

Hematuria primaria: ¿Hematuria benigna?

Rafael Narváez García *

Eliseo Junquera Prats *

Luis Quiroga Merino *

Benigno Fanlo abella **

Francisco M. Mampaso Martín-Buitrago ***

RESUMEN

Se revisan 141 casos clínicos de hematuria primaria. En todos se hizo biopsia renal, con estudio histológico por microscopía óptica e inmunofluorescencia; el estudio ultraestructural se realizó sobre el 54% de ellos. La lesión observada con más frecuencia era proliferación de células mesangiales y aumento de la matriz mesangial.

La deposición de Ig y C3 fue positiva en 100 casos, con una acentuada distribución sobre el área mesangial, y con claro predominio de la IgA. Los engrosamientos y adelgazamientos segmentarios fueron las lesiones de la membrana basal glomerular más observadas al estudio por microscopía electrónica.

Sobre los resultados se analiza su posible pronóstico clínico.

SUMMARY

141 clinical cases of primary hematury were revealed. In all of them a renal biopsy was carried out, with histological study by optical microscope and immunofluorescence. The ultrastructural study was carried out on 54% of them. The wound observed with the greatest frequency was a proliferation of mesangial cells and an increase in the mesangial womb.

The deposit of Ig and C3 was positive in 100 cases, with an accentuated distribution in the mesangial area, and with clear predominance of the IgA. Thickenings and thinnings of segments were the most observed wounds of the basal glomerular membrane in the study by electronic microscope.

The possible clinical prognosis was analysed according to the results.

INTRODUCCION

Hematuria es la presencia de cantidades anormales de eritrocitos en la orina. De acuerdo a esta definición, el diagnóstico exacto y definitivo de hematuria lo proporciona la objetivación microscópica de los hematíes en la orina, y su cuantificación.

La hematuria es un signo clínico, que frecuentemente acompaña a los diferentes procesos patológicos del aparato uroexcretor, formando parte del conjunto de manifestaciones clínicas correspondientes. Pero, en ocasiones la hematuria, tanto micro como macroscópica, se presenta de manera silente y aislada de un contexto clínico determinado. La hematuria existe como un signo aislado, sin acompañarse de ede-

mas, hipertensión, polaquiuria, disuria, oliguria, ni ningún otro síntoma de patología nefrourológica, sistémica o disturbio yatrogénico.

A este tipo de hematuria se viene denominando: Hematuria primaria, benigna, recurrente... Resulta evidente que a este diagnóstico se ha de llegar por exclusión y tras un detenido estudio de cada caso clínico concreto. Realmente, la hematuria primaria ha venido constituyendo un problema clínico, que aun hoy mantiene su vigencia; y posiblemente verá incrementada su frecuencia diagnóstica en tanto en cuanto se potencien las prácticas de Medicina Preventiva y las revisiones de despistaje clínico, sobre grandes colectivos.

Según las publicaciones de la literatura sobre el tema, existe un claro predominio de este tipo de hematuria entre niños y adultos jóvenes, superando en más del 50% los varones a las hembras (2, 10, 8, 22).

Con curso clínico indeterminado, se describen como frecuentes los episodios recurrentes de hematuria macroscópica, sobrepuestos a hematuria microscópica

persistente; no siendo raras las ocasiones en que estos episodios macroscópicos ocurren concomitantemente a infecciones de vías respiratorias altas o a sobreesfuerzos físicos (2, 22, 13, 10).

Una discreta tasa de excreción proteica acompaña a estos cuadros, en los que se describe como hallazgo histopatológico más frecuente la proliferación de células mesangiales y aumento de la matriz mesangial, con deposición de diversas inmunoglobulinas y complemento. Engrosamientos y adelgazamientos segmentarios, como alteración ultraestructural más significativa de la membrana basal glomerular (10, 22, 19, 14).

MATERIAL Y METODOS

El material de trabajo está integrado por 141 casos clínicos, a los que se les hizo biopsia renal por presentar hematuria, que no pudo ser filiada tras su estudio clínico. En todos los casos la hematuria cursaba de manera asintomática y la función renal estaba conservada.

* Comandante Médico. Servicio de Nefrología del Hospital Militar Central "Gómez Ulla".

** Teniente Médico. Servicio de Nefrología del Hospital Militar Central "Gómez Ulla".

*** Jefe de Sección de Inmunopatología del Centro Especial de la Seguridad Social "Ramón y Cajal".

**Hematuria primaria:
¿Hematuria benigna?**

Como criterio de selección se rechazaron aquellos casos que a lo largo de su evolución presentaron algún tipo de sintomatología transitoria en relación a su hematuria. De igual manera se rechazaron los casos con función renal inferior a los 90 ml/min/1,73 m² de aclaramiento de creatinina. Se atendió a la normalidad o negatividad de los parámetros o pruebas clínicas complementarias realizadas: Bioquímica sérica general, hemograma, proteinograma, coagulación, cultivo de orina; determinación de inmunoglobulinas, fracciones del complemento, crioglobulinas, PDF, FR, AAN, ASLO. Estudio urográfico y cistoscópico.

