

IMPACTO DEL BINOMIO DISMORFIA / ISOMORFIA EN EL DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍAS URONEFROLÓGICAS

Dr. F. Dalet

RESUMEN

Un total de 1.581 casos de hematurias clasificadas por examen microscópico en contraste de fases como Dismorfia o Isomorfia se han correlacionado con el diagnóstico clínico obtenido por distintos métodos. Los diagnósticos se agruparon en 389 Urológicos (Litiasis, Tumores, Adenoma / neo próstata, Infección urinaria, sondas urinarias, otros), 1.013 Nefrológicos (Glomerulonefritis, Otras Neuropatías, Síndrome nefrótico, enfermedades sistémicas (HTA / DM / D-LIP)) y 179 hematurias no filiadas. Todos los casos se correlacionaron también por número de hematíes por campo y grado de proteinuria. Descontados los casos con patología mixta (uropatía + neuropatía) el 97,9% se obtuvo Isomorfia en las uropatías filiadas y más del 99% Dismorfia en las neuropatías filiadas (S = 99,75%, E = 97,9% y Eficiencia = 98,85%). La hematuria isomorfa es más intensa (>50H/hpf en el 54,3% y >100H/hpf en el 43%) que la dismorfa (Nefropatías : >50H/hpf en el 11,6% y >100H/hpf en el 5%, y, HTA/DM/D-LIP : >50H/hpf en el 2,5% y > 100H/hpf en el 0,5%). Esto explica el carácter isomorfo en caso de uro-nefropatías asociadas. La proteinuria es más elevada en las dismorfas con neuropatía filiada (53% con >1g/L) que en dismorfas de HTA/DM/D-LIP (36% con >1g/L) o isomorfas (18,7% con >1g/L). En resumen, se confirma que el laboratorio dispone de un método analítico no invasivo, de muy elevada eficiencia y de bajo coste económico para localizar el origen de las hematurias. Se define que las hematurias de las uropatías son más intensas que las de las nefropatías, que existen diferencias numéricas entre las diversas nefropatías (dato no observado entre las diversas uropatías), que la proteinuria es más elevada en el grupo de dismorfas y que la microhematuria dismorfa es el primer signo analítico de lesión renal en enfermedades sistémicas (HTA / DM / D-LIP).

PALABRAS CLAVE

Dismorfia / Isomorfia - Nefropatías / Uropatías - Análisis cualitativo y cuantitativo

INTRODUCCION

Desde siempre ha existido un manifiesto interés en conseguir un método no invasivo para localizar una hematuria. En tiempos pretéritos se hacía una presunta localización de la hematuria mediante la observación macroscópica del color de la orina. Aquella de color y poso rojo era atribuida a causas urológicas, mientras que la de color coca-cola o en poso de café era atribuida a causas nefrológicas. Lo cierto es que a pesar de la simpleza del método la especificidad era lo suficientemente elevada como para ser aceptable y evitar un buen número de exploraciones invasivas al enfermo. El gran inconveniente que adolecía el método es que se precisaba de una hematuria macroscópica para intentar el diagnóstico. El hecho es que más del 50% de las hematurias significativas son solo microscópicas por lo que la sensibilidad del método estaba por los suelos.

En 1979 Birch y Fairley (1)(2)(3) llamaron la atención en una serie de trabajos sobre las alteraciones morfológicas de los eritrocitos en la orina y su relación con ciertas patologías, hecho ya observado aunque no interpretado por Becquerel (4) hace 100 años y más tarde por Addis (5) en 1950 y Brod (6) en 1973. Dichas alteraciones eran fácilmente evidenciables con la ayuda de un microscopio equipado con contraste de fases y, al parecer, propias de las enfermedades parenquimatosas renales. Esta idea fue rápidamente confirmada por varios autores (7)(8)(9) y desde entonces la literatura proporciona un continuo goteo de trabajos que ratifican los primitivos hallazgos (10)(11) y que han permitido incluso establecer varios tipos de dismorfia eritrocitaria con distintos grados de especificidad (12)(13)(14)(15)(16)(17).

Aunque el mecanismo no está totalmente dilucidado, la idea es que todas aquellas enfermedades que alteren la eficacia aislante de la unión yuxtacelular o desmosoma de las células endoteliales sería el primer escalón para el paso de los hematies. La desnaturalización de los filamentos de actina del desmosoma provocada por la patología induce a una pérdida en la firmeza de la unión intercelular y a la aparición de "grietas" que favorecerían el escape de hematies. Otros factores facilitadores secundarios son cambios en la permeabilidad de la membrana basal del glomerulo y la degradación de la delicada malla formada por las células podocitarias y tienen como consecuencia, dada la hiperpresión intra-arteriolar, el paso más o menos forzado de hematies a través de sus estructuras. A causa de la delicada configuración de los hematies, estos sufren en su camino al espacio de Bowman, alteraciones morfológicas de tipo mecánico (mediadas por el espacio físico por el cual atraviesan), de tipo osmótico (mediadas por las condiciones físico-químicas locales : osmolaridad) y la influencia de enzimas tóxicos (lesiones en la membrana citoplásmica) liberados por los fagocitos en el proceso inflamatorio adyacente. Estudios con microscopia electrónica han demostrado que la lesión inicial consiste en la destrucción enzimática del glicocalix, seguida de la pérdida de proteínas del esqueleto de la membrana (18).

El propósito de este trabajo ha sido actualizar la validez del método con la revisión de los datos obtenidos después de 10 años de su uso en la práctica clínica. Un segundo objetivo ha sido correlacionar el número de hematies (dismórficos o isomórficos) y valores de la proteinuria con diferentes uro-nefropatías en busca de asociaciones características.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de los casos

Se han revisado 1.581 casos con hematuria, en los que se había realizado un estudio microscópico morfológico de localización, en busca del diagnóstico clínico de certeza obtenido mediante técnicas de la imagen y/o anatomía patológica. Los diagnósticos se agruparon en dos grandes grupos : Urológicos y Nefrológicos. En los primeros se han incluido : Adenoma/Neo de próstata, Tumores vesicales, Litiasis urinaria a cualquier nivel, Infecciones Urinarias, colocación de sondas en la vía urinaria, exploraciones invasivas de la vía de tipo diagnóstico o resolutivo y una amalgama de otros diagnósticos de menor incidencia. En los segundos se han incluido : Nefropatías y Patologías sistémicas comunes con secundarismos renales (hipertensión, diabetes, dislipemias). Todos aquellos diagnósticos sin confirmación fueron adjudicados a un tercer grupo denominado : Hematuria no filiada.

