

Microscopisch erythrocytenverlies in de urine

Iris Ketel, Doreth Teunissen

Huisarts zien regelmatig volwassen patiënten met erythrocytenverlies in de urine. Zichtbaar, macroscopisch erythrocytenverlies is een duidelijk alarmsymptoom, microscopisch erythrocytenverlies is meestal onschuldig, maar niet altijd. Persistierend of recidiverend microscopisch erythrocytenverlies is een diagnostische uitdaging, zeker als er geen begeleidende klachten zijn. Deze nascholing laat zien hoe de huisarts met anamnese en lichamelijk onderzoek kan inschatten of follow-up noodzakelijk is. Om de kans te verkleinen dat diagnoses gemist worden, presenteren de auteurs een diagnostisch stappenplan voor de eerste lijn.

Huisartsen zien regelmatig patiënten met erythrocyten in de urine. Het erythrocytenverlies is soms onzichtbaar (microscopisch), soms ook duidelijk zichtbaar (macroscopisch), en soms wisselen microscopisch en macroscopisch erythrocytenverlies elkaar af, zoals in de casus. Er kunnen begeleidende symptomen aanwezig zijn, zoals buikpijn, flankpijn of mictieklachten. De herkomst van de erythrocyten kan verschillend zijn. Voor erythrocytenverlies afkomstig van nieren en urinewegen (hematurie) geldt: microscopische hematurie is meestal onschuldig; macroscopische hematurie die niet wordt verklaard door menstruatie, myoglobulinurie na extreme inspanning, een urineweginfectie of nierstenen, is een alarmsymptoom en een indicatie voor verwijzing. Erythrocytenverlies van buiten de urinewegen kan een scala aan oorzaken hebben [infographic]. In deze nascholing behandelen we de diagnostiek van microscopisch erythrocytenverlies in de urine bij volwassenen. Welke stappen kan de huisarts zelf zetten? Wanneer is afwachtend beleid gerechtvaardigd en wanneer moet de huisarts alert zijn en verwijzen? Macroscopisch erythrocytenverlies zonder bekende oorzaak is altijd reden tot verwijzing en laten we daarom buiten beschouwing in deze nascholing.

EPIDEMIOLOGIE

ICPC-code U06 (hematurie) heeft in de huisartsenpraktijk een prevalentie van 4,6 en een incidentie van 4,2 per 1000 patiënten per jaar. Hematurie komt bij mannen 1,5 keer vaker voor dan bij vrouwen.¹ De ICPC-code maakt geen onderscheid tussen microscopische en macroscopische hematurie. In de urologische praktijk is hematurie met 8% een van de meest voorkomende klachten.² Hoe vaak erythrocytenverlies in de

CASUS: MEVROUW DE VRIES

Mevrouw De Vries is 71 jaar en heeft sinds enkele dagen pijn in de buik. Sinds een dag moet ze ook vaker plassen. De urinesticktest laat behoudens 1+ erythrocyten geen afwijkingen zien. De assistent besluit een dipslide in te zetten en maakt een afspraak bij u voor de volgende dag. De volgende dag vertelt de patiënte dat ze sinds enkele dagen dysurie heeft en pijn in de linkerflank zonder bewegingsdrang en zonder koorts. Ze heeft vaker urineweginfecties gehad en herkent de klachten. Bij onderzoek van het abdomen worden geen afwijkingen gevonden, behoudens drukpijn ter hoogte van de blaas en slagpijn in de linker nierloze. De dipslide is positief ($> 10^4$ kve/ml). U stelt de waarschijnlijkheidsdiagnose 'urineweginfectie met weefselinvasie' en schrijft ciprofloxacine voor, 500 mg 2 dd 1 tablet gedurende 7 dagen. Bij controle 1,5 week later heeft mevrouw De Vries nog steeds wat vage pijn onder in de buik. De urinestick laat een negatieve nitriettest en positieve erythrocyten- en leukocyten zien. De dipslide is negatief en u besluit tot afwachtend beleid. Ruim een week later ziet u de patiënte terug. Ze heeft nog steeds pijn onder in de buik, maar nu heeft ze sinds 2 dagen kleine hoeveelheden bloed gezien op het toilet papier bij het afvegen na het plassen. Bij het abdominaal en gynaecologisch onderzoek (speculumonderzoek en vaginaal toucher) vindt u geen bijzonderheden, behoudens makkelijk bloedend slijmvlies door atrofie van het vaginaslijmvlies. Om afwijkingen in de uterus uit te sluiten vraagt u een transvaginaal echo aan en hierop is een verdikt endometrium zichtbaar. U verwijst mevrouw De Vries naar de gynaecoloog voor een diagnostische hysteroscopie met biopsie. Tot schrik van de patiënte is de uitslag van het histologisch onderzoek endometroïde adenocarcinoom graad 1. Mevrouw ondergaat een totale laparoscopische hysterectomie met adnexectomie.