El grupo queda constituido por 98 varones y 43 hembras. Su edad oscila entre los extremos de 3 y 70 años; reunidos en tres grupos homogéneos escalonados por edades, presentan la distribución siguiente: Primer grupo (hasta los 14 años), 34%; segundo grupo (15-28 años), 38%; tercer grupo (mayores de 28 años), 27%. La edad

media de cada uno de estos grupos es de 8, 21 y 37 años, respectivamente, situándose en 22 años la edad media del conjunto global de casos. 59 casos cursaron exclusivamente con hematuria microscópica, mientras 82 presentaron a lo largo de su evolución algún brote de hematuria macroscópica. La determinación de proteinuria resultó positiva en 38 casos. La tasa de excreción proteica fue igual o inferior a 0,50 g/24 h (r. 0,35) en el 50%, y superior a los 0,50 g/24 h (r. 1,04) en el 50% restante.

A todos y cada uno de los pacientes se les tomó muestra biopsia de tejido renal, que de forma sistemática fue dividida en tres fragmentos para su estudio posterior por microscopia óptica, inmunofluorescencia y microscopia electrónica.

I) Microscopia óptica: El fragmento correspondiente fue fijado en una solución alcohólica de Bouin durante 6-12 horas. Se realizaron cortes de tres micras, utilizando las siguientes tinciones de rutina: Hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff, tricómico de Masson, y ácido periódico de platameramina de Jones.

II) Microscopia de inmuno-fluores-

cencia: Un fragmento de tejido renal se congeló en isopentano, enfriado previamente en nitrógeno líquido, y se mantuvo a una temperatura de -70 °C hasta su procesamiento. Se realizaron cortes por congelación de tres micras de grosor utilizándose criostato SLEE, fijándose a continuación con acetona durante 10 minutos. Estos cortes se lavaron en PBS; se aplicaron los siguientes sueros fluoresceinados específicos: IgG, IgA, IgM, C1q, C4, C3, fibrinógeno y albumina. Los cortes se incubaron en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 30 minutos; tras lavar los cortes con PBS se cubrieron con una mezcla de tampón fosfato y glicerina. La mono-especificidad de los antisueros fue confirmada mediante inmunoelectroforesis.

III) Microscopia electrónica: La porción de tejido renal, que se obtuvo para estudio por M.E., se dividió en fragmentos de 1 mm, fijándose en glutaraldehído al 4% durante dos horas, y en tetróxido de osmio al 1% en de veronal, durante una hora; posteriormente el tejido se deshidrató tras su paso por diferentes alcoholes y se incluyó en EPON 810. Se tiñeron los cortes ultrafinos con citrato de plomo y se estudiaron

Sexo	Edad			Total
	Menos de 14	De 15 a 28	Mayores de 28	
Varón	19,8	34,4	16,0	70,2
Hembra	14,5	3,8	11,5	29,8
Total	34,4	38,2	27,5	100,0

Minimum estimated expected value is 10,72

Statistic	Value	D.F.	Prob.
Pearson chisquare	15,121	2	.0005

Tabla III-1

Hematuria	Edad			Total
	Menos de 14	De 15 a 28	Mayores de 28	
MICRO	11,5	11,5	18,3	41,2
MACRO	22,9	26,7	9,2	58,8
Total	34,4	38,2	27,5	100,0

Minimum estimated expected value is 14,84

Statistic	Value	D.F.	Prob.
Pearson chisquare	13,374	2	.0012

Tabla XII

Hematuria	Sexo		Total
	Varón	Hembra	
MICRO	24,1	17,7	41,8
MACRO	45,4	12,8	58,2
Total	69,5	30,5	100,0

Minimum estimated expected value is 17,99

Statistic	Value	D.F.	Prob.
Pearson chisquare	6,751	1	.0094
Yates corrected chisq.	5,822	1	.0158

Tabla XIII-1

	MIC	MAC	Total
NO	40,4	26,2	66,7
CATA	,7	26,2	27,0
ESFFIS	,7	5,7	6,4
Total	41,8	58,2	100,0

Minimum estimated expected value is 3,77

Statistic	Value	D.F.	Prob.
Pearson chisquare	41,148	2	.0000

Tabla XIV-1

con microscopio electrónico JEOL1000X.

Los patrones de lesión glomerular que se utilizaron en este estudio fueron los siguientes: A) Generalizado.—Todos los glomérulos están afectados. B) Focal.—Únicamente están afectados algunos glomérulos. C) Difuso.—Está afectada la totalidad del glomérulo. D) Segmentario.—Sólo se afecta un segmento del glomérulo.

Los depósitos se clasifican en: Granulares, finamente granulares, de grano grueso y lineales. Según su localización: Asas periféricas, mesangio o mixtos.

La intensidad de las lesiones se evaluó mediante un método semicuantitativo, utilizándose una escala que oscilaba entre 0 y 3 (siendo 0 ausencia de lesiones o depósitos, y 3 el grado máximo de la lesión o intensidad de depósitos).

