

HEMATURIE GLOMERULÁRNÍHO PŮVODU ANEB JAK MŮŽE POMOCI NEFROLOG UROLOGOVI V PŘÍPADĚ MIKROSKOPICKÉ ČI MAKROSKOPICKÉ HEMATURIE

doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc., MUDr. Dita Kmentová, MUDr. Zuzana Říhová,
prof. MUDr. Vladimír Tesar, DrSc.

I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Hematurie představuje jeden z nejčastějších příznaků, se kterým se setkávají urologové a nefrologové. Ačkoli samotná izolovaná hematurie je obvykle klinicky málo závažná, umožňuje zjištění její příčiny odhalit závažné ledvinné či urologické onemocnění. V diagnostice hematurie je nutno klást důraz především na důsledné využití těch vyšetření, které jsou pro pacienta nejméně zatěžující. Mimořádně významné postavení mezi neinvazivními vyšetřovacími metodami zaujímá vyšetření močového sedimentu ve fázovém kontrastu, které často umožňuje odlišit glomerulární a neglomerulární původ erythrocyturie. Přesnou povahu glomerulárního poškození lze prokázat pouze renální biopsií, jejíž indikaci je třeba vždy pečlivě zvážit s ohledem na invazivní charakter výkonu. Podrobnější diagnostický (a léčebný) postup u pacientů s podezřením na glomerulární charakter hematurie je třeba vždy konzultovat s nefrologem. To platí jak u případů izolované hematurie a tím spíše u hematurie spojené s přítomností výraznější proteinurie a/či progredující renální insuficience. Závěrem lze uvést, že hematurie představuje typický klinický problém, který je nutno řešit ve vzájemné mezioborové spolupráci – urologů a nefrologů.

Klíčová slova: hematurie, močový sediment, glomerulonefritis.

HAEMATURIA - DOES IT HAVE A GLOMERULAR AETIOLOGY AND HOW CAN THE NEPHROLOGIST HELP THE UROLOGIST IN A CASE OF MICROSCOPIC OR MACROSCOPIC HAEMATURIA

Hematuria represents one of the commonest clinical symptoms encountered by urologists and by nephrologists. Even if hematuria is seldom dangerous in itself, the finding of hematuria is important, since it may be a symptom of an underlying serious condition. In the diagnosis of hematuria priority should be given to such diagnostic tools and procedures which are non-invasive and non-encumbering for the patient. From these procedures of extraordinary importance is the evaluation of urinary sediment by phase-contrast microscopy, enabling the differentiation of non-glomerular and glomerular origin of the hematuria. The exact nature of the glomerular lesion can be assessed by renal biopsy, the definitive diagnostic method, the indication of which has to be carefully weighed up in view of its invasive character. A more detailed diagnostic (and therapeutic) process in patients with hematuria of glomerular origin has always to be assessed by nephrologists. This is true in patients with isolated hematuria, and moreover, in cases of hematuria associated with the presence of a more pronounced proteinuria and/or progressive renal insufficiency. It can be concluded that hematuria remains a typical clinical problem, which has to be managed in a joint interaction between urologists and nephrologists.

Key words: hematuria, urinary sediment, glomerulonephritis.

Úvod

Hematurie čili přítomnost krve v moči představuje relativně častý příznak, se kterým se setkávají jak urologové, tak nefrologové. Někdy jsou příčiny hematurie zřejmé (např. hematurie při cystitidě), jindy může být vyšetření příčiny hematurie poměrně složité. Samotná izolovaná hematurie je obvykle málo závažná, snad s výjimkou hematurie extraglomerulární spojené s tvorbou krevních sraženin, které mohou vést k obstrukci ureterů i tamponádě močového měchýře. Zjištění její příčiny však má obvykle význam z hlediska diagnostického, neboť hematurie může být důležitým příznakem umožňujícím odhalit závažné ledvinné či urologické onemocnění.

Definice hematurie

Hematurie může být přímo zjiitelná zrakem – pak ji označujeme jako makroskopickou, či prokazatelná pouze laboratorním vyšetřením – tuto hematurii označujeme jako mikroskopickou.