Localización de la hematuria

Una alícuota de 10 ml de orina fresca se centrifugó en tubo cóncavo a 1.500 rpm durante tres minutos. El sobrenadante fue retirado por decantación y se preparó previa gentil agitación un frotis entre porta y cubre que fue observado en contraste de fases a 400 aumentos. En estas condiciones la presencia de > 2 hematies por campo se definió como hematuria significativa y la muestra se investigaba para Dismorfia / Isomorfia. En caso contrario se informaba como hematuria no valorable. De acuerdo con estudios previos se consideró como **Dismorfia** la presencia de hematies con una o más de las siguientes alteraciones : anular, espiculado, vacío, polidiverticular o mixtos de los anteriores. Por contra, se considero como **Isomorfia** la presencia de hematies con morfología normal y aquellos con alteraciones inespecíficas tales como septados, monodiverticulares, estrellados y fantasmas (10). En el caso de hematurias mixtas se consideró como dismorfia si se hallaban al menos un 5% de acantocitos (hematies mixtos : Anular + Diverticular).

En cada caso se realizó una valoración semicuantitativa según la expresión de resultados siguiente : 2-5, 5-10, 10-20, 20-30, etc. hasta llegar a la expresión máxima de >100 x campo. Con la ayuda de un lector automático de tiras reactivas (Meditron, Boehringer) se establecieron cinco niveles de proteinuria : Negativa (indetectable), 0,1-0,2 (indicios), 0,3-0,7, 1-3 y >5 g/L.

El termino Dismorfia / Isomorfia junto con los datos semicuantitativos de numero de hematies por campo y proteinuria fueron distribuidos para establecer correlaciones con el diagnóstico clínicos.

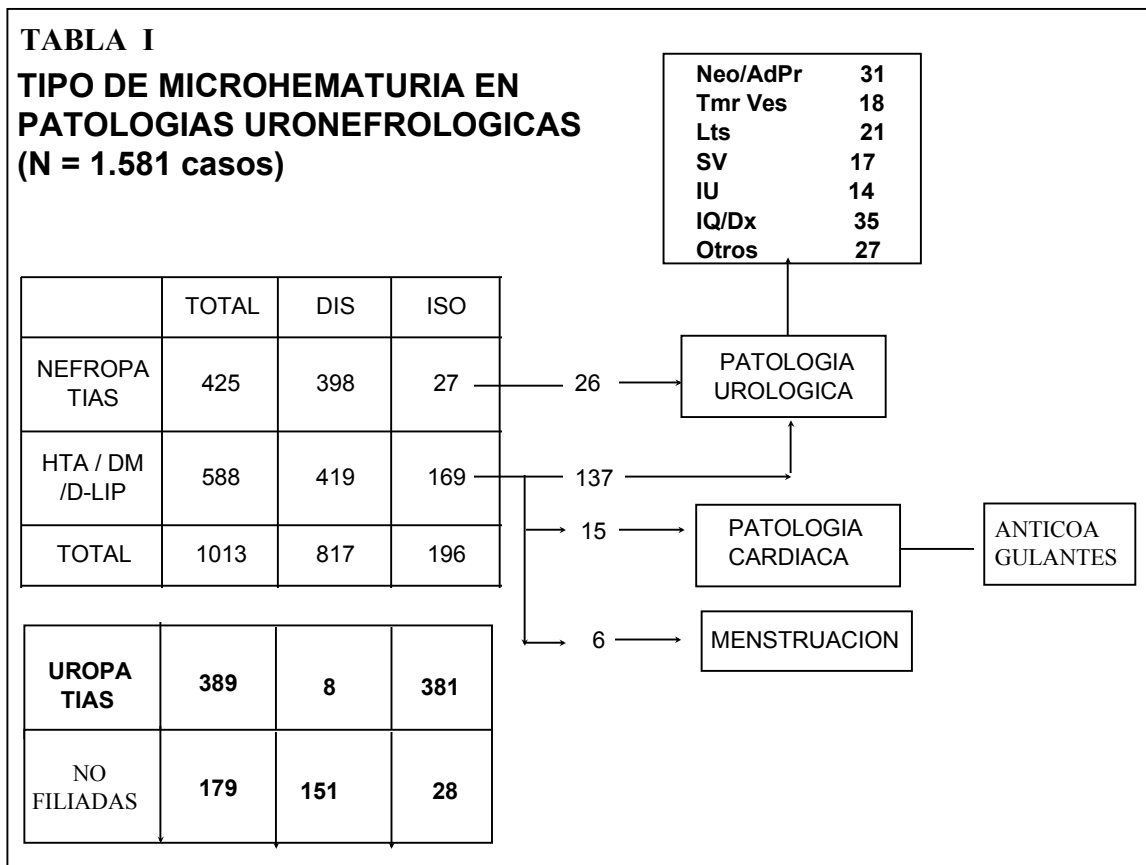
RESULTADOS

Resultados Globales

De los casos revisados un total de 1013 fueron adscritos al área nefrológica (425 nefropatías filiadas y 588 presuntas nefropatías secundarias a Hipertensión (HTA), Diabetes (DM) y Dislipemias (D-LIP)), 389 al área urológicas y 179 como no filiados por carecer de diagnóstico (Tabla I). De las 425 nefropatías filiadas, en 398 la hematuria fue dismórfica y en 27 isomórfica. De estas ultimas se constató que 18 presentaban patología urológica concomitante (adenoma prostatico, tumores, litiasis o sondas vesicales) y 8 hematurias post-biopsia renal. De las 588 presuntas nefropatías secundarias a HTA / DM / D-LIP, 419 casos fueron dismórficos y en 169 se detectó

una hematuria isomorfa. De estos últimos, 137 presentaban patología urológica asociada (27 adenoma/neo prostática, 17 tumor vesical, 21 litiasis, 11 infecciones urinarias, 35 habían sufrido intervenciones quirúrgicas el día anterior y 26 otras uropatías), 15 patología cardíaca (estaban tomando anticoagulantes) y 6 de sexo femenino tenían la menstruación en el momento del análisis. En resumen, de los 829 casos únicamente con patología nefrológica, 817 presentaron una hematuria dismórfica (98,6%).