La proliferación celular mesangial fue evaluada en las porciones periféricas del ovillo glomerular, tomando como

normal el número de 1-2 núcleos mesangiales por área distal (según clasificación de la OMS). Mientras que tres células son indicativas de mínima o ligera hiper celularidad mesangial, cuatro o más células corresponden, según el comité de clasificación y nomenclatura de la enfermedad renal de la OMS, a glomerulonefritis mesangial; con incremento de la matriz mesangial, sin otros cambios histológicos, a los que denominamos glomerulonefritis proliferativa mesangial.

El análisis de los resultados obtenidos en el estudio de cada uno de los casos, que componen este material de trabajo, se refleja en tablas de relación cualitativa, realizadas para un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

Distribuidas las edades de la globalidad de casos en tres grupos homogéneos, escalonados entre 0-14, 15-28 y mayores de 28 años, resulta una distribución porcentual entre ellos de: 34,4, 38,2 y 27,5%, respectivamente. La edad media en cada uno de estos tres grupos es de 8, 21 y 37 años; situándose en 22 años

la edad promedio de la totalidad de los casos.

En relación al sexo el 70,2% del total de casos corresponde a varones y el 29,8% a hembras; con una relación porcentual en relación al grupo de edad del 19,8, 34,4 y 16% entre los varones y 14,5, 3,8 y 11,5% entre las hembras (tabla III-1).

Un total de 82 casos, el 58%, presentaron a lo largo de su evolución uno o varios episodios de hematuria macroscópica, generalmente sobrepuestos al curso de su cuadro de microhematuria basal. La relación entre varones-hembras y con los grupos de edad se refleja en las tablas XII y XII-1.

En un 66% de los casos la hematuria no parece tener relación, o al menos no se ha podido determinar clínicamente, con algún factor previo, determinante o desencadenante. Por el contrario en el 33% la hematuria, mayoritariamente en forma de episodios macroscópicos, es precedida por algún proceso infeccioso inespecífico de vías respiratorias altas (cata), o por la práctica de ejercicio físico (esffis). Tablas XIV-1, XIV-2 y XIV-3.

No encontramos relación estadísticamente significativa entre la lesión

Sexo	NO	CATA	ESFFIS	Total
Varón	41,1	22,0	6,4	69,5
Hembra	25,5	5,0	,0	30,5
Total	66,7	27,0	6,4	100,0

Minimum estimated expected value is 2,74

Statistic	Value	D.F.	Prob.
Pearson chisquare	9,262	2	.0097

Tabla XIV-2

	Edad			Total
	Menos de 14	De 15 a 28	Mayores de 28	
NO	21,4	19,8	25,2	66,4
CATA	13,0	11,5	2,3	26,7
ESFFIS	,0	6,9	,0	6,9
Total	34,4	38,2	27,5	100,0

Minimum estimated expected value is 2,47

Statistic	Value	D.F.	Prob.
Pearson chisquare	26,536	4	.0000

Tabla XIV-3

INMUNO	Hematuria		Total
	MICRO	MACRO	
1GA	15,7	34,3	50,0
1GG	2,9	,7	3,6
1GM	5,7	5,7	11,4
C3	1,4	4,3	5,7
IFN	16,4	12,9	29,3
Total	42,1	57,9	100,0

Minimum estimated expected value is 2,11

Statistic	Value	D.F.	Prob.
Pearson chisquare	10,878	4	.0280

Tabla XIX-1

ESCLFS	GLOMER			Total
	OPNOR	PMM	EFS	
NO	12,1	51,1	22,7	85,8
SI	,0	,0	14,2	14,2
Total	12,1	51,1	36,9	100,0

Minimum estimated expected value is 2,41

Statistic	Value	D.F.	Prob.
Pearson chisquare	39,889	2	.0000

Tabla XXV-3

(MO) y el curso de la hematuria, entendido como permanentemente microscópico o con brotes macroscópicos. Así como tampoco cuando se trata de correlacionar antecedentes previos, como infecciones de vías respiratorias altas o ejercicio físico. Por el contrario, sí resultan significativa la deposición de IgA en los casos, que cursan con brotes macroscópicos y éstos son precedidos por infecciones de vías respiratorias altas. Tablas XIX-1, XXVII-1.

Atendiendo a los resultados del estudio por MO, el total de casos puede ser dividido en tres grupos: Un primer grupo formado por 17 casos —12%— en el que no se objetivan alteraciones, son ópticamente normales (OPNOR). En el segundo grupo, más numeroso, 72 casos —51%—, se observa proliferación mesangial de carácter focal y/o segmentario (PMM). Fig. 1. Por último, el tercer grupo integrado por 52 casos —36%—, en los que se objetiva como alteración histológica una proliferación mesangial de carácter difuso y generalizado (GPM); observándose lesiones de esclerosis focal y segmentaria (EF y S) en un 38% de los casos. Tabla XXV-3. Fig. 2.

