

HEMATURIA LA COPIL

Prof. Dr. V. Popescu

Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică, Spitalul Clinic de copii „Dr.V. Gomoiu“

REZUMAT

Copiii cu hematurie necesită o anamneză minuțioasă și un examen clinic complet. Nu toți copiii cu hematurie necesită aceleași investigații. Singurul examen de laborator care este necesar la toți copiii cu variate cauze de hematurie este examenul de urină. În rest, evaluarea este efectuată în raport cu datele obținute prin o anamneză adecvată, un examen fizic complet și alte „date“ obținute prin examenul de urină. În articol se trec în revistă cauzele comune ale hematuriei la copil și abordarea diagnosticului în raport cu datele obținute prin anamneză, examenul clinic și examenele paraclinice.

Cele mai multe cauze ale hematuriei la copil reprezintă afecțiuni medicale sau frecvent necesită consultul unui nefrolog. Indicațiile pentru consultul cu un urolog sunt mai limitate și includ litiaza – când calculii nu se pot elimina spontan și sunt mai mari de 5 mm în diametru –, „injuriiile“ renale prin traumatisme, anomaliile anatomice sau o hematurie masivă care pare să aibă originea în tractul urinar sau în situațiile fără o cauză identificată.

Cuvinte cheie: Hematuria; copil

ABSTRACT

Hematuria in children

Children with hematuria are frequently encountered in the clinical setting. This article offers a brief overview of the common conditions associated with hematuria as well as diagnostic algorithms and referral guidelines to aid primary care physicians in the management of their patients.

Key words: Hematuria; children

I. INTRODUCERE

Frecvent medicul de familie – primul eșalon de asistență medicală primară – este confruntat cu copiii aduși la consultațiile pediatrie pentru o hematurie.

Ingelfinger și colab (1977) au constatat o incidență de 1,35 cazuri la 1000 de copii ce se prezintă la consultațiile de pediatrie, ca având hematurie macroscopică.

Vehaskari și colab (1979) au constatat pe un lot de 8954 de copii cu vârstă între 8 și 15 ani că 41/1000 din aceștia prezentau hematurie la examenul de urină efectuat de 4 ori la fiecare caz.

În mod similar, Dodge și colab (1976) au analizat 5 probe consecutive de urină de la fiecare caz dintr-un lot de 12.000 de copii peste vârsta de 5 ani (copiii fiind de vârstă școlară) și au constatat o incidență a hematuriei (inclusiv și hematuria microscopică) la 32/1000 la fete și la 14/1000 la băieți.

Investigațiile necesare pentru diagnosticul de hematurie și urgența efectuării acestora au fost dictate de tabloul clinic al copiilor, care era variat.

1. Definiție

Prin hematurie se înțelege eliminarea în urină de cantități anormale de hematii (prezența a peste 6 hematii/mm³ în urina proaspăt emisă, necentrifugată, recoltată prin tehnica „în mijlocul jetului“ și examinată

într-o celulă de numărare Bürker-Turk; în cazul examinării sedimentului urinar obținut prin centrifugarea urinei proaspăt emise, observarea unui număr de peste 5 hematii* pe un câmp microscopic la examenul cu obiectivul x40, definește hematuria).

Definiția nu se aplică situațiilor în care urina este recoltată la adolescente în perioada menstruală sau dacă urina este obținută prin cateterismul vezical.

Hematuria poate fi macroscopică** sau microscopică, persistentă sau intermitentă, simptomatică (asociată cu durere sau alte simptome din partea aparatului reno-urinar) sau asimptomatică.

2. Detectia hematuriei

În practica clinică, mai multe metode pot fi utilizate pentru demonstrarea hematuriei.

2.1. Testul cu bandelete reactive (Hemastix)

Hemastix-ul este realizat din hârtie de filtru impregnată cu ortotoluidină și perhidrol organic tamponat. Ortotoluidina formează un compus colorat în albastru când hemoglobina – în eritrocite sau liberă – este prezentă în urină; hemoglobina catalizează reacția de oxidare a ortotoluidinei cu apă oxigenată. Culoarea obținută la 30 de secunde după contactul bandetei cu urina este comparată cu o serie de valori, ceea ce permite o estimare semicantitativă a hematuriei.

* În aceste condiții prezența a 3 hematii/câmp este acceptată ca limită superioară a normalului.

** Hematuria macroscopică poate fi realizată în condițiile în care cantități relativ mici de sânge pătrund în urină; experimental, adaosul a 1 ml de sânge la 1000 ml ser fiziologic dă o colorație franc roșie lichidului.

Testul este comod, rapid și foarte sensibil (este pozitiv în condițiile prezenței a doar 3-5 hematii/câmpul microscopic examinând sedimentul urinar cu obiectivul x40).

Reacții fals pozitive se înregistrează când urina este contaminată cu resturi de agenți oxidanți folosiți la curățirea vasului de recoltare sau când urina este contaminată cu dezinfectanți ce conțin iod organic (poridoniodină). Reacții fals negative sunt produse când sunt prezente mari cantități de acid ascorbic în urina hematurică sau când s-au adăugat tablete de formalină pentru păstrarea urinei.

2.2. Examenul microscopic al urinei

Hematuria poate fi cercetată prin examenul microscopic al urinei proaspăt emise, necentrifugate, într-o cameră de numărare (celula Bürker-Turk). Aspectul microscopic al hematiilor dă indicații extrem de utile pentru diagnosticul sediului hematuriei; în plus, examenul microscopic al urinei permite și culegerea altor date necesare diagnosticului etiologic (cristaluria, asocierea cu leucocituria și/sau piuria, prezența cilindrilor și tipul acestora, bacteriuria ș.a.).

Examenul sedimentului urinar are aceeași valoare, dar tehnica este mai complicată și supusă posibilității unor erori.

Clasic, urina proaspăt emisă, este centrifugată în eprubete conice, timp de 3-5 minute la 2.000-3.000 rotații/min, supernatantul este apoi decantat și sedimentul este redizolvat într-o mică cantitate de urină după care o picătură este plasată pe o lamă de sticlă și este acoperită cu o lamelă. Preparatul microscopic este examinat cu obiectivul x40.

Tehnicile de cuantificare a hematuriei (testul Addis) sunt, în prezent, rar utilizate pentru diagnosticul etiologic al hematuriei la copil, legată de posibilitățile crescute de eroare la această vârstă. Conform datelor clasice ale lui Addis, o eliminare de hematii egală sau peste 1.500/min este definitorie pentru hematurie.

În urmărirea evoluției unei hematurii macroscopice la copil, pentru obținerea de date cuantificabile, autorii moderni indică utilizarea „hematocritului“ urinar (urocritului) care constituie o metodă mai simplă și mai fiabilă; ea constă în estimarea cantitativă a sedimentului hematic din urină centrifugată timp de 5 minute la 2000-3000 de rotații/min, într-un tub de hematocrit.

II. CAUZELE HEMATURIEI

Hematuria este cauzată mai frecvent de afecțiuni medicale decât de afecțiuni chirurgicale, fiind legată de afectarea glomerulului, interstițiului renal, suportului vascular renal și tractului urinar.

1. Cauze glomerulare (tabelul 1)

1.1. Glomerulonefrite acute

Glomerulonefrita acută postinfecțioasă

Glomerulonefrita postinfecțioasă este în majoritatea cazurilor urmarea unei infecții streptococice (Driven SC și colab, 2000).

