

HEMATURIJA PRI BOLNIKIH S HEMOFILIJO

HAEMATURIA IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA

Majda Benedik-Dolničar

Služba za onkologijo in hematologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *Pregledni prispevek skuša za hematurijo pri bolnikih s hemofilijo raziskati vzrok, pogostost, zdravljenje in zaplete.*
- Metode** *Pregled člankov po zbirki PubMed v letih 1969 do 2007 s pomočjo ključnih besed »haemophilia«, »haematuria«, »renal disease«.*
- Rezultati** *Objavljene so bile 4 študije: dve v Veliki Britaniji (1971 oz. 1982), po ena pa v ZDA (2003) in Sloveniji (2007).*
- Zaključki** *Rezultati prvih dveh študij so pokazali, da je hematurija v anamnezi za obolevnost najverjetneje nenevaren podatek, ker ne vodi do napredujoče ledvične odpovedi. Dvom pa je vzbudilo poročilo Kulkarnija, ki je našel kar pri 2,9 % bolnikov s hemofilijo akutno ali kronično ledvično bolezen, vendar brez navedbe mnogih pomembnih kliničnih podatkov. Slovenska študija pa je dokazala, da celo ponavljajoča se (večkratna) hematurija pri bolnikih s hemofilijo ni vzročno povezana z ledvično okvaro, zato zahtevnejše ledvične preiskave zgolj zaradi hematurije same niso potrebne.*

Ključne besede *hematurija; hemofilija; obravnava*

Abstract

- Background** *A review article intends to discover a cause, frequency, treatment and complications of haematuria in patients with haemophilia.*
- Methods** *A review of PubMed (1969–2007) for key words haemophilia, haematuria and renal disease.*
- Results** *Four studies were published: two in Great Britain (1971 and 1982), one in USA (2003) and one in Slovenia (2007).*
- Conclusions** *The authors of first two studies concluded that history of haematuria in haemophilia is probably benign and does not lead to progressive renal failure. The general belief that renal disease is a rare complication of haemophilia is challenged by the Kulkarni's report. He found in 2.9 % of patients with haemophilia either acute or chronic renal disease but the design of this study lacks many important clinical details. Slovenian study showed that even repetitive episodes of haematuria do not lead to renal damage. Therefore complex renal function tests only for haematuria are not required.*

Key words *haemophilia; haematuria; treating*

Uvod

Hemofilija je na X kromosom vezana dedna motnja koagulacije krvi. Pri hemofiliji A gre za delno ali popolno pomanjkanje faktorja VIII, pri hemofiliji B pa faktorja IX. Pogostost hemofilije A je 1 na 10000, hemofilije B pa 1 na 50000 moških.¹ Spontana makrohaturija ali subklinična mikroskopska hematurija, ki se pogosto odkrije slučajno, je sorazmerno pogost pojav pri bolnikih s hemofilijo A oz. B. Vzrok naj bi bila s cirkulirajočimi imunskimi kompleksi povzročena poškodba ledvičnih tubulov.² Hematurija se pri osebi s hemofilijo običajno pojavi nenadno brez kakšnih drugih znakov in simptomov. Včasih se sočasno pojavi bolečina v ledvenem predelu in občutek tope napetosti. Če pa je krvavitev nastopila zaradi ledvičnih kamnov, jo spremljajo hude krčevite bolečine, imenovane kolike.³ Če hematurijo spremlja povišana telesna temperatura ali intenzivna bolečina v predelu pod rebri ob hrbtenici, gre lahko za okužbo sečil.⁴

Študije ledvične funkcije pri bolnikih s hemofilijo

Študiji leta 1969 in 1980

Podrobne študije renalne funkcije, napravljene leta 1969 pri skupini bolnikov s hemofilijo in hematurijo, so opozorili na pomembne razlike glede na osebe, ki nimajo hemofilije. Preučevali so koncentracijo sečnine, očistek kreatinina, i.v. pielogram, izotopni renogram, kvantitativno proteinurijo, izločanje eritrocitov in levkocitov v urinu. Odkrili so vsaj eno nepravilnost pri 27 od 35 obravnavanih bolnikov, toda nihče ni imel klinično pomembno motene ledvične funkcije.⁵ Intravenski pielogram je odkril nenormalnosti zgornjega dela sečnih poti, nepravilnosti polnitve pri večini bolnikov s hemofilijo,^{5, 6-8} tudi pri tistih, ki so imeli lahko obliko hemofilije ali pa niso navajali hematurije v preteklosti.^{9, 10} Enajst let kasneje je Small s sodelavci objavil rezultate enakih preiskav pri 27 bolnikih prejšnje študije in pri 30 novih bolnikih s hemofilijo in hematurijo. Kljub visokemu pojavu nenormalnosti v strukturi ledvičnega predela in dokazu znižane ledvične funkcije pri nekaj bolnikih klinično pomembne ledvične bolezni niso našli. Sklepali so, da je hematurija v anamnezi najverjetneje nenevarna in da ne vodi do napredujoče ledvične odpovedi.¹¹