En la selección del material de este trabajo no se ha limitado la tasa de excreción proteica, que en su grado máximo llegó a alcanzar los 2 gr/24 h. La excreción proteica superior a los 200 mg/24 h se encuentra presente en el 26% la totalidad del grupo. Un 50% no supera los 0,50 gr/24 hs (r. 0,35), y

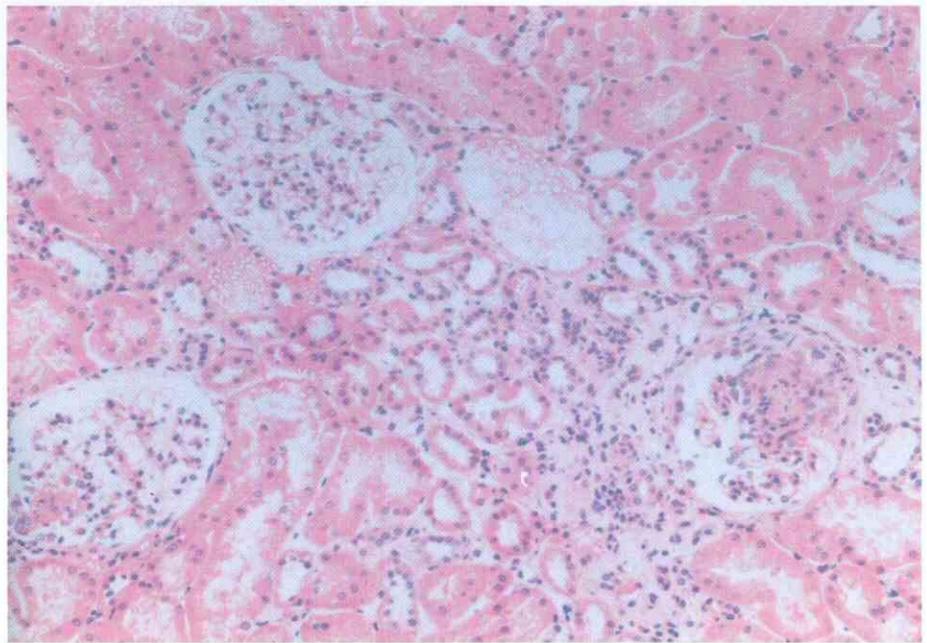


Figura 1

el otro 50% supera esta cifra, con un rango medio de 1,04 gr/24 h. Presentan proteinuria el 20% de los casos con proliferación mesangial focal y/o segmentaria, el 44% con proliferación mesangial difusa y generalizada, y el 57% los casos con EF y S. Su distribución por grupos de intensidad: Igual o menor a 0,50 gr/24 h — 10% PMM, 22% GPM, 36% EF y S. Mayor a 0,50 gr/24 h — 10% PMM, 22% GPM, 20% EF y S. (P menor de 0,05).

En relación a los casos con proteinuria se observa la siguiente correlación según su estudio por inmunofluorescencia: 80% IgA, 2% IgG, 5% IgM, 10% inmunofluorescencia negativa (IFN) (P menor de 0,05).

En relación al estudio por inmunofluorescencia se observan fundamentalmente depósitos de grano grueso sobre el área mesangial (fig. 3), en alguna ocasión gránulos más finos, generalmente de C3, bordean las asas capilares periféricas. La mezcla de positividad para dos o más inmunoglobulinas en una misma preparación, ha resultado un hallazgo frecuente; en un elevado porcentaje junto a C3. (Su mayor extensión o intensidad de fluorescencia han determinado su positividad dominante.)

Relacionando los resultados del estudio por MO. con el correspondiente por inmunofluorescencia observamos como todos los casos OPNOR tienen inmunofluorescencia negativa. Por el contrario, los casos con GPM son todos ellos positivos; quedando en una situación intermedia los que presentan PMM.

Los depósitos de IgA son los de mayor frecuencia; el resto del porcentaje se divide, sin marcadas diferencias entre IgG, IgM y C3; esta fracción del complemento se encuentra, no obstante, en algo más del 80% de todas las preparaciones.

La deposición de IgA es marcadamente elevada en los casos con GPM, y en relación a los casos con EF y S. Tablas XXVI-1 y XXVII-2.

Al margen de la comprobación de la proliferación de células mesangiales, dos han sido los resultados más característicos al estudio con microscopía electrónica, realizado de manera aleatoria sobre el 54% del conjunto de la muestra: La delimitación casi exclusiva de los depósitos electrodensos al área mesangial —fig. 4— (en tres casos se encuentran alteraciones compatibles con S. de Alport), y la lesión ultraes-