urine voorkomt als men ook aandoeningen buiten de urinewegen meerekent, is niet bekend.

OORZAKEN

Erythrocytenverlies kan het gevolg zijn van een beschadiging van de glomeruli, van een tumor of cyste in de nieren, of van een steen of ontsteking in de afvoerende urinewegen. Maar er kan ook een heel andere oorzaak zijn [infographic]. De oorzaken variëren met de leeftijd: bij kinderen staan cystitis, pyelonefritis en glomerulonefritis op de voorgrond en is steenlijden zeldzaam, bij ouderen is de kans op een maligniteit weer groter. In de tweede lijn is de kans dat een maligniteit wordt gevonden bij macroscopische hematurie 10-28%. Bij microscopische hematurie is die kans kleiner dan 9%, voor vrouwen en mannen jonger dan 40 jaar zelfs kleiner dan respectievelijk 1,1 en 1,7%.²

Relevante oorzaken van erythrocytenverlies in de urine bij volwassen patiënten in de eerste lijn



► Aandoeningen van de nieren en urinewegen

Ontsteking

- cystitis
- pyelonefritis
- prostatitis
- glomerulaire aandoening (zeldzaam)

Benigne tumoren van nieren, blaas en urethra

- abces
- poliep
- angiomyolipoom
- oncocytoom
- prostaathypertrofie (zeldzaam)

Maligne tumoren van nier(bekken), blaas en prostaat

Trauma van nier, nierbekken, blaas, urethra

Nierinfarct door cardiovasculaire aandoening (zeldzaam)

► Aandoeningen buiten de urinewegen

Gynaecologisch, zoals:

- atrofie van het vaginale slijmvlies
- carcinomen van cervix, uterus en endometrium (zeldzaam)

Enterologisch, zoals:

- aambeï
- colitis (zeldzaam)
- diverticulitis coli (zeldzaam)
- appendicitis (zeldzaam)

► Algemene aandoeningen (zoals)

Hemorragische diathesen

- hemofilie
- trombocytopenie
- sikkelcelanemie (zeldzaam)

► Oorzaak onbekend

Anamnese



Risicofactoren:

- leeftijd > 40 jaar
- mannelijk geslacht
- macroscopische hematurie
- recidiverende urineweginfecties
- voorgeschiedenis van roken



► Maligniteit

- bestraling van het kleine bekken
- blootstelling aan gevaarlijke stoffen (bijvoorbeeld benzenen of aromatische aminen in de chemische industrie)

Vraag naar:

► Nefrologische oorzaak

- nefrologische voorgeschiedenis (nierziekten en/of systeemziekten)
- familieanamnese (cystenieren, sikkelcelziekte)
- medicatie: 71% van de acute nierproblemen wordt veroorzaakt door medicatiegebruik (NSAID's, protonpompremmers, antibiotica), bij 10% met de klassieke triade van koorts, atralgie en rash, bij de overige nierproblemen alleen erythrocyturie, steriele pyurie en eosinofurie.