Kulkarnijeva študija 1993–1998

Dvom v splošno prepričanje, da je ledvična bolezen redek zaplet pri hemofiliji, je vzbudilo poročilo Kulkarnija, ki je našel pri 2,9 % bolnikov s hemofilijo akutno ali kronično ledvično bolezen. Raziskovalci Projekta o spremljanju hemofilije v letih 1993 do 1998 so poročali o preučevanju ledvične bolezni pri 3422 bolnikih s hemofilijo. Iskali so akutno ali kronično ledvično bolezen pri 2075 bolnikih s hemofilijo, ki so bili hospitalizirani v 6-letnem obdobju vsaj enkrat. V celoti so odkrili 60 primerov (2,9 %) z akutno (29 od 60) ali kronično ledvično boleznijo (31 od 60). Na-

tančnejši podatki o resnosti ledvične bolezni niso bili predstavljeni. Odkrili so močno povezavo akutne in kronične ledvične bolezni z okužbo s HIV in s povišanim krvnim tlakom. Bolniki s hemofilijo z akutno ledvično boleznijo so imeli tudi pogosteje prisotne inhibitorje za F VIII oz. F IX. Bolniki s kronično ledvično boleznijo so bili pogosteje starejši, pogosteje so bili črnci oz. so bili nedavno v bolnišnici zaradi hematurije.¹² Ker ni bilo mnogih pomembnih kliničnih podatkov, pa zaključek patogenetskih mehanizmov ledvične bolezni ni bil možen.²

Slovenska študija 1993–2004

S pomočjo računalniško vodenega registra hemofilikov v Sloveniji in s pregledom medicinskih kartotek smo v obdobju od januarja 1993 do decembra 2004 odkrili 32 bolnikov s hemofilijo (pri dveh s težko obliko hemofilije B ter pri 25 s težko, 3 srednjo in 2 z lahko obliko hemofilije A) in hematurijo od 165 bolnikov s hemofilijo A in 17 s hemofilijo B.¹³ Ta 17,5-odstotna pogostnost hematurije se ujema z grškim (19,5 %)¹⁴ in argentinskim (25 %)¹⁵ poročilom. Opredelili smo demografske in klinične podatke, način zdravljenja in podatke o hematuriji. Dva bolnika (z lahko in s težko hemofilijo A, ki sta imela hematurijo le enkrat) sta sodelovanje zavrnila. En bolnik z lahko hemofilijo A pa je že umrl zaradi zapleta z inhibitorji.

Za vse bolnike s hemofilijo in hematurijo v izbranem obdobju smo pregledali tudi medicinske kartoteke v času pred januarjem 1993. Odkrili smo, da se je hematurija pojavila pri 19 bolnikih še pred opazovanim obdobjem.

Bolniki s hemofilijo A oz. B so bili v opazovanem obdobju stari 2 do 57 let. Hematurija se je pojavila prvič v starosti 7 do 26 let (v 90 % bolnikov prvič med 12. in 21. letom), povprečna starost je bila 14,8 let.¹³ Običajno se hematurija pojavi pri bolnikih s hemofilijo pogosteje v tej starosti.^{14, 15} Najmlajši bolnik s hemofilijo, najden v literaturi, je bil star 6 let.¹⁴ V naši skupini bolnikov s hemofilijo in hematurijo nihče ni potreboval transfuzije krvi ali zdravljenja s pripravki železa. Literatura navaja le enkrat, da je bolnik s hemofilijo in hematurijo potreboval transfuzijo krvi, in drugič, da je potreboval nadomeščanje železa z zdravili, vendar je šlo za poročilo brez vsakih kliničnih podrobnosti.¹⁴ V opazovanem obdobju so vsi bolniki skupaj imeli 74 epizod akutne hematurije, 18 od njih enkrat, 4 dvakrat, 2 trikrat, 4 štirikrat, 3 šestkrat, 1 osemkrat. Štirje bolniki so bili HIV-pozitivni. Trije bolniki s hemofilijo A so imeli visoko odzivne inhibitorje, pri enem od njih je uspešen program imunske tolerance izkoreninil inhibitorje.