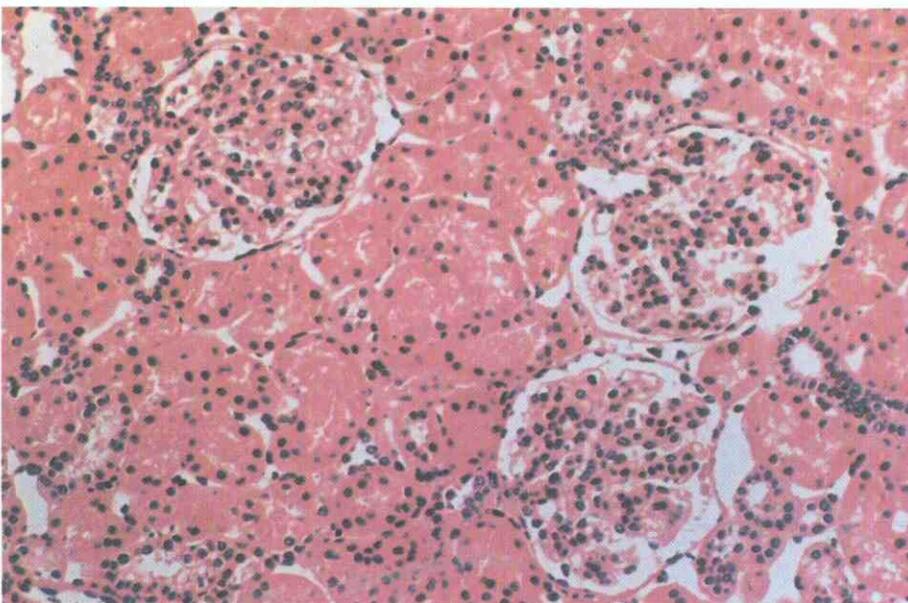


Figura 2

tructural de la membrana basal, genéricamente consistente en engrosamiento y/o adelgazamientos segmentarios intercalados entre zonas de membrana basal normal. En ocasiones acompañados de fusión de los pedicelos de las células epiteliales (fig. 5).

DISCUSION

La hematuria, calificada como primaria en base a la negatividad del estudio clínico, también conocida como esencial o idiopática, es en ocasiones denominada, en relación a algunas de sus características clínicas o a su pronóstico evolutivo: Hematuria asintomática, hematuria recurrente, hematuria recurrente benigna... (22, 19, 14, 18, 10, 2, 1, 17).

El hallazgo histológico más característico, la proliferación mesangial focal y/o segmentaria, que en otras ocasiones adquiere carácter difuso y generalizado, se acompaña generalmente de la deposición de distintas inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM) y fracciones del complemento, sobre el área mesangial. Frecuentemente se sigue el criterio general de atribuir un buen pronóstico evolutivo a este tipo de hematuria, en base a revisiones periódicas y estudios histológicos repetidos (27, 15, 19, 2, 9).

Analizando nuestros resultados, pueden separarse claramente dos grupos: El primero constituido por aquellos casos, cuyo denominador común es la ausencia de alteraciones inmunopatológicas. Un 10% de casos.

El segundo grupo, que engloba el 90% de casos restantes, estaría constituido por oposición al primero, por el hallazgo de algún tipo de lesión histológica.

A microscopía óptica, la alteración común y representativa de este grupo es la proliferación de células mesangiales; pero no en todos los casos su distribución es uniforme, mientras en unos es focal y aún segmentaria, en otros se presenta con carácter difuso y generalizado, y en algunos de éstos se pueden observar imágenes de esclerosis focal y segmentaria.

Pero aún con el estudio por inmunofluorescencia podemos introducir nuevas fragmentaciones en este segundo grupo: Inmunofluorescencia negativa o positiva. Los depósitos de inmunoglobulinas son coincidentes en cuanto a su deposición mayoritaria sobre el área mesangial, sin embargo es distinta la frecuencia en cuanto al depósito de las distintas inmunoglobulinas. En nuestro