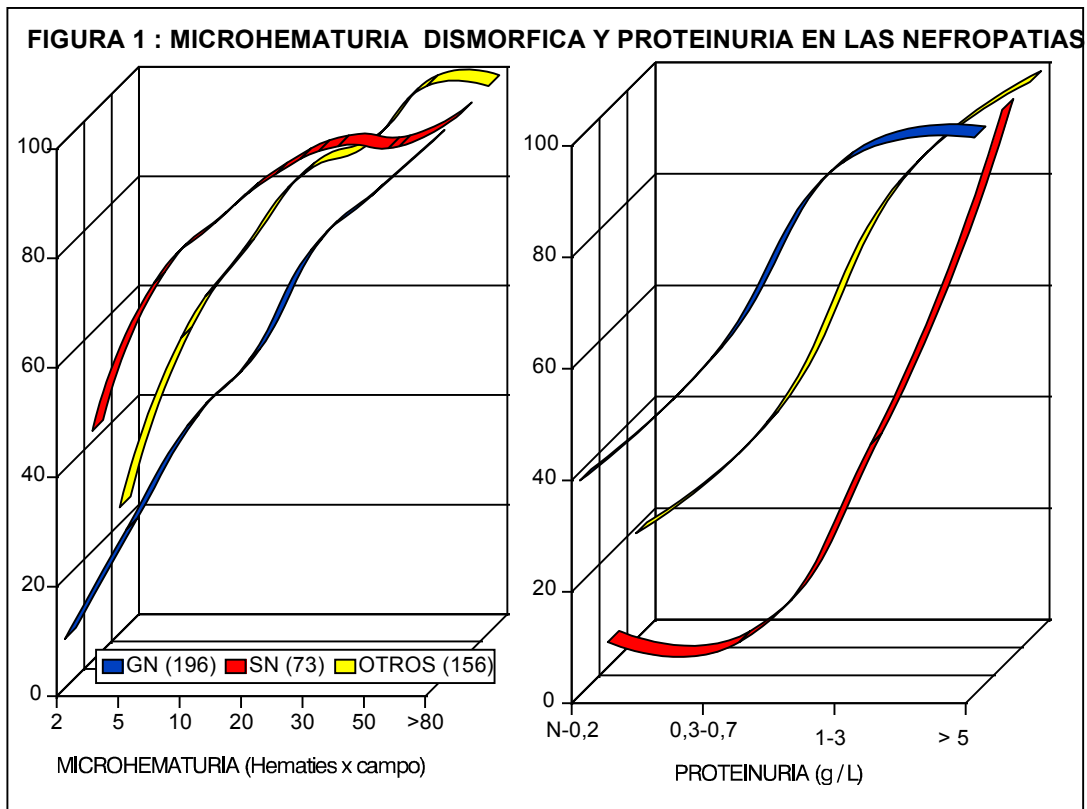
De los 389 casos urológicos, 381 (97,9%) presentaron isomorfia y en solo 8 casos se detectó dismorfia, desconociéndose en todos ellos una posible existencia de patología nefrológica concomitante.



Dismorfia y Nefropatías Filiadas

De los 399 casos de nefropatías filiadas de diverso origen (descontados los casos con demostrada patología urológicas asociada), 398 fueron dismórficos (S = 99,75%, E = 97,9% y Eficiencia = 98,85%) y solo 1 caso (arteritis periférica) fue isomórfico sin que en la historia clínica pudieran encontrarse datos que proporcionarían una explicación aceptable. Globalmente, el número de hematies por campo es > 50H en el 11,6% y >100H en el 5% y la proteinuria > 1g/L en el 52% de los casos.

Este grupo se subdividió en : 186 Glomerulonefritis (confirmada por biopsia renal), 71 síndromes nefróticos puros o impuros y 142 otras nefropatías (32 diabética, 13 gotosa, 27 hipertensiva, 15 por paraproteínas, 18 lupus / amiloidosis, 17 poliarteritis nodosa, 17 púrpura de S-H, 4 miastenia gravis y 22 otras).