Vraag naar:

► Urologische oorzaak

- nierstenen (aanvallen van koliekpijn; stenen in de voorgeschiedenis)
- urineweginfectie (dysurie, frequente mictie, eventueel koorts, flankpijn)
- urologische voorgeschiedenis

Vraag naar:

► Oorzaak buiten de urinewegen

- gynaecologisch (atrofie, postmenopauzaal bloedverlies, contactbloedingen)
- enterologisch (veelal aambeïen, zelden colitis, appendicitis, diverticulitis)
- stollingsstoornis (hemofilie, trombocytopenie)
- sikkelcelanemie (zeldzaam)

Vraag naar:

► Andere redenen voor verkleuring

- medicatie (anticoagulantia, rifampicine, doxorubicine)
- voedingsbestanddelen (rode bieten, bramen, rabarber)
- myoglobine (rhabdomyolyse, bijvoorbeeld bij forse inspanning)
- hemoglobine (hemolytische aandoeningen)
- metabolieten (porfyriene, melanine, galzouten)

Stappenplan voor microscopisch erythrocytenverlies in de urine



1 Anamnese en lichamelijk onderzoek



► Erythrocytenverlies met duidelijke oorzaak:

- bij tekenen van urineweginfectie, urolithiasis of urethritis, volg de betreffende NHG-Standaard
- bij trauma, herhaal urinestick na 6 weken

► Erythrocytenverlies zonder duidelijke oorzaak:

- herhaal de urinesticktest na 1 week (vooraf niet intensief sporten, geen menses)
- indien de erythrocyten afwezig zijn in het tweede urinemonster, doe dan na enkele weken nog een derde urinesticktest
- als 2 van de 3 urinesticktests binnen enkele weken positief zijn, is er sprake van persistent erythrocytenverlies in de urine

2 Uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek



- Bij **persistierend** erythrocytenverlies in de urine **zonder duidelijke oorzaak**, besteed aandacht aan **nefrogene, urologische en aandoeningen buiten de urinewegen** (zie Anamnese)

3 Urinesedimentbepaling bij persistent erythrocytenverlies zonder oorzaak



- Verwijs naar het **laboratorium**

4 Let op dysmorphe erythrocyten



► < 40% dysmorphe erythrocyten

- oorzaak ligt zeer waarschijnlijk in lagere urinewegen en/of buiten de urinewegen
- overweeg aanvullend onderzoek: dipslide met eventueel urinekweek, buikoverzichtsfoto, echo, indien nodig CT-abdomen
- overweeg aanvullend gynaecologisch onderzoek en rectaal toucher

► > 40% dysmorphe erythrocyten en cilinders

- bepaal aanvullend bloeddruk, oedeem, glomerulusfiltratiesnelheid, eiwit in de urine
- verwijs naar of overleg met internist/nefroloog

5 Verwijzing



► Verwijs naar de uroloog

- bij **persistierend** erythrocytenverlies in de urine zonder verklaring
- zeker bij mannen > 40 jaar met risicofactoren voor maligniteit

De ernst van het erythrocytenverlies is geen aanwijzing voor de oorsprong van de erythrocyten (nier, blaas, buiten de urinewegen) en een onderliggende aandoening wordt niet altijd gevonden. Voor sommige aandoeningen is geen follow-up nodig en andere, zoals nierstenen of urineweginfecties, zijn goed behandelbaar. Maar erythrocytenverlies *kán* een symptoom zijn van een ernstige aandoening, bijvoorbeeld een maligniteit, acute glomerulonefritis of acute nierinsufficiëntie bij IgA-nefropathie.

DIAGNOSTIEK

Anamnese

Bepaalde klachten geven vaak al richting aan de anamnese en het lichamelijk onderzoek, bijvoorbeeld pijn, pijn bij het plassen en koorts in het geval van een urineweginfectie of urolithiasis. Als de patiënt niet specifiek andere klachten heeft dan rode of bruine urine, is het belangrijk aandacht te besteden aan risicofactoren voor een maligniteit en aan mogelijke andere oorzaken dan erythrocytenverlies. De anamnese moet verder zijn gericht op aandoeningen van de nieren en urinewegen, de geslachtsorganen en het maag-darmkanaal [infographic].

Lichamelijk onderzoek

Afhankelijk van de symptomen en de voorgeschiedenis kan het lichamelijk onderzoek bestaan uit:

- bloeddrukmeting en opsporen van oedemen als men een nefrogene oorzaak vermoedt;
- temperatuur opnemen als men een ontsteking vermoedt, zoals bij urineweginfecties of stenen;
- onderzoek van het abdomen: palpatiepijn met of zonder peritoneale prikkeling, slagpijn, palpabele massa's, blaasdemping;
- rectaal toucher bij vermoeden van een urologische of enterologische oorzaak;
- vaginaal toucher en speculumonderzoek bij vermoeden van een gynaecologische oorzaak.