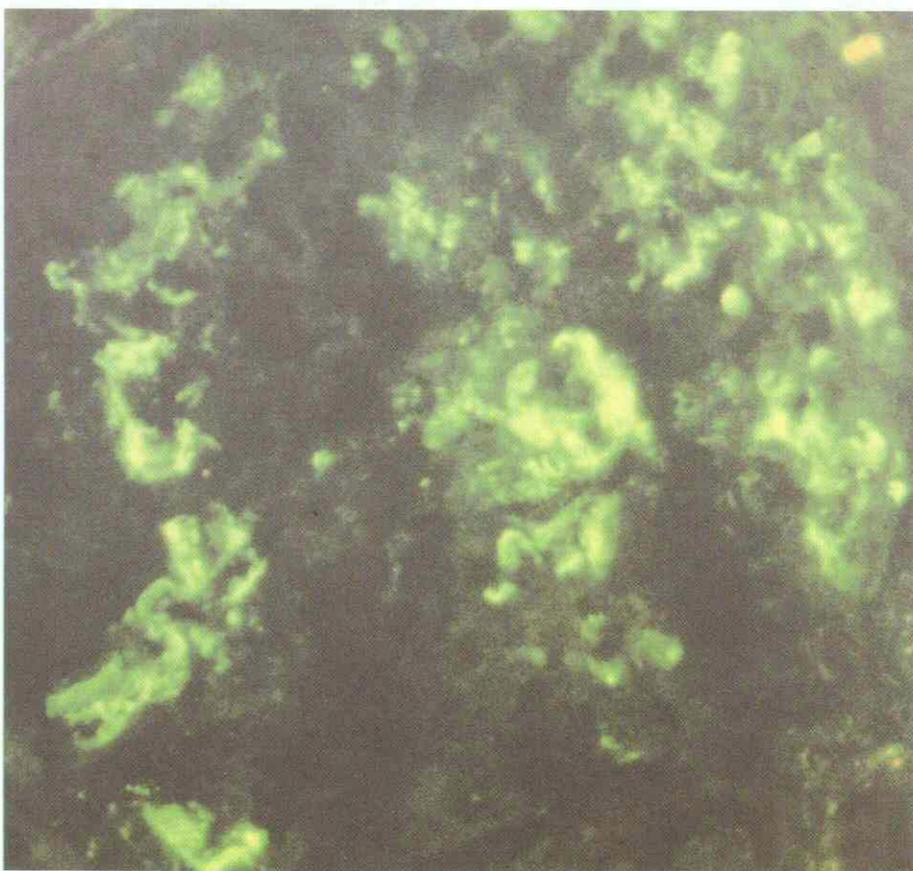


Figura 3

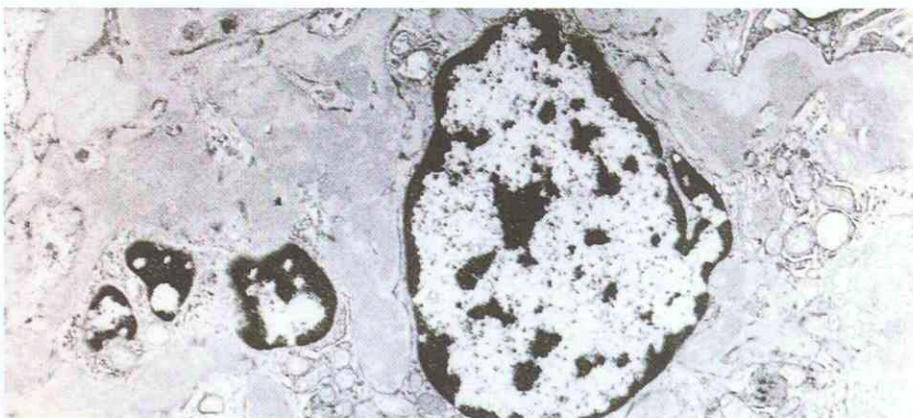


Figura 4

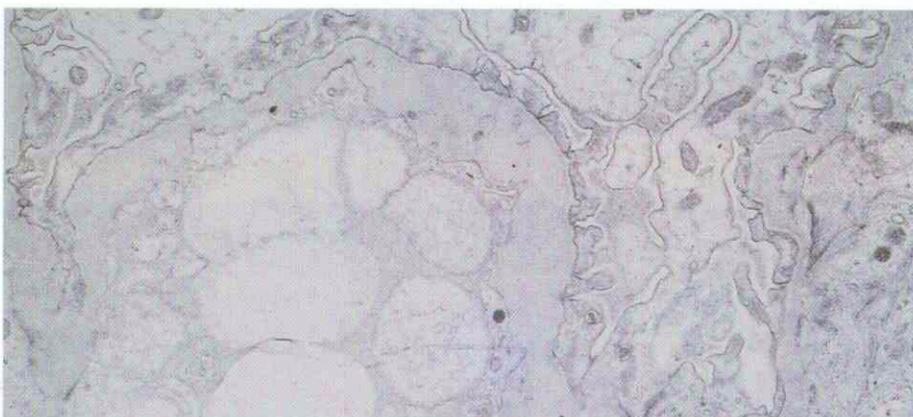


Figura 5

**Hematuria primaria:
¿Hematuria benigna?**

histológica renal a microscopía óptica caso, como en el trabajo de Sinniah y col. (24), es la IgA la inmunoglobulina más frecuentemente depositada, en contraposición al hallazgo de otros autores (14, 15, 27).

La alteración ultraestructural es coincidente en cuanto al hallazgo de depósitos electrodensos, delimitados al área mesangial, y a las lesiones de la membrana basal glomerular, con zonas de engrosamientos y adelgazamientos segmentarios.

Por otra parte este conjunto de hallazgos inmunopatológicos resulta inespecífico, ya que de alguna manera puede encontrarse en toda una serie de entidades clínicas: Periarteritis nodosa, lupus, endocarditis subaguda, angeitis, púrpura de Henoch-Schonlein, E. de Berger, fase tardía de la glomerulonefritis postestreptocócica aguda, S. de Alport (12, 10).

Por lo que y de acuerdo con la opinión de Pardo, Kupor y col. la hematuria primaria no puede, en base a sus hallazgos histológicos, considerarse como entidad clínico-patológica, sino como una manifestación sindrómica consecutiva a una lesión glomerular de evolución frecuentemente crónica.

La proliferación mesangial, con deposición de inmunoglobulinas y complemento, y la objetivación de depósitos electrodensos mesangiales, apuntaría a que el daño glomerular pudiera deberse al depósito de inmunocomplejos (27, 16, 14, 23, 22, 15, 24). Señalándose a partículas virales como ocasionalmente posibles antígenos causantes de la reacción inmunológica (15, 9, 2, 27, 25).