Glomerulonefrita acută poststreptococică (GNA – poststreptococică) se definește pe baza următoarelor criterii:

- *clinic*: prezența în perioada de stare a celor 4 sindroame cardinale: sindromul de retenție hidrosalină, sindromul urinar (albuminurie, hematurie, cilindriurie), sindromul hipertensiv și de supraîncărcare cardiovasculară, sindromul de retenție azotată;
- *etiologic*: este o boală cu etiologie streptococică, demonstrată prin prezența streptococului A β-hemolitic la poarta de intrare a infecției (faringiană și cutanată cel mai frecvent) și prin creșterea titrului anticorpilor markeri: ASLO, anti-DNA-ază, ASK, AH, antiproteina M, etc;
- *patogenic*: este o boală de complexe imune circulante, situație dovedită prin scăderea complementului seric în faza acută a bolii și prin evidențierea depunerii de Ig G și β₁C globulină sub formă de depozite granulare pe versantul subepitelial al membranei bazale glomerulare la punctia-biopsie renală;
- *histopatologic*: se caracterizează prin existența unei glomerulite difuze proliferativ-exsudative endocapilare;
- *evolutiv*: boală autolimitată, cu evoluție la copil întotdeauna spre vindecare deplină sau cu „defect“ (sechelă neevolutivă – hematurie sau proteinurie reziduală).

Tabelul 1

Cauzele glomerulare ale hematuriei

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cauze imunologice <ul style="list-style-type: none"> Glomerulonefrita acută Purpura Schönlein-Henoch Glomerulonefrita cu depunere de Ig A Lupusul eritematos sistemic Glomerulonefrita mezangioproliferativă Glomerulonefrita membranoproliferativă Glomerulonefrita acută juvenilă non-proliferativă Nefropatia membranoasă „Minimal change disease“ Vasculitele sistemice Nefrita de shunt Boala Goodpasture Sindromul hemolitic-uremic • Cauze datorate anomaliilor membranei bazale glomerulare <ul style="list-style-type: none"> Sindromul Alport Hematuria benignă familială Sindromul nail-patella Nefropatia diabetică |
|---|

Tratamentul glomerulonefritei poststreptococice este suportiv. De o importanță considerabilă sunt confirmarea diagnosticului, monitorizarea presiunii arteriale și terapia hipertensiunii arteriale. Tratamentul infecției streptococice nu previne glomerulonefrita acută poststreptococică. Deși glomerulonefrita postinfecțioasă este asociată cel mai frecvent cu unele tulpini nefritogene ale streptococului A, boala poate urma unei infecții cu numeroase bacterii și virusuri. Prognosticul glomerulonefritei acute poststreptococice este de obicei excelent. Hematuria importantă, proteinuria și hipertensiunea arterială de obicei se rezolvă în curs de săptămâni, deși hematuria microscopică poate persista 1-2 ani.

Funcția renală pe termen lung este, în mod tipic, normală. C₃ trebuie să revină la valori normale în 6-8 săptămâni. Dacă C₃ se menține persistent scăzut, diagnosticul de glomerulonefrită acută poststreptococică este dubios și pacientul trebuie trimis unui nefrolog pediatru pentru investigații în continuare.

Cauzele unei glomerulonefrite persistente hipocomplementice includ: lupusul eritematos sistemic (LES), glomerulonefrita membrano-proliferativă și bacteriemia cronică (Patel și Bissler, 2001).

Purpura Schönlein-Henoch (Ray și colab, 1999)

Copiii cu suspiciune de purpură Schönlein-Henoch (PSH) pentru a fi suspicionați că prezintă afectare renală trebuie să prezinte modificări ale examenului de urină. Manifestările renale ale PSH sunt hematuria și proteinuria, care pot fi tranzitorii, dar pot persista uneori câteva luni.

În cadrul manifestărilor renale ale PSH nu sunt incluse hipertensiunea arterială, glomerulonefrita acută activă, sindromul renal și insuficiența renală acută. O infecție în cursul evoluției favorabile a PSH poate determina o accentuare sau chiar o hematurie masivă, similară cu aceea văzută în nefropatia cu Ig A. În cele mai multe cazuri tratamentul PSH este suportiv. Aproximativ 2% din copiii cu PSH dezvoltă o afectare renală pe termen lung (Koskimies și colab, 1981). Pacienții cu PSH cu o afectare renală persistentă vor fi orientați spre un nefrolog pediatru.

Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP) (Erwig și colab, 1991)

Deși rară, glomerulonefrita rapid progresivă este una din puținele urgențe nefrologice pediatrice. Glomerulonefrita rapid progresivă se prezintă cu semne și simptome de glomerulonefrită acută postinfecțioasă. Studiile funcției renale evidențiază un tablou de insuficiență renală și justifică adresarea imediată a pacientului la un nefrolog pediatru. Biopsia renală demonstrează în GNRP prezența de glomeluri cu „semilune epiteliale“ (crescents); în aceste cazuri GNRP

poate evolua spre stadiul final al bolii renale. GNRP poate fi și idiopatică; această entitate este desemnată ca glomerulonefrită acută juvenilă nonproliferativă.

Diagnosticul precoce al GNRP și instituirea puls terapiei cu metilprednisolon poate preveni progresiunea evoluției spre stadiul final al bolii renale (*end-stage renal disease* – ESRD) (West și colab, 2000).

1.2. Glomerulonefrite cronice

Nefropatia cu depunere de Ig A (Waldo și colab, 1998)

Nefropatia cu depunere de Ig A este cea mai comună cauză de glomerulonefrită cronică. Se manifestă prin hematurie macroscopică simultan cu o boală respiratorie sau gastrointestinală. Ca și toate nefropatiile cronice, nefropatia cu depunere de Ig A, de asemenea, se poate prezenta cu hematurie microscopică, asimptomatică și proteinurie, ca o nefrită acută cu simptome similare cu glomerulonefrita acută postinfecțioasă sau ca un sindrom nefrotic.

În afară de manifestările urinare – hematurie, proteinurie și prezența de cilindrii hematici – alte investigații de rutină de laborator în nefropatia cu depunere de Ig A, ce includ funcția renală și C₃, sunt de obicei normale. O creștere a concentrației serice a Ig A nu este specifică, în acest caz fiind necesară biopsia renală pentru diagnostic.

Cercetări recente au identificat linkage/legarea nefropatiei cu depunere de Ig A la cromozomul 6q 22-23 (Gharavi și colab, 2000). Pacienții cu nefropatie cu depunere de Ig A prezintă frecvent: hematurie microscopică și proteinurie. Hematuria macroscopică recurentă în cursul unei boli (în special în bolile căilor respiratorii superioare) este comună și, de obicei, se rezolvă în decurs de câteva zile. Pacienții cu nefropatie cu depunere de Ig A necesită o urmărire atentă pe termen lung. Aproximativ 25% din acești pacienți dezvoltă o deteriorare lent progresivă a funcției renale, în timp ce alți 75% rămân staționari sau se ameliorează (Wyatt și colab, 1995). Ca terapii recomandate în nefropatia cu depunere de Ig A se includ: imunosupresoarele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, uleiul de pește, dar eficacitatea lor în conservarea funcției renale la copil este nedovedită (Nolin și colab, 1999) (tabelul 2).