Urinsticktest

De urinsticktest is de eerste stap om erythrocytenverlies aan te tonen. De test moet zo snel mogelijk na de lozing worden uitgevoerd, liefst binnen 2 uur. Sommige urinsticks hebben alleen een testveld voor nitriet, maar er zijn ook urinsticks met testvelden voor leukocyten en erythrocyten. De stick kleurt positief bij $> 5-10$ erythrocyten/ mm^3 , wat overeenkomt met 2 erythrocyten per gezichtsveld in een urinesediment, (zie hierna). De stick meet zowel het vrije hemoglobine als het hemoglobine in de erythrocyten doordat intacte erythrocyten op het testveld worden gelyseerd. De sensitiviteit van de urinsticktest voor erythrocyten is 91,6%, de specificiteit is 56,9%. De lage specificiteit maakt dat een positieve urinsticktest geen garantie biedt op erythrocyten in de urine, want de kans op een positieve testuitslag in afwezigheid van erythrocyten is 43,1% (100-56,9%). De hoge sensitiviteit daarentegen maakt dat een negatieve urinsticktest een sterke aanwijzing is dat

DE KERN

- Microscopisch erythrocytenverlies is niet altijd onschuldig.
- Onderzoek naar oorzaken van recidiverend of persistent microscopisch erythrocytenverlies in de urine is een uitdaging.
- Indien bij het urineonderzoek geen urineweginfectie of urinestenen kunnen worden aangetoond of uitgesloten, wordt soms ten onrechte afwachtend beleid gevoerd.
- [Microscopische] erythrocyten zonder aanwijzingen voor een urineweginfectie of urolithiasis zijn een indicatie voor een goed georganiseerd vervolgtraject. Daarin zijn alle diagnostische stappen duidelijk omschreven.

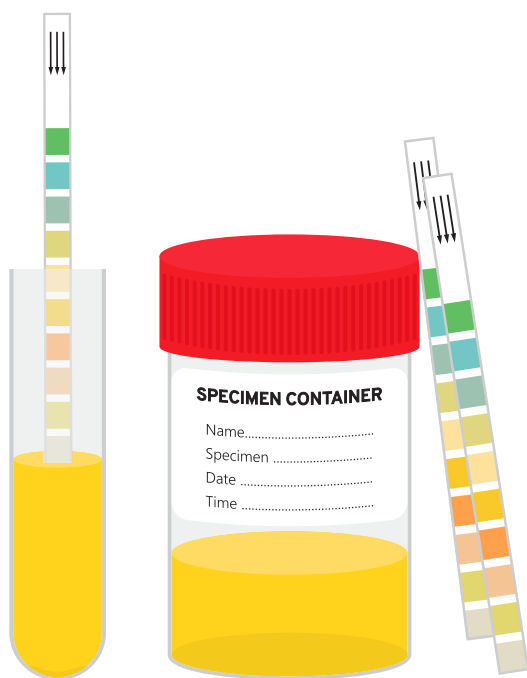
de patiënt géén bloed in de urine heeft (bij slechts 8,4% van de patiënten is de test foutnegatief). De test is dus met name geschikt om erythrocyten in de urine uit te sluiten. Foutpositieve testuitslagen ontstaan door myoglobininurie, forse bacteriurie, oxiderende schoonmaakmiddelen bij het reinigen van verzamelpotjes en contaminatie met bijvoorbeeld menstruatiebloed of bloed uit rectum of colon. Foutnegatieve resultaten ontstaan door hoge concentraties eiwit (> 5 g/l), vitamine C of nitriet ($> 2,5$ mmol/l), en conserveermiddelen (formaline).²

Om de kans op een foute uitslag zo klein mogelijk te houden, moet men de patiënt instrueren enkele dagen vóór het onderzoek niet intensief te sporten, de urine niet te verzamelen tijdens een menstruatie en een schoon verzamelpotje te gebruiken.