En 1968 Berger y Hinglais, y en 1969 Berger, describen una serie de glomerulopatías crónicas en aparente ausencia de afectación sistémica, caracterizadas por una preponderante deposición glomerular de IgA (3, 4).

La inmunopatología y las manifestaciones clínicas de esta entidad pueden superponerse a las correspondientes a un 50% de nuestros casos; aquellos en que la inmunofluorescencia fue positiva, con deposición aislada o predominante de IgA.

En la actualidad, y con un más largo período de observación, no parece que se puedan mantener los criterios iniciales de benignidad en la enfermedad de Berger. Aunque su periodo evolutivo aparece prolongado, se describen series con fracaso renal terminal, de evolución no superior a los 20 años.

En este sentido D'amico (7), refiere como a los 20 años del aparente comienzo de la enfermedad de Berger, un

GLOMER	INMUNO					Total
	IGA	IGG	IGM	C3	IFN	
OPNOR	,0	,0	,0	,0	12,1	12,1
PMM	19,3	2,1	7,9	5,0	17,1	51,4
GPM	30,7	1,4	3,6	,7	,0	36,4
Total	50,0	3,6	11,4	5,7	29,3	100,0

Minimum estimated expected value is ,61

Statistic	Value	D.F.	Prob.
Pearson chisolare	75,069	8	.0000

Tabla XXVI-1

Hematuria	INMUNO					Total
	IGA	IGG	IGM	C3	IFN	
NO	28,6	3,6	10,7	1,4	22,1	66,4
CATA	20,0	,0	,7	1,4	5,0	27,1
ESFFIS	1,4	,0	,0	2,9	2,1	6,4
Total	50,0	3,6	11,4	5,7	29,3	100,0

Minimum estimated expected value is ,32

Statistic	Value	D.F.	Prob.
Pearson chisolare	42,295	8	.0000

Tabla XXVII-1

EFS	INMUNO					Total
	IGA	IGG	IGM	C3	IFN	
NO	37,9	2,9	10,0	5,7	29,3	85,7
SI	12,1	,7	1,4	,0	,0	14,3
Total	50,0	3,6	11,4	5,7	29,3	100,0

Minimum estimated expected value is ,71

Statistic	Value	D.F.	Prob.
Pearson chisolare	14,058	4	.0071

Tabla XXVII-2

25% de sus enfermos, así como el 50% de los seguidos por Droz, y el 20% de los estudiados por Egido, requieren del tratamiento sustitutivo de diálisis, por hallarse en insuficiencia renal en fase terminal. En este mismo sentido, Rodicio, Van der Peet y otros autores (6, 5, 28, 20, 21) están de acuerdo en la

tendencia progresiva de la nefropatía IgA hacia la insuficiencia renal, y su recurrencia en el injerto.

Si por otra parte consideramos que entre algunas de estas situaciones de hematuria puede encontrarse algún caso inicial del S. de Alport, cuya evolución sobre todo en varones tiene carácter sombrío (11, 26), pensamos como Hendler y col. (12) que la biopsia renal es necesaria para establecer un diagnóstico definitivo; y puesto que durante un tiempo indeterminado, es posible que tanto una lesión histológica severa, como leve se manifiestan por unos signos clínicos similares, la con-

firmación histológica será muy útil no sólo para el diagnóstico, sino también para fijar el posible pronóstico, actitud terapéutica y evitar la reiteración de pruebas diagnósticas.

