

University of Groningen

Glomerulaire hematurie

Balder, Jan-Willem; Blok, Bastiaan A; Meijer, Esther; Franssen, Casper; Luik, Peter T; Remmelts, Hilde H F

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2022

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Balder, J-W., Blok, B. A., Meijer, E., Franssen, C., Luik, P. T., & Remmelts, H. H. F. (2022). Glomerulaire hematurie: Een sluimerend beloop van een antiglomerulaire-basaalmembraanglomerulonefritis . *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 166(2), [D6126]. <https://www.ntvg.nl/artikelen/glomerulaire-hematurie>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Glomerulaire hematurie

Een sluimerend beloop van een antiglomerulaire-basaalmembraanglomerulonefritis

Jan-Willem Balder, Bastiaan A. Blok, Esther Meijer, Casper Franssen, Peter T. Luik en Hilde H.F. Remmelts

Samenvatting

Achtergrond

Hematurie kan van urologische origine zijn, maar dysmorfie van de erythrocyten in het urinesediment wijst op een glomerulaire ziekte. Glomerulaire hematurie kan geïsoleerd voorkomen of gepaard gaan met klachten van een systeemziekte, proteïnurie of nierfunctiestoornissen. Deze factoren bepalen de differentiaaldiagnose die varieert van een relatief onschuldige IgA-nefropathie tot een fatale antiglomerulaire-basaalmembraanglomerulonefritis (anti-GBM-nefritis).

Casus

Een 30-jarige patiënt werd poliklinisch gecontroleerd door de nefroloog vanwege een glomerulaire hematurie bij de werkdiagnose 'IgA-nefropathie'. Na 3 maanden kwam patiënt op de SEH met een ernstige acute nierinsufficiëntie door een anti-GBM-nefritis. Achteraf bleek dat de anti-GBM-titer al tijdens het poliklinische traject aantoonbaar was geweest, maar vanwege de behouden nierfunctie stond anti-GBM-nefritis niet in de aanvankelijke differentiaaldiagnose.

Conclusie

Glomerulaire hematurie met een behouden nierfunctie kan in een zeldzaam geval ook een uiting zijn van een sluimerende anti-GBM-nefritis. Door de controle van de nierfunctie en laagdrempelige uitvoering van immunologische diagnostiek of een nierbiopsie kan een anti-GBM-nefritis vroegtijdig worden opgespoord.

Hematurie is vaak een onschuldig fenomeen, maar kan ook een uiting zijn van een ernstige nefrologische ziekte. Afhankelijk van de begeleidende klachten en afwijkingen bij laboratoriumdiagnostiek kan aanvullend onderzoek geïndiceerd zijn.¹ Aan de hand van een casus geven wij een overzicht van de nefrologische differentiaaldiagnose van glomerulaire hematurie en brengen wij tegelijkertijd het sluimerende beloop van een antiglomerulaire-basaalmembraanglomerulonefritis (anti-GBM-nefritis) onder de aandacht.

Ziektegeschiedenis

Patiënt, een 30-jarige man met een blanco voorgeschiedenis, kwam bij de huisarts vanwege vermoeidheidsklachten. Bij de analyse door de huisarts kwamen hypertensie en een beperkte nierinsufficiëntie aan het licht. Omdat het urinesediment afwijkend was, verwees de huisarts hem naar de polikliniek Nefrologie.

In de anamnese klaagde patiënt over vermoeidheid; de tractusanamnese was niet bijdragend. Patiënt rookte (6 sigaretten per dag), dronk alcohol (6 eenheden per week) en gebruikte het supplement creatine rondom krachttraining. De familieanamnese was negatief voor nierziekten. Patiënt woog 101,5 kg (BMI: 29 kg/m²) en de bloeddruk was 150/69 mmHg. Fysisch-diagnostisch onderzoek was niet afwijkend. Laboratoriumonderzoek liet geen afwijkingen van het bloedbeeld en de elektrolytenconcentraties zien; de concentratie van de inflammatieparameters was laag. Het urinesediment liet hematurie zien (206/μl) met 60% dysmorfie en erythrocytencilinders. Onderzoek van de 24-uursurine liet een proteïnurie zien (1,1 g/24h; met name albumine: 0,8 g/24h) en een kreatinineklaring van 122 ml/min/1,73m². Bij immunologisch onderzoek waren de antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen, antinucleaire antistoffen en cryoglobulines negatief en de complementconcentratie was niet verlaagd. Bij echografie waren de nieren niet afwijkend. Onder de werkdiagnose 'IgA-nefropathie' behandelden wij patiënt met fosinopril en beoordeelden het effect daarvan bij poliklinische controles.