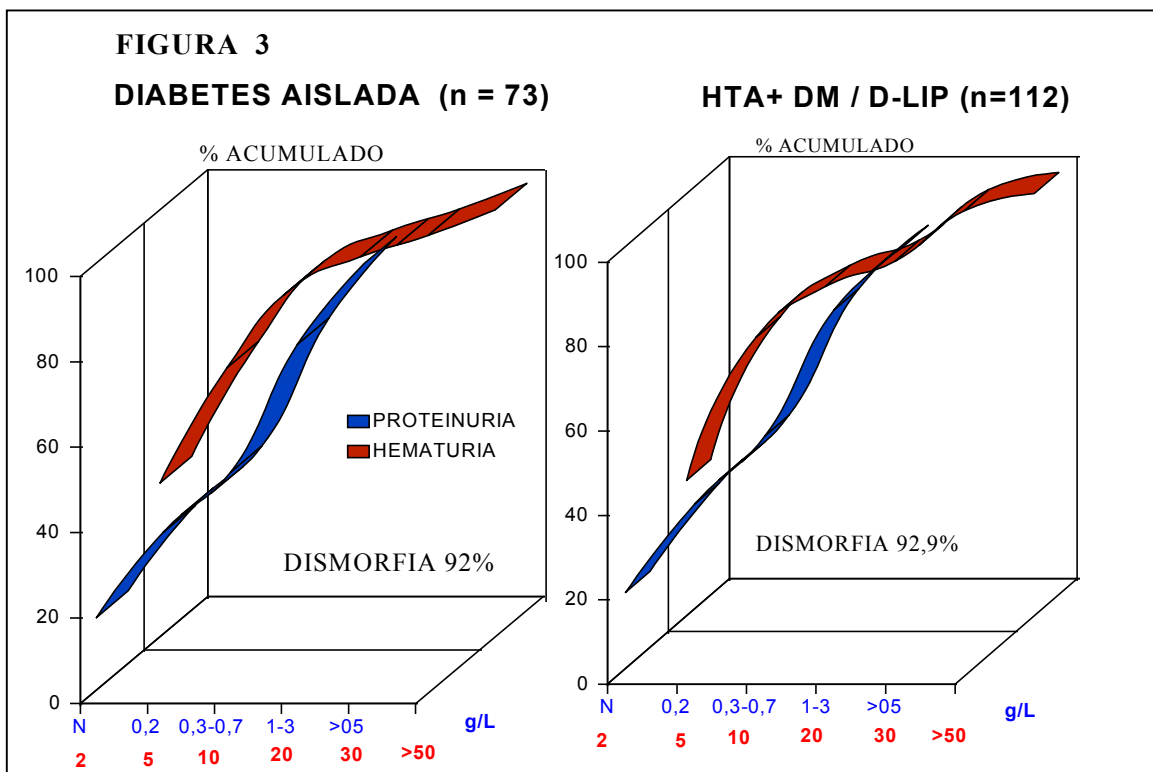
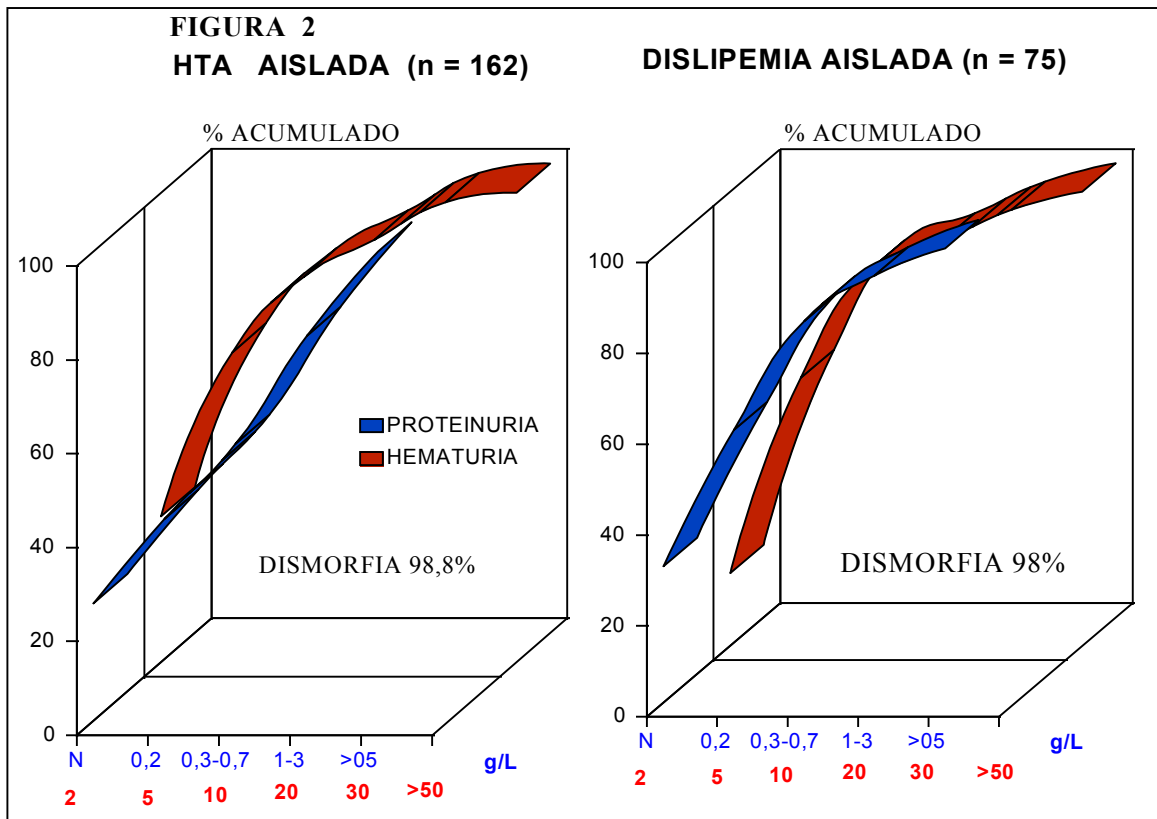


La relación de los tres subgrupos con el número de hemates y proteinuria indica la existencia de diferencias notables entre sí (Figura 1). En las Glomerulonefritis, la grafica muestra una presencia uniformemente repartida de todos los valores de la escala de hematuria y una proteinuria que en el 90% de los casos es inferior a 3 g/L. En cambio, en el síndrome nefrótico la proteinuria es elevada (mas del 95% superior a 1 g/L y el 60% superior a 5 g/L) y la hematuria es microscópica (93%), de los cuales mas del 77% es inferior a 10 H x campo. En el grupo de otras nefropatías, los valores de proteinuria y microhematuria marcan sendas graficas que se sitúan en una posición intermedia entre las glomerulonefritis y síndrome nefrótico.

Dismorfia y HTA / DM / D-LIP

Descontados los casos con patología urológicas asociada, restan un total de 431 casos de los cuales 419 (S = 97,4%, E = 97,9% y Eficiencia = 97,7%) fueron dismórficos y 11 isomórficos sin hallar en la historia clínica una explicación satisfactoria. Con el fin de ver la relación de hematuria y proteinuria en cada patología este grupo fue subdividido en : Hipertensión aislada (162 casos), Dislipemia aislada (75 casos), Diabetes aislada (73 casos) y combinación de las anteriores (112 casos).

