

H 3/6

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA PUBLICĂ  
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Angela Ciuntu,  
Ninel Revenco, Jana Bernic, Svetlana Beniș, Valeriu Gavriluța

HEMATURIA LA COPIL

Elaborare metodică

CHIȘINĂU-2014

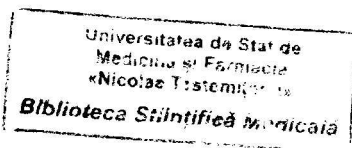
11115  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA PUBLICĂ  
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Angela Ciuntu,  
Ninel Revenco, Jana Bernic, Svetlana Beniș, Valeriu Gavriliuța

HEMATURIA LA COPIL

Elaborare metodică

729937



SL2

CHIȘINĂU-2014

CZU:616.634.15-053.2 (076)

C55

Aprobat de Consiliul metodic central al IP USMF „Nicolae Testemițanu”, process verbal nr. 2 din 20.11.2014

#### **Autori:**

Angela Ciuntu, dr. șt. med., conf. univ.; Ninel Revenco, dr. hab. șt. med., prof. univ.; Jana Bernic, dr. hab. șt. med., prof. univ.; Svetlana Beneș, dr. șt. med., conf. univ.; Valeriu Gavriliuța, șef secție Nefrologie IMSP IM și C.

#### **Recenzenți:**

Eva Gudumac

Dr.hab.șt.med.,profesor universitar,  
Academician al AȘM, Om emerit  
Doctor în științe medicale,  
conferențiar universitar

Gheorghe Gîncu

#### **Abrevieri**

ANCA - anticorpi anti-neutrofili citoplasmatici  
ANA– anticorpi antinucleari  
AH – antihialuronidaza  
ASL-O – antisreptolizina -O  
ASK – antistreptokinaza  
CID – coagulare vasculară desiminată  
CT – computer tomografie  
GNRP – glomerulonefrita rapid progresivă  
HTA – hipertensiunea arterială  
Ig A – imunoglobulina A  
IgG – imunoglobulina G  
LRA – leziune renală acută  
ITU – infecția tractului urinar  
TBC - tuberculoză  
LES – lupusul eritematos sistemic  
PBR – puncția biopsie renală  
PSH – purpura Schonlein-Henoch  
SDA – sindromul diareic acut  
VSH – viteza de sedimentare a hematiilor  
BCR – boala cronică renală  
MBG – membrană bazală glomerulară  
GNAPS – glomerulonefrită acută poststreptococică  
C3 –complementul fracția C3  
NG IgA – nefropatie glomerulară cu depunere mezangială IgA  
AGU – analiza generală urină  
RMN – rezonanța magnetică nucleară

## Introducere

Hematuria înseamnă eliminarea concomitentă de urină și sânge, urină amestecată cu sânge în timpul micțiunii. Couvelaire scrie "Disser de sang defiuз l'hematurie". Unul dintre sindroame nespecifice, care se observă într-o varietate de boli renale este hematuria, ea poate fi prezentă în cazul afectării țesutului renal cât și în bolile tractului urinar. Cauza frecventă a hematuriei la copii este glomerulonefrita. Multe patologii renale, o lungă perioadă de timp se pot manifesta printr-o microhematurie izolată. Acesta poate fi un simptom nu numai al IgA-nefropatiei, dar și "masca" unei vasculite sistemice și a altor boli. Intre timp, orientarea rapidă și corectă a pacientului către examinarea ulterioară în secția de nefrologie sau urologie are deseori o însemnătate crucială.

### Definiție:

eliminarea în urină de cantități anormale de hematii – mai mult de 3 c/v

- 3-5 hematii/câmpul microscopic, examinat cu un obiectiv mare, din sedimentul urinii proaspăt emise, obținut prin centrifugare, modificare prezentă la minimum 2 din 3 examinări;
- > 5 hematii/mm<sup>3</sup> în urina proaspăt emisă, necentrifugată, recoltată din „jetul mijlociu” și examinată într-o cameră de numărare Bürker-Turk.
- >1000 la 1ml de urină după Neciporencu, și > 1000000 în urina din 24h după Addis Kacovschi.

### Incidența și prevalența

Hematuria este provocată mai frecvent de o leziune anatomică a aparatului urinar. Aproximativ 2,5-25% din populație poate prezenta acuze la hematurie.

Hematuria macroscopică are o incidență estimată la 1,3 la 1.000 populație infantilă. Incidența hematuriei microscopice la copii de vârstă școlară a fost estimată la 0,41%, în cazul când au fost colectate patru probe de urina pentru fiecare copil și constituie 0,32% la fete și 0,14% la băieți, când s-au analizat cinci examene de

urină consecutive pe parcursul a mai mult de 5 ani. Hematuria este prezentă în aproximativ 5-6% din populația generală și 4% la copii de vârstă școlară. La majoritatea copiilor, hematuria provine din tractul urinar inferior, mai ales în condițiile în care se afectează uretra, vezica urinară. Mai puțin de 10% din cauze hematuria este cauzată de afectarea glomerulară.

Incidența hematuriei în grupuri rasiale specifice este determinată de cauza primară. De exemplu, hipercalciuria idiopatică se întâlnește rar la copiii de rasă neagră și cei din Asia, fiind mai frecvent la albi. În schimb, hematuria cauzată de siclemie este mai frecventă la negroizi comparativ la albi.

Sexul poate predispuce un copil la anumite boli care se manifestă prin hematurie. De exemplu, forma sex-linked al sindromului Alport are o preponderență la sexul masculin.

Prevalența în anumite condiții variază în funcție de vârstă. De exemplu, tumorile Wilms sunt mai frecvente la copiii de vârstă preșcolară. În timp ce glomerulonefrita acută postinfecțioasă este mai frecventă în populația de vârstă școlară.

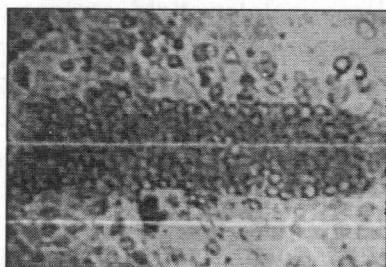
### Etiopatogenie

În patogenia apariției și progresării sindromul hematuric, pe lângă deteriorarea membranei bazale glomerulare (MBG) joacă rol și modificarea structurii eritrocitelor din sângele periferic. Proprietățile structurale și funcționale ale MBG pot fi modificate prin acțiunea diferitor factori nocivi, ceea ce conduce la scăderea rezistenței celulare și hemoliza ulterioară a acestora.

Patofiziologia hematuriei depinde de localizarea anatomică a sângerării la nivelul tractului urinar.

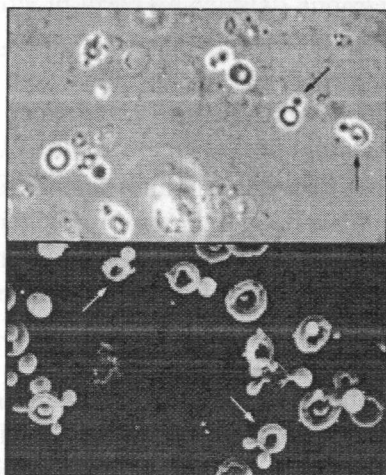
Hematuria glomerulară indică prezența eritrocitelor ce au proveniența la nivelul nefronului. Diverse tulburări moștenite sau dobândite care afectează structura și integritatea pereților capilarelor glomerulilor, conduc la perturbarea barierei de filtrare în glomeruli. Eritrocitele pot intra în spațiul urinar prin acești glomeruli sau, rareori, prin tubii renali. Unele dintre aceste eritrocite pot fi capturate în mucoproteina tubulară și vor apărea în urină ca cilindri

hematici în diverse glomerulonefrite. Oricum acești cilindri hematici pot fi absenți și doar eritrocitele isolate pot fi depistate în unele maladii glomerulare. Aceste eritrocite prezintă modificări morfologice tipice ca urmare a denaturării lor în timpul trecerii lor prin structura anormală glomerulară și sunt numite dismorfice (deformate). Prezența proteinuriei sugerează, de asemenea, o sursă glomerulară de hematurie.