Als de urinsticktest positief is bij een patiënt zonder klachten of met klachten zonder duidelijke oorzaak, luidt het advies om de test na 1 week te herhalen en dan nogmaals als de tweede test negatief is. Als 2 urinsticktests binnen enkele weken een positieve uitslag geven, mag men spreken van 'persisterend erythrocytenverlies in de urine'.²

Urinesediment

Een urinesediment wordt aangevraagd ter bevestiging van 2 positieve urinsticktests en om onderscheid te maken tussen nefrogeen en niet-nefrogeen erythrocytenverlies. Na centrifugering van het urinemonster zakken de erythrocyten naar de bodem en zijn ze onder de microscoop te zien. Bij voorkeur wordt het urinesediment gemaakt van de tweede ochtendurine, binnen 1 uur na lozing.² Bij de eerste ochtendurine is de kans groot dat erythrocyten beschadigd zijn door langdurig verblijf in de blaas, bij urinemonsters later op de dag is de pH vaak hoger en blijven de erythrocyten minder goed behouden. Snelle uitvoering is vooral nodig voor het bepalen van dysmorphe erythrocyten (bij sommige laboratoria moet de bepaling van dysmorphe erythrocyten apart aangevraagd worden bij een standaard urinesediment). Een urinesediment kan vaak beter in een laboratorium worden bepaald vanwege de snelheid en



Onderzoek naar oorzaken van recidiverend microscopisch erythrocytenverlies in de urine is een uitdaging.

Foto: Shutterstock

omdat de aanwezigheid van cilinders en dysmorphe erythrocyten moeilijk te beoordelen is.³

De richtlijn spreekt van microscopische hematurie bij ≥ 3 erythrocyten per microscopisch gezichtsveld (gv),² maar de afkapwaarden kunnen per laboratorium verschillen. Bij < 5 erythrocyten/gv is de kans op ernstige urologische problematiek te verwaarlozen.^{4,5}

Dysmorphe erythrocyten en erythrocyten cilinders wijzen op een glomerulaire oorsprong, meestal door een glomerulonefritis. Deze diagnose wordt waarschijnlijker wanneer men ook vet- en/of hemoglobinecilinders vindt. Dit is een indicatie voor overleg met of verwijzing naar de nefroloog, waarbij het raadzaam is vooraf de bloeddruk te meten, eventueel enkeloedeem te beoordelen en de nierfunctie en eiwitlekage in de urine te bepalen. Een glomerulaire oorzaak gaat nagenoeg altijd gepaard met eiwit in de urine.

Bij microscopisch erythrocytenverlies zonder cilinders komt de bloeding uit de hogere of lagere urinewegen (steen, cystitis, uretritis, prostatitis) of van buiten de urinewegen. Het aantal dysmorphe erythrocyten helpen kan bij het inschatten van de herkomst: bij $< 40\%$ dysmorphe (dus $> 60\%$ monomorfe) erythrocyten is het bloed waarschijnlijk afkomstig uit de lagere urinewegen of van buiten de urinewegen (sensitiviteit 100%, specificiteit 66,7%), bij $> 40\%$ dysmorphe en minder monomorfe erythrocyten is bloedverlies uit de hogere urinewegen waarschijnlijker. Oorzaken van microscopisch erythrocytenverlies uit de hogere urinewegen zijn bijvoorbeeld niersteenlijden, niercelcarcinoom of urotheelcelcarcinoom, bij de lagere urinewegen kan het gaan om urolithiasis, cystitis, uretritis of prostatitis.

Aanvullend onderzoek

Afhankelijk van de diagnose kunnen, conform de betreffende NHG-Standaarden, echografie van de nieren (stenen, stuwingsnierafwijking), een buikoverzichtsfoto (stenen), een CT-abdomen (nierafwijking, stenen) of een urinekweek worden overwogen.

STAPPENPLAN VOOR DE HUISARTSENPRAKTIJK

Bij het urineonderzoek binnen een praktijk zijn meestal meerdere zorgverleners betrokken en de uitslagen en het beleid worden vaak tussen de patiëntencontacten door besproken. Bovendien is de diagnostiek meestal vooral gericht op het aantonen of uitsluiten van een urineweginfectie en is men geneigd tot afwachtend beleid als er geen infectie blijkt te zijn. Zoals onze casus illustreert kan dit ten onrechte zijn. Daarom hebben we de diagnostische mogelijkheden samengevat in een stappenplan [infographic]. Als er geen urineweginfectie kan worden aangetoond terwijl er wel erythrocyten in of bij de urine zijn aangetroffen, is het belangrijk de urinesticktest te herhalen, vooral bij patiënten met risicofactoren. Belangrijk is ook dat een negatieve urinesticktest bij symptomatische patiënten zonder urineweginfectie geen reden mag zijn om verdere diagnostiek achterwege te laten.