Los cuatro grupos por separado muestran graficas superponibles entre si y, por tanto, sin diferencias con el global (Figuras 2 y 3). Ello sugiere que la hematuria y proteinuria en estas patologías tiene un comportamiento similar. La hematuria es de poca entidad (>50H en el 2,5% y >100H en el 0,5%) siendo casi siempre microscópica (algo mas del 80% de los casos igual o inferior a 10 H x campo). Globalmente (HTA+DM+D-LIP), la proteinuria es en el 55% de los casos igual o inferior a 0,2 g/L (HTA : 49%, DM : 40% y D-LIP : 77%) , lo cual demuestra que la microhematuria es en estas patologías un indicador de lesión renal que precede a la proteinuria.



En los 137 sujetos con HTA/DM/D-LIP + uropatía asociada se observan algunas diferencias respecto al grupo de HTA/DM/D-LIP aisladas. Así, en el grupo con uropatías el número de hematíes es en conjunto e individualizado por enfermedad sistémica significativamente más elevado (81 HTA : 52%, 39 DM : 38,5% y 17 D-LIP : 47% tenían >50H/hpf) y la presencia de proteinuria es también más alta con excepción de la serie con más de 5g/L (Tabla II). La hematuria es cuantitativamente bastante

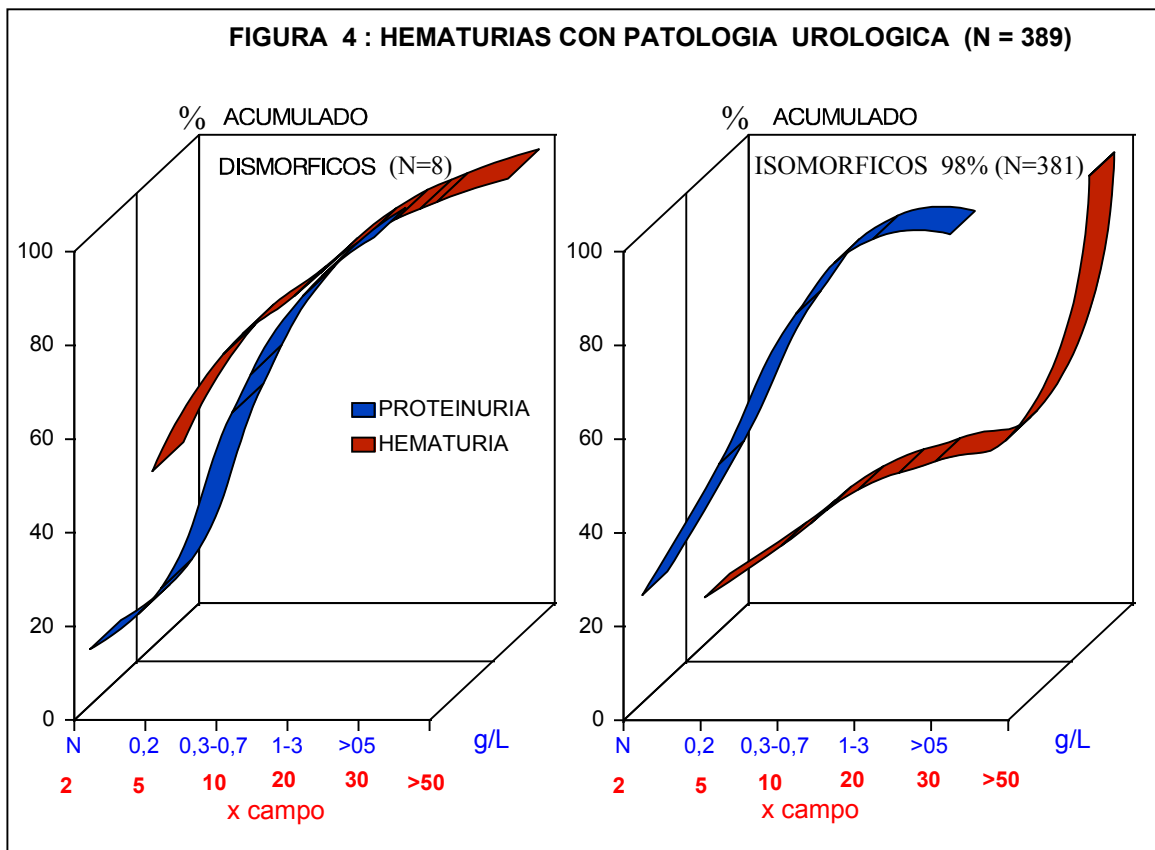
similar a la encontrada en sujetos con uropatías aisladas, mientras que la proteinuria tiende a ser superior.

TABLA II : COMPARACIÓN DE RESULTADOS ENTRE LOS GRUPOS CON Y SIN UROPATÍAS ASOCIADAS (DATOS EN %)								
	Numero casos	Hematies x campo			Proteinuria (g/L)			
		<50	>50	>100	<0,2	0,3-0,7	1-3	>5
HTA/DM/D-LIP aisladas	419	97,5	2,5	0,5	55	14	16	15
HTA/DM/D-LIP + Uropatía asociada	137	13,5	47,5	39	31	36	25	8

Isomorfia y Uropatías

Distribuidos los datos por diagnósticos, la presencia de isomorfia queda como sigue : 98,9% en litiasis (91/92), 97,4% en adenoma/Neo prostática (75/77), 97,8% en infecciones urinarias (44/45), 95,6% en tumores (44/46) (incluye los vesicales, ureterales y renales), 100% en procedimientos invasivos resolutivos o diagnósticos (45/45) y 97,6% en otras patologías menos frecuentes (82/84). La relación para cada subgrupo diagnóstico de la proteinuria y el numero de hematies son prácticamente superponibles entre si, por lo que solo se comentara el global. En el 81,5% de los casos la proteinuria es igual o inferior a 0,7 g/L y el resto es superior a 1g/L (<0,2 g/L : 50,5%, 0,3-0,7 g/L : 31%, 1-3 g/L : 15,5% y >5g/L : 3%). Estos últimos corresponden a hematurias rojas muy intensas con vertido directo a la vía urinaria de plasma sanguíneo, que elevan considerablemente el valor de la proteinuria. La hematuria isomorfica es numéricamente superior que en los casos dismórficos. Así, en más de mitad de los casos (54,3%) el recuento es superior a 50H x campo y en el 43% superan los 100H x campo (Figura 4).