**Fig 1**

Sediul urinar prezintă celule roșii de sânge care sînt compact legate cu alte celule roșii. Cilindri hematici confirmă diagnosticul de glomerulonefită, vasculite.



**Fig.2**

Microscopia de contrast prezintă celule roșii dismorfice și cilindri hematici la pacient cu hematurie glomerulară. Acantocitele pot fi recunoscute drept forme inelare cu proeminențe veziculare.

Studii au raportat că hematuria glomerulara macroscopică este asociată cu dezvoltarea unei leziuni renale acute (LRA) cu deteriorarea predominantă a celulelor tubulare, există tot mai multe dovezi pentru a sprijini impactul negativ al afectării glomerulare asociate cu hematurie și afectarea funcției renale pe termen lung.

Hematuria microscopică, în special hematurie microscopică însoțită de hematurie macroscopică și proteinurie, poate fi un factor important de risc pentru dezvoltarea bolii renale cronice (BRC) la copii.

**Factori genetici:** un rol important se consideră predispoziția genetică a unui copil de a manifesta cel puțin un episod de hematurie, aceasta fiind în legătură strânsă cu sexul copilului; fetițele prezintă mai frecvent microhematurie ca băieții cu o frecvență > 50%. O exemplificare ar servi patogenia Sindromului Alport (cauza frecventă a hematuriei la copil): unde se înregistrează o mutație la nivelul genelor COL4A3, COL4A4, COL4A5, care sunt implicate în biosinteza colagenului. Mutațiile de la nivelul acestor gene duc la o sinteză sau o ansamblare defectuoasă a colagenului tip IV, care intră în structura MBG, de la nivelul urechii interne, ochilor. Boala afectează în principal sexul masculin. Femeile purtătoare ale mutației transmit gena copiilor. Transmiterea poate fi X-linkată (mutații pe gena COL4A5) sau autosomal recesivă. În cazurile cu transmitere autosomal recesivă sunt afectate lanțurile alfa-3 și alfa-4, consecința fiind însă aceeași: formarea unui colagen IV anormal și a unei MBG fragile.

### Clasificare

**În funcție de cantitatea sângelui existent în urină, hematuria poate fi:**

- Microscopică
- Macroscopică

**În funcție de durata sângelui existent în urină, hematuria poate fi:**

- Intermitentă
- persistentă

### Tipuri de hematurie

- macrohematurie
- hematurie microscopică cu simptome clinice
- hematurie microscopică asimptomatică (izolată)
- hematurie microscopică asimptomatică cu proteinurie

Orice hematurie are o cauză, nu există "hematurie esențială". Totodată hematurii la copil trebuie considerate, ca expresie a unor leziuni a aparatului urogenital, de accidente vasculare renale ca tromboza venei renale, necroza medulară sau corticală, cateterismul de durată a venei ombelicale, săpunurile utilizate pentru baia copilului, nefritele, glomerulonefritele, vasculitele hemoragice, tumorile renale, tuberculoza renală, megaurterul, litiaza renală, anomalii congenitale reno-urinare, traumatisme reno-urinare, etc.

Foarte frecvent hematuria este definită microscopică și va fi depistată numai prin examinările microscopice ale urinei și prin teste de laborator.

Indiferent de modalitatea clinică prin care se manifestă hematuria, întotdeauna este o urgență de diagnostic, fiind un semn de alarmă, niciodată fără semnificație, niciodată benignă sau neglijabilă, deoarece poate fi unul din semnele clinice a unei maladii grave.

Aspectul urinei poate fi influențat nu numai de cantitatea sângelui pierdut și de alte maladii, care modifică culoarea urinei, dar și de pH-ul urinar. Astfel, culoarea urinei cu un pH acid variază spre brună închisă, în timp ce urina alcalină se apropie de roșu deschis.

*Clinic intensitatea hematuriei, are o importanță semnificativă pentru diagnosticul cauzal, dar și pentru orientarea terapeutică.*

Din punct de vedere etiologic hematuria la copil poate avea originea la orice nivel al tractului urinar: de la capilarele glomerulare și până la meatul extern al uretrei, fiind rezultatul la o mare varietate de cauze.

### **Etiologia hematuriiilor la copii**

(după Kher KK, Makker SP, 1992)

#### **I. Boli renale parenchimotoase**

##### **Nefropatii glomerulare**

###### **A. Ereditare**

- Sindromul Alport
- Hematuria benignă familială
- Sindromul "nail-patella"
- Boala Fabry

#### **B. Câștigate**

- I. Glomerulonefrite primitive
- II. Glomerulonefrite în cadrul unor boli sistemice
- III. Glomerulonefrite intra-/infecțioase

##### **Nefropatii tubulointerstițiale**

A. Ereditare sau congenitale (boala renală polichistică, boala chistică medulară, boala microchistică congenitală, rinichiul Ask-Upmark, cistinoza ereditară, oxaloza ereditară, displaziile renale, nefrocalcinoza cu acidoza tubulară renală).

###### **B. Câștigate**

- Prin acțiunea unor toxice exogene (Pb, Hg)
- Induse toxic-medicamentos (aminoglicozide, ciclosporină, cisplatin, substanțe de contrast medicamentos, abuz de analgezice)
- Prin hipersensibilizare medicamentoasă (penicilină, sulfamide, diuretice, etc.)
- De cauze infecțioase (bacteriană, virală, fungică, rikettsiană, prin protozoare)
- În cadrul bolilor multisistemice (LES, sarcoidoză, etc.)
- Secundare nefrolitiaziei, uropatiilor sau uropatiei de reflux
- În cadrul unor anomalii metabolice (hipercalcemie, hipokaliemie, etc.)
- De cauză neoplazică (tumora Wilms infiltrația renală leucemică sau limfomatoasă etc.)
- Necroza papilară renală (siclemie, diabet zaharat, abuz de analgezice)
- În cadrul rejetului rinichiului transplantat
- Nefropatia interstițială idiopatică

##### **Nefropatii vasculare**

Exemple: tromboza venei renale, tromboza/embolia arterei renale, malformațiile arterio-venoase, hipertensiune arterială (HTA) malignă.

###### **II. Afecțiuni ale tractului urinar**

- Litiaza prin corpi străini uretrali, vezicali
- Infecțiile tractului urinar (ITU)

- Nefropatiile obstructive/hidronefroza
- Periureterită (apendicită, inflamațiile pelvigenitale etc.)
- Cistita hemoragică în cursul tratamentului cu ciclofosfamidă
- Tuberculoza renală

### III. Diatezele hemoragice

- Trombocitopenii centrale sau periferice
- Hemofiliile
- Utilizarea anticoagulantelor
- Alte deficite congenitale sau câștigate ale coagulării

### Cauze de hematurie asimptomatică izolată sau asociată cu proteinurie minimă la copil

(modificat după Kher KK, Makker SP, 1992)

#### A. Cauze nonrenale

- calculoza urinară
- infecția urinară
- corpi străini (uretrali, vezicali)
- tumori vezicale sau malformații arteriovenoase cu localizare

renală

#### B. cauze renale

1. nonglomerulare
  - rinichiul polichistic
  - hipertensiunea renovasculară
  - hiper calciuria/nefrocalcinoza
  - tumorile renale
  - infiltrația renală leucemică sau limfomatoasă
  - hidronefroza
  - tuberculoza renală
  - hemangiomul renal
  - siclemia
2. glomerulare
  - nefropatia cu depunere glomerulară de IgA
  - hematuria benignă familială
  - sindromul Alport

- hematuria de efort
- (*Excepțional:* glomerulonefrita acută poststreptococică, nefrita din purpura Henoch-Schönlein, nefropatia lupică, glomerulonefrita membrano-proliferativă)

### Hematuria la nou-născut și sugar

#### 1. tromboza venei renale

- apare mai frecvent la nou-născuții de la mame diabetice și se manifestă în primele 2 luni de viață.
- este favorizată de deshidratarea acută și de hematocritul crescut la această vârstă.
- clinic sugarul prezintă: hematurie macroscopică, oligurie, edeme, retenție azotată, masa abdominală palpabilă.