Lupusul eritematos sistemic (LES) (Niaudet, 2000)

Implicarea renală în LES are un impact crescut asupra morbidității și mortalității. Ocazional, manifestarea inițială în LES la copil este nefrita. Tratamentul nefritei din LES este variabil și este determinat de clasificarea histologică renală bazată pe sistemul de clasificare OMS. Pacienții cu nefrită lupică trebuie să fie dirijați către nefrologul pediatru pentru management.

Tabelul 2

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

Parametrul clinic sau paraclinic considerat	Nefropatia cu depunere de Ig A	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 normale, apoi semne de insuficiență renală	Normale
Evoluție	Obișnuit benignă	Spre insuficiență renală cronică progresivă	Benignă

* după Kehr KK, Makker SP, 1992

1.3. Anomaliile ale membranei bazale glomerulare (tabelul 2)

Sindromul Alport (Kashtan, 2000)

Sindromul Alport (nefrita ereditară) este cauzat de mutații ale genei, ce codifică tipul IV de colagen, care determină modificări ale membranei bazale glomerulare (lamelarea acesteia) și prezența celulelor spumoase (foam cells) 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 membranei bazale glomerulare pot determina o afecțiune similară care nu este x-linkată.

Sindromul Alport prezintă frecvent o hematurie microscopică, dar și hematuria macroscopică poate fi, de asemenea, observată ca și manifestările respiratorii simultane, care sunt similare cu cele din nefropatia cu depunere Ig A.

Istoricul familial este semnificativ ca și insuficiența renală și surditatea neurosenzorială, manifestări prezente în clasică descriere a sindromului Alport.

Inițial, examenul fizic este frecvent normal, cu proteinurie ce poate fi absentă, dar care apare odată cu evoluția bolii. La pacienții de sex masculin, sindromul Alport evoluează spre stadiul final al insuficienței renale. Persoanele de sex feminin, purtătoare ale genei defective colagen IV, rar evoluează spre stadiul final de insuficiență renală sau au această evoluție după o lungă perioadă de timp.

Deoarece tipul IV de colagen este important în cochlee, sindromul Alport se asociază cu surditate de percepție neurosenzorială progresivă, îndeosebi pentru tonurile înalte. Auzul este frecvent normal în perioada inițială, dar deficitul se dezvoltă în perioada de adolescență la cei mai mulți băieți (Gubler și colab, 1981).

Atitudinea terapeutică cuprinde dispensarizarea copilului, depistarea și tratamentul insuficienței renale cronice, în stadiul final de evoluție al bolii, în special la persoanele de sex masculin din familie.

Hematuria benignă familială

Hematuria benignă familială este o cauză comună de hematurie microscopică și ocazional macroscopică (Blumenthal și colab, 1988). Istoricul familial este util prin faptul că nu există rude cu boli renale. Examenul obiectiv și investigațiile sunt, de asemenea, normale.

Deoarece transmitiunea hematuriei benigne familiale este autozomal dominantă, hematuria microscopică este, de obicei, constatată în urina părinților și ai altor membri ai familiei (Blumenthal și colab, 1988). Diagnosticul de hematurie benignă familială este un diagnostic de excludere. Biopsia renală nu este necesară, deși în rarele cazuri în care s-a efectuat, s-a evidențiat o „subțiere” a membranei bazale glomerulare. 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.

2. Cauze interstițiale (tabelul 3)

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

2.1. Cauze infecțioase

Pielonefritele sunt comune și, în mod frecvent, asociate cu hematurie microscopică, la care se adaugă

Tabelul 3

Cauzele interstițiale ale hematuriei

- Pielonefrita
- Tuberculoza renală
- Nefrocalcinosa
- Metabolice (ex: boala Fabry)
- Nefrita interstițială
- Nefrotoxice (ex: analgezicele)
- Boala chistică
- Hidronefroza
- Tumori
- Necroza tubulară acută

manifestări tipice ca febra, disuria, polakiuria, dureri abdominale în flancuri și piurie. Hematuria este rezultatul inflamației parenchimului renal.

2.2. Cauze metabolice

Nefrocalcinoza este rezultatul unei creșteri difuze a conținutului în calciu al rinichilor, fără formarea de calculi. Deși există numeroase cauze de nefrocalcinoză, hiper calciuria idiopatică este una din cele mai obișnuite (Ronnefarth și colab, 2000). O serie de boli genetice de metabolism pot, de asemenea, să determine nefrocalcinoză (van't Hoff, 1999).

Clinic, nefrocalcinoza poate să se însoțească de hematurie microscopică sau macroscopică. Ecografia renală evidențiază ecogenitate crescută, în special a medularei renale.

Tratamentul și prognosticul sunt legate de cauza nefrocalcinozei.

2.3. Medicamente și toxice

Un număr de medicamente pot determina nefrită interstițială însoțită de hematurie microscopică. Tabloul clinic la pacienții în cauză depinde de severitatea nefritei interstițiale și poate varia de la hematuria izolată la insuficiența renală. Hematuria, de obicei, dispare după întreruperea medicației în cauză. Printre cele mai frecvente medicamente ce determină nefrită interstițială sunt medicamentele antiinflamatorii nonsteroidiene.

2.4. 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 (Fick și colab, 1994). 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.

2.5. Cauze neoplazice

Deși neobișnuite în populația pediatrică, 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 (Feld și colab, 1997). Posibilitatea unei tumori ca o cauză de hematurie poate fi evaluată ușor prin ecografie renală.

3. Cauze vasculare

Cauzele vasculare ale hematuriei sunt prezentate în tabelul 4. În afară de sicklemie (boala sau „trăsătura”) și traumatisme, celelalte cauze vasculare ale hematuriei sunt rare.

3.1. Sicklemia (Sickle cell trait and disease)

Prevalența hematuriei macroscopice la pacienții cu sicklemie era într-un studiu prospectiv efectuat de Tarry și colab (1987) de 1%, iar prevalența hematuriei microscopice era de 16%. Aceste date sunt posibile deoarece cei mai mulți copii cu sicklemie prezintă mai ales forma heterozigotă („trait”) decât forma homozigotă (boală). Hematuria este însoțită de dureri, datorită faptului că survine ca urmare a crizelor vaso-occlusive renale; durerile ce însoțesc hematuria sunt de intensitate variabilă, episodice și frecvent unilaterale, având sediul mai frecvent pe partea stângă. Studiile imagistice evidențiază deseori o necroză papilară renală (determinată de ocluzia vasculară urmată de necroză). Hematuria macroscopică răspunde, de obicei, la hidratare; persistă însă o hematurie microscopică. Obliterarea vascularizației renale poate duce la „cicatrici” glomerulare și la fibroză interstițială, entitate cunoscută ca nefropatia din sicklemie (sickle cell nephropathy) (Saborio și colab, 1999).