Terwijl de kreatinineconcentratie initieel daalde – waarschijnlijk doordat patiënt was gestopt met het gebruik van creatine – nam de hematurie en de albuminurie toe gedurende de poliklinische controleperiode (tabel 1). Bij een bloeddruk van 140/74 mmHg hoogden wij daarom de fosinopril dosering op.

bepaling	referentie-waarden	eerste	+ 6 weken	+ 8 weken‡	+ 12 weken	+ 16 weken	+ 22 weken◊
		bepaling*					
kreatinine	62-115 µmol/l	116	93	101	99	103	1745
anti-GBM-titer	< 11 U/ml	2#	-	-	-	201#	994
erythrocyturie	< 15 /ul	-	49	206	368	1203	> 1600
albumine/kreatinine-ratio	< 2 mg/mmol	-	8,9	32	30,9	103,1	-

GBM = glomerulaire basaalmembraan

* Eerste bepaling bij de huisarts.

‡ Eerste consult bij de internist-nefroloog.

◊ Presentatie op de SEH met acute nierinsufficiëntie op basis van een antiglomerulaire-basaalmembraanglomerulonefritis.

De anti-GBM-titer is achteraf bepaald in het spijserserum. Hieruit bleek dat de titer al verhoogd was tijdens het poliklinische traject.

Tabel 1
Laboratoriumonderzoek van de patiënt

Overzicht van de uitslagen gedurende het poliklinische traject

3 maanden na het eerste poliklinische bezoek kwam patiënt op de SEH met een ernstige acute nierinsufficiëntie (tabel 2). Urinediagnostiek liet hematurie zien met erythrocytencilinders en een proteïnurie van 3,9 g/24h. De dotblot was positief voor anti-GBM-antistoffen met een sterk verhoogde titer van 994 U/ml (referentiewaarde: < 11 U/ml). Een röntgenfoto van de thorax liet geen afwijkingen zien. Wij stelden de diagnose 'anti-GBM-nefritis'. We behandelden patiënt met methylprednisolon 1000 mg 1dd gedurende 3 dagen en plasmaferese. Vanwege anurie en een bijkomende hyperkaliëmie gingen wij over tot hemodialyse. Histopathologisch onderzoek van het nierbiopt liet een extracapillaire glomerulonefritis zien met zogenoemde halve manen ('crescents') in 11 van de 12 glomeruli (figuur 1). Bij immunofluorescentie-onderzoek van het nierbiopt waren lineaire IgG-deposities zichtbaar langs de basale membraan van de glomeruli, een afwijking die pathognomonisch is voor anti-GBM-nefritis (figuur 2). IgA-depositie was afwezig.

bepaling	referentiewaarden	uitslag
bloedbeeld		
Hb	8,5-10,5 mmol/l	6,5
trombocyten	150-350 x 10 ⁹ /l	384
chemie		
natrium	135-145 mmol/l	136
kalium	3,5-5,1 mmol/l	6,2
ureum	3,2-7,3 mmol/l	41,6
kreatinine	62-115 umol/l	1745
calcium	2,15-2,60 mmol/l	2,26
fosfaat	0,8-1,45 mmol/l	2,48
CRP	< 5 mg/l	143
capillair gas		
pH	7,35-7,45	7,39
pCO ₂	4,7-6,0 kPa	4,5
bicarbonaat	23-28 mmol/l	20

Tabel 2
Laboratoriumonderzoek op de SEH



Figuur 1
Histopathologisch onderzoek van het nierbiopt

Histologische coupe met zilverkleuring van een nierbiopt van een 30-jarige man met hypertensie en glomerulaire hematurie. In de glomerulus is een hypercellulair gebied zichtbaar in de vorm van een halve maan (crescent). De ruimte van Bowman wordt hierdoor volledig gevuld, met verdrukking van de capillairkluwen als gevolg.



Figuur 2
Immunofluorescentie-onderzoek van het nierbiopt

Immunofluorescentie-onderzoek van het nierbiopt van dezelfde patiënt. Er zijn 3 glomeruli zichtbaar met hierin lineaire deposities van IgG langs de glomerulaire basaalmembranen, een afwijking die pathognomonisch is voor antiglomerulaire-basaalmembraanglomerulonefritis.