#### 2. necroza renală corticală sau medulară

- apare în stările de șoc, stări septicemice, exsanguinotransfuzie.
- apare după ischemie renală prelungită cu reducerea fluxului sanguin renal.
- clinic sugarul prezintă: hematurie, insuficiență renală acută (IRA), rinichi măriți în volum.

#### 3. sindromul hemolitic uremic

- reprezintă 30% din cauzele hematuriei sugarilor.

#### 4. tumora Wilms

- Clinic sugarul prezintă hematurie (15 % din cazuri), durere abdominală (în 25 %), masa abdominală palpabilă (în 50 %).

#### 5. rinichi polichistic

- La un nou născut, distensia abdominală produsă de rinichi măriți în volum poate constitui o cauză de naștere distopică.
- La nou născuți din primele zile de viață și la sugar se observă apariția semnelor clinice și biologice de BCR.

#### 6. hidronefroza

- în ordinea frecvenței la bolnavi apare infecție urinară, durere abdominală, hematurie, urgența și frecvența micțională, febră prelungită.

- apare ca urmare a unui obstacol uni sau bilateral. Clinic se palpează o tumoră abdominală cu contact renal uni sau bilateral al cărei volum poate varia de la o zi la alta.

## 7. sindroamele hemoragice neonatale

### Glomerulonefrita acută postinfecțioasă

Glomerulonefrita acută poststreptococică (GNAPS) este în marea majoritate a cazurilor rezultatul unei infecții streptococice.

GNAPS clinic se manifestă prin prezența în perioada de manifestare clinică a celor 4 sindroame cardinale: sindromul de retenție hidrosalină, sindromul urinar (albuminurie, hematurie, cilindrurie), sindromul hipertensiv și de supraîncărcare cardiovasculară, sindromul de retenție azotată;

Histopatologic se caracterizează prin existența unei glomerulite difuze proliferativ-exsudative endocapilare;

Prognosticul GNAPS atunci când nu sunt neglijate semnele clinice și la un tratament adecvat – favorabil. Hematuria majoră, oliguria, proteinuria și HTA de obicei se pot rezolva în curs de săptămâni, chiar dacă hematuria microscopică poate persista 1-2 ani. Funcția renală rămâne nemodificată pe termen lung și revine la valori normale în 6-8 săptămâni. Dacă complementul C3 se menține în continuare scăzut, diagnosticul de GNAPS este dubios și pacientul va fi îndreptat la spital în serviciul de nefrologie pediatrică pentru investigații speciale.

### Purpura Schonlein-Henoch

Purpura Schonlein-Henoch (PSH) apare mult mai frecvent la copii decât la adulți, de obicei vârsta cuprinsă este între 2 și 11 ani, iar băieții se îmbolnăvesc de două ori mai frecvent comparativ fetelor. Incidență anuală este de aproximativ 14 cazuri la 100.000 de copii. HSP este frecventă în primul deceniu de viață; cu toate acestea, rareori afectează copiii mai mici de 2 ani. Vârsta medie la debut este de 4 - 5 ani. Afectare renală este mai frecventă între 6 și 10 ani. Manifestările renale includ hematurie, proteinurie, sindrom nefrotic, glomerulonefrita și LRA. Hematuria și proteinuria sunt de obicei tranzitorii, dar pot persista timp de mai multe luni. Recăderi și remisiuni sunt observate în timpul bolii și se pot manifesta cu

episoade de hematurie. Prognosticul pe termen lung al PSH depinde în mod direct de severitatea afectării renale. Creșterea ureei, creatininei serice și potasiului, precum și punctia biopsie renală (PBR) demonstrează prezența semilunelor glomerulare. Glomerulonefrită rapid progresivă (GNRP) netratată poate duce la BCR în stadiu terminal pe parcursul a câteva săptămâni.

Aproximativ 2% din copiii cu PSH dezvoltă o afectare renală pe termen lung. Pacienții cu PSH cu o afectare renală persistentă vor fi orientați spre un nefrolog pediatru, în special dacă este prezentă triada de simptome: hematurie + purpura + artralgiile (tumefacții articulare).

### Lupusul eritematos sistemic

Manifestările lupusului eritematos sistemic (LES) sunt variate fiind rezultatul multiplelor afectări organice. Semne generale sunt – debut pseudoinfecțios, febră, anorexie, pierdere ponderală și fenomene comune tuturor stărilor inflamatorii, manifestări articulare, musculare, cutanate.

– Aproximativ 30-50% din pacienții cu nefrita lupică nu prezintă simptome clinice, dar de la debutul bolii pot fi prezente modificări în sedimentul urinar la examinările de rutină. Proteina în urină poate fi negativă sau <1g/l/24 de ore. De regulă pacienții prezintă hematurie microscopică, iar funcția renală este păstrată.

– Aproximativ 40-60% din pacienții cu LES prezintă sindrom nefritic, care include 2 tipuri :

1. Sindrom nefritic simplu: pacienții cu acest tip de sindrom nefritic prezintă proteinurie, edeme masive, hipoproteinemie, fiind determinată de modificări patologice membranoase, progresând lent spre BCR. De obicei acești pacienți prezintă manifestări inactive ale LES.

2. Sindrom nefritic asociat cu activitatea LES: pacienții cu acest tip de sindrom mai frecvent prezintă hematurie, HTA, iar manifestările renale sunt asociate cu activitatea LES. Histologic se prezintă sub formă de nefrită lupică proliferativă. La aproximativ 35-50% din pacienți manifestările renale pot evolua în nefrita cronică: sedimentul urinar prezintă proteinurie de diferit grad, hematurie, se poate complica cu BCR. Pacienții frecvent prezintă modificări



patologice proliferative cu un prognostic rezervat.

Un șir de pacienți cu LES dezvoltă IRA asociată cu manifestările LES active. Se prezintă sub forma de glomerulonefrită crescentică, modificări proliferative difuze. Leziuni active renale sunt, de regulă, reversibile, pe când cele cronice sunt ireversibile, nu răspund la terapia imunosupresoare și prezintă atrofie tubulară, fibroză interstițială.

Unii pacienți prezintă modificări tubulare renale.

#### **Glomerulonefrita rapid progresivă**

Deși rară, glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP) este totuși una din urgențele nefrologice pediatrice. GNRP se prezintă prin semne și simptome de glomerulonefrită acută postinfecțioasă. Explorările funcției renale relevă un tablou de insuficiență renală ce justifică adresarea imediată a pacientului la un nefrolog pediatru. Biopsia renală confirmă prezența de glomeruli cu „semilune epiteliale“; și poate evolua spre stadiul final al BCR.

#### **Glomerulonefrite cronice**

##### **Nefropatia glomerulară cu depunere de IgA**

Baza anatomică a acestei nefropatii constă în depunerile de Ig A, C3 prezentând cea mai comună cauză de glomerulonefrită cronică. Se manifestă prin hematurie macroscopică, proteinurie, având o evoluție lentă simulând o boală respiratorie sau gastrointestinală. Tabloul clinic al nefropatiei glomerulare IgA (NG IgA) este variat. Unii pacienți sunt asimptomatici, prezentând hematurie microscopică cu/sau fără proteinurie, iar alții prezintă episoade recurente de macrohematurie. În unele cazuri, pacienții se adresează cu tabloul unui sindrom nefritic acut sau, mai rar, cu LRA. Deseori, macrohematuria se asociază cu o infecție a aparatului respirator superior și mult mai rar – cu alte infecții ce afectează mucoasele (boala diareică acută, sinusita etc.). Uneori, episoadele de macrohematurie se asociază cu lombalgii. Intervalul de timp între infecția respiratorie acută și apariția hematuriei este de 1-2 zile, comparativ cu 1-2 săptămâni în GN postinfecțioasă.