Poškodbe, okužbe ali zdravila niso bili v povezavi s hematurijo. Trije bolniki so imeli ledvične kamne. Pred opazovanim obdobjem pa je imel en bolnik poškodbo in en ledvične kamne, povezane s hematurijo.¹³ Vsi bolniki so bili med evalvacijo brez makroskopske hematurije. Laboratorijske vrednosti (hemogram, biokemične vrednosti), ocena ledvične funkcije s 24-urnim očistkom kreatinina, korigiranim na telesno površino in izločanje beljakovin, analizirano z Biureto-

vo metodo v 24-urnem urinu so se merili pri vseh 29 izbranih bolnikih.

Rezultati preiskav so pokazali, da je imel le en bolnik s hemofilijo in hematurijo ledvično bolezen. Ta bolnik je imel ledvično insuficienco zaradi sladkorne bolezni tipa 2. Še pri 2 drugih bolnikih smo dokazali rahlo znižano ledvično funkcijo. En bolnik je občasno zaužil nesteroidna protivnetna zdravila, ki lahko povzročajo ledvično insuficienco, imel pa je tudi čezmerno telesno težo z BMI 34,5 kg/m². Ni imel značilne proteinurije. Tudi pri drugem bolniku, ki ima tudi Duchennovo mišično distrofijo, značilne proteinurije nismo dokazali.

Pri 3 bolnikih smo odkrili minimalno proteinurijo, to pomeni več kot 250 mg v 24 urah. Dva od teh treh bolnikov sta bila HIV-pozitivna. Oba sta prejemala antiretrovirusna zdravila. Pri obeh je bil očistek kreatinina (1,6 in 3,35 ml/s/1,73 m²) normalen. Tretji bolnik je imel proteinurijo 320 mg v 24 urah ob BMI 34,5 kg/m².¹³ Hsu je s sodelavci dokazal v svoji študiji, da je višji BMI dejavnik tveganja za razvoj ledvične bolezni.¹⁶

Sedem bolnikov je imelo hipertenzijo, toda nihče od njih ni imel proteinurije ali znižanega očistka kreatinina. Trije bolniki so imeli ledvične kamne, dva od teh eritrociturijo, toda nobeden proteinurije.

Bolniki z več kot štirikratnim pojavom hematurije v opazovanem obdobju niso imeli znižanega očistka kreatinina. Enako smo dokazali tudi pri bolnici s von Willebrandovo boleznijo tipa 3 in osemkratnim pojavom hematurije v preteklosti. Zato smo zaključili, da je potrebno napraviti preiskave pri bolnikih s hemofilijo in hematurijo samo tedaj, če hematurijo spremljajo še drugi znaki in simptomi.¹³ Tudi pri 146 bolnikih brez hemofilije in z nediagnostificiranim vzrokom za makroskopsko hematurijo je le eden od njih imel spregledan tumor, ki so ga odkrili s preiskavami ob ponovni hematuriji.¹⁷

Iskali smo tudi, ali je bila ledvična bolezen kdaj vzrok smrti pri hemofilikih v Sloveniji v obdobju od 1980 do 2005. Med 47 umrlimi hemofiliki ni nihče umrl zaradi ledvične bolezni, pri osmih pa je bil vzrok AIDS. Pri naših bolnikih s hemofilijo in hematurijo, ki niso imeli pomembne spremljajoče bolečine, je hematurija velikokrat izzvenela le ob nekajdnevem počitku v postelji in pitju velikih količin tekočine s peroralnim jemanjem kortikosteroidov ali brez. Ob zdravljenju s koncentratom manjkajočega faktorja pa hematurija ni vedno izzvenela.

Obravnavanje bolnikov s hemofilijo in hematurijo

Smernice za zdravljenje hematurije pri hemofiliji navajajo, da naj se hematurija (če travma, kamni ali okužba niso verjetni) zdravi 48 ur s popolnim počitkom v postelji in intenzivnim hidriranjem (2,5-krat vzdrževalna hidracija); da je potrebno ob močni bolečini ali vztrajajoči makrohaturiji dvigniti raven FVIII pri hemofiliji A na 40 % oz. pri hemofiliji B na 50 %; če pa hematurija (makro ali mikro) še vztraja, oz. se ponavlja, pa naj se raziše vzrok.¹⁹ Dokazano je, da celo več-

kratne hematurije pri hemofilikih niso vzrok za ledvično okvaro, zato zahtevnejše ledvične preiskave zgolj zaradi hematurije niso potrebne.^{11, 13} To je tudi razumljivo, če se zavedamo, da se makrohaturija izrazi že zelo hitro, to je ob izločanju 1 samega ml krvi v urinu.¹⁹