Patiënt werd overgeplaatst naar het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) waar hij in studieverband een behandeling met immunoabsorptie onderging. Na semenpreservatie behandelden wij patiënt met cyclofosfamide en aansluitend aan de methylprednisolon gaven wij prednisolon 80 mg per dag. Tijdens de immunoabsorptiebehandeling daalde de anti-GBM-titer tot 32 U/ml na in totaal 17 sessies. Helaas bleef patiënt afhankelijk van hemodialyse.

Op het moment van schrijven wordt patiënt om de dag gedialyseerd en is de resterende nierfunctie nihil. De anti-GBM-titer is gedaald naar 5 U/ml. De gevolgen op emotioneel en fysiek vlak zijn begrijpelijkerwijs groot. Patiënt wordt voorbereid op een niertransplantatie.

Beschouwing

Oorzaken glomerulaire hematurie

Hematurie van glomerulaire origine kenmerkt zich door dysmorfie (> 40%), de aanwezigheid van erythrocytencilinders of proteïnurie. In de differentiaaldiagnose van een geïsoleerde glomerulaire hematurie staan IgA-nefropathie, de ziekte van Alport en dunne-glomerulaire-basaalmembraanziekte. Glomerulaire hematurie doet denken aan een glomerulonefritis bij patiënten met proteïnurie (> 0,5 g/24h), nierfunctiestoornissen of aanwijzingen voor een systeemziekte, zoals huidafwijkingen, gewrichtsklachten, neusbloedingen, hemoptoë, neuropathie of het fenomeen van Raynaud. Glomerulonefritis kan worden ingedeeld in 3 groepen: immuuncomplexgemedeerd (bijvoorbeeld postinfectieus of auto-immuun, zoals bij systemische lupus erythematoses); vasculitis (bijvoorbeeld granulomatose met polyangiïtis of microscopische polyangiïtis); én anti-GBM-ziekte.

Anti-GBM-ziekte

Patiënten met een anti-GBM-ziekte – voorheen het syndroom van Goodpasture – presenteren zich meestal met een acute glomerulonefritis en/of een diffuse alveolaire bloeding.² Het is een zeldzaam, acuut en ernstig ziektebeeld met een geschatte incidentie van 1-2 personen per miljoen per jaar. Bij patiënten met deze auto-immuunaandoening zijn autoantilichamen aanwezig die zijn gericht tegen collageen type IV. Dit type collageen bevindt zich in de basale membraan van glomeruli en alveoli. De behandeling bestaat uit immunosuppressiva en plasmaferese. In plaats van plasmaferese kan immunoabsorptie worden toegepast. Bij deze nieuwe behandelmethodes wordt het plasma van een patiënt over een kolom met eiwitten geleid; de anti-GBM-antilichamen uit het plasma binden zich aan deze eiwitten.³ De behandeling wordt in studieverband uitgevoerd in het UMCG. De prognose van anti-GBM-ziekte is slecht: onbehandeld overlijdt het merendeel door alveolaire bloedingen of terminaal nierfalen. Het herstel van de nierfunctie is sterk afhankelijk van de nierfunctie op het moment van de diagnose. Daarom is tijdige herkenning cruciaal.⁴

Meer dan 90% van de patiënten met anti-GBM-ziekte heeft een ‘crescentische’ glomerulonefritis met een snel progressief nierfunctieverlies. Crescents ontstaan door een necrotiserende ontsteking van de capillaire lussen van de glomeruli met infiltratie van immuuncellen en stollingsfactoren in de ruimte van Bowman. Bij histopathologisch onderzoek is dit infiltraat zichtbaar als een hypercellulair gebied in de vorm van een halve maan (crescent) (zie figuur 1). Een anti-GBM-nefritis met een behouden tot licht beperkte nierfunctie komt echter vaker voor dan gedacht.⁵⁻⁷

Wat kunnen we leren van deze casus?

Bij onze patiënt zagen wij een glomerulaire hematurie en proteïnurie; bij aanvullend onderzoek waren er geen aanwijzingen voor een acute glomerulonefritis. Ondanks dat wij patiënt behandelden onder de werkdiagnose ‘IgA-nefropathie’, namen de hematurie en albuminurie toe.

