hämaturien hinterfragt bzw. auch systemische Erkrankungen mit Nierenbeteiligung ausgeschlossen, wobei hier neben weiteren körperlichen Untersuchungen labordiagnostisch serologische Tests einbezogen werden. Typische Tests sind hier innerhalb der weiteren Routinediagnostik die Bestimmung des Kreatinins, des Harnstoffs, der Kreatininclearance und des Gesamteiweißes, die nasschemische Albuminbestimmung sowie auch weitergehende Tests, wie unter anderem der C₃-Komplement-Test zur Klärung von Verdachtsdiagnosen auf Immunkomplexerkrankungen, wie z. B. Lupus erythematodes, und der ASL-Titer (Antistreptolysintiter) zum Nachweis eines postinfektiösen Status' oder bestehenden Infekts durch Streptokokken, besonders mit β -hämolisierenden Streptokokken. Gerade bei Kindern können die gebildeten Antikörper nach Infektionen durch Streptokokken mit deren unspezifischen Antigenen Herzklappen und Gehirnstrukturen, aber auch Glomeruli angreifen. [6]

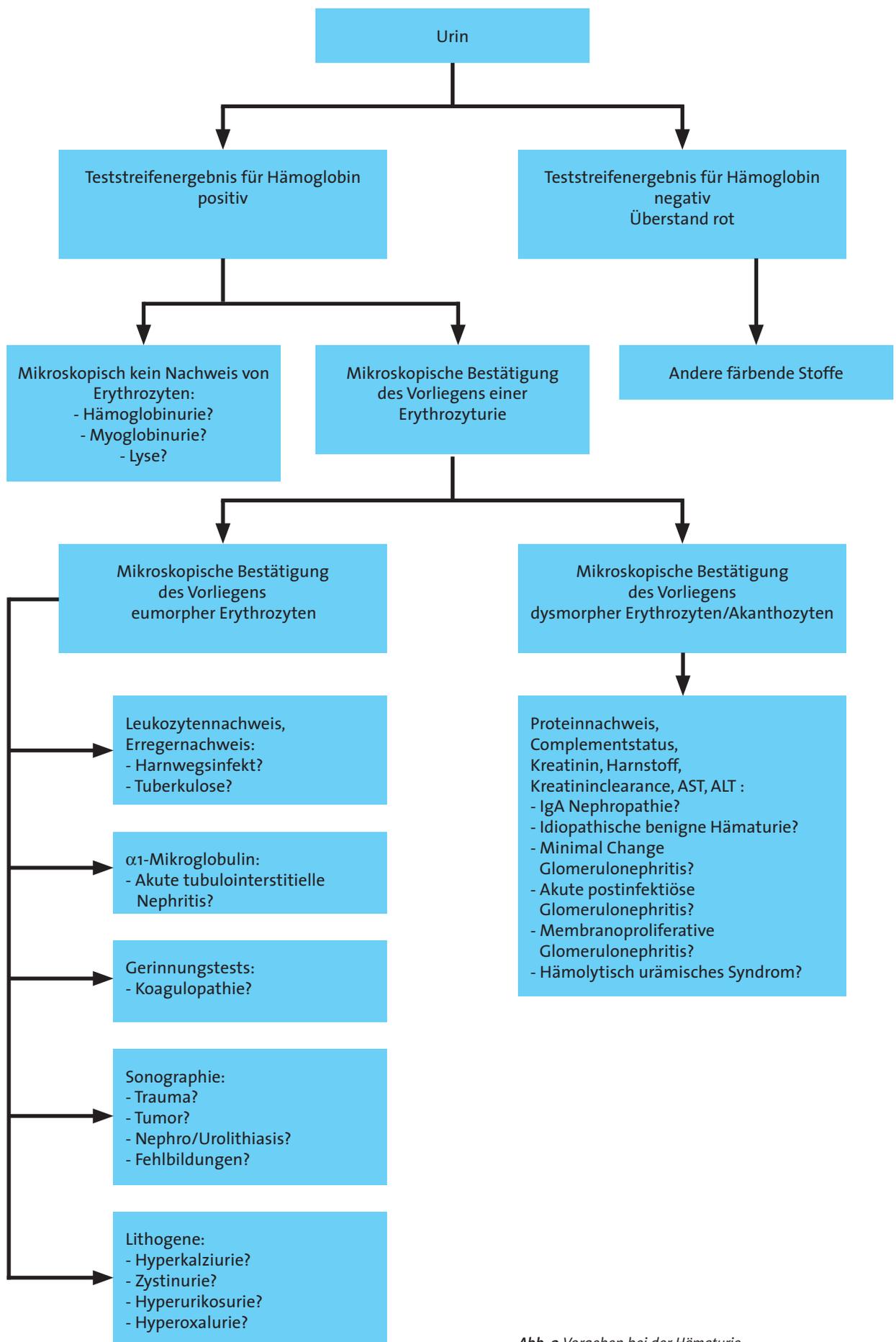


Abb. 3 Vorgehen bei der Hämaturie

Andere weitergehende Tests zur Klärung der Hämaturien sind die Lupus-Serologie, Hepatitisserologie, sowie molekulargenetische Tests oder HIV-Diagnostik. [6]