Los 8 casos de dismorfia muestran una grafica de distribución de proteínas y número de hematíes muy similar a las encontradas en el apartado anterior.

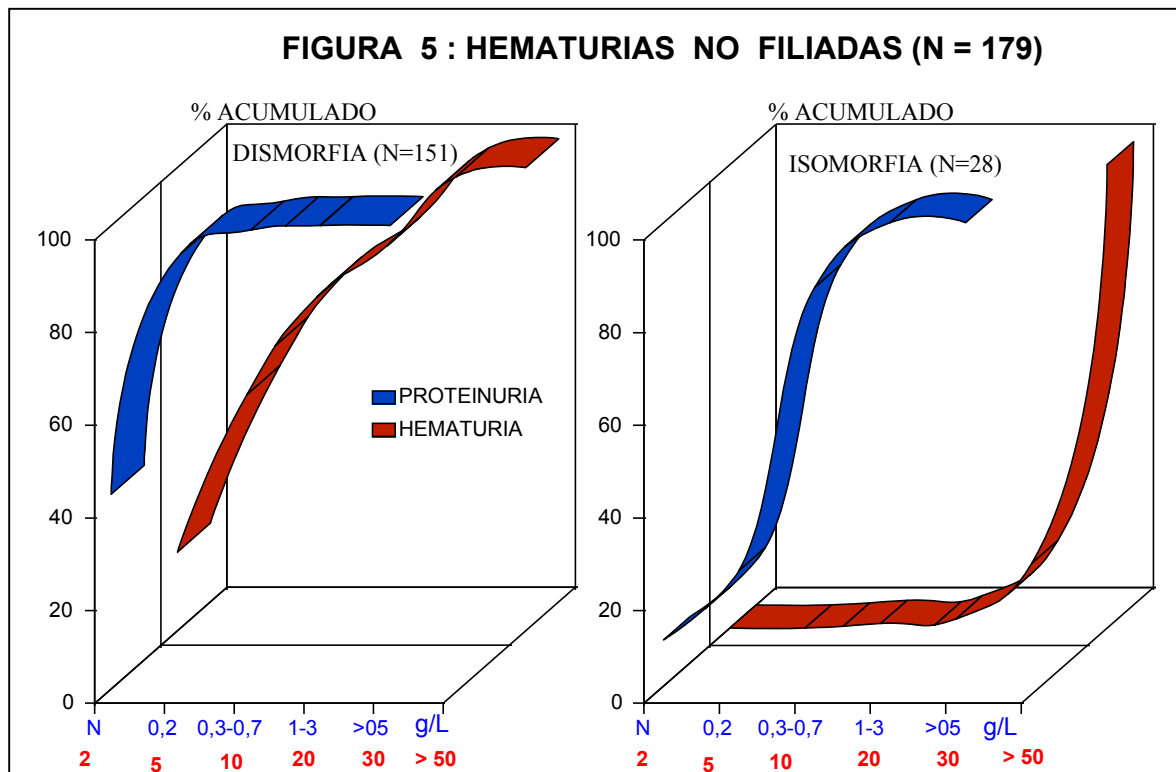


Hematurias no filiadas

Corresponden a este grupo aquellos sujetos en los que no se dispone de un diagnóstico de certeza, aun a pesar de una serie de exploraciones analíticas y por la imagen. De los 179 casos, en 151 se detectó una hematuria dismórfica, mientras que en el resto (28 casos) la hematuria era isomórfica.

El grupo dismórfico está integrado por sujetos sin proteinuria (93,4%)(ningún caso superó 1 g/L) con posible glomerulonefritis (diagnóstico de sospecha), en los que está indicado un control de seguimiento, pero que no cumplen los requisitos para una biopsia renal. La hematuria es en la mayoría de los casos microscópica (98%) y tiene un perfil cuantitativo semejante a la del grupo HTA / DM / D-LIP.

En cambio, en el grupo de isomorfias la hematuria es franca y supera con facilidad los 100H x campo en más del 86 % de los casos. El perfil de la proteinuria está en consonancia con la cantidad de plasma vertido a la orina, aunque en ningún caso superó los 3 g/L (<0,2 g/L : 25%, 0,3-0,7 g/L : 61% y 1-3 g/L : 14%). Como datos demográficos complementarios, todos los sujetos son varones, tienen edad inferior a 30 años y su aparición está relacionada con el esfuerzo físico.



DISCUSION

En su concepción fisiopatológica el binomio Dismorfia / Isomorfia define patognomonicamente el origen glomerular o no-glomerular de una hematuria y deberían poseer en consecuencia una eficiencia del 100%. Hay varios factores y situaciones que se oponen a una absoluta seguridad del método. Estos se pueden dividir en dificultades técnicas de procedimiento o valoración, y, situaciones especiales del enfermo (patología mixta) o de la enfermedad (evolución natural).

Desde el punto de vista analítico, debe decirse que con el paso del tiempo se ha adquirido una mayor experiencia que ha mejorado progresivamente la estadística. A principios de los ochenta la eficiencia de la determinación de la dismorfia por microscopia de contraste de fases y por citometría de flujo eran paralelas (80-85%). El progresivo uso mejoró la estadística de la técnica subjetiva (93-96%) frente a la objetiva que permaneció estable. La razón de esta diferencia es que la técnicas citométrica parte de una premisa, por el momento inalterable, que no es completamente cierta, ya que se basa en la presunción de que el tamaño de los hematies dismórficos es menor que el de los isomórficos. El sistema solo mide tamaño celular y comete un pequeño error ya que existen hematies dismórficos de tamaño superior a los isomórficos (por ejemplo : casi todos los hematies polidiverticulares y bastantes anulares) y hematies isomórficos de tamaño inferior a lo normal (por ejemplo : en caso hipercalciuria). Los primeros son erróneamente clasificados en los canales superiores que corresponden a isomorfia y los segundos en los canales mas bajos que corresponden a dismorfia. El peligro de la técnicas microscópica era la subjetividad del método, pero la descripción de alteraciones morfológicas eritrocitarias que son especificas del glomerulo han contribuido a una mejor normatización del método. Su reconocimiento y adecuada valoración ha provocado que la sensibilidad y especificidad de la microscopia todavía haya aumentado mas (97-99%)(8)(9)(10)(19)(20). En la actualidad, algunos autores han planteado incluso que la identificación de cierto tipo de alteraciones, tales como los acantocitos (también

llamados células G-1) (hematíes anulares con una o varias protuberancias), supone alcanzar el 100% de eficiencia (13)(21)(22).