Makroskopická hematurie vzniká obvykle při průniku více než 300 000 erytrocytů/min do moči. Na přítomnost makroskopické hematurie lze usuzovat v případě zbarvení moči do červena či do hněda. Samotné zbarvení však neod-

ráží závažnost krevních ztrát, jelikož ke změně barvy moči dochází již při průniku 1 ml krve do 1l moči. Navíc je třeba si uvědomit, že k červenému či hnědému zbarvení moči může dojít i z jiných příčin než je průnik krve do moči (např. při hemoglobinurii, myoglobinurie, porfyrie apod.). Při centrifugaci vzorku moči lze zhodnotit zda zbarvení moči se nachází v odstředěném sedimentu (hematurie) či v supernatantu (porfyrie, myoglobinurie, hemoglobinurie). Přítomnost hemu v supernatantu lze prokázat vyšetřením testovacího proužku (myoglobinurie, hemoglobinurie). Při negativním výsledku jde nejspíše o vzácné příčiny (např. o porfyrii). Je-li podezření na možnou příměs krve v moči u menstrujících žen či u žen po porodu, je vhodné zopakovat vyšetření moči po ukončení krvácení (případně po vložení tampónu do pochvy a pečlivě očistě genitálu).

Mikroskopická hematurie může být zjištěna náhodně při vyšetření moči provedeném z jiných důvodů.

Základní vyšetření

Základní vyšetření nevyžaduje obvykle účast specialistů (urologů a nefrologů). Je třeba se pokusit odpovědět na následující otázky:

1. Jsou známy některé údaje, které by z hlediska anamnézy a/či fyzikálního vyšetření poskytly vodítko pro diagnózu?
2. Je hematurie glomerulárního či nglomerulárního původu?
3. Je hematurie přechodná či trvalá?

Ad 1.

- Současně přítomná pyurie a dysurie svědčí pro infekci močových cest.
- Nedávno poběhlý infekt horních cest dýchacích může svědčit pro přítomnost postinfekční glomerulonefritidy (GN) či IgA nefropatii (IGAN).
- Pozitivní rodinná anamnéza ledvinového onemocnění může přispět k diagnostice hereditární nefritidy či polycystické choroby ledvin.
- Bolest v bedru, která je unilaterální a vyzařuje do třísel bývá častá při obstrukci ureteru (konkrementem, krevním koagulem). Bolest v boku, která je trvalá či opakovaná může vzniknout v případě vzácného syndromu bederní bolesti s hematurií.
- Příznaky prostatické obstrukce u starších mužů mohou naznačovat možnou souvislost mezi hematurií související s benigní hypertrofií prostaty (BHP) či karcinomem prostaty.
- Předchozí trauma či intenzivní fyzická zátěž.

- Předchozí poruchy kvácení či krvácení z mnohočetných zdrojů v důsledku nadměrné antikoagulační léčby. Není ovšem vhodné předpokládat, že samotnou hematurii lze vysvětlit terapií warfarinem. Pacienty s poruchou koagulace je tedy třeba vyšetřit obdobným způsobem jako pacienty newarfarinizované.
- Původ pravidelných cyklických epizod hematurie u žen, které se vyskytují během a krátce po menstruaci může spočívat v endometrióze močového traktu. Kontaminaci moči menstruační krví je vhodné vyloučit tím, že vyšetření provedeme mimo menstruaci.
- Léky, které mohou vyvolat nefritidu (obvykle společně s jinými nálezy, zvl. s projevy renální insuficience).

Ad 2.

Zjištění glomerulárního původu hematurie je důležité jednak z hlediska prognózy a jednak z hlediska volby vhodných vyšetřovacích postupů. Jedná se především o to, aby nebyl pacient zbytečně vystaven vyšetřením cíleným na vyloučení urologické příčiny hematurie (7).

Pro hematurii glomerulárního původu svědčí přítomnost erytrocytárních válců (patogomických pro glomerulární onemocnění), proteinurie nad 500 mg/24 hodin (za nepřítomnosti makroskopické hematurie), převaha morfologicky změněných (dysmorfních) erytrocytů a konečně hnědavé zbarvení moči (barvy coca-coly).