Escobar s sodelavci priporoča tudi 3- do 4-dnevno jemanje kortikosteroidov (prednisone 0,5 mg/kg/dan).²⁰ Toda že leta 1977 je Rizza s sod. objavil rezultate dvojno slepe študije zdravljenja bolnikov s hemofilijo in hematurijo z enim samim odmerkom koncentrata s kortikosteroidom ali brez. Ugotovil je, da dodatek kortikosteroidov ni izboljšal uspešnosti zdravljenja in, da so lahko včasih celo visoki odmerki koncentratov neuspešni oz. da mine več dni, dokler hematurija ne izzveni.²¹

Antifibrinolitikov se pri hematuriji ne sme uporabljati, ker lahko povzročijo zamašitev sečnih poti s krvnimi strdki.¹⁸

Zaključki

Hematurija pri hemofiliku, če je ne spremljata intenzivnejša bolečina in vročina, ni takoj znamenje za preplah. Pogosto sploh ni potrebno nadomestno zdravljenje, ker zadošča že ležanje in obilno hidriranje. Dokazano je tudi, da celo večkratne hematurije pri hemofilikih niso vzrok za ledvično okvaro, zato zahtevnejše ledvične preiskave zgolj zaradi hematurije niso potrebne.

Literatura

1. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias: progress and problems. Seminar Hematol 1999; 36 Suppl. 7: 104-17.
2. Rodeghiero F. The incidence of renal disease in patients with hemophilia. The international monitor. Reviews of Current Key Literature on Hemophilia 2004; 2: 16-7.
3. Girolami A, Luzzatto G, Varvarikis C, Pellati D, Sartori R, Girolami B. Main clinical manifestations of a bleeding diathesis: an often disregarded aspect of medical and surgical history taking. Haemophilia 2005; 11: 193-202.
4. Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. Urol Clin N Am 2004; 31: 559-73.
5. Prentice CRM, Lindsay RM, Barr RD, Forbes CD, Kennedy AC, McNicol GP, et al. Renal complications in haemophilia and Christmas disease. Q J Med 1971; 157: 47-61.
6. Blomback M, Nilsson IM. Treatment of haemophilia A with human antihaemophilic globulin. Acta Med Scand 1958; 161: 301-21.
7. Kitchen CS. Occult hemophilia. Johns Hopkins Med J 1980; 146: 255-9.
8. Hilgartner MS. Intrarenal obstruction in haemophilia. Lancet 1966; 1: 486.
9. Beck P, Evans KT. Renal abnormalities in patients with haemophilia and Christmas disease. Clin Radiol 1972; 23: 349-54.
10. Wright FW, Matthews JM, Brock LG. Complications of hemophilic disorders affecting the renal tract. Radiology 1971; 98: 571-6.
11. Small M, Rose PE, McMillan N, Belch JJ, Rolfe EB, Forbes CD, et al. Haemophilia and the kidney: assessment after 11-year follow-up. BMJ 1982; 285: 1609-11.
12. Kulkarni R, Michael Soucie J, Evatt B and The haemophilia surveillance system project investigators. Renal disease among males with haemophilia. Haemophilia 2003; 9: 703-10.
13. Benedik-Dolničar M, Benedik M. Haematuria in patients with haemophilia and its influence on renal function and proteinuria. Haemophilia 2007; 13: 489-92.

14. Platokouki H, Pergantou H, Aronis S. Retrospective analysis of haematuria in haemophilic children: 25 years experience. *Haemophilia* 2000; 6: 207.
15. Cermelj M, Candela M, Neme D, Pavlovsky C, Perez Bianco P. Haematuria in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8: 522.
16. Stuart J, Davies SH, Cumming RA, Girdwood RH, Darg A. Haemorrhagic episodes in haemophilia: a 5-year prospective study. *Br Med J* 1966; 2: 1624-6.
17. Hsu C, McCulloch CE, Iribaren C, Darbinian J and Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-8.
18. Sells H, Cox R. Undiagnosed macroscopic haematuria revisited: a follow-up of 146 patients. *BJU International* 2001; 88: 6-8.
19. Hemophilia of Georgia, U.S.A. Protocols for the treatment of haemophilia and von Willebrand disease. *Haemophilia* 2000; 6: Suppl 1: 84-93.
20. Post TW, Rose BD. Urinalysis in the diagnosis of renal disease. *Up To Date* 2006; 13: 3.
21. Escobar MA. Products used to treat hemophilia: dosing. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of haemophilia*. Blackwell Publishing; 2005. p. 153-57.
22. Rizza CR, Kernoff PBA, Matthews JM, McLennan CR, Rainsford SG. A comparison of coagulation factor replacement with and without prednisolone in the treatment of haematuria and haemophilia and Christmas disease. *Thromb Haemostas* 1977; 37: 86-90.

Prispelo 2008-20-29, sprejeto 2008-03-03