Pacienții ce prezintă sindrom nefritic sau nefrotic în debutul bolii, afectarea glomerulară este cea mai severă. Simptomele caracteristice acestor pacienți sunt: macrohematuria, HTA moderată,

10% din copii prezintă edeme nefrotice, IRA reversibilă asociată cu episoade de macrohematurie. Și doar un mic grup de pacienți prezintă depozite cu semiluni difuze și au o evoluție rapid-progresivă a patologiei. PBR confirmă diagnosticul de NG IgA.

Pacienții cu NG de Ig A necesită o evaluare atentă pe termen lung. Aproximativ 25% din acești pacienți dezvoltă o modificare lent progresivă a funcției renale, în timp ce alți 75% rămân staționari sau cu ameliorare.

#### **Anomalii ale membranei bazale glomerulare**

##### **Sindromul Alport**

Sindromul Alport este considerat cauza de aproximativ de 0.6-2.3% de BCR stadiu terminal în Europa și Statele Unite ale Americii. Această proporție este probabil subestimată din cauza dificultăților de diagnostic. Frecvența genei Alport este estimată 1 caz la 5.000 sau 1 caz la 10.000 locuitori.

Sindromul Alport este cauzat de mutații ale genei, ce codifică tipul IV de collagen, și care determină modificări ale MBG (lamelarea acesteia) și prezența celulelor spumoase în interstițiul renal. Sindromul Alport se transmite după modul dominant X-linkat, astfel că fenotipul este mai sever la băieți și bărbați. Alte gene ce codifică componentele MBG pot determina o afecțiune similară care nu este X-linkată.

În sindromul Alport este prezentă o hematurie microscopică, dar și hematuria macroscopică poate fi, de asemenea, observată ca una din manifestările clinice ale afecțiunii respiratorii simultane, care sunt similare cu cele din nefropatia glomerulară cu depunere Ig A. Istoricul familial este semnificativ ca și insuficiența renală, surditatea neurosenzorială, manifestări prezente în descriere clasică a sindromului Alport. Inițial, examenul fizic este frecvent normal, cu proteinurie ce poate fi absentă, dar care apare odată cu evoluția bolii. Auzul este frecvent normal în perioada inițială, dar deficitul se dezvoltă în perioada de adolescență la cei mai mulți băieți. La pacienții de sex masculin, sindromul Alport evoluează spre stadiul terminal al BCR. Persoanele de sex feminin, purtătoare ale genei defective de collagen IV rar evoluează spre stadiul terminal de BCR sau au această evoluție după o lungă perioadă de timp.

## **Hematuria benignă familială**

Hematuria benignă familială este o cauză comună de hematurie microscopică și ocazional macroscopică. Istoricul familial este util prin faptul că nu există rude cu boli renale. Examenul obiectiv și investigațiile sunt, de asemenea, normale. Deoarece transmisiunea hematuriei benigne familiale este autozomal dominantă, hematuria microscopică este, de obicei, constatată în urina părinților și ai altor membri ai familiei. Diagnosticul de hematurie benignă familială este un diagnostic de excludere. Biopsia renală nu este necesară, deși în cazuri rare în care s-a efectuat, s-a evidențiat o „subțiere“ a MBG. După cum este și denumită, această entitate are un prognostic excelent; cu toate acestea copiii vor fi monitorizați anual, urmărindu-se dezvoltarea unei eventuale proteinurii sau hipertensiuni arteriale sau a altor semne sau simptome, în scopul confirmării diagnosticului de hematurie benignă familială.

### **Cauze interstițiale**

Cauzele renale interstițiale ale hematuriei pot fi subclasificate într-un număr de categorii: infecțioase, metabolice, medicamentoase și legate de diverse toxice, anatomice și neoplazice.

#### **1. Cauze metabolice**

Nefrocalcinoza este rezultatul unei creșteri difuze a conținutului de calciu în rinichi, fără formarea de calculi. Deși există numeroase cauze de nefrocalcinoză, hipercalcemia idiopatică este una din cele mai frecvente cauze. O serie de maladii genetice de metabolism pot, de asemenea, să determine apariția nefrocalcinozei. Clinic, poate să prezinte hematurie la administrarea medicamentelor antiinflamatorii nonsteroidiene.

#### **2. Cauze anatomice**

Un număr de anomalii congenitale renale pot fi asociate cu hematurie microscopică sau macroscopică. Cele mai comune anomalii asociate cu hematurie sunt chisturile, care sunt descoperite accidental, ca urmare a unui traumatism ușor sau moderat. Chisturile pot fi solitare (chisturi simple, fără importanță clinică) sau pot fi asociate cu boala polichistică renală sau cu displazia multichistică. Hemoragiile asociate cu boala chistică pot fi bruște, în parte datorită

producției de urokinază, iar boala chistică asociată cu hematurie poate necesita o evaluare imediată nefrologică sau urologică. Pacienții cu chisturi renale bilaterale sau singulare, cu un istoric familial de boală chistică, trebuie să fie orientați spre consultul unui nefrolog pediatru.

### **3. Cauze neoplazice**

Tumorile renale necesită o mențiune specială, deoarece acestea sunt o problemă de primă importanță pentru părinții copiilor cu hematurie.

Copiii cu tumoră Wilms prezintă în mod obișnuit o „masă” abdominală sau o hematurie macroscopică. Tumora Wilms cu o hematurie microscopică izolată este excesiv de rară. Posibilitatea unei tumori ca o cauză a hematuriei poate fi evaluată ușor prin ecografie renală.

### **4. Traumatismele**

Este demonstrat că hematurile marcante în 50% cazuri sunt cauzate de anomalii obstructive ale tractului urinar, iar dintre ele 50% aparțin hidronefrozei. Cercetările recente relatează, că traumatismul cât și anomaliile congenitale reno-urinare produc hematurii marcante.

Rupturile de rinichi la copil se produc prin leziuni lombo-abdominale. Rinichiul copilului se traumează frecvent ca rezultat al: mușchii abdominali și lombari sunt mai slab dezvoltați, coastele distale nu-s osificate, este slab dezvoltat paranefronul, rinichii au un volum comparativ mai mare și sunt situați mai jos de cutia toracică), sunt mai flexibili, etc. Manifestările clinice în hematurie posttraumatică variază în funcție de forma anatomo-patologică a rupturii. În rupturile parenchimului renal, ale calicelor va fi prezentă hematuria macroscopică, iar regiunea lombară prezentă tumefiere, sindrom algic asociat hematomului perirenal. „Injuriile” abdominale determină peste 90% din „injuriile” renale la copil. Copiii suspecți de o „injurie” abdominală, urmare a unui traumatism, trebuie evaluați prin computer-tomografie (CT-scan) abdominală. Tratamentul în mare măsură a cazurilor este chirurgical, fiind practicată nefrorafie sau nefrectomie în funcție de gradul de lezare a rinichiului.

## 5. Hipercalciuria – urolitiaza

Hipercalciuria reprezintă excesul de calciu în urină. Este o asociere între hematurie și hipercalciurie la copiii cu hematurie asimptomatică fără semne de formare a calculilor. Unii pacienți sunt asimptomatici, dar în cele din urmă dezvoltată urolitiaza. Din acest motiv, măsurarea excreției urinare a calciului timp 24 ore a devenit o parte standard a evaluării copiilor cu hematurie. Mecanismul prin care hipercalciuria provoacă hematurie este neclar. Sa presupuse că hematuria este rezultatul iritarii a uroepiteliului de microcalculi. Există de multe ori un istoric familial pozitiv de prezența calculilor renali, deaceia se recomandă evaluarea nivelului de calciu în urina la membrii familiei.

Urolitiaza la copil este rară și se poate prezenta în variate modalități: colică renală, dureri abdominale, infecție de tract urinar, hematurie macroscopică, hematurie microscopică asimptomatică sau ca o manifestare accidentală la un examen imagistic. O anamneză amănunțită poate fi semnificativă pentru evidențierea factorilor de bază care predispun la formarea de calculi renali. Istoricul familial este frecvent remarcabil pentru urolitiază.

