



LA MICROEMATURIA ISOLATA: BIOPSIA SÌ, BIOPSIA NO?

Cristiana Rollino, Giulietta Beltrame, Michela Ferro, Giacomo Quattrocchio, Francesco Quarello

Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Giovanni Bosco", Torino (Direttore Dr. Francesco Quarello)

Isolated microhematuria: biopsy, yes or no?

Isolated asymptomatic hematuria is frequently encountered in clinical practice but there are no established recommendations for its evaluation and management. There is controversy regarding which tests are necessary and whether renal biopsy is indicated.

*In the pediatric population, renal biopsy should be considered if there is evidence of progressive renal disease or when parents are worried about their child's diagnosis or prognosis. In adults, examinations for isolated microhematuria should include exclusion of pharmacological causes, journeys to endemic areas for *S. haematobium* or tuberculosis, sickle-cell disease, endometriosis and, in patients older than 40 years, kidney, ureteral or bladder cancer. Examination of urinary sediment may help in identifying the origin of microhematuria. If it is decided to perform a renal biopsy, the patient should be carefully informed of the possible complications of renal biopsy, including the possibility of finding normal renal tissue. (G Ital Nefrol 2010; 27: 367-73)*

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Renal Biopsy,
Hematuria

PAROLE CHIAVE:

Biopsia renale,
Ematuria

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Cristiana Rollino
Nefrologia e Dialisi
Ospedale "S. Giovanni Bosco"
Piazza Donatore di Sangue 3
10154 Torino
e-mail: cristiana.rollino@libero.it

INTRODUZIONE

Epidemiologia

Si definisce microematuria la presenza di più di due-dieci globuli rossi (GR) per campo microscopico all'esame del sedimento urinario (1), oppure di più di 5-10 GR/ μ L al *dipstick*, oppure di più di 8000 GR/mL di urine centrifugate o di 13000 GR/mL di urine non centrifugate alla conta (2).

La frequenza di microematuria è stata indagata in studi di popolazione. McDonald (3) riporta una frequenza di microematuria variabile dallo 0.1 al 21% dei soggetti adulti. Di Paolo (4), in un'indagine su 14000 abitanti della regione Toscana, 81% dei quali di età inferiore a 40 anni, rilevò una frequenza di microematuria del 4.2%.

Approccio diagnostico

Gli studi a supporto di raccomandazioni circa la valutazione e la gestione di pazienti con microematu-

ria asintomatica sono arretrati, malgrado questa condizione si incontri di frequente nella pratica clinica. Non esiste univocità relativamente agli accertamenti indicati e alla loro utilità circa l'evoluzione della malattia. È anche dibattuta l'indicazione alla biopsia renale (5, 6).

L'approccio alla diagnostica della microematuria è molto diverso se si tratta di una forma isolata di microematuria o di una forma accompagnata ad altre anomalie urinarie. Infatti, qualora la microematuria sia associata a proteinuria, è probabile la sua origine glomerulare ed è pertanto più facile individuare il percorso diagnostico e, in particolare, decidere se sia opportuno effettuare una biopsia renale.

Inoltre, l'iter diagnostico riferito all'opportunità di effettuare una biopsia renale cambia in funzione della fascia di età considerata. È diverso l'approccio diagnostico nei bambini e negli adulti e, tra questi, tra coloro di età maggiore o minore di 40 anni.

Età pediatrica

Nei bambini, le cause più frequenti di ematuria sono l'ipercalciuria (30-35% dei casi) e l'iperuricosuria (5-20%), seguite dalla glomerulonefrite (GN) a depositi mesangiali di IgA e dalla malattia a membrane basali sottili (7).

Nella casistica presentata da Lee su Acta Paediatrica del 2006 (8), il 47% dei bambini sottoposti a biopsia renale per microematuria risultava avere una diagnosi istologica di rene normale, il 34% di GN a depositi mesangiali di IgA, il 16% di malattia a membrane basali sottili e il 3% di altra patologia renale. Lee concludeva pertanto che la biopsia renale non è opportuna in questa fascia di età.

Gagnadoux (7) propone quindi un algoritmo di indagini per lo studio della microematuria nella popolazione pediatrica imperniato sulla presenza di infezione urinaria: in caso di negatività dell'urocoltura e persistenza della microematuria è necessario un monitoraggio dell'esame urine ogni tre mesi e, se la microematuria persiste per più di un anno, è consigliata la valutazione del rapporto calciuria/creatininuria, una ricerca di ematuria nei familiari, un'ecografia delle vie urinarie, l'elettroforesi dell'emoglobina (per l'esclusione di anemia falciforme) e infine l'invio al nefrologo.