Tabulka 1. Rozdíly mezi hematurií glomerulárního a extraglomerulárního původu

hematurie	extraglomerulární	glomerulární
barva (je-li hematurie makroskopická)	červená/růžová	červená, hnědává či „koka-kola“
sraženiny	mohou být přítomny	chybí
proteinurie	< 500 mg/den	může být > 500 mg/den
morfologie erytrocytů	normální (diskoidní tvar)	dysmorfní (akantocyty)
válce erytrocytární	chybí	mohou být přítomny

Nepřítomnost uvedených změn však glomerulární původ hematurie jednoznačně nevylučuje. Naopak pro neglomerulární původ hematurie svědčí přítomnost sraženin v moči. Ty se totiž u glomerulárních onemocnění vyskytují, pravděpodobně z důvodu přítomnosti urokinázy a tkáňových aktivátorů plazminogenu v glomerulu a v renálních tubulech (tabulka 1).

Vyšetření močového sedimentu ve fázovém kontrastu

Vyšetření močového sedimentu ve fázovém kontrastu spočívá ve vyšetření odstředěného močového sedimentu získaného od pacienta, který se čerstvě vymočil, speciálně upraveným mikroskopem (vybaveným tzv. fázovým kontrastem). V rámci tohoto vyšetření jsou hodnoceny tvarové změny buněčných elementů (konkrétně erytrocytů).

Při hematurii extraglomerulárního původu jsou červené krvinky typicky uniformního kulatého, resp. diskoidního tvaru (podobně jako v kapce periferní krve); při hematurii glomerulárního původu jsou krvinky tvarově změněny, jsou často menší velikosti – mají dysmorfní vzhled. Poškození erytrocytů může být podmíněno jak mechanickým traumatem (při průchodu otvory v glomerulární bazální membráně – GBM) a osmotickým traumatem (při průchodu erytrocytů různými úseky nefronu). Přínos vyšetření je značný v případě, kdy velká část erytrocytů není tvarově změněná či naopak je jednoznačně dysmorfní. Pokud jsou přítomny oba typy erytrocytů (a nejsou-li přítomny erytrocytární válce příznačné pro glomerulární postižení), je původ erythrocyturie nejistý. Přítomnost akantocytů (dysmorfních erythrocytů, jejichž membrána vybíhá do měchýřkovitých výběžků) silně podporuje glomerulární původ hematurie (4). Výsledek vyšetření je značně závislý na standardním provedení vyšetření, na přítomnosti dostatečného množství erythrocytů v moči a konečně i na zkušenosti vyšetřujícího. Některé nové postupy (např. vyšetření močového sedimentu průtokovou cytometrií) jsou zaváděny ve snaze nahradit subjektivní hodnocení laboratorní technikou. Celkově je možno uvést, že při dodržení zásad řádného vyšetřovacího postupu je toto vyšetření značně přínosné a umožňuje s vysokou přesností odlišit glomerulární erythrocyturiu od erythrocyturie neglomerulární. Náklady na vyšetření jsou nízké a lze je opakovat.

Zkouška tří sklenic

Jako doplněk k běžnému vyšetření moči může tento test přispět ke stanovení zdroje krvácení. Zkouška spočívá v porovnání tří různých vzorků moči o přibližně stejném

objemu, odebraných ve třech různých časových úsecích mikce:

1. několik prvních ml moči,
2. střední proud moči
3. několik posledních ml moči.

V případě léze postihující močovou trubici je krev přítomna v první porci, naopak postižení v blízkosti trigona močového měchýře se projevuje terminální hematurií. Poškození renálního původu, léze v oblasti močovodů či difuzní léze močového měchýře se obvykle projevují stejným stupněm hematurie ve všech třech porcích.

Úloha renální biopsie (RB)

RB je invazivní výkon spočívající v odběru vzorku tkáně ledviny biopstickou jehlou; histologické vyšetření umožňuje posoudit přítomnost změn typických pro glomerulární (vzácněji i neglomerulární) onemocnění ledvin. Indikujeme-li RB je třeba vyloučit koagulační poruchu a posoudit morfologii ledvin ultrazvukem (US), případně jinými zobrazovacími metodami. Relativní kontraindikací jsou solitární ledvina, tvarové anomálie ledvin (podkovovitá ledvina), koagulační poruchy, výrazná obezita a celkově špatný klinický stav. Ledviny jsou zaměřeny obvykle US, případně jinou zobrazovací metodou (vylučovací urografií, computerovou tomografií aj.) a po místním znecitlivění je proveden vpich a odběr vzorku ledvinné kůry z oblasti dolního polu ledviny a konvexity. Histologické změny jsou hodnoceny pomocí světelné mikroskopie (SM), imunofluorescenčního (IF) vyšetření a vyšetření elektronopického (EM). Mezi možné komplikace RB patří především krvácení z místa vpichu v případě zastižení větší tepny (projevující se obvykle tvorbou hematomu či vznikem hematurie). Závažné komplikace jsou vzácné (pod 0,5% případů RB).