Desde el punto de vista clínicos, existen individuos que presentan uropatías y nefropatías asociadas, que hacen cambiar el signo de la hematuria y pueden provocar un cierto grado de confusión y, desde luego, un descenso en la valoración estadística del método, si dichos enfermos no son estadísticamente tratados aparte. Este trabajo demuestra, que en ausencia de patología urológicas asociada, las nefropatías rinden hematurias dismórficas en mas del 99% de los casos. Lo mismo sucede con las uropatías que rinden hematurias isomórficas en porcentajes casi superponibles a los anteriores. Por otro lado, también indica que la patología urológicas rinde hematurias de mucha mayor entidad (54% con mas de 50H x campo) que las de origen nefrológico (11,5% en nefropatías filiadas y 2,6% en HTA/DM/D-LIP). El exiguo numero de hematíes dismórficos en muchas nefropatías hace que queden enmascarados y pasen inadvertidos al observador por el ingente numero de hematíes presentes procedentes de la uropatía. No debe, por tanto, sorprender al analista ni al clínicos, que frente a diagnósticos perfectamente contrastados de glomerulopatías se detecten hematurias isomórficas en pacientes con uropatías asociadas. Cuando el enfermo deje de sangrar y/o la patología urológica haya sido solventada (hematuria de tipo transitorio), cambiará el signo y volverán a aparecer los hematíes dismórficos (hematuria de tipo permanente o a largo plazo).

La determinación de la dismorfia eritrocitaria además de su valor diagnóstico discriminatorio se utiliza en el control de seguimiento de las nefropatías como una de las herramientas mas especifica, económica y segura para el enfermo que existen. Pero es necesario advertir que de acuerdo con la evolución natural de las nefropatías progresivas, cuando esta afecte a la gran mayoría de los glomérulos y provoque su esclerosis, la microhematuria dismórfica tenderá a desaparecer para ser sustituida gradualmente por una de tipo isomorfo de origen tubular. Cuando la esclerosis glomerular sea completa (insuficiencia renal terminal), la dismorfia eritrocitaria habrá desaparecido y carece de sentido intentar su determinación. En las valoraciones de eficiencia del método los casos con insuficiencia renal terminal deberían ser extrapolados del resto.

En los estadios intermedios en los que existe una microhematuria mixta, el laboratorio debe indicar en el informe la proporción aproximada de unos y otros. Existe una elevada y continuada controversia a la hora de definir cual es el porcentaje mínimo de hematíes dismórficos para que una hematuria sea considerada como glomerular (23)(24)(25)(26)(27)(28). Las cifras que se barajan varían a gusto del consumidor (del 14% al 94%), aunque las mas populares (16)(29) proponen dividir la hematuria en glomerular si la proporción de hematíes dismórficos es superior al 60%, mixta si está entre el 20-60% y no-glomerular si es inferior al 20%. No obstante, si se usan como referencia la presencia de alteraciones especificas del glomerulo (acantocitos) se ha definido que con un mínimo del 5% de estos hematíes es suficiente para caracterizar un origen glomerular (21)(22).

Otra aplicación de interés epidemiológico de la dismorfia eritrocitaria que se deduce de este trabajo es su empleo como marcador evolutivo de todas aquellas enfermedades sistémicas (gota, diabetes, hipertensión, dislipemias) con secundarismos a nivel renal. La aparición de una exigua microhematuria dismorfica (hasta 10 x campo) es el primer signo, incluso previo a la aparición de la proteinuria, que indica la existencia de una, aunque sea mínima, lesión renal. Incluso parece objetivarse una cierta gradación en la capacidad lesiva de la/s enfermedad/es sistémica/s de acuerdo al porcentaje hallado de microhematuria aislada dismorfica (D-LIP : 77% < HTA : 49% < D-LIP + HTA : 43% < DM : 40% < DM + D-LIP + HTA :

33,5%). La idea sería que cuanto mayor sea el porcentaje de dismorfia aislada menor o más lenta es la capacidad de la enfermedad en producir una lesión renal. También se desprende de estos datos que la asociación de más de una patología acelera el proceso. Es lógico presumir que el aumento de la microhematuria dismorfica o la presencia concomitante de dismorfia + proteinuria signifiquen fases lesivas cada vez más avanzadas. Parece confirmar estas premisas el hecho de que en sujetos con lesiones renales documentadas o extrarrenales (retinopatía, neuropatía, cardiopatía) el número de casos detectados con exigua dismorfia aislada desciende significativamente (40 casos de Nefropatía hipertensiva : 10%, 32 casos de Nefropatía diabética : 5%). Según estos datos, incluso podría objetivarse en un estudio prospectivo y en base a un cumplimiento óptimo por parte del paciente, que tratamiento farmacológico impide o ralentiza mejor el desarrollo de los secundarismos renales.

La solidez estadística discriminatoria del binomio "dismorfia / isomorfia" proporciona al clínico una herramienta sencilla y muy segura acerca del origen de las hematurias no filiadas. Se trata de sujetos asintomáticos en los que la hematuria, si es macroscópica, constituye el único signo de anormalidad, y si es microscópica, es detectada casualmente en las revisiones analíticas de empresa. La estrategia para alcanzar un diagnóstico causal es distinta en ambos casos, lo que significa que una clasificación previa sobre su origen puede ahorrar al enfermo como mínimo una serie de exploraciones inútiles, costosas y a veces no exentas de riesgo. Esta sencillez metodológica permite además realizar todos aquellos controles de seguimiento que se crean oportunos, seguir su evolución y solo en caso necesario plantear posteriores exploraciones invasivas.