L'opportunità di effettuare una biopsia renale dovrebbe quindi, nella popolazione pediatrica, essere presa in considerazione solo in caso di malattia renale progressiva, di proteinuria associata alla microematuria, di ansia dell'ambiente familiare o di storia familiare di malattia renale.

TEST DI VERIFICA

1) Nei bambini la causa più frequente di ematuria è?

- a. Infezione urinaria
- b. Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA
- c. Sindrome di Alport
- d. Malattia delle membrane basali sottili
- e. Ipercalciuria/iperuricosuria.

2) In caso di ematuria persistente, dopo quanto tempo di osservazione bisogna effettuare ulteriori indagini nei bambini?

- a. 1 mese
- b. 3 mesi
- c. 6 mesi
- d. 1 anno
- e. 2 anni.

3) In quali casi è indicata una biopsia renale nei bambini?

- a. Malattia progressiva
- b. Ansia della famiglia
- c. Malattia familiare
- d. Drepanocitosi
- e. 1 + 2 + 3.

Età adulta

Le cause di microematuria asintomatica sono varie e sono elencate nella Tabella I (5). Tuttavia, le patologie più frequentemente responsabili di microematuria sono la GN a depositi mesangiali di IgA, la sindrome di Alport e la malattia delle membrane basali sottili.

Rose (9) fa rilevare come l'intermittenza o la persistenza di microematuria siano funzione della sua eziologia.

Tra le forme transitorie di microematuria, si annoverano la calcolosi renale, i traumi, l'esercizio fisico intenso. L'endometriosi determina una microematuria a carattere ricorrente, così come le neoplasie. Ciò che è interessante sottolineare è che più è persistente la microematuria maggiore è la probabilità che essa sia sostenuta da una patologia glomerulare.

In presenza di microematuria, l'approccio diagnostico suggerito è di esclusione (9).

Bisogna cioè escludere la presenza di un'endometriosi (che può determinare un'ematuria ciclica), di anemia falciforme (nei soggetti di razza nera), di recenti viaggi in zone endemiche per *Schistosoma haematobium* (come l'Africa subtropicale, il Medio Oriente e il Sudamerica), di cui possono essere cercate le uova nel sedimento urinario (Fig. 1), e per tubercolosi e l'eventuale assunzione di farmaci (una nefropatia dovuta a farmaci è in genere caratterizzata da insufficienza renale acuta). A proposito dei farmaci, bisogna sottolineare che l'impiego cronico di warfarin, se con buon controllo dei parametri coagulativi, non determina ematuria (10). In un altro studio (11) l'81% dei pazienti in terapia con warfarin che presentavano ematuria erano affetti da una patologia genito-urinaria.

Va poi esclusa una possibile origine neoplastica dell'ematuria. Lo screening in tal senso è indispensabile se si tratta di pazienti di età superiore a 40 anni. Il rischio di tumore vescicale aumenta significativamente con l'età, particolarmente dopo i 65 anni di età (12).

Le indagini contrastografiche (TC e urografia) sono indicate qualora sia presente un sospetto di neoplasia scaturito dall'esame ecografico o da una citologia urinaria positiva; non sono da effettuare di routine in tutti i pazienti con microematuria.

Lo screening urologico deve invece includere la cisto-

TABELLA I - CAUSE DI MICROEMATURIA ISOLATA (MODIFICATA DA COHEN) (5)

Causa dell'ematuria	< 50 anni	> 50 anni
GLOMERULARE	GN IgA Malattia mb. basali sottili Sd. di Alport	GN IgA Sd. di Alport GN focale
NON GLOMERULARE		
Alte vie urinarie	Nefrolitiasi Pielonefrite Nefropatia policistica Rene a spugna Ipercalciuria, iperuricuria Trauma Necrosi papillare Stenosi ureterale e idronefrosi Anemia falciforme Infarto renale o malformazione artero-venosa Tubercolosi in aree endemiche o infezione HIV	Nefrolitiasi Tumore renale Nefropatia policistica Pielonefrite Tumore della pelvi o dell'uretere Necrosi papillare Infarto renale Stenosi ureterale e idronefrosi Tubercolosi renale
Basse vie urinarie	Cistite, prostatite, uretrite Polipi benigni vescica e uretere Neoplasia vescica Neoplasia prostata Stenosi uretra e meato Schistosoma haematobium in Nordafricani	Cistite, prostatite, uretrite Neoplasia vescica Neoplasia prostata Polipi benigni vescica e uretere
DUBBIO	Ematuria da esercizio fisico Ematuria benigna (inspiegata) Anticoagulanti sovradosati (generalmente warfarin)	Ematuria da esercizio fisico Anticoagulanti sovradosati (generalmente warfarin)

scopia. Si ricorda a questo proposito che la citologia urinaria presenta falsi negativi nel 65% dei casi (13).