El pronóstico de benignidad en los supuestos casos de hematuria primaria no debería generalizarse quedando limitado a aquellas situaciones particulares, en que así se considere, tras valorar los resultados de su estudio clínico e histológico. Reservándose la denominación de hematuria primaria para aquellos casos, en que este estudio resulte completa y globalmente negativo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ARNEIL, G. C.; LAM, C. N.; McDONALD, A. M., McDONALD, M.: *Recurrent Haematuria in 17 children*. British Medical Journal. 2:233-35, 1969.
- 2.—AYOUB, E. M. and VERNIER, R. L.: *Benign Recurrent Hematuria*. Amer. J. Dis. Child., vol. 109-217, 1965.
- 3.—BERGER, J.: *IgA glomerular deposits in renal disease*. Transplant Proc., 1: 939-44, 1969.
- 4.—BERGER, J.; HINGLAIS, N.: *Les depost intercapillaires d'IgA-IgG*. J. Urol.Nephrol., 74: 694, 1968.
- 5.—CLARKSON, A. R.; SEYMOUR, A. E.; THOMPSON, A. J.; HAYNES, W. D. G.; CHAN, Y. L.; JACKSON, B.: *IgA nephropathy: a syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis*. Clinical Nephrology vol. 8, no. 5, 459-71-1977.
- 6.—CHIDA, Y.; TOMURA, S.; TAKEUCHI, J.: *Renal Survival of IgA nephropathy*. Nephron, 40: 189-94, 1985.
- 7.—D'AMICO, G.: *Idiopathic mesangial IgA nephropathy. Glomerular injury 300 years after Mogagni*.—Bertani and Remuzzi editors: pag. 205, Italy.
- 8.—DODGE, W. F.; WEST, E. F.; SMITH, E. H.; BUNCE, H.: *Proteinuria and hematuria in schoolchildren: Epidemiology and early natural history*. The Journal of Pediatrics: vol. 88, no. 2, pp. 327-47, 1976.
- 9.—FERRIS, T. F.; GORDEN P.; KASHGARIAN, M.; EPTEIN, H.: *Recurrent hematuria and focal nephritis*. The New England Journal of Medicine, vol. 276, no. 14, 770-1967.
- 10.—GLASGOW, E. F.; MONCRIEFF, M. W.; WHITE, H. R.: *Symptomless Haematuria in Childhood*. British Medical Journal, vol. 2, 687-92-1970.
- 11.—GUBLER, M. C.; LEVY, M.; BROYER, M.; NAIZOT, C.; GONZALES, G.; PERRIN, D.; HABIB, R.: *Síndrome de Alport*. Estudio de 58 enfermos y revisión de la literatura. Am. J. Med. 70: 493-505, 1981.
- 12.—HENDLER, E. D.; KASHGARIAN, M.; HYSLETT, J. P.: *Clinicopathological correlations of primary haematuria*. The Lancet, february, 26, pp. 458, 1972.
- 13.—JAMES, J. A.: *Proteinuria and hematuria in children: Diagnosis and assessment*. Pediatric Clinics of North America, vol. 23, no. 4, noviembre 1976.
- 14.—KUPOR, L. R.; MULLINS, J. D.; McPHAUL, J. J.: *Immunopathologic Findings in Idiopathic Renal Hematuria*. Arch. Intern. Med., vol. 135, septiembre 1975.
- 15.—LABOVITZ, E. D.; STEINMULLER, S. R.; HENDERSON, L. W. McCURDY, D. K.; GOLDBERG, M.: *"Benign" hematuria with focal glomerulitis in adults*. Annals of Internal Medicine, 77: 723-29, 1972.
- 16.—LANNGAN, R.; ALEXANDER, F.; BULL, R.: *Clinical, light and electron microscopy findings in idiopathic haematuria*. J. Clin. Path., 26, 750-59, 1973.
- 17.—LUM, G. M.: *Asymptomatic hematuria and proteinuria in children*. Postgraduate Medicine, vol. 64, no. 6, december 1978.
- 18.—MICHAEL, J.; JONES, N. F.; DAVIES, D. R.; TIGHE, J. R.: *Recurrent haematuria: Role of renal biopsy and investigate morbidity*. British Medical Journal, pp. 686, 20, march 1976.
- 19.—PARDO, V.; BERIAN, M. G.; LEVI, D. F.; STRAUSS, J.: *Hematuria primaria benigna: Estudio clinico-patológico de 65 pacientes*. Am J. Med., 67: 817, 1979.
- 20.—PETTERSSON, E.; HONKANEN, E.; TORNROTH, T.: *Recurrence of IgA nephropathy with nephrotic syndrome in renal allograft*. Nphron., 41: 114-117, 1985.
- 21.—RODICIO, J. L.: *Idiopathic IgA nephropathy*. Kidney International, vol. 25, pp. 717-29, 1984.
- 22.—ROY, L. P.; FISH, A. J.; VERNIER, R. L.; MICHAEL, A. F.: *Recurrent macroscopic hematuria, focal nephritis, and mesangial deposition of immunoglobulin and complement*. The Journal of Pediatric, pp. 767, may 1973.
- 23.—SINGER, D. B.; LEIGHTON, L.; ROSENBERG, H. S.; MARSHALL, J.; SWENSON, R.: *Recurrent hematuria in childhood*. The New England Journal of Medicine, vol. 279, no. 1, july 4-1968.
- 24.—SINNAH, R.; PWEE, H. S.; LIM, C. H.: *Glomerular lesions in asymptomatic microscopic hematuria discovered on routine medical examination*. Clinical Nephrology, vol. 5, no. 5, 1976.
- 25.—SMITH, M. C.; COOKE, J. H.; MORRISON, R. E.; REIMANN, E. F.: *Asymptomatic glomerulonephritis after nostrep tococcal upperrespiratory infections*. Annals of Internal Medicine, 91: 697-702, 1979.
- 26.—TRACHTMAN, H.; WEISS, R. A.; BENNETT, B.; GREIFER, I.: *Isolated hematuria in children: Indications for a renal biopsy*. Kidney International, vol. 25, p. 94-99, 1984.
- 27.—VAN DE PUTTE, L. B. A.; DE LA RIVIERE, G. B.; VRIESMAN, P. J.: *Recurrent or persistent hematuria*. The New England Journal of Medicine, may 23, 1974.
- 28.—VAN DER PEET, J.; ARISZ, L.; BRENTJENS, J.; MARRINK, J.; HOEDEMAEKER, P. J.: *The clinical course of IgA nephropathy in adults*. Clinical Nephrology, vol. 8, no. 2, pp. 335-340, 1977.