En resumen, se confirma que el laboratorio dispone de un método analítico no invasivo, de fácil ejecución, de muy elevada eficiencia y de bajo coste económico para localizar el origen de las hematurias. Se define además que las hematurias de las uropatías son numéricamente más intensas que las de las nefropatías, que existen diferencias numéricas de eritrocituria entre las diversas nefropatías (dato no observado entre las diversas uropatías) y que la microhematuria dismorfica es el primer signo analítico de lesión renal en enfermedades sistémicas como la hipertensión, diabetes y dislipemias.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - BIRCH DF, FAIRLEY KF. Hematuria: Glomerular or non-glomerular?. Lancet 1979; II:845-6
- 2 - FAIRLEY KF, BIRCH DF. Hematuria: A simple method for identifying glomerular bleeding. Kidney Inter 1982; 21:105-8
- 3 - BIRCH DF, FAIRLEY KF, WHITWORTH JA y cols. Urinary erythrocyte morphology in the diagnosis of glomerular hematuria. Clin Nephrol 1983; 20:78-84.
- 4 - FOGAZZI GB, CAMERON JS, RITZ E, PONTICELLI C. The history of urinary microscopy to the end of the 19th century. Am J Nephrol 1994; 14:452-7.
- 5 - ADDIS T. Glomerulonefritis. Barcelona. J Janes. 1950; 10 y 49.
- 6 - BROD J. Hematuria. En : J. Brod "The Kidney". Londres: Butterworth Group; 1973; 226-8.
- 7 - HAUGLUSTAIN D, BOLLENS W, MICHELSEN P. Detection of glomerular bleeding using a simple staining method for light microscopy. Lancet 1982; II: 761.

- 8 - FASSETT RG, HORGAN BA, MATHEW TH. Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. *Lancet* 1982; I :1432-4.
- 9 - RIZZONI G, BRAGGION F, ZACCHELLO G. Evaluation of glomerular and non-glomerular hematuria by phase contrast microscopy. *J Pediatr* 1983;103:370-4
- 10 - PILLINGSWORTH TJ, HAVER VM, ABRASS CK y cols. Differentiation of renal from non-renal hematuria by microscopic examination of erythrocytes in urine. *Clin Chem* 1987; 33:1791-5.
- 11- POLLOCK C, PEI-LING L, GYORY KZ y cols. Dysmorphism of urinary red blood cells. Value in diagnosis. *Kidney Int* 1989; 36:1045-9
- 12 - DALET F, SEGOVIA T, DEL RIO G y cols. Alteraciones morfológicas de los eritrocitos en la orina : Su importancia en el diagnóstico del origen de las hematurias. *Rev Clin Esp* 1987; 181:246-53.
- 13 - KOHLER H, WANDEL E, BRUNCK B. Acanthocyturia : a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40:115-20
- 14 - ROTH S, RENNER E, RATHERT P. Microscopic hematuria: Advances in identification of glomerular dysmorphic erythrocytes. *J Urol* 1991; 146:680-4.
- 15 - SAYER J, McCARTHY MP, SCHMIDT JD. Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. *J Urol* 1990; 143:545-8.
- 16 - TOMITA M, KITAMOTO Y, NAKAYAMA M, SATO T. A new morphological classification of urinary erythrocytes for differential diagnosis of glomerular hematuria. *Clin Nephrol* 1992; 37:84-9.
- 17 - STAPLETON FB. Morphology of urinary red blood cells : A simple guide in localizing the site of haematuria. *Paediatr Clinic NA* 1987; 34:562-9.
- 18 - FUNFSTUCK R, HALBHUBER KJ, KUHN R y cols. Dysmorphic erythrocytes in glomerulonephritis. 1. Electron microscopical and histochemical investigations. *Cell Mol Biol* 1994; 40:1113-24.
- 19 - DE SANTO NG, NUZZI F, CAPODICASA G y cols. Phase contrast microscopy of the urine sediment for diagnosis of glomerular and non-glomerular bleeding. Data in children and adults with normal creatinine clearance. *Nephron* 1987; 45:35-9.
- 20 - LETTGEN B, HESTERMANN C, RASCHER W. Differentiation of glomerular and non-glomerular hematuria in children by measurement of mean corpuscular volume of urinary red cells using a semmi-automated cell counter. *Acta Paediatr* 1994; 83:946-9.
- 21 - KITAMOTO Y, TOMITA M, AKAMINE M y cols. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. *Nephron* 1993; 64:32-6.
- 22 - LETTGEN B, WOHLMUTH A. Validity of G-1 cells in the differentiation between glomerular and non-glomerular haematuria in children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:435-7.
- 23 - WANDEL E. Dysmorphic erythrocytes. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1874-5.
- 24 – FAVARO S, BONFANTE L, D'ANGELO A y cols. Is the red cell morphology really useful to detect the source of hematuria?. *Am J Nephrol* 1997; 17:172-5.
- 25 - DANIEL MI, BORDALO J. Importancia diagnostica da dismorfia eritrocitaria no estudo da hematuria. *Acta Med Port* 1998; 11:1101-5.
- 26 - IMAI N, ORITA Y, TANAKA Y y cols. Clinical significance of urinary sediment dysmorphic red blood cells and casts in renal disease. *Rinsho Byori* 1992; 40:720-7.
- 27 - THIEL G, BIELMANN D, WEGMANN W y cols. Erythrozyten im urin : Erkennung und bedeutung. *Schweiz Med Wochenschr* 1986; 116:790-7.
- 28 - OFFRINGA M, BENBASSAT J. The value of urinary red cell shape in the diagnosis of glomerular and post-glomerular haematuria. A meta-analysis. *Postgrad Med J* 1992; 68:648-54.
- 29 - OBRONIECKA Y. Values of phase-contrast microscopy in the etiological diagnosis of hematuria in adults. Part I. Establishing individual norms for glomerular hematuria. *Pol Merkuriusz Lek* 1998; 5:277-9.