Quindi, se si tratta di un'ematuria persistente in un soggetto adulto di età maggiore di 40 anni con screening urologico negativo, la probabilità che l'ematuria sia di origine glomerulare è del 50% (14).

TEST DI VERIFICA

4) Quali sono le principali patologie da escludere nello studio di un paziente affetto da microematuria isolata?

- Infezione tubercolare e da *Schistosoma haematobium*
- Drepanocitosi
- Assunzione di farmaci

- Neoplasie delle vie urinarie
- Tutte le precedenti.

5) La citologia urinaria risulta falsamente negativa in corso di neoplasie delle vie urinarie nel:

- 10% dei casi
- 25% dei casi
- 35% dei casi
- 50% dei casi
- 65% dei casi.

6) Le cause più frequenti di ematuria ciclica sono:

- Calcolosi renale
- Endometriosi
- Malattia policistica
- Neoplasie
- 2 + 4.



Fig. 1 - Uovo di *Schistosoma haematobium*.

Esistono altri strumenti a disposizione del nefrologo per orientare verso l'esistenza di una patologia glomerulare?

La presenza di più del 5% di acantociti nel sedimento urinario è suggestiva di patologia glomerulare con una specificità del 98% ed una sensibilità del 52% (15). Altre caratteristiche delle emazie presenti nel sedimento urinario possono essere suggestive della loro origine glomerulare, come per esempio una forma a ciambella con perdita del colore del citoplasma (16).

Anche la cilindria ematica è considerata fortemente suggestiva di ematuria glomerulare (17).

La lettura del sedimento urinario effettuata da un nefrologo sembra fornire più informazioni di quella effettuata da un medico di laboratorio sull'indirizzo diagnostico corretto: un nefrologo è in grado di riconoscere meglio i cilindri ematici, granulari o con inclusi cellulari del tubulo e i globuli rossi dismorfici (18). Tuttavia, recenti esperienze con analizzatori automatici sembrano aver risolto questo problema, con una capacità dell'apparecchio di riconoscere ogni forma presente nel sedimento urinario (19).

Huussen (20), in uno studio clinico condotto su 134 pazienti affetti da microematuria asintomatica, conclu-

de che se un'analisi del sedimento urinario fosse stata effettuata all'inizio dell'iter diagnostico, il 25% dei pazienti avrebbe potuto evitare approfondite indagini urologiche.

Biopsia renale

Presi in considerazione questi dati oggettivi sulla possibilità che un paziente con microematuria sia affetto da una patologia glomerulare, questo non si traduce automaticamente in un'indicazione bioptica assoluta.

La decisione di effettuare una biopsia renale dipende, oltre che da questi dati oggettivi, da altri elementi, che sono soprattutto la politica bioptica del centro e il rapporto rischio/beneficio.

Sappiamo che l'approccio bioptico varia nelle diverse parti del mondo. Per esempio in Europa vengono effettuate 126 biopsie renali per milione di popolazione/anno, 250 in Australia, ma solamente 75 negli Stati Uniti e 40 in Africa (21).

Per quanto riguarda il rischio legato alla biopsia renale, Walker (22), in una delle più recenti messe a punto su questo argomento, riporta un'incidenza di ematuria del 35%, di ematomi perirenali del 65%, di cui la maggior parte clinicamente silente, di necessità di trasfusione dell'1%, di perdita del rene inferiore allo 0.1%; la probabilità di morte è considerata estremamente rara.

Il beneficio del paziente dipende dall'utilità che egli trarrà dalla biopsia renale. Nel caso di una microematuria isolata, la probabilità di ottenere un reperto istologico di rene normale è del 17-39% (23, 24). Inoltre, la biopsia renale sembra poter cambiare l'atteggiamento terapeutico in pochi casi: in un solo paziente di 36 affetti da microematuria isolata in uno studio prospettico su 276 biopsie renali condotto da Richards (25).