3.2. Traumatismele

„Injuriile” abdominale cu obiecte „boante” determină peste 90% din „injuriile” renale la copil. Copiii suspecți de o „injurie” abdominală, urmare a unui traumatism, trebuie evaluați prin CT-scan abdominală. Copiii cu hematurie macro sau microscopică (peste 50 eritrocite/câmp) sunt la risc crescut pentru o „injurie” renală semnificativă și trebuie investigați prin CT-scan. Pacienții cu „injurie” renală trebuie să fie ținuți sub „urmărire” și nu necesită măsuri chirurgicale (Smith și colab, 1993). Pacienții cu hematurie microscopică nu au manifestări evidente de „injurie” abdominală și

Tabelul 4
Cauzele vasculare ale hematuriei

- Traumatismele
- Sickle cell disease (Drepanocitoza)/„trăsătura”
- Tromboza arterei renale
- Malformații arteriovenoase
- Nutcracker syndrome
- Hipertensiunea malignă
- Insuficiența cardiacă congestivă
- Coagulopatii
- Trombocitopenia

nu necesită studii imagistice, cu excepția cazurilor când hematuria persistă mai multe săptămâni (Morey și colab, 1996).

4. Boli ale tractului urinar

Bolile tractului urinar – asociate cu hematurie – pot fi subclasificate într-o serie de categorii: infecții sau procese inflamatorii, hiper calciurie sau litiază urinară, traumatisme (discutate anterior la traumatismele vasculare) și anatomice.

4.1. Infecții sau procese inflamatorii

Infecțiile tractului urinar (ITU), ce includ cistita, pielonefrita și uretrita, sunt cauze comune de hematurie la copil (Popescu V, Arion C, Dragomir D, 1985). Hematuria este asociată cu alte manifestări ale ITU ca disurie, nicturie, polakiurie, febră, dureri abdominale sau de anomalii ale examenului de urină ca piuria, bacteriuria, prezența de nitriți urinari sau a esterazei leucocitare.

ITU suspectate trebuie confirmate prin urocultură. Dacă cultura este negativă pentru prezența de bacterii și semnele și simptomele sunt foarte sugestive de cistită, o posibilă cauză o constituie adenovirusurile, care sunt bine cunoscute ca etiologie a unei cistite hemoragice (Mufson și colab, 1976) (tabelul 5).

4.2. Hiper calciuria – urolitiază

Urolitiază la copil este rară și se poate prezenta în variate modalități: colică renală, dureri abdominale, infecție de tract urinar, hematurie macroscopică, hematurie microscopică, asimptomatică (Garcia și colab, 1991) 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. Istoricul familial este frecvent remarcabil pentru urolitiază. Studiile urinei evidențiază, deseori, o anomalie metabolică, cel mai frecvent fiind întâlnită hiper calciuria (Jayanthi și colab, 1999).

Litiazăle calcice asociate cu hiper calcemie se întâlnesc destul de frecvent în practica pediatrică. Se formează calculi radio-opaci, frecvent multipli. Aceștia sunt asociați deseori unei nefrocalcinoze. Tabelul 6 înfățișează situațiile care conduc la nefrolitiază, asociate sau nu cu nefrocalcinoză și hiper calcemie.

Tabelul 5
Cauzele hematuriei legate de tractul urinar

- Infecții bacteriene
- Cistita hemoragică (virală sau chimică)
- Uretrite
- Nefrolitiază
- Hiper calciuria
- Obstrucție/reflux
- Tumori

Tabelul 6

Litiază renale asociate sau nu cu nefrocalcinoză și hiper calcemie

1. Fără hiper calcemie

- Acidoza tubulară renală
- Uropatia obstructivă ± ITU
- Boala microhistică medulară
- Alcalozele persistente
- Terapia cortizonică
- Intoxicația cu HgCl₂
- Hiper calciuria idiopatică

2. Cu hiper calcemie

- Imobilizarea prelungită
- Terapia cortizonică
- Hiperparatiroidismul
- Intoxicația cu vitamina D
- Hiper calcemia idiopatică

În practica pediatrică se întâlnesc:

- litiază idiopatică
- litiază secundară obstrucțiilor și infecțiilor cronice sau recidivante ale tractului urinar
- litiază urinară de natură metabolică (ce reprezintă 1/4 din litiazăle urinare la copil).

Litiază tractului urinar se prezintă cu dureri cu 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. Litiază urinară la copil este în majoritatea cazurilor consecință a unor boli genetice de metabolism (tabelul 7).

Radiografia renală simplă poate detecta calculii mari ce conțin calciu. Ecografia detectează unii calculi ce nu sunt evidențiați pe radiografia abdominală; de utilitate mai mare în diagnosticul litiazăi urinare este CT-scan fără substanță de contrast (Older și colab, 2000). În unele cazuri poate fi utilă urografia i.v.

Tratamentul urolitiazăi la copil depinde de mărimea calculilor. Mai mult de jumătate din copiii cu un calcul unic, cu dimensiunea de 3 mm sau mai mic, în ureterul distal, beneficiază de posibilitatea trecerii spontane în vezica urinară. Calculii de 4 mm sau mai mari, localizați în ureterul drept, vor necesita intervenție endochirurgicală de către un specialist urolog (van Savage și colab, 2000). După Asociația Americană de Urologie până la 98% din calculii mai mici de 5 mm se elimină spontan la adulți (Segura și colab, 1997). Astfel, adolescenții pot elimina ușor calculi mari.

Litotripsia ureteroscopică, *extracorporeal shock wave lithotripsy* și nefrolitotomia percutană au fost efectuate cu succes la copil (Jayanthi și colab, 1999;

Tabelul 7
Litiiza urinară la copil de cauză metabolică

Compoziția calculului	Boala	Enzima în cauză
Cistină	Cistinuria	–
Acid uric	<ul style="list-style-type: none"> • Maladia Lesch-Nyhan • Hiperactivitatea PRPP sintetazei • Glicogenoza tip I 	HGPRT PRPP sintetaza Glucozo-6-fosfataza
2,8-dihidroxiadenină	Deficiența de APRT	APRT
Xantină	Xantinuria	Xantin-oxidaza
Oxalați	<ul style="list-style-type: none"> • Oxaluria, aciduria glicolică • Oxaluria, aciduria glicerică 	Alanin-glyoxylate aminotransferaza D-glycerat dehidrogenaza
Săruri de calciu	<ul style="list-style-type: none"> • Hiper calciuria + uricozuria • Boala Wilson 	Multifactorială Transportorul P-tip ATPase

Abrevieri: APRT = adenin phosphoribozil transferaza; ATPase = adenin trifosfataza; HGPRT = hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferaza; PRPP = phosphoribosyl pyrophosphate.

Mor și colab, 1997; van Savage și colab, 2000). După eliminarea spontană sau chirurgicală, recurența calculilor este variabilă, depinzând de existența factorilor predispozanți.

Profilaxia litiizei urinare depinde de compoziția calculilor și anomalia metabolică evidențiată.

4.3. Cauze anatomice

Obstrucția tractului urinar poate fi asociată cu hematurie (Zerin, 1997). Obstrucția poate determina hidronefroză identificată prin ecografie și confirmată prin renografie cu furosemid. Dacă obstrucția tractului urinar este depistată, de exemplu la nivelul joncțiunii uretero-bazinetale, copilul va fi luat în evidență de un urolog. Refluxul vezico-ureteral poate să se asocieze, de asemenea, cu hematurie, dar de obicei este depistat după o ITU.

III. ABORDAREA DIAGNOSTICULUI HEMATURIEI

Anamneza, examenul clinic și testele de laborator simple pot stabili diagnosticul celor mai frecvente cauze de hematurie la copil.