Litiata tractului urinar se prezintă cu dureri sub aspect de colică renală. Debutul brusc al durerii este de o maximă intensitate și se asociază cu grețuri și vărsături. Durerea reflectă mobilizarea calculului pe traiectul ureterului și poate fi bine localizată de pacient, ca având o distribuție arcuită. Durerea poate dispărea prin intrarea calculului în vezica urinară, și poate reapare odată ce calculul pătrunde în uretră. Unii pacienți pot avea aceste simptome datorită cristaluriei sau unor calculi mici. Hematuria este consecința cristaluriei sau a calculilor. Infecția urinară este complicația comună a calculilor din tractul urinar. Litiata urinară la copil este în majoritatea cazurilor consecință unor boli genetice de metabolism. Radiografia renală simplă poate detecta calculii mari ce conțin calciu. Ecografia renală detectează unii calculi ce nu sunt evidențiați la radiografia abdominală. De utilitate mai mare în diagnosticul litiatai urinare este CT-scan fără substanță de contrast, în unele cazuri poate fi utilă urografia i.v.

## Evaluarea clinico-paraclinica a copilului cu hematurie

### I. Etapa clinico-anamnestica: absolut obligatorie pentru orientarea ulterioara a investigatiilor paraclinice.

#### Anamneza va preciza :

- a. antecedentele familiale de hematurie sau nefropatie:
  - istoric familial de glomerulonefrită cronică sau insuficiență renală cronică terminală asociat sau nu cu surditate de percepție orientează diagnosticul spre sindromul Alport
  - istoric familial de hematurie microscopică fără proteinurie, cu probe funcționale renale normale și care afectează mai mulți membri ai familiei poate orienta diagnosticul către hematuria benignă recidivantă
  - istoric familial sugestiv pentru siclemie, anomalii de hemostază, rinichi polichistic
- b. manifestări sugestive pentru infecție urinară: febră, durere în flanc, disurie, polakiurie
- c. manifestări sugestive pentru uretrită, prezență de corpi străini/calculi în uretra anterioară: hematurie inițială + disurie
- d. manifestări sugestive pentru cistita acută hemoragică, calculoză/corpi străini intravezicali: hematurie terminală + disurie
- e. asocierea hematuriei cu durerea:
  - durere colicativă (localizată lombar sau în flanc) cu iradiere spre rădăcina membrului inferior poate sugera litiata sau existența unor cheaguri de sânge în sistemul colector sau ureter
  - hematuria (brun roșcată cu aspect de „spălătură de carne”) dar fără durere poate sugera glomerulonefrita acută sau cronică
  - hematurie (urină roșie sau roză cu aspect de „sânge proaspăt”) adesea nedureroasă poate sugera: traumatisme reno-urinare, tumori, anomalii de hemostază, tuberculoza renală (TBC).
- f. asocierea hematuriei cu o infecție respiratorie:
  - glomerulonefrita acută poststreptococică (debutul hematuriei peste 7-14 zile de la debutul anginei)

- nefropatia cu depunere mezangială de IgA (debutul hematuriei coincide cu debutul infecției respiratorii și dispare când dispar semnele de infecție respiratorie)
  - pusee de acutizare în glomerulonefritele persistente, progresive ce se produc concomitent cu infecțiile acute respiratorii
- g. administrarea unor medicamente: antibiotice (aminoglicozide), anticoagulante, citostatice, analgezice (pot determina nefrita interstițială sau necroza papilară) asocierea hematuriei cu rash cutanat periferic, artralgie, febră, dureri abdominale poate apărea în PSH sau LES.

### Examenul clinic

Examenul clinic oferă puține date referitor la etiologia hematuriei, dar totuși unele manifestări clinice pot fi utile pentru diagnosticul etiologic al unei hematurii:

- paloarea tegumentară este prezentă în: glomerulonefrită, sindromul hemolitic uremic, LES
- rash-ul cutanat purpuric este prezent în: PSH, LES, diferite alte vasculite
- edemele sunt caracteristice pentru nefropatiile acute, persistente sau progresive și pentru insuficiența renală
- hemoragiile sub forma de hematoame, hemartroze, hemoragii cutaneo-mucoase fiind asociate de hematurii și sunt prezente în diverse anomalii ale hemostazei
- surditatea ridică suspiciunea de sindrom Alport
- rinichiul mărit în volum se întâlnește în rinichiul polichistic, tromboza venei renale, tumoră renală, etc.
- sensibilitatea în unghiul costovertebral este prezent în pielocistită, pielonefrită
- aritmia cardiacă la un copil cu hematurie poate ridica suspiciunea unei nefropatii embolice
- suflurile cardiace la un copil cu hematurie pot indica o endocardită bacteriană subacută

## II. Examinări paraclinice

- **examenul microscopic al urinei** proaspăt emise necentrifugate, într-o cameră de măsurat (Burker-Turk).
- **examenul sedimentului urinar** obținut prin centrifugarea urinei proaspete emise în eprubete conice timp de 3-5 minute la 2000-3000 rotații/minut. **metodele de cuantificare a hematuriei – testul Addis, Kakovschi.**
- în urmărirea evoluției unei hematurii macroscopice la copil pentru aflarea de date cantitative se recomandă folosirea **urocritului** (hematocritul urinar). Metoda constă în estimarea cantitativă a sedimentului hematic din urina centrifugată timp de 5 minute la 3000 rotații/min într-un tub de hematocrit.

În mod practic proveniența hematuriei macroscopice se stabilește orientativ **prin proba celor trei pahare**, în care bolnavul va urina în 3 pahare separat, la începutul micțiunii, la mijlocul și la sfârșitul acesteia:

- Prezența sângelui în mod uniform în cele 3 pahare pledează pentru o hemoragie cu punct de plecare în parenchimul renal sau bazinet – **hematuria totală**
- Când sângele provine din uretră hemoragia apare la începutul micțiunii și urina din primul pahar este mai intens colorată în roșu – **hematuria inițială**. Ea poate fi determinată de leziuni inflamatorii sau traumatice ale uretrei.
- Dacă urina din paharul al 3-lea este mult mai intens colorată în roșu decât în primele 2 pahare ne orientăm către o hematurie vezicală – **hematuria terminală**, care apare în afecțiuni ale vezicii urinare: cistite, calculoză vezicală, papiloame, neoplasme. În aceste cazuri sângele se elimină la sfârșitul micțiunii prin contracția vezicii urinare.

**Investigațiile de bază pot fi efectuate pentru a confirma și a delimita hematuria de cauze glomerulare de cele nonglomerulare includ:**

### Microscopia urinei

- a) proteinurie > 1+ în 3 analize a urinei și prezența de eritrocite sunt informative pentru afectare glomerulară;

### **Microscopia de contrast**

b) celule roșii modificate > 20% din totalul celulelor roșii din urina proaspătă este sugestiv pentru hematurie glomerulară;

c) cuantificarea proteinelor urinare

### **Proteinurie marcată**

Raportul proteinurie / creatinină > 0,02 gm/mmol

proteine în urina > 0,3 g / zi / 1,73m<sup>2</sup> (ușoară)

> 1,0 g / zi / 1,73m<sup>2</sup> (moderat)

> 3,5 g / zi / 1,73 m<sup>2</sup> (rang nefrotic)

d) teste ale funcției renale

nivelul ridicat al ureei serice și creatininei sunt informative pentru glomerulonefrita sau maladiile parenchimotoase renale.