Posoudit indikaci k RB je závažný rozhodovací proces, který vyžaduje získat dostupné anamnestické údaje, laboratorní nálezy, zhodnotit celkový klinický stav a provést diferenciálně diagnostickou rozvahu. Obecně lze konstatovat, že téměř u každé glomerulární choroby lze v menším či větším počtu případů nalézt erythrocyty v moči. Obvykle se kromě erythrocyturie u těchto glomerulárních chorob vyskytují i další známky onemocnění, jakými jsou přítomnost erythrocytárních válců v moči, proteinurie výraznějšího stupně renální selhávání. V případě, že jediným izolovaným nálezem zůstává erythrocyturie (glomerulárního původu – např. je-li takto původ erythrocyturie vyhodnocen dle vyšetření moči ve fázovém kontrastu) lze usuzovat s největší pravděpodobností na některé z následujících glomerulárních onemocnění: IGAN, benigní familiální hematurie (BFH čili tzv. syndrom tenkých membrán) a hereditární nefritidu (neboli Alportův syndrom – AS). U pacientů s izolovanou erythrocyturií a negativním urologickým vyšetřením (negativní nález při cystoskopii a vylučovací urografii) zastupují tyto tři glomerulární choroby více než 50% všech případů (8). IGAN je nejčastější glomerulární choroba vůbec se zřetelně častějším výskytem u mužů. Pro diagnózu

onemocnění jsou typickým a patognomonickým nálezem depozita imunoglobulinu A (IgA) v glomerulech, které lze prokázat pouze IF vyšetřením. V patogenezi onemocnění se nepochybně uplatňuje patologická tvorba a ukládání IgA v glomerulech, určitým spouštěcím mechanismem obvykle bývá předchozí infekce horních cest dýchacích či infekce postihující sliznice nazofaryngeální oblasti. Asi v polovině případů nalézáme zvýšené sérové hladiny IgA (jejichž hodnoty však nekorelují se závažností onemocnění). U některých onemocnění jako např. u cirhózy jater je zřetelně častější výskyt IGAN, prognóza takto vázaného ledvinového onemocnění bývá (relativně) příznivá. U malého počtu pacientů je pozorován familiární výskyt IGAN, v nedávné minulosti byl dokonce prokázán genový lokus tohoto onemocnění (6q 22–23) (3). U většiny nemocných probíhá onemocnění velmi pozvolna, progresse onemocnění do stadia CHSL se odhaduje na 15 % během 10 let a 20 % za 20 let, přičemž u dalších nejméně 20 % pacientů dochází k závažnému poklesu renálních funkcí (1, 6). Pro nepříznivou prognózu onemocnění svědčí přítomnost závažné arteriální hypertenze (AH), vzestup proteinurie, mužské pohlaví a přítomnost závažných histologických změn. Skutečností zůstává, že především u ne zcela vyhraněných nálezů (tzn. např. přítomnost proteinurie nevelkého stupně - do 1 g/24 h, hraniční glomerulární filtrace, akcentace AH zvládnutelná medikamentózně) nemusí vždy tento relativně příznivý charakter změn odpovídat závažnosti histologických změn prokazatelných v RB. Samotná hematurie, její charakter, intenzita (mikroskopická versus makroskopická) a četnost výskytu nemají zřetelnější vazbu na závažnost prognózy (ačkoli se uvádí, že IGAN s průběhem makroskopické hematurie bývá spojena s příznivější prognózou). Léčba IGAN se liší dle závažnosti onemocnění, přičemž se uplatňují jak léky blokující systém renin-angiotensin-aldosteron (ACE inhibitory, inhibitory receptorů pro angiotensin II), kortikosteroidy, výjimečně i alkylační látky. Obecně je však léčba u tohoto obvykle relativně pozvolna progredujícího onemocnění nepřilíš účinná a lze dosti obtížně monitorovat její úspěšnost. U CHSL se po transplantaci

ledvin vcelku pravidelně objevuje recidiva IGAN, která vede k opětovné (postupně) destrukci transplantátu.