Abordarea diagnosticului unei hematurii la nou-născut este prezentată în figura 1. Algoritmurile de diagnostic pentru evaluarea hematuriei sunt prezentate în figurile 2, 3 și 4.

1. Hematuria macroscopică

Un număr de substanțe, incluzând medicamentele, pot modifica culoarea urinei și simula o hematurie macroscopică (tabelul 8) (Feld și colab, 1997; Fitzwater și colab, 1994).

Testul cu bandete reactive – Hemastix – în urină este sensibil la prezența hemului și poate fi utilizat ca test inițial pentru diagnosticul de hematurie.

Analiza microscopică a urinei este necesară însă pentru a confirma prezența eritrocitelor. Examinarea microscopică poate fi performantă prin concentrarea sedimentului urinar prin centrifugare. Hematuria macroscopică nu necesită procesul de concentrare.

Tabelul 8
Cauze comune de „urini de culoare neagră“

Medicamente	Pigmenți
Rifampicina*	Hemoglobina (hemoliză)*
Phenazopiridina*	Mioglobina*
Pyridium (*derivații săi)	Bilirubina*
Furazolidina*	Sfecla*
Sulfamidele*	Murele*
Nitrofurantoinul*	Urații*
Metildopa*	<i>Serratia marcescens</i> *
Metronidazolul*	Porfirinuria*
Desferioximine* (Desferal)	Alcaptonuria*
Difenilhidantoina*	Aciduria homogentizică
Fier sorbitol*	Tirozinoza
Hipoclorit și iodine**	Methemoglobinuria*
	Melanina*

* Urini „spălăcite“/ decolorate

* Cauze de reacție de culoare fals pozitivă

++ Unii „cleaners“ ca hipocloritul și iodine – ce conțin „cleaners“

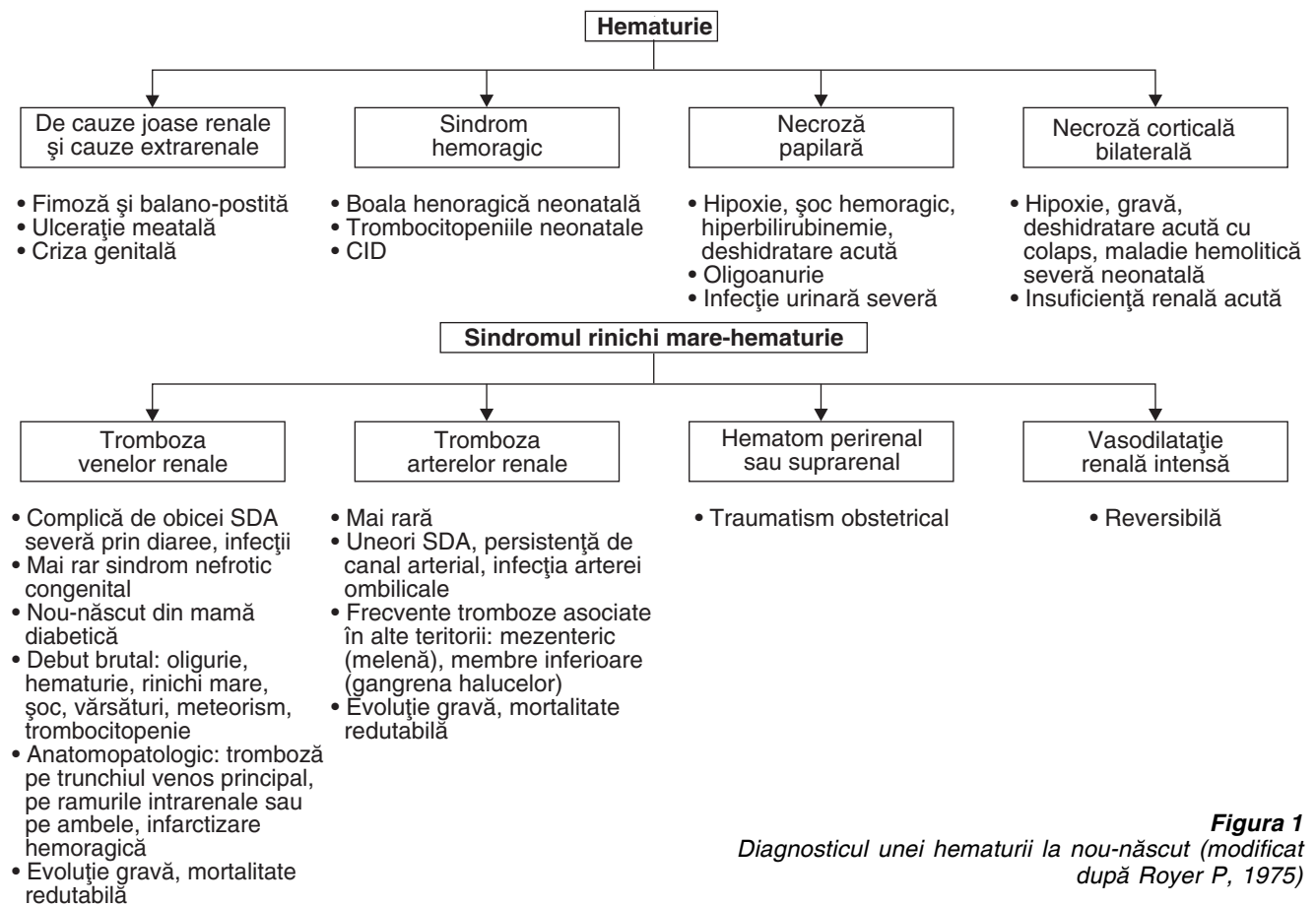
sau alți oxidanți puternici determină, de asemenea, o reacție fals pozitivă

Date din referințele bibliografice 8,10,22 și 45

Modificarea de culoare a urinei (*tea or cola colored urine*), prezența microscopică a eritrocitelor cu aspect dismorfic și a cilindrilor hematici sugerează o sângerare glomerulară (Tomita și colab, 1992). Urina care apare de culoare roșie-strălucitoare cu un aspect normal al eritrocitelor la examenul microscopic sugerează o sângerare la nivelul tractului urinar, ca și prezența de cristalurie la examenul microscopic sau a cheagurilor de sânge vizibile. Absența eritrocitelor în urină cu o reacție pozitivă la testul Hemastix sugerează hemoglobinuria sau mioglobinuria.

Evaluarea hematuriei macroscopice este prezentată sub forma unui algoritm prezentat în figura 2. Cauzele comune ale hematuriei macroscopice au originea în tractul urinar și sunt sugerate de anamneză. Copilul cu o hematurie macroscopică și cu un istoric de traumatism abdominal trebuie să beneficieze de o CT-scan abdominală care evaluează „injuria“ și necesitatea posibilă a unei intervenții chirurgicale. Dacă sângele este prezent la nivelul meatului uretral, trebuie efectuată o uretrografie retrogradă, care prevede cateterizarea, pentru evaluarea unei posibile „injurii“ uretrale.

Prezența disuriei și polakiuriei, asociate cu febră, dureri abdominale, vărsături, diaree poate indica o

**Figura 1**

Diagnosticul unei hematurii la nou-născut (modificat după Royer P, 1975)

ITU. În această situație trebuie efectuată o urocultură, iar copilul va primi un tratament adecvat cu antibiotice dacă rezultatul culturii este pozitiv.