**Examenul de urină**, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar

- Examenul de urină la membrii familiei
- Examenul urinei colectate timp de 24 de ore: proteinurie, calciurie, creatininurie, clearance-ul creatininei, raportul proteină/creatinină
- Urocultura și Cultura urinei pentru bacilul Koch
- Neciporenco

### **Analiza generală sânge (AGU)**

- Hemograma completă + număr reticulocite și examenul frotiului din sângele periferic
- Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)
- **Examene biochimice a sângelui:** proteina totală, creatinina, uree, ionogramă, calciu, P, trigliceride, colesterol, β-lipoproteide;
- Exudat faringian, culturi din leziunile cutanate
- **Explorări imunologice și serologice:** titrul complementului seric (CH50) și studiul fracțiilor sale (C3, C4), ASL-O și alți anticorpi markeri ai infecției streptococice recente, anticorpi antinucleari, ANA, ANCA, anticorpi ADN-dublu catenar, celule lupice, teste serologice pentru lues, virus citomegalic, malarie, IgA, M, G etc.
- Hemocultura

### **Investigații ulterioare**

- Ecografia renală și abdominală
- Radiografia abdominală
- Urografie endovenoasă
- Cistografie micțională
- Angiografie renală
- CT-scan abdomen și bazin
- RMN
- Scintigrafia dinamică a rinichilor
- Cistoscopie
- Audiograma
- Puncția biopsie renală (PBR), cu examen în microscopie optică, în imunofluorescență și microscopie electronică

### **Indicații pentru efectuarea biopsiei renale la copii cu hematurie:**

1. Asocierea cu proteinurie sau sindromul nefrotic
  2. Hematurie > 1 an, cu păstrarea funcției renale
  3. Asocierea hematuriei cu funcția renală alterată
  4. Absența calciuriei sau coagulopatiilor
  5. Hematurie cu caracter familial
- Consult surdolog, urolog, nefrolog, oculist e.t.c.

### **Etape de diagnostic**

1. Diferențierea hematuriei autentice de alte cauze care colorează urina
  - Falsă hematurie
  - Prezența în urină a unor pigmenți endogeni
2. Diferențierea hematuriei glomerulare de cea non-glomerulară.

**Tabelul 1**

**Elemente de diferențiere între hematuria de origine glomerulară și nonglomerulară**

(modificat după Berman St, 1989 și Kher KK, Makker SP, 1992)

Elemente de diferențiere	Hematurii glomerulare	Hematii nonglomerulare
<b>Clinic</b>		
Aspectul macroscopic al urinei la emisie	Colorație brun-roșcată, "murdară" ("spălătură de carne")	Roșie, sugerând prezența sângelui "proaspăt" + prezența de chiaguri
Asocierea cu durerea	Nedureroase, obișnuit	Frecvent asociată cu durere (colică renală, disurie, durere în flanc)
Aspectul sedimentului după decantarea urinei în vasul de colectare	Brun-negricios (culoarea urinei "se închide" pe măsura prelungirii păstrării în vas)	Roșietic-cafeniu
Modificarea intensității hematuriei în raport cu fazele micțiunii	Absentă ("hematurie totală")	Prezentă. Tipul intensificării sugerează sediul sângerării: "hematurie inițială" – localizare uretrală meatală; "hematurie terminală" – sediul vezical al sângerării
Asocierea cu edeme și/sau HTA	Constantă	Absentă
<b>Examenul urinei</b>		
Asocierea cu proteinuria	Prezentă (++→++++)	Neobligatorie (chiar în cazul hematuriei macroscopice: ±→+)
Aspectul hematiilor la examenul microscopic al urinei proaspăt emise, necentrifugate	Hematiile au o mare varietate de forme, dimensiuni și conținut hemoglobinic Adesea apar fragmentate și cu contur crenelat	Hematiile sunt uniforme ca mărime și aspect morfologic și au un conținut normal de hemoglobină (exceptând cazul în care urina este intens acidă)
Cilindri hematici	Prezenți	Absenți

**Cauze de falsă hematurie la copil**

(modificat după Kher KK și Makker SP, 1992).

1. Ingestia de legume și fructe care conțin autocianine (sfecla roșie, mure, cireșe)
2. Ingestia de alimente care conțin coloranți alimentari
3. Cauze medicamentoase
  - Nitrofurantoin
  - Ibuprofen
  - Desferal
  - Rifampicină
  - Sulfasalazină
  - Derivați de piridium (Vermigal)
  - Derivați de fenolftaleina (purgative)
3. Cauze metabolice
  - Excreție crescută de urați (colorație rozată a scutecelor – pink diaper)
  - Alcaptonuria (urina brună)

Tabelul 2

Elemente de diferențiere între nefropatia cu depunere de Ig A, sindromul Alport și hematuria benignă familială

Parametru clinic sau paraclinic considerat	Ig A - nefropatia	Sindromul Alport	Hematuria benignă familială
Sex	M > F	M > F	F > M
Istoric familial de hematurie	-	+	-
Istoric familial de insuficiență renală terminală	-	+	-
Surditate de percepție	-	+	-
Tensiune arterială	Obișnuit normală	Frecvent HTA	Normală
Proteinurie	Moderată	Poate fi severă	Minimă
Probe funcționale renale (glomerulare)	Obișnuit normale	Inițial normal, apoi semne de insuficiență renală	Normală
Evoluție	Obișnuit benignă	Spre insuficiență renală cronică progresivă	Benignă

**Abordarea diagnosticului hematuriei** Abordarea diagnosticului unei hematurii la nou-născut este prezentată în figura 4. Algoritmurile de diagnostic pentru evaluarea hematuriei sunt prezentate în figurile 3,5.