Asi 20 % nemocných, jimž je provedena RB pro hematurii, představují nemocní s BFH. Přibližně u poloviny z nich má BFH povahu sporadického výskytu, u poloviny lze vysledovat familiární výskyt, který má charakter autozomálně dominantního (AD) přenosu. Jediným klinickým příznakem je izolovaná hematurie. Je-li provedena, RB bývá morfologickým korelátem typický nález v EM vyznačující se ztenčením GMB - proto je onemocnění označováno jako syndrom tenkých membrán. Prognóza onemocnění je příznivá, jelikož obvykle neprogreduje do stadia chronické renální insuficience (CHRI). Léčba není nutná. Na okraj lze uvést, že na podkladě posledních poznatků se jedná o onemocnění mající patogeneticky velmi blízko ke klasické hereditární nefritidě (AS), resp. jeho autozomálně recesivním (AR) a AD variantám.

AS se vyskytuje přibližně s frekvencí 1:50 000 živých porodů. Jedná se o dědičné onemocnění vyznačující se patologickými změnami v alfa řetězcích kolagenu IV, který je významnou stavební součástí pojiva. Klinicky se projevuje multiorgánovým postižením ledvin, sluchu a očí. Ledviny mají patologicky postiženy GBM, která se vyznačuje v prvních fázích choroby ztenčením a posléze ztluštěním, včetně dalších patologických změn. Postižení ledvin se projevuje nejdříve izolovanou hematurií (obvykle diagnostikovanou ve věku do 10 let), ke které se postupně přidružuje proteinurie (často mezi 10–20 rokem). Ztráty bílkovin dosahují několika gramů denně, obvykle se rozvíjí nefrotický syndrom (NS). Vývoj NS předznamenává rozvoj chronické renální insuficience (CHRI), končící obvykle vznikem nezvratného selhání ledvin ve věku do 25–30 let. Porucha sluchu se objevuje u velké většiny nemocných, byť může být různého stupně. Typicky bývají nejdříve postiženy vysokofrekvenční tónové oblasti. Oční komplikace (postihující jak čočku, tak sítnici) jsou důležité spíše z hlediska diagnostického než klinického. U 80 % nemocných je přenos vázán na X chromozom, u 15 % má podobu AR přenosu a u velmi malého počtu případů je dokumentován přenos AD. U nejběžnější varianty AS (vázané na X chromozom) je tedy typicky postižen mužský jedinec, který

Tabulka 2. Charakteristika glomerulárních chorob s izolovanou hematurií

	IGAN	BFH	AS
dědičnost	obvykle ne	asi v 50 % AD	X (80 %), AR (15 %), AD (5 %) formy
muži:ženy	3:1	1:1	častěji muži (u X formy)
vznik hematurie	kdykoli	od dětství	od dětství
vazba hematurie na infekční epizodu	ano, často	obvykle ne	ne
makroskopická hematurie	mohou být epizody	ne	ne
arteriální hypertenze	obvykle ano	ne	postupně vývoj
extrarenální příznaky	ne	ne	postižení sluchu a očí
jiné diagnostické metody kromě RB	ne	ne	kožní biopsie u X formy metody molekulární biologie (ne vždy)
progrese do CHRI	u části IGAN ano	ne	prakticky vždy
léčba	u části nemocných ano	ne	ne (resp. symptomatická)
rekurence choroby po transplantaci ledviny	často	ne	ne

zdědí vlohu od matky (přenašečky). Léčba je pouze symptomatická (např. podávání diuretik při NS), progresi onemocnění nelze kauzálně zamezit. Pro diagnózu AS svědčí typický močový nálezn (zpočátku izolovaná hematurie, posléze smíšený nálezn hematurie – proteinurie), progresse AS do CHRI, pozitivní rodinná anamnéza, přítomnost sluchového postižení. Pro průkaz onemocnění lze kromě získání anamnestických údajů vyšetřit sluch (audiometrie) či oči, vyšetření ledvin pomocí RB může diagnózu upřesnit. U X-vázané formy je velmi výhodné vyšetřit kožní biopsii, jejíž histologii může prokázat změny v alfa řetězcích kolagenu IV (negativní nálezn však diagnózu nevylučuje). Toto vyšetření kůže však nelze použít u ostatních variant (AR, AD) AS (tabulka 2).