Agenții virali și chimici pot determina o cistită hemoragică, care poate fi cu dificultate diferențiată pe baze clinice de o infecție bacteriană. După ce infecția tratată adecvat s-a vindecat, urina va fi examinată din nou pentru a fi siguri că hematuria s-a rezolvat.

Un istoric de episoade de dureri severe, în flancuri sau abdominale, asociate cu hematurie macroscopică, sugerează puternic o urolitiază. Dacă anamneza și examenul fizic nu sunt sugestive pentru alte cauze, se va continua investigația prin examene imagistice și testarea urinei pentru excreția de calciu. Dacă la examenul imagistic al KUB (*Kidney – ureter – bladder*) se evidențiază prezența de calculi, pacientul este un candidat potențial pentru lithotripsie și transferul său într-un serviciu de urologie va fi luat în considerație. Dacă examenul imagistic al KUB este negativ, dar suspiciunea clinică este încă mare pentru litiază, trebuie efectuată ecografie renală și a vezicii urinare sau examenul CT-scan (în secțiuni subțiri) al abdomenului și pelvisului.

Dacă un calcul mai mare de 3 mm (> 5 mm la adolescent) este constatat, probabilitatea că acesta se va evacua spontan este redusă, situație în care pa-

cientul poate necesita intervenția urologică pentru înlăturarea calculului.

Calculii mici de obicei se evacuează printr-o hidratare agresivă și managementul durerii. Dacă un calcul este colectat, trebuie trimis pentru analiză. După ce hematuria macroscopică s-a redus, raportul Cr/Ca în urină sau un specimen de urină din 24 de ore trebuie verificat pentru compoziția în calciu în scopul excluderii substratului unei boli metabolice. Alte cauze metabolice de formare de calculi, cum ar fi hiperuricozuria sau hiperoxaluria, sunt mult mai puțin comune la copii decât la adulți.

Hematuria macroscopică împreună cu proteinuria sugerează o glomerulonefrită. Cuantificarea proteinuriei este mai bine să fie efectuată după ce hematuria a dispărut, deși în experiența altor autori (Norman, 1987), rar proteinuria poate să fie mai mare de 2+ în prezența unei hematurii macroscopice, cu excepția cazurilor în care există o „injurie” glomerulară sau o hemoragie majoră.

Prezența oliguriei, edemelor și hipertensiunii arteriale sugerează un proces nefritic acut și necesită consultul unui nefrolog pediatru.

Datele anamnestice, cum ar fi o boală precedentă sau concomitentă, și manifestările clinice obiective, cum ar fi artrita sau rash-ul, pot sugera o cauză ca substrat/bază al hematuriei.

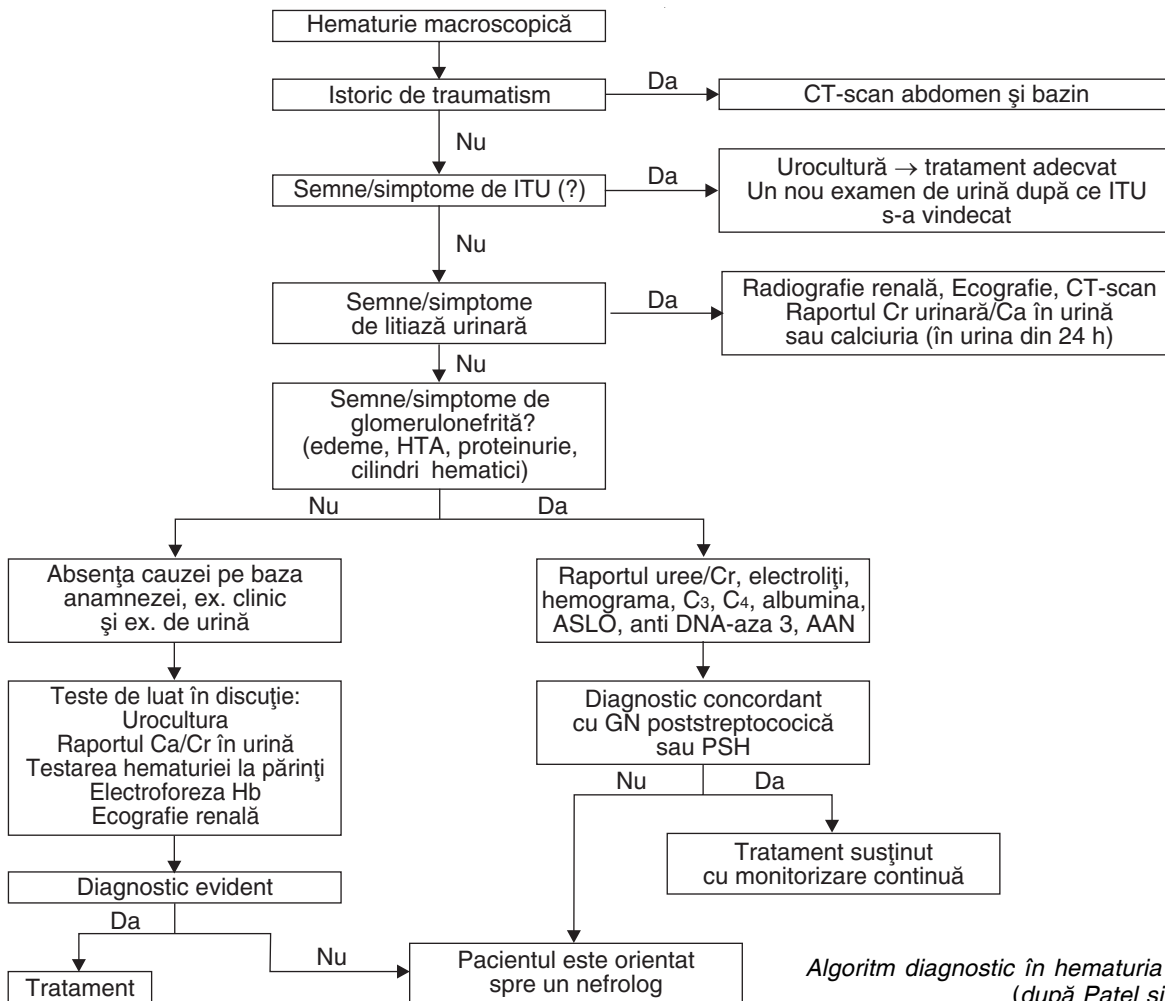


Figura 2

Algoritm diagnostic în hematuria macroscopică
(după Patel și Bissler, 2001)

Legendă: PSH = purpură Schönlein-Henoch;
AAN = anticorpi antinucleari.

Investigațiile de laborator pertinente includ determinarea ureei și creatininei sanguine (pentru evaluarea funcției renale), hemograma, nivelul C_3 și C_4 și albumina. Dacă este suspectată glomerulonefrita poststreptococică trebuie obținute titrurile ASLO și anti-DNA-ase B. Cele mai comune cauze de glomerulonefrită la copii sunt nefropatia cu depunere de Ig A și glomerulonefrita poststreptococică.