BESCHOUWING

Zoeken naar de oorzaken van persisterend of recidiverend erythrocytenverlies is een uitdaging voor de huisarts. Begeleidende klachten geven al snel richting aan de anamnese en het lichamelijk onderzoek. Voor aandoeningen zoals urineweginfecties of urinesteenlijden kan men de NHG-Standaarden volgen. Maar juist bij patiënten zonder verdere klachten of met klachten die niet goed zijn te duiden en (microscopisch) erythrocytenverlies, moet de huisarts alert blijven: wanneer kun je afwachten en wanneer niet? Bij wat oudere patiënten, en zeker bij patiënten met macroscopisch erythrocytenverlies, moet de huisarts bedacht zijn op een maligniteit en in de anamnese extra aandacht geven aan risicofactoren, nefrogene en urologische aandoeningen. Daarnaast kunnen het lichamelijk onderzoek, een (herhaalde) urinesticktest en een urinesediment richting geven aan verdere diagnostiek en beleid. Erythrocytenverlies zonder aanwijzingen voor een urineweginfectie of urolithiasis is een indicatie voor een goed georganiseerd vervolgtraject waarin alle diagnostische stappen duidelijk zijn omschreven [infographic].

CONCLUSIE

Bij recidiverend of persisterend erythrocytenverlies in de urine is alertheid geboden, ook bij microscopisch erythrocytenverlies en ook wanneer de patiënt geen andere klachten heeft. Blijf, zeker bij ouderen, alert als de klachten of het erythrocytenverlies blijven bestaan na behandeling voor een urineweginfectie of een niersteen. Denk ook aan een nieraandoening of een aandoening buiten de urinewegen en volg een stappenplan om de kans te verkleinen dat een belangrijke diagnose zoals een maligniteit of nieraandoening gemist wordt. ■

LITERATUUR

1. Nielen MM, Hek K, Schermer TR. Jaarcijfers aandoeningen: incidenties en prevalenties. In: Nivel zorgregistraties eerste lijn. Utrecht: Nivel, 2018. www.nivel.nl, geraadpleegd 2018.
2. Richtlijn Hematurie. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Urologie, 2010.
3. De Grauw W, De Leest K, Schenk P, Scherpbier-De Haan N, Tjin-A-Ton J, Tuut M, et al. NHG-Standaard Chronische nierschade. Utrecht: NHG, 2018. <https://richtlijnen.nhg.org>.
4. El-Galley R, Abo-Kamil R, Burns JR, Phillips J, Kolettis PN. Practical use of investigations in patients with hematuria. *J Endourol* 2008;22:51-6.
5. Mariani AJ, Luangphinit S, Loo S, Scottolini A, Hodges CV. Dipstick chemical urinalysis: An accurate cost-effective screening test. *J Urol* 1984;132:64-6.
6. Meijman FJ. Pijnloze hematurie. *Huisarts Wet* 1985;9:297-301.
7. De Waal YR, Ixkes MC, Steenbergen E, Dofferhoff AS. Medicamenteuze tubulo-interstitiële nefritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3665.
8. Kurtz M, Feldman A, Perazella M. Etiology and evaluation of hematuria in adults. Waltham (MA): UpToDate, 2019. www.uptodate.com, geraadpleegd september 2020.



Lees ook: 'Colakleurige urine bij een gezonde jongeman' van July Kroeg et al.

Ketel JG, Teunissen TA. Microscopisch erythrocytenverlies in de urine. *Huisarts Wet* 2020;63:DOI:10.1007/s12445-020-0880-6. Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht: dr. J.G. Ketel, kaderhuisarts gynaecologie: irisketel@hotmail.com. Radboudumc, Vrouwenstudies Medische Wetenschappen, Nijmegen: dr. T.A.M. Teunissen, kaderhuisarts urogynaecologie, senior onderzoeker. Mogelijke belangenverstremming: niets aangegeven.