Tuttavia, le nefropatie identificate in caso di microematuria isolata sono numerose (Tab. II): GN a depositi mesangiali di IgA (23, 26), che è la più frequente, sindrome di Alport (23, 27), malattia a membrane basali sottili (28), GN mesangiale non a depositi di IgA (23, 26), GN mesangiale a depositi di IgM (29), GN proliferativa diffusa (23), glomerulosclerosi focale e segmentaria (23), GN acuta post-infettiva (27), GN con depositi di C3 (29).

Anche altre nefropatie di recente individuazione possono essere responsabili di microematuria isolata, come l'ematuria familiare autosomica dominante con tortuosità dell'arteria retinica (30).

La biopsia renale non va considerata irrilevante nell'identificazione di una malattia a membrane basali sottili, poiché anche in questa nefropatia si possono sviluppare insufficienza renale e lesioni sclerotiche sovrapposte (27, 31). Inoltre gli elementi che

TABELLA II - DIAGNOSI ISTOLOGICA DI PAZIENTI CON EMATURIA ISOLATA

Diagnosi	Frequenza (%)	Autore)
Rene normale	39.2	Chow (24)
	17	Mc Gregor (23)
GN IgA	35	Dimitrijevic (26)
	23	McGregor (23)
Sindrome di Alport		Kashtan (27), Mc Gregor (23)
GN a membrane basali sottili	5	Tiebosch (28)
GN mesangiale non IgA	24	Dimitrijevic (26)
	9	McGregor (23)
GN proliferativa focale	2	Dimitrijevic (26)
GN proliferativa diffusa	3	Dimitrijevic (26)
GN IgM		Karkar (29)
GN con depositi di C3		Karkar (29)
GSF	4	McGregor (23)
GN acuta post-infettiva		Kashtan (27)

GN: glomerulonefrite; GSF: glomerulosclerosi focale e segmentaria

classicamente permettono di distinguere la malattia a membrane basali sottili dalla sindrome di Alport, cioè la riduzione di acuità uditiva e le anomalie oculari, possono non essere evidenti fino alla terza decade di vita (32). È da ricordare l'utilità per la diagnosi di Sindrome di Alport X-linked della biopsia cutanea, in grado di evidenziare modificazioni ultrastrutturali del collagene di tipo IV della membrana basale epidermica (33).

Chow (24) ha valutato la frequenza di un'evoluzione sfavorevole nei pazienti sottoposti a biopsia renale per un'ematuria isolata: in un *follow-up* di 5.2 anni, il 13% dei pazienti sviluppò ipertensione, l'11% proteinuria e l'1% insufficienza renale.

Oltre che in relazione all'evoluzione di una nefropatia, una biopsia renale può essere utile nell'ambito di una consulenza genetica in caso per esempio di sindrome di Alport, per la valutazione di un eventuale donatore di rene, per motivi assicurativi, in caso di matrimonio con una persona portatrice di ematuria.

Sulla base di queste considerazioni, e cioè della possibile evoluzione sfavorevole di nefropatie considerate tradizionalmente "benigne", come la malattia a membrane basali sottili, delle possibili complicanze, quali ipertensione, proteinuria e insufficienza renale di pazienti con ematuria isolata, oltre che del dubbio diagnostico che rimane di fronte ad un'ematuria, potendo questa sottintendere una nefropatia glomerulare non inquadrabile in assenza di una biopsia, gli Autori sono favorevoli all'esecuzione della biop-

sia renale in pazienti adulti, dopo aver loro motivato chiaramente le ragioni della stessa, sottolineato i rischi relativi, ivi incluso quello che evidenziare un rene istologicamente normale e dopo aver escluso le più probabili patologie non glomerulari responsabili di ematuria (Fig. 2).