Dacă anamneza și examenul obiectiv nu sugerează o cauză evidentă de hematurie macroscopică, diagnosticul diferențial pune în discuție hipercalciuria, nefrocalcinoza, sicklemlia – forma heterozigotă– (la pacienții de rasă neagră) și anomalii ale membranei bazale glomerulare (ex: sindromul Alport sau hematuria familială benignă). Mai puțin frecvent intră în discuție malformațiile arterio-venoase ale tractului urinar și neoplaziile.

Diagnosticul începe cu studiul raportului Cr/Ca în urină sau al excreției urinare de calciu în 24 de ore, testarea părinților pentru hematurie, determinarea creatininemiei serice, efectuarea ecografiei renale și posibil a electroforezei hemoglobinei. Dacă aceste investigații de laborator sunt insuficiente pentru identificarea cau-

zei unei hematurii macroscopice persistente și sângerările par să aibă originea în tractul urinar, colaborarea cu un urolog pentru o posibilă cistoscopie poate fi necesară pentru identificarea unor sângerări unilaterale din malformațiile vasculare (Hagen, 1963; Salm și colab, 1969). Părinții sunt frecvent îngrijorați de pierderea de sânge în cantitate mare de către copilul lor cu hematurie macroscopică. Este neobișnuit ca o hematurie macroscopică să determine o scădere a hematocritului, cu excepția cazurilor asociate cu traumatisme sau mai rar cu boala chistică renală. De fapt, cel puțin 1 ml de sânge prezent într-un litru de urină poate face urina roșie (Makken, 1983); oricum pacientul poate fi potențial anemic datorită cauzei care a determinat hematuria macroscopică.

2. Hematuria microscopică fără manifestări anormale

O abordare a algoritmului diagnostic al hematuriei microscopice asimptomatice fără alte manifestări patologice este prezentată în figura 3. Absența manifestărilor anormale include absența proteinuriei.

Hematuria microscopică izolată cu absența de manifestări clinice anamnestic și la examenul obiectiv

este identificată prin examenul screening de urină prin testul cu Hemastix în urină.

O hematurie peste 3 eritrocite/câmp este considerată semnificativă (Dodge și colab, 1976; Fasset și colab, 1982). Mulți autori recomandă cel puțin 2 sau 3 analize de urină la 2-3 săptămâni interval pentru a defini o hematurie persistentă, înainte ca o altă evaluare să fie efectuată (Diven și colab, 2000; Feld și colab, 1997; Fitzwater și colab, 1994). Deoarece efortul/mișcarea se asociază cu o hematurie microscopică benignă, în continuare examenul de urină ar trebui să fie efectuat după o perioadă în care eforturile/mișcările au fost evitate (Mc Innis și colab, 1998).

Dacă hematuria microscopică este persistentă, o revedere atentă a anamnezei poate evidenția că pacientul lua o serie de medicamente – ca de exemplu, antiinflamatoare nonsteroidiene, care pot constitui o cauză a unei nefrite interstițiale.

Datorită prevalenței acestei entități, copiii cu hematurie microscopică izolată și persistentă fără date obiective obținute prin anamneză și examen fizic, trebuie evaluați prin efectuarea raportului Ca/Cr în urină și examenul de urină efectuat părinților. La copiii negri trebuie luată în discuție și efectuarea electroforezei Hb datorită riscului crescut la aceștia pentru sicklemie – forma heterozigotă.

Testarea funcției renale și efectuarea unei ecografii sunt rar necesare. Dacă este identificată o hipercalcemie, trebuie realizată o ecografie pentru evaluarea posibilă a unei nefrocalcinoze și nefrolitiază. Depistarea unei hematurii la părinți în absența altor date obiective pledează în favoarea unei hematurii benigne familiale. Ocazional, nici o anomalie paraclinică nu este prezentă, situație în care diagnosticul de hematurie idiopatică benignă este presupus. Părinții vor fi asigurați că riscul unei boli semnificative la origine este foarte redus (Feld și colab, 1997). După cum s-a notat anterior, hematuria la mulți din acești pacienți dispare. Pe perioada cât hematuria persistă acești pacienți trebuie totuși urmăriți anual pentru siguranța că ei nu au dezvoltat proteinurie sau hipertensiune arterială.

3. Hematuria microscopică asociată cu manifestări anormale

Acest grup de pacienți constituie o „provocare” datorită prezenței unui larg spațiu de posibilități diagnostice. Algoritmul diagnostic în cazul unei hematurii microscopice asociată cu manifestări clinice patologice este prezentat în figura 4.

În acest grup de pacienți, acei cu hematurie de cauză glomerulară au un risc foarte mare de morbiditate. Hematuria microscopică asociată cu o proteinurie importantă, ca și prezența de edeme sau hipertensiune arterială (definită ca o presiune sanguină mai mare decât percentila 95 pentru sex, vârstă și înălțime), sugerează glomerulonefrita. Pacienții care prezintă aceste manifestări trebuie investigați paraclinic; în cadrul acestor investigații se vor include ureea și creatinina sanguină, determinarea electroliților, C₃, C₄, albuminei și hemogramei.

Un consult cu un nefrolog pediatru trebuie luat în considerație, în special dacă, copilul este în evoluția unei boli acute, este suspectat că prezintă glomerulonefrită rapid progresivă sau o glomerulonefrită cronică, dacă diagnosticul este încă în discuție sau este încă în cursul unui tratament suportiv (ex. hipertensiune arterială) sau în tratament.

Dacă prezentarea clinică este concordantă cu purpura Schönlein-Henoch, valorile C₃ și C₄ sunt mai puțin utile. Alte investigații de laborator care pot fi utile, depinzând de suspiciunea clinică, includ ASLO, anti DNA-ase B, titrul anticorpilor antinucleari și anticorpilor citoplasmici antineutrofile. Pacienții ce prezintă proteinurie, edeme și hipoalbuminemie au sindrom nefritic și trebuie orientați către un nefrolog pediatru.

Dacă pacientul are hematurie și proteinurie minoră, un aspect clinic bun, nu prezintă edeme și hipertensiune arterială ori alte manifestări semnificative, în acest caz el rămâne în observație și examenul de urină va fi reconfirmat timp de o săptămână. Dacă hematuria și proteinuria persistă, investigațiile efectuate inițial trebuie repetate. Dacă oricare din rezultatele testelor de laborator sunt anormale sau dacă proteinuria și hematuria continuă să persiste, pacientul va fi reorientat pentru o reevaluare la un nefrolog pediatru.

Copilul cu semne și simptome de ITU necesită numai o urocultură cu o urmărire a examenului de urină și o urocultură după ce infecția a fost tratată.

Dacă există antecedentele unui traumatism și evaluarea microscopică evidențiază peste 5 eritrocite/câmp, trebuie luată în considerare efectuarea unei CT-scan a abdomenului și pelvisului.

Dacă semnele și simptomele sunt concordante cu o litiază urinară vor fi utile un examen imagistic renal și analiza calciului în urină. Examenul imagistic renal este, de asemenea, indicat la copiii cu mase abdominale palpabile.