Bei Kindern findet sich in fast 80 % der rezidivierenden oder persistierenden Hämaturien ohne dysmorphe Erythrozyten entweder ein Alport-Syndrom oder ein Syndrom der dünnen Basalmembran. [5] Generell bilden die häufigste Ursache einer isolierten dysmorphen Mikrohämaturie in ca. 2/3 der Fälle unspezifische chronische Veränderungen der Nierenkörperchen (meist liegt eine IgA-Nephropathie vor), in ca. 1/4 der Fälle findet sich eine Nephropathie vom Typ der dünnen Basalmembran, und in den restlichen Fällen kann keine Ursache nachgewiesen werden. [7]

Finden sich Hämaturien ohne Nachweis dysmorpher Erythrozyten und damit kein Hinweis im Urin auf eine Nierenbeteiligung (die aber in seltenen Fällen trotzdem vorliegen kann), wird bei weiteren Entzündungsanzeigen, wie das Vorliegen von Leukozyten und Bakterien oder Mykosen, eine Kultur angelegt. Die vorgefundene Hämaturie kann dann durch entzündungsbedingte Veränderungen der Schleimhautdurchblutung im Harntrakt bedingt sein. Durch die Gefäßerweiterungen können Erythrozyten aus dem Gefäßlumen in den Urin übergehen. Die meisten Hämaturien ohne Nachweis glomerulärer Erythrozyten sind durch Entzündungen im Urogenitaltrakt verursacht.

Sind keine Anzeichen eines Harnwegsinfekts präsent, sollte man an die weiteren Möglichkeiten wie das Vorliegen eines Harnsteines denken, wodurch aufgrund mechanischer Reizung oder Verletzung der Gefäße Erythrozyten in den Urin übertreten können.

Neben Bildgebungsverfahren wird oft die Bestimmung des Kalziums und Kreatinins angeschlossen. Auch bei Kindern kann durchaus eine Urolithiasis auftreten, was die dementsprechende Klärungsdiagnostik rechtfertigt. Ist die Prävalenz einer Hypercalciurie bei gesunden Kindern mit 2,9 bis 6,2% recht gering, finden sich bei Kindern mit isolierter Hämaturie und nach Ausschluss anderer urologischer und nephrologischer Ursachen ein erhöhter Kalzium/Kreatinin-Index in 30% der Fälle. Mehr als 10% der Kinder entwickeln innerhalb von 4 Jahren eine Urolithiasis. [8]

Bei Patienten über 45 Jahren, vor allem bei männlichen Patienten mit erhöhtem Erkrankungsrisiko, muss ein Tumor als Ursache einer Hämaturie ohne glomeruläre Erythrozyten ausgeschlossen werden. Tumoren, besonders maligner Art, haben eine eigene Gefäßversorgung, die wegen des relativ einfachen Aufbaus leicht Defekte in den eigenen Gefäßwänden aufweisen. Dadurch kommt es zu Blutungen. Die Hämaturie kann aber auch durch Einwachsen eines Tumors in die Schleimhaut des Urogenitaltrakts bedingt sein.

Auch wenn es viele Gründe für das Auftreten einer Hämaturie gibt, bleiben ca. 10% aller Fälle ungeklärt und werden als idiopathische Hämaturien diagnostiziert.

Letztendlich stellt sich bei den meisten Hämaturien eine harmlose Ursache heraus. Jedoch sollte bei bestimmten Altersgruppen oder Symptomen immer an die Möglichkeit einer Nierenbeteiligung und Neoplasie gedacht werden, bei denen die labordiagnostische Klärung der erste Schritt in Richtung einer gezielt angesetzten Therapie ist.

Literaturangaben

- [1] Wirnsberger G, Schröttner B, Worm H: Die renale Hämaturie.
Journal für Urologie und Urogynäkologie 2003; 10 (Sonderheft 6) (Ausgabe für Österreich), 36-38
- [2] Antoinette Pechère-Bertschi, Hans Stalder: Mikrohämaturie.
PrimaryCare 2004;4: Nr. 43, 843 – 847
- [3] Priscilla Kincaid-Smith and Kenneth Fairley: The Investigation of Hematuria.
Semin Nephrol 25:127-135 © 2005 Elsevier Inc
- [4] J. Huussen, R.A.P. Koene, L.B. Hilbrands: The (fixed) urinary sediment, a simple and useful diagnostic tool in patients with haematuria.
The Netherlands Journal of Medicine, January 2004, Vol. 62, No. 1
- [5] Priv.-Doz. Dr. Rolf Beetz: Hämaturie strukturiert abklären.
ÄP Pädiatrie 2_2008;4: Nr. 43, 24-26
- [6] Riccabona M: Leitlinien Kinderurologie in
Journal für Urologie und Urogynäkologie 2003; 10 (Sonderheft 4) (Ausgabe für Österreich), 7-14
- [7] Szeto CC et al.: Prevalence and implications of isolated microscopic hematuria in asymptomatic Chinese pregnant women.
Nephron Clin Pract. 2007; 105(4): s. c147-52
- [8] Priv.-Doz. Dr. Rolf Beetz: Hämaturie – ein Symptom, viele Ursachen.
ÄP Pädiatrie 2_2008 Nr. 43, 22-23