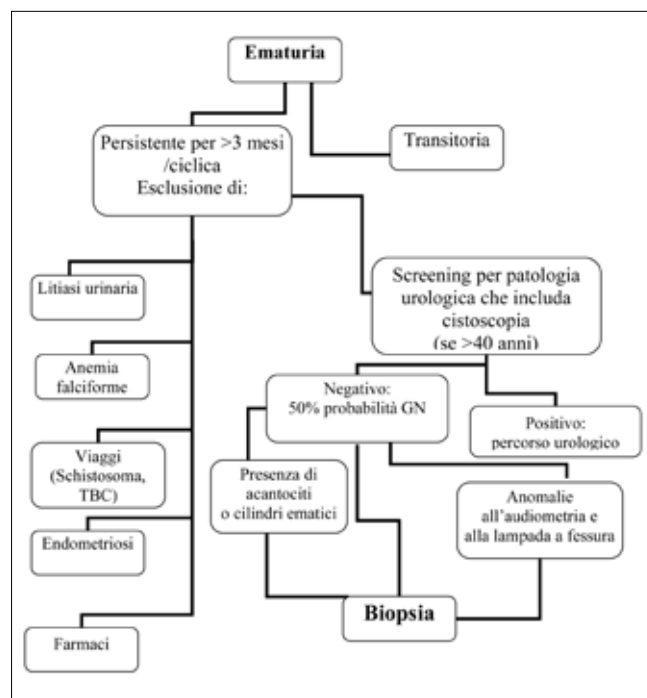


Fig. 2 - Algoritmo per la valutazione di pazienti con microematuria isolata.

CONCLUSIONI

La biopsia renale nei bambini con microematuria dovrebbe essere presa in considerazione dopo almeno un anno di *follow-up* e dopo esclusione di un'infezione urinaria, di un'ipercalciuria o un'iperuricuria, di anomalie delle vie urinarie e in caso di malattia progressiva o di ansia del contesto familiare.

La biopsia renale in caso di microematuria isolata nell'adulto si può ritenere indicata dopo esclusione di endometriosi, anemia falciforme in soggetti di razza nera, assunzione di farmaci, viaggi in paesi endemici per *Schistosoma haematobium* o tubercolosi e dopo aver effettuato una cistoscopia se l'età del paziente è superiore a 40 anni, oltre che in alcuni casi particolari.

È fondamentale esporre sempre al paziente i possibili rischi della biopsia renale, incluso quello di evidenziare un rene normale.

TEST DI VERIFICA

7) La probabilità di ottenere un reperto istologico di "rene normale", in caso di biopsia di un paziente con microematuria isolata, è del:

- a. <10%
- b. 10-20%
- c. 20-40%
- d. 50-60%
- e. 60-70%.

8) Quali sono le patologie glomerulari più frequentemente responsabili di microematuria isolata persistente?

- a. GN IgA, GN membrano-proliferativa, GN a lesioni minime
- b. Sindrome di Alport, GN IgA, GN membrano-proliferativa
- c. Vasculite, glomerulosclerosi focale e segmentaria

- d. Malattia delle membrane basali sottili, GN IgA, Sindrome di Alport
- e. Sindrome di Alport, malattia delle membrane basali sottili, GN membranosa.

9) Il rischio di complicanze gravi della biopsia renale è del:

- a. 1%
- b. 3%
- c. 5%
- d. 10%
- e. 20%.

RIASSUNTO

Non vi sono lavori recenti a supporto di raccomandazioni circa la valutazione e la gestione di pazienti con microematuria asintomatica, malgrado questa condizione si incontri di frequente nella pratica clinica. Non esiste parere unanime sugli accertamenti indicati e sulla loro utilità circa l'evoluzione della malattia. È anche dibattuta l'indicazione alla biopsia renale.

Nella popolazione pediatrica, la biopsia renale dovrebbe essere presa in considerazione in caso di malattia progressiva o di ansia del contesto familiare.

*Negli adulti, la biopsia renale in caso di microematuria isolata si può ritenere indicata dopo esclusione di endometriosi, anemia falciforme, assunzione di farmaci, viaggi in paesi endemici per *Schistosoma haematobium* o tubercolosi e, nei pazienti di età superiore a 40 anni, di neoplasia di rene, uretere o vescica.*

È fondamentale esporre al paziente i possibili rischi della biopsia renale, incluso quello di evidenziare un rene normale.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Sutton JM. Evaluation of hematuria in adults. JAMA 1990; 263: 2475-80.
2. Becker G, Fairley K. Urinalysis. In: Textbook of Nephrology, 3d ed, Massry S, Glasscock R, Eds. Williams and Wilkins, Philadelphia, 1995; 1751-68.
3. McDonald MM, Swagerty D, Wetzel L. Assessment of microscopic hematuria in adults. Am Fam Physician 2006; 73: 1748-54.
4. Di Paolo N. Studio epidemiologico delle malattie renali nella provincia di Siena: risultati dello screening di massa. In: Epidemiologia delle malattie renali. Milano: Wichtig 1991; 179-14.
5. Cohen, RA, Brown, RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. N Engl J Med 2003; 348: 2330-8.
6. Malmström PU. Time to abandon testing for microscopic haematuria in adults? BMJ 2003; 326: 813-5.
7. Gagnadoux MF, Niaudet P. Evaluation of microscopic hematuria in children. Up-to-date 17.1. 2009.
8. Lee, YM, Baek, SY, Kim, JH, Kim DS, Lee JS, Kim PK. Analysis of renal biopsies performed in children with abnormal