Kromě těchto tří glomerulárních chorob se může vyskytnout hematurie prakticky u všech glomerulárních onemocnění, obvykle však jako součást smíšeného nálezu erytrocyturie – proteinurie (nefritický syndrom). Poměrně často hematurii nalézáme např. u akutní (postinfekční) GN, u membranoproliferativní GN a u rychle progredující GN. Kromě již uvedené proteinurie se v těchto případech projevuje dočasná či progredující porucha glomerulární filtrace a další klinické projevy onemocnění (např. výrazná anémie a přítomnost tzv. ANCA protilátek u rychle progredující GN).

Výtěžnost a význam RB u izolované hematurie je předmětem diskuze. Na jedné straně svědčí v neprospěch RB skutečnost, že prognóza většiny případů prokázaných glomerulárních chorob je velmi příznivá a nevyžaduje léčbu (5). Na druhé straně může být u menší části pacientů prokázané onemocnění závažné, umožňující léčbu. Navíc je často pro pacienta přínosem jednoznačná znalost diagnózy (resp. příčiny hematurie), která jej nezřídka osvobozuje od dlou-

hodobé (či trvalé) psychické traumatizace a chrání jej před zbytečným urologickým vyšetřením (cystoskopie apod.).

Ad 3.

Trvalá či přechodná hematurie

Žádná z příčin hematurie nižšího a středního stupně, která není provázena jinými známkami či příznaky, nevyžaduje okamžité stanovení diagnózy. Z tohoto důvodu je rozumné zopakovat vyšetření moči a zjistit zda hematurie je přechodného (možná souvislost se zánětem močových cest či s fyzickou námahou) či trvalého charakteru. V řadě případů nelze příčinu přechodné hematurie zjistit (2).

Závěr

Závěrem lze uvést, že hematurie představuje typický klinický problém, který je nutno řešit ve vzájemné mezioborové spolupráci – urologů a nefrologů. Je nutno klást důraz především na důsledné využití těch diagnostických postupů, které pacienta nejméně zatěžují. Již řádně odebraná anamnéza může poukázat na původ erytrocyturie. Mimořádně významné postavení mezi neinvazivními vyšetřovacími metodami zaujímá vyšetření močového sedimentu ve fázovém kontrastu, které často umožní odlišit glomerulární a neglomerulární původ erytrocyturie. Přesnou povahu glomerulárního postižení lze prokázat pouze RB, jejíž indikaci je třeba vždy pečlivě zvážit s ohledem na invazivní charakter výkonu. V každém případě je nezbytné další diagnostický (a léčebný) postup u pacientů s podezřením na glomerulární charakter hematurie vždy konzultovat s nefrologem. To platí jak u izolované hematurie, a tím spíše u hematurie spojené s přítomností výraznější proteinurie či progredující renální insuficience.

Literatura

1. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: Survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis*, 1992; 20: 315-322.
2. Froom P, Ribak J, Benbassat J. Significance of microhaematuria in young adults. *Br Med J*, 1984; 288: 20-22.
3. Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, Schena FP, et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* 2000; 26: 354-357.
4. Köhler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia-A characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40: 115-120.
5. Mc Gregor DO, Lynn KO, Bailey RR, et al. Clinical audit of the use of renal biopsy in the management of isolated microscopic hematuria. *Clin Nephrol* 1998; 49: 345-348.
6. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by ⁵¹Cr-EDTA clearance. *Kidney Int* 1991; 40: 1050-1054.
7. Schramek P, Schuster FX, Georgopoulos M, et al. Value of urinary erythrocyte morphology in assessment of symptomless microhaematuria. *Lancet*, 1989; 2: 1316-1319.
8. Topham PS, Harper SJ, Furness PN, et al. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic microscopic haematuria. *QJ Med* 1994; 87: 329-335.