BIBLIOGRAFIE

1. **Arion C** – Hematuria. In: Popescu V (sub redacția): *Algoritm diagnostic și terapeutic*, vol.1, cap. 36, 355-363, Ed. Medicală Amaltea, București, 1999.
2. **Blumenthal SS, Fritsche C, Lemann J** – Establishing the diagnosis of benign familial hematuria. The importance of examining the urine sediment of family members. *J Am Med Ass*, 1988, 259, 2263-2266.
3. **Diven SC, Travis LB** – A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14, 65-72.
4. **Dodge WF, West EF, Smith EH et al** – Proteinuria and hematuria in schoolchildren: Epidemiology and early natural history. *J Pediatr*, 1976, 88, 327-347.
5. **Erwig LP, Rees AJ** – Rapidly progressive glomerulonephritis. *J Nephrol*, 1999, 12 (suppl), 111-119.
6. **Fassett RG, Horgan BA, Mathew TH** – Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. *Lancet*, 1982, 1, 1432-1434.
7. **Feld LG, Meyers KE, Kaplan BS et al** – Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics*, 1998, 102, E42.
8. **Feld LG, Waz WR, Perez LM et al** – Hematuria: An integral medical and surgical approach. *Pediatr Clin North Am*, 1997, 44, 1191-1210.
9. **Fick GM, Gabow PA** – Natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Annu Rev Med*, 1994, 45, 23-29.
10. **Fitzwater DS, Wyatt RJ** – Hematuria. *Pediatr Rev*, 1994, 15, 102-109.
11. **Garcia CD, Miller LA, Stapleton FB** – Natural history of hematuria associated with hypercalciuria in children. *Am J Dis Child*, 1991, 145, 1204-1207.
12. **Gharavi AG, Yan Y, Scolari F et al** – Ig A nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet*, 2000, 26, 354-357.
13. **Gubler M, Levy M, Broyer M et al** – A report of 58 cases and a review of the literature. *Am J Med*, 1981, 70, 493-505.
14. **Hagen A** – Renal angioma: Four cases of angioma of the renal pelvis. *Acta Chir Scand*, 1963, 126, 657-667.
15. **van't Hoff WG** – Renal manifestations of metabolic disorders. In: Baratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds): *Pediatric Nephrology*, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1999, p. 625-632.
16. **Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE** – Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. *Pediatrics*, 1977, 59, 557-561.
17. **Yanthi VR, Arnold PM, Koff SA** – Strategies for managing upper tract calculi in young children. *J Urol*, 1999, 162, 1234-1237.
18. **Kashtan CE** – Alport syndromes: Phenotypic heterogeneity of progressive hereditary nephritis. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14, 502-512.
19. **Koskimies O, Mir S, Rapola I et al** – Henoch-Schönlein nephritis. Long-term prognosis of unselected patients. *Arch Dis Child*, 1981, 56, 482-484.
20. **Makker SP** – Glomerular disease. In : Massy SG, Glasscock RJ (eds): *Textbook of Nephrology*, 42, Williams & Wilkins, Baltimore, 1983.
21. **Mc Innis MD, Newhouse JJ, von Duvillard SP et al** – The effect of exercise intensity on hematuria in healthy male runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1998, 79, 99-105.
22. **McNeely MD, Brigden ML** – Urinalysis. In: Tilton RC, Balows A, Hohnadel DC et al (eds): *Clinical Laboratory Medicine*, 402-421, Mosby-Year Book, St Louis, 1992.
23. **Mor Y, Elmasry YE, Kellett MJ et al** – The role of percutaneous nephrolithotomy in the management of pediatric renal calculi. *J Urol*, 1997, 158, 1319-1321.
24. **Morey AF, Bruce JE, McAninch JW** – Efficacy of radiographic imaging in pediatric blunt renal trauma. *J Urol*, 1996, 156, 2014-2018.
25. **Mufson MA, Belshe RB** – A review of adenoviruses in the etiology of acute hemorrhagic cystitis. *J Urol*, 1976, 115, 191-194.
26. **Niaudet P** – Treatment of lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14, 158-166.
27. **Nolin L, Courteau M** – Management of Ig A nephropathy: Evidence-based recommendations. *Kidney Int (Suppl)*, 1999, 70, 56-62.
28. **Norman ME** – An office approach to hematuria and proteinuria. *Pediatr Clin North Am*, 1987, 34, 545-560.
29. **Older RA, Jenkins AD** – Stone disease. *Urol Clin North Am*, 2000, 27, 215-229.
30. **Pan CG** – Glomerulonephritis in childhood. *Curr Opin Pediatr*, 1997, 9, 154-159.
31. **Patel HP, Bissler JJ** – Hematuria in children. *Pediatr Clin North Am*, 2001, 48, 6, 1519-1537.
32. **Piccini M, Casari G, Zhou J et al** – Evidence for genetic heterogeneity in benign familial hematuria. *Am J Nephrol*, 1999, 19, 464-467.
33. **Popescu V, Arion C, Dragomir D** – Simptome și sindroame în bolile rinichiului și căilor urinare la copil. In: Popescu V, Arion C, Dragomir D (eds), *Nefrologie pediatrică*, 70-104, Litografia IMF, București, 1981.
34. **Popescu V, Arion C, Dragomir D** – Hematuria. In: Popescu V (sub redacția): *Tratat de Pediatrie*, vol 3, 107-113, Ed. Medicală, București, 1985.
35. **Ray A, Nast C, Adler S** – Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10, 2637-2644.
36. **Ronnefarth G, Misselwitz J** – Nephrocalcinosis in children: A retrospective survey. Members of the Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14, 1016-1021.
37. **Saborio S, Scheinman JJ** – Sickle cell nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10, 187-192.
38. **Salm R, Vickery CM** – „Essential“ hematuria due to a renal hemangioma. *Br J Urol*, 1969, 41, 267.
39. **Segura JW, Preminger GM, Assimos DG et al** – Ureteral Stones Clinical Guidelines Panel summary report of the management of ureteral calculi. The American Urological Association. *J Urol*, 1997, 158, 1915-1921.
40. **Smith EM, Elder JS, Spirnak JP** – Major blunt renal trauma in the pediatric population: Is a nonoperative approach indicated? *J Urol*, 1993, 149, 546-548.
41. **Tarry WF, Duckett JW, Snyder HM** – Urological complications of sickle cell disease in a pediatric population. *J Urol*, 1987, 138, 592-594.
42. **Tomita M, Kitamoto Y, Nakayama M et al** – A new morphological classification of urinary erythrocytes for differential diagnosis of glomerular hematuria. *Clin Nephrol*, 1992, 37, 84-89.
43. **Van Savage JG, Palanca LG, Andersen RD et al** – Treatment of distal ureteral stones in children: Similarities to the American Urological Association guidelines in adults. *J Urol*, 2000, 164, 1089-1093.
44. **Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O et al** – Microscopic hematuria in school children: Epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr*, 1979, 95, 676-684.
45. **Vijayakumar M, Nammalwar BR** – Diagnostic approach to a child with hematuria. *Indian Pediatr*, 1998, 35, 525-532.
46. **Waldo FB, Wyatt RJ, Hogg RJ et al** – Current concepts and controversies in Ig A nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 1998, 12, 498-504.
47. **West CD, Mc Adams AJ, Witte DP** – Acute non-proliferative nephritis: A cause of renal failure unique to children. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14, 786-793.
48. **Wyat RJ, Kritchevsky SB, Woodford SY et al** – Ig A nephropathy: Long-term prognosis for pediatric patients. *J Pediatr*, 1995, 127, 913-919.
49. **Zerin JM** – Uroradiologic emergencies in infancy and children. *Radiol Clin North Am*, 1997, 35, 897-919.