In dit stadium had een nierbiopt overwogen kunnen worden, om een zekere diagnose te stellen en – afhankelijk van de uitkomst – de behandeling te kunnen intensiveren met immunosuppressiva. Helaas werd het diagnostisch proces ingehaald doordat patiënt op de SEH kwam met een ernstige acute nierinsufficiëntie waar een anti-GBM-nefritis aan ten grondslag lag. Na analyse van het spijtsersum bleek dat de anti-GBM-titer een maand voor de SEH-presentatie al sterk verhoogd was, terwijl de anti-GBM-titer 2 maanden voor het eerste poliklinische consult laag was (zie tabel 1). Er lijkt sprake te zijn geweest van een subklinische anti-GBM-nefritis, die voor zover wij weten niet gerelateerd is aan het gebruik van het kreatinesupplement. Hoewel een anti-GBM-nefritis zich klassiek uit in een snel progressieve nierfunctiestoornis met een glomerulaire hematurie, laat deze casus zien dat ook bij een behouden nierfunctie aan deze ziekte gedacht moet worden, vooral bij progressieve hematurie en proteïnurie. Eerdere studies suggereren dat een subklinische anti-GBM-nefritis geen zeldzaamheid is.⁵⁻⁷

Conclusie

Normaliter wordt bij geïsoleerde glomerulaire hematurie gedacht aan de ziekte van Alport, IgA-nefropathie of dunne-glomerulaire-basaalmembraanziekte. Uit onze casus blijkt dat glomerulaire hematurie ook een uiting kan zijn van een anti-GBM-nefritis met een sluimerend beloop. Door frequente controle van de nierfunctie en laagdrempelige uitvoering van immunologische diagnostiek – of zelfs een nierbiopt – kan een anti-GBM-nefritis vroegtijdig worden opgespoord.

- Online artikel en reageren op nvtg.nl/D6126
- Meander Medisch Centrum, afd. Interne Geneeskunde, Amersfoort: dr. J. Balder, aios cardiologie; dr. B.A. Blok, aios interne geneeskunde; dr. P.T. Luik en dr. H.H.F. Remmelts, internisten-nefrologen. UMCG, afd. Interne Geneeskunde, Groningen: dr. E. Meijer en dr. C. Franssen, internisten-nefrologen.
- Contact: J. Balder (j.balder@meandermc.nl)

- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 18 augustus 2021
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2021;166:D6126

Literatuur

1. Roemeling S, Gansevoort RT, Berger MY, de Jong IJ. [Asymptomatische microscopische hematurie: zelden een probleem](#). Ned Tijdschr Geneesk. 2017;161:D1958 [Medline](#).
2. Van Galen KP, Oswald LM, van den Aardweg JG, Stam F, van den Berg JG, Bax WA. [Wisselende presentatie van antiglomerulaire-basaalmembraanziekte: snelle herkenning van vitaal belang](#). Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:1068-73 [Medline](#).
3. Biesenbach P, Kain R, Derfler K, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoabsorption. PLoS One. 2014;9:e103568. [doi:10.1371/journal.pone.0103568](#). [Medline](#)
4. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med. 2001;134:1033-42. [doi:10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009](#). [Medline](#)
5. McPhaul JJ Jr, Mullins JD. Glomerulonephritis mediated by antibody to glomerular basement membrane. Immunological, clinical, and histopathological characteristics. J Clin Invest. 1976;57:351-61. [doi:10.1172/JCI108286](#). [Medline](#)
6. Nasr SH, Collins AB, Alexander MP, et al. The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis. Kidney Int. 2016;89:897-908. [doi:10.1016/j.kint.2016.02.001](#). [Medline](#)
7. Van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, et al. Predicting outcome in patients with anti-GBM glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13:63-72. [doi:10.2215/CJN.04290417](#). [Medline](#)

Kernpunten

- Glomerulaire hematurie kenmerkt zich door de aanwezigheid van erythrocytencilinders of dysmorfie van erythrocyten.
- Bij een geïsoleerde glomerulaire hematurie staan de ziekte van Alport, IgA-nefropathie en dunne-glomerulaire-basaalmembraanziekte in de differentiaaldiagnose.
- Patiënten met glomerulaire hematurie moeten poliklinisch worden verwezen naar een nefroloog; bij glomerulaire hematurie én een acute nierinsufficiëntie moet direct met een nefroloog worden overlegd.
- Bij een glomerulaire hematurie in combinatie met aanwijzingen voor een systeemziekte, proteïnurie of nierfunctiestoornissen moet worden gedacht aan een glomerulonefritis, zoals een antiglomerulaire-basaalmembraanglomerulonefritis (anti-GBM-ziekte).
- Anti-GBM-ziekte kenmerkt zich door een crescentische glomerulonefritis met een snel progressieve nierinsufficiëntie.
- Bij persisterende hematurie of proteïnurie ondanks behandeling met een ACE-remmer moet anti-GBM-ziekte in de differentiaaldiagnose worden opgenomen, ook bij een stabiele nierfunctie.