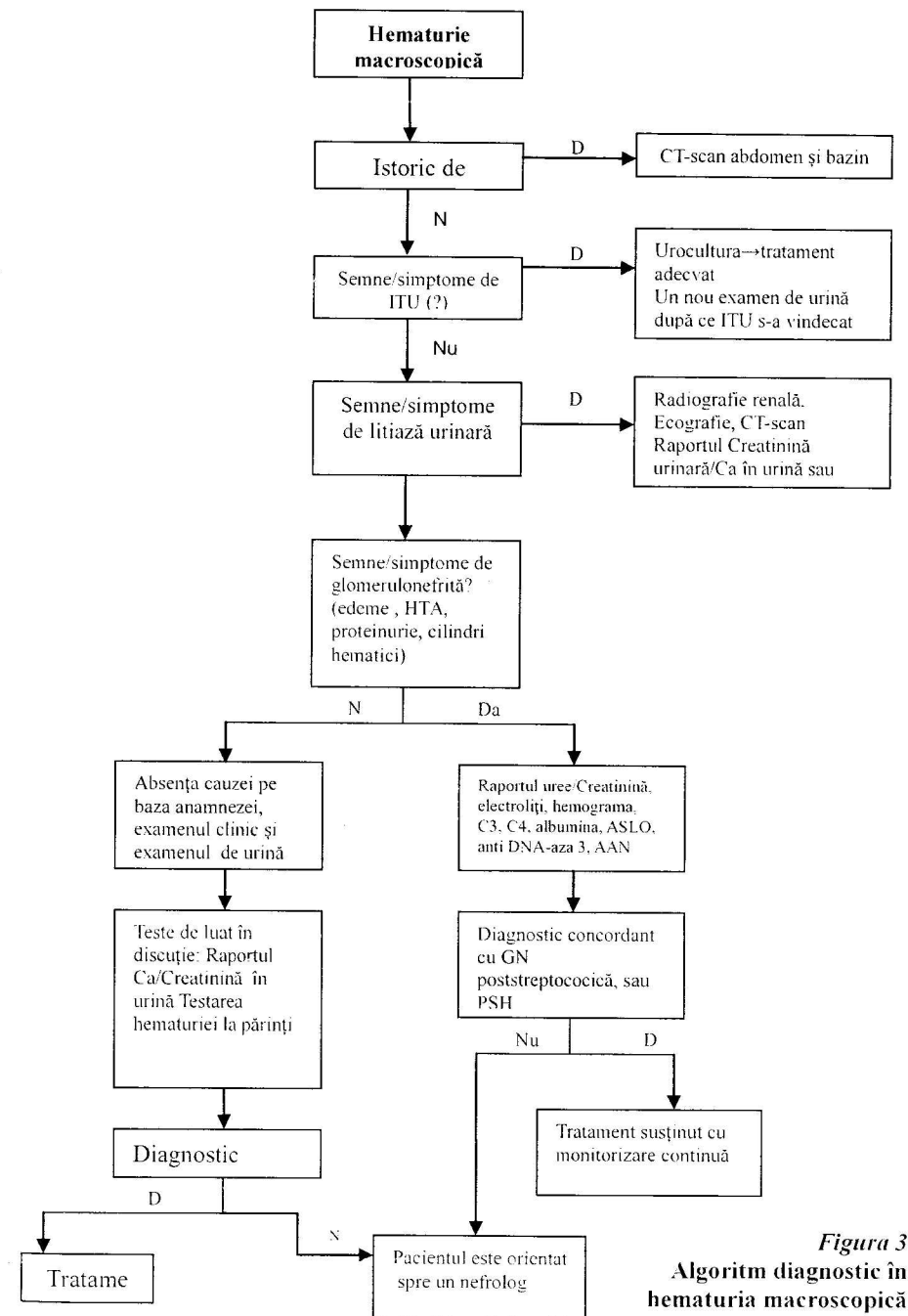
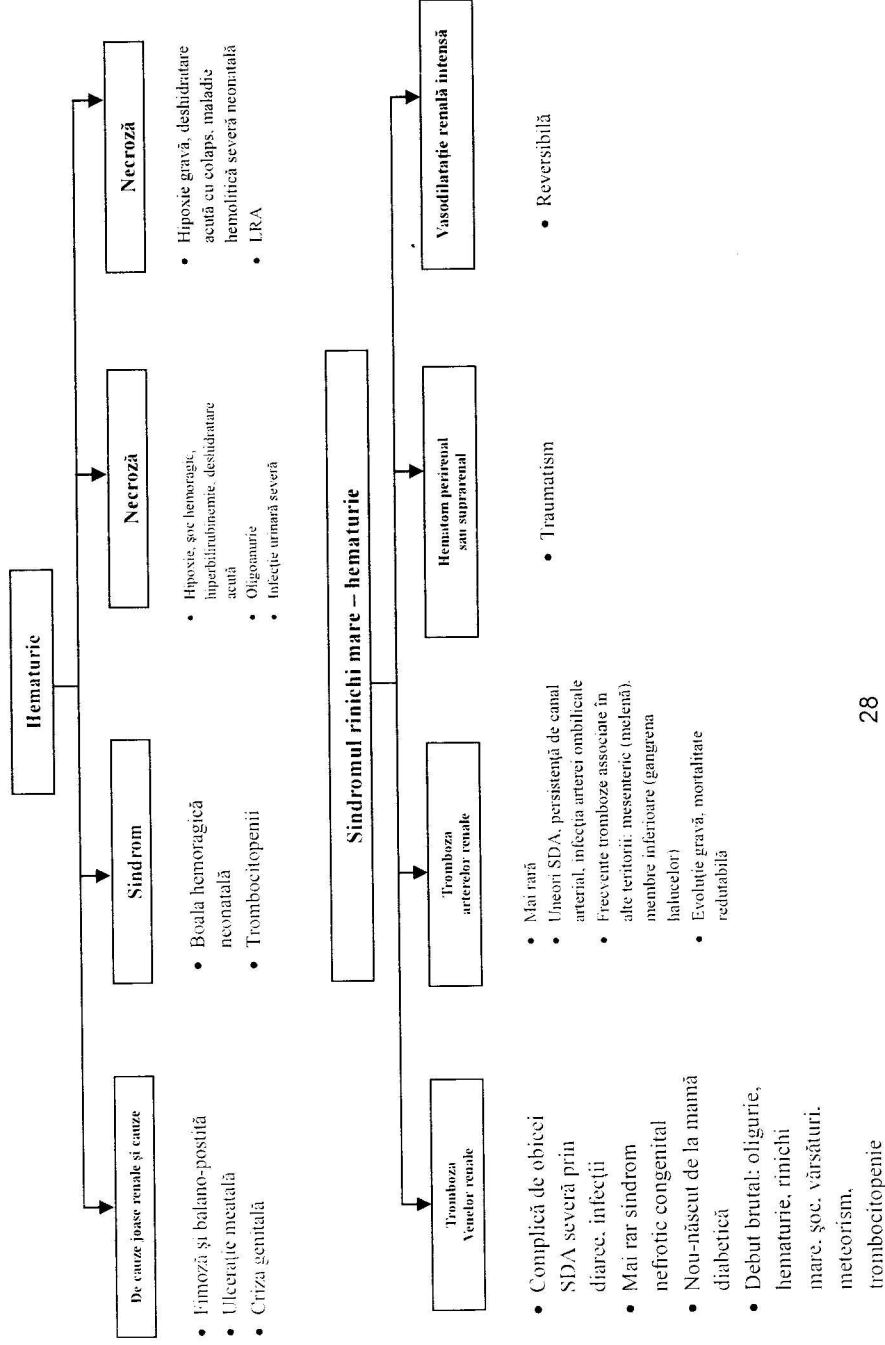
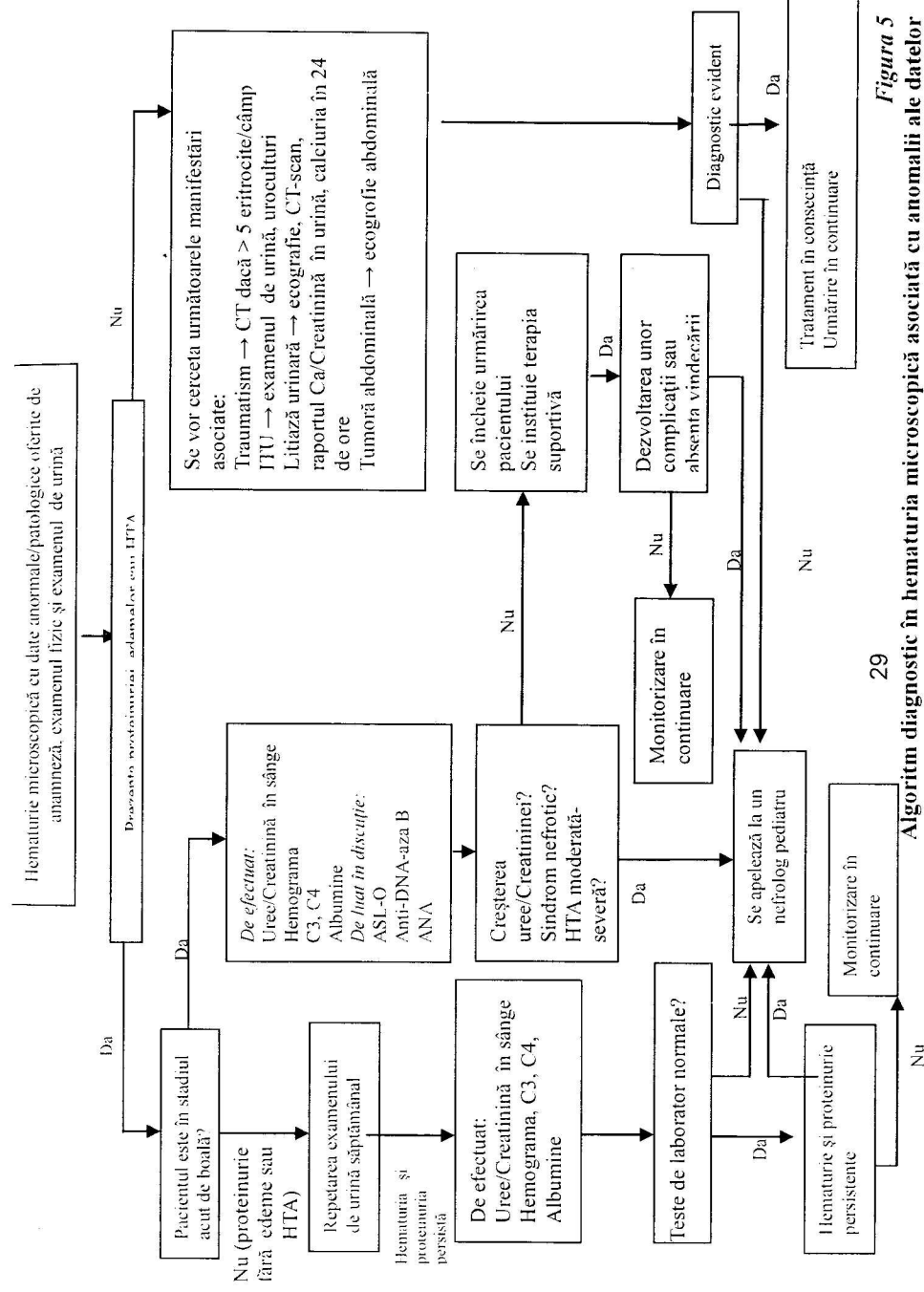