- findings in urinary mass screening. *Acta Paediatr* 2006; 95: 849-57.
9. Rose B, Fletcher R. Evaluation of hematuria in adults. Up-to-date 17.1.2009.
 10. Culclasure TF, Bray VJ, Hasbargen JA. The significance of hematuria in the anticoagulated patient. *Arch Intern Med* 1994; 154: 649-57.
 11. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 33-1992. A 34-year-old woman with endometriosis and bilateral hydro-nephrosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 481-5.
 12. Task Force. Guide to clinical preventive services: report of the U.S. Preventive Services Task Force. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
 13. Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW, et al. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol* 2000; 163: 496-8.
 14. Nieuwhof C, Doorenbos C, Grave W, et al. A prospective study of the natural history of idiopathic non-proteinuric hematuria. *Kidney Int* 1996; 49: 222-5.
 15. Köhler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia--a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40: 115-20.
 16. Nagahama D, Yoshiko K, Watanabe M, Morita Y, Iwatani Y, Matsuo S. A useful new classification of dysmorphic urinary erythrocytes. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 304-9.
 17. Huussen J, Koene RA, Hilbrands LB. The (fixed) urinary sediment, a simple and useful diagnostic tool in patients with haematuria. *Neth J Med* 2004; 62: 4-9.
 18. Tsai JJ, Yeun JY, Kumar VA, Don BR. Comparison and interpretation of urinalysis performed by a nephrologist versus a hospital-based clinical laboratory. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 820-9.
 19. Dewulf G, Harrois D, Mazars E, Cattoen C, Canis F. Evaluation of the performances of the iQ((R))200 ELITE automated urine microscopy analyser and comparison with manual microscopy method. *Pathol Biol (Paris)* 2009 Nov 24. [Epub ahead of print].
 20. Huussen J, Koene RA, Meuleman EJ, Hilbrands LB. Diagnostic approach in patients with asymptomatic haematuria: efficient or not? *Int J Clin Pract* 2006; 60: 557-61.
 21. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1364-7.
 22. Walker P. The renal biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 181-8.
 23. McGregor DO, Lynn KL, Bailey RR, Robson RA, Gardner J. Clinical audit of the use of renal biopsy in the management of isolated microscopic hematuria. *Clin Nephrol* 1998; 49: 345-8.
 24. Chow KM, Kwan BC, Li PK, Szeto CC. Asymptomatic isolated microscopic haematuria: long-term follow-up. *QJM* 2004; 97: 739-45.
 25. Richards NT, Darby S, Howie AJ, Adu D, Michael J. Knowledge of renal histology alters patient management in over 40% of cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1255-9.
 26. Dimitrijević J, Kovacević Z, Jovanović D, Ignjatović L, Rabrenović V, Djukanović L. Asymptomatic urinary abnormalities: histopathological analysis. *Pathol Res Pract* 2009; 205: 295-302. Epub 2008 Dec 30.
 27. Kashtan. Glomerular hematuria; IgA; Alport, Thin basement membrane nephropathy. Up-to-date 17.1.2009.
 28. Tiebosch AT, Frederik PM, van Breda Vriesman PJ, et al. Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 1989; 320: 14-8.
 29. Karkar A. The renal allograft donor with isolated microhematuria. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006; 17: 316-9.
 30. Plaisier E, Alamowitch S, Gribouval O, et al. Autosomal-dominant familial hematuria with retinal arteriolar tortuosity and contractures: a novel syndrome. *Kidney Int* 2005; 67: 2354-60.
 31. Cosio FG, Falkenhain M, Sedmak DD. Association of thin glomerular basement membrane with other glomerulopathies. *Kidney Int* 1994; 46: 471-4.
 32. Savige J, Rana K, Tonna S, Buzzza M, Dagher H, Wang YY. Thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64: 1169-78.
 33. Heidet L, Gubler MC. The renal lesions of Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (6): 1210-5.