Figura 3  
Algoritm diagnostic în hematuria macroscopică



**Figura 4**  
**Diagnosticul unei hematurii la nou-născut**



**Figura 5**  
**Algoritm diagnostic în hematuria microscopică asociată cu anomalii ale datelor anamnestic, datelor clinice și/sau altor manifestări urinare**



## CONCLUZII

1. Hematuria este totdeauna un semnal de alarmă în patologia aparatului urinar, dar totodată nu aparține exclusiv acestuia ,dar poate fi expresia altor afecțiuni viscerale sau simptomatice care nu poate fi ignorat.
2. O anamneză minuțioasă, un examen clinic adecvat completat cu examene paraclinice poate confirma diagnosticul hematuriei la copil,elaborarea unui protocol clinic pentru investigație va permite de a stabili un diagnostic prezumtiv.
3. Hematuria la copil reprezintă o urgență de diagnostic și pentru a stabili factorul cauzal și a impune un tratament cauzal este necesar de a consulta nefrologul. În traumatismele renale,anomaliile anatomice ale tractului reno-urinar,litiază renală,tumorile renale,e.t.c. va fi consultat de urolog.
4. Tratamentul hematuriei este complex medical,sau medico-chirurgical,fiind întotdeauna lezarea anatomică a aparatului reno-urinar.
5. Dispensarizarea pacienților care au suportat o hematuria îi revine medicului de familie care va efectua examinări clinice periodice,dar în caz de repetare a hematuriei va reexpedia pacientul în clinica de specialitate pentru examene clinice ,biochimice, imagistice,endoscopice,e.t.c.

## BIBLIOGRAFIE

1. Andrew Lunn, Thomas A.Forbes. Hematuria and proteinuria in childhood. Paediatrics and Children Health, v.22, is.8, p.315-321, 08.2012.
2. Chen XY, Cai MH, Lin HZ, Yang Q. Clinicopathological analysis of isolated hematuria in children. Chin J Nephrol 2010;26:758-761.
3. Cochat P, Pichault V, Bacchetta J, et al. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. Pediatr Nephrol. 2010;25(3):415-424.
4. Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. N Engl J Med 2003;348:2330-2338.
5. Thomas MC. Pathogenesis and progression of proteinuria. Contrib Nephrol 2011; 170:48-56.
6. Crop MJ, de Rijke YB, Verhagen PC, et.al. Diagnostic value of urinary dysmorphic erythrocytes in clinical practice. Nephron Clin Pract. 2010; 115(3): c203-212.
7. Cybulsky AV, Walsh M, Knoll G, Hladunewich M, Bargman J, Reich H, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis: management of glomerulonephritis in adults. Am J Kidney Dis. Mar 2014;63(3):363-77.
8. Davis I.D. & Avner E.D. Clinical evaluation of the child with haematuria. In Kliegman R.M., Behrman R.E., Jensen H.B. Nelson's textbook of paediatrics, 18th edn. Vol 2 Philadelphia, Saunders, (2007) 2168- 2170.
9. Dillman JR, Kappil M, Weadock WJ, et al. Sonographic twinkling artifact for renal calculus detection: correlation with CT. Radiology. 2011; 259(3):911-916.
10. Fallahzadeh M.K., Fallahzadeh M.N., Mowla A. Et.al. Hypercalcemia in children with urinary tract symptom. Sandi J.Kidney Dis.Transpl.2010; 21(4):673-677.
11. Geary DF, Schaefer F. editors. Comprehensive Pediatric Nephrology. Mosby Elsevier; 2008. pp. 179-193. Fogazzi GB: Urinalysis. In: Comprehensive Clinical Nephrology-4th Ed. Jurgen Floege, Richard J. Johnson, John Feehally. (Eds) 2010, Saunders.
12. Higashihara E, Nishiyama T, Horie S, et al. Hematuria: definition and screening test methods. Int J Urol. Apr 2008;15(4):281-4.
13. J.Beattie. Guideline on the Management and Investigation of Haematuria. Renal Unit Royal Hospital for Sick Children Yorkhill Division, novemebr 2005. p.1-4
14. John Hicks, Gary Mieran, Eric Wartchow et.al. Renal Diseases Associated with hematuria in children and Adolescents: A.Brief Tutorial. 02.2012, vol.36, N1, p.1-18.

15. Johnson EK, Faerber GJ, Roberts WW, et al. Are stone protocol computed tomography scans mandatory for children with suspected urinary calculi? *Urology*. 2011;78(3):662-666.

16. Kaneko K, Tanaka S, Hasui M, et al. A family with X-linked benign familial hematuria. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(3):545-548.

17. Kashtan CE. Familial hematuria. *Pediatr Nephrol*. Oct 2009;24(10):1951-8.

18. Kim BS, Kim YK, Shin YS, Kim YO, Song HC, Kim YS. et al. Natural history and renal pathology in patients with isolated microscopic hematuria. *Korean J Intern Med* 2009;24:356-361.

19. Kovacevic Z, Jovanovic D, Rabrenovic V, et.al. Asymptomatic microscopic haematuria in young males. *Int J Clin Pract* 2008;62:406-412.

20. Kveder R, Lindic J, Ales A, Kovac D, Vizjak A, Ferluga D. Acute kidney injury' in immunoglobulin A nephropathy: potential role of macroscopic hematuria and acute tubulointerstitial injury. *TherApherDial* 2009;13:273-277

21. Linda D. Shortliffe, William H.Tu. Evaluation of asymptomatic atraumatic hematuria in children and adults. *Nature Reviews Urology*, v.7, N 4, pp.189-194, 2010.

22. Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, et al. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clin Proc*. Feb 2013;88(2):129-38.

23. Marie France Gagnadoux. Evaluation of microscopic hematuria in children. *UpToDate*, 2013, p.1-4,

24. Massengill S.F. Hematuria in children. *Pediatr.Rev*.2008, oct.29(10):342-8.

25. Moreno JA, Martin-Cleary C, Gutierrez E, et al. AKI associated with macroscopic glomerular hematuria: clinical and pathophysiologic consequences. *Clin J. Am. Soc. Nephrol*. 2012;7:175-184.

26. Moreno JA, Martin-Cleary C, Gutierrez E, et al. Haematuria: the forgotten CKD factor? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:28-34.

27. O'Connor OJ, McSweeney SE, Maher MM. Imaging of hematuria. *Radiol. Clin. North. Am.* 2008;46(1):113- 132

28. Park YH, Choi JY, Chung HS, et al. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr. Nephrol*. 2005;20(8):1126-1130.

29. Parmar MS. Isolated microscopic haematuria. *QJM* 2005;98:232.

30. Prakash M.Patil, Surekha B.Hipparagi, Kumar Sharad Sinha. Asymptomatic Proteinuria and Hematuria in School Coing Children. *JKIMSU*, vol.2, nr.1, Jan-June, 2013. P.105-108

31. Quigley R. Evaluation of hematuria and proteinuria: how should a pediatrician proceed?. *Curr Opin Pediatr*. Apr 2008;20(2):140-4.

32. Taggart L, Harris A, El-Dahr S, et.al. Clq nephropathy in a child presenting with recurrent gross hematuria. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(1):165-168.

33. Tu WH, Shortliffe LD. Evaluation of asymptomatic, atraumatic hematuria in children and adults. *Nat Rev Urol*. Apr 2010;7(4):189-94.

34. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA* 2011 ;306:729-736.

35. Wan X, Zhang YM, Liu W, Huang HH, Li JG. Clinical and pathological characteristics of patients with glomerular hematuria as the major manifestation. *J South Med Univ* 2007;27:1561 - 1563.