

Hematurias hereditarias benignas. Consideraciones diagnósticas a propósito de un caso

Drs. Dilia Karina Martínez Méndez*, Paola Yesenia Terán Bravo**, María Teresa Maiolino***, Oscar Salcedo****, Doris Rodríguez*****

RESUMEN

Numerosas patologías intra y extrarrenales cursan con hematuria y tienen evolución tórpida, sin embargo, existe un pequeño grupo de trastornos hereditarios que son considerados benignos, entre ellos la hematuria familiar benigna y la hemoglobinopatía C, heredadas de forma codominante autosómica. El diagnóstico se realiza por exclusión. El caso clínico describe a una paciente que consulta para control de adulto sano presentando hematuria asintomática. No hay signos de daño en el funcionalismo renal, por lo que se solicitan estudios paraclínicos para descartar otras patologías que cursan con hematuria. Se descartan enfermedades infecciosas y del colágeno, cáncer renal, nefrolitiasis y hematuria familiar benigna. Por último, se plantea un defecto de la hemoglobina y se solicita electroforesis de hemoglobina que establece el diagnóstico de hemoglobinopatía C de rasgo heterocigoto. Se le explica a la paciente las características y el buen pronóstico de su patología. No se instauro tratamiento médico.

Palabras clave: Hemoglobinopatía C. Hematuria. Hematuria familiar benigna.

SUMMARY

Many intra and extra renal pathologies are presented with haematuria and have wrong evolution, nevertheless, there is a small group of hereditary upheavals that are considered benign, among them the benign familiar haematuria and haemoglobinopathy C, inherited of autosomica codominant form. Diagnosis is made by

exclusion. The clinical case describes a female patient who consults for control of healthy adult presenting haematuria. There are signs of no damage in the renal functionalism, reason why studies are ordered to discard other pathologies that are presented with haematuria. Infectious and collageno's diseases, renal cancer, nefrolitiasis and benign familiar haematuria are discarded. Also, it can be thought that some defect of the haemoglobinopathy, is possible so an electroforesis of haemoglobin is ordered to establish diagnosis of haemoglobinopathy C of the heterozigons type. Characteristics and good prognosis of her pathology are explained to the patient. Medical treatment is not indicated.

Key words: Haemoglobinopathy C. Haematuria. Benign familiar haematuria.

INTRODUCCIÓN

Numerosas patologías intra y extrarrenales cursan con hematuria y pueden evolucionar a insuficiencia renal (Cuadro 1), sin embargo, existen dos trastornos hereditarios de buen pronóstico que cursan sin nefropatía: la hematuria familiar benigna (HFB) y la hemoglobinopatía C (HbC). En ambas, el único hallazgo alarmante es la presencia de microhematuria (1). Los datos familiares y personales del paciente con hematuria orientan y sugieren los estudios complementarios para confirmar el diagnóstico (2) (Cuadro 2).

* Médico Cirujano. Docente Cátedra de Microbiología. Programa de Medicina. Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Coro, Estado Falcón.

** Médico Cirujano. Hospital Universitario Dr. Alfredo Van Grieken (HUA VG). Coro, Estado Falcón.

*** Médico Familiar. Docente Posgrado Medicina Familiar UNEFM. Coro, Estado Falcón.

**** Médico Cirujano. Hospital General "Dr. Francisco Urdaneta". Calabozo, Estado Guárico.

***** Médico Nefrólogo. Jefe de la Unidad de Nefrología y Diálisis "Dr. Elides Salas". (HUA VG) Coro, Estado Falcón.

HEMATURIAS HEREDITARIAS BENIGNAS

Cuadro 1
Causas de hematuria

Extrarrenales	Intrarrenales
Neoplasia <ul style="list-style-type: none">• Del epitelio de transición (pelvis, renal, uréter, vejiga)• Adenocarcinoma (próstata)• Escamoso uretral	Neoplasia <ul style="list-style-type: none">• Carcinoma de células renales• Tumor de Wilms
Urolitiasis <ul style="list-style-type: none">• Nefrolitiasis• Cálculos vesicales• Cálculos prostáticos	Vasculares <ul style="list-style-type: none">• Infarto renal• Fístula arteriovenosa• Trombosis de la vena renal• Nefrosclerosis arteriolar
Infecciones <ul style="list-style-type: none">• Cistitis hemorrágica• Prostatitis	Infecciones <ul style="list-style-type: none">• Tuberculosis renal• Necrosis papilar
Fármacos <ul style="list-style-type: none">• Heparina• Cumatina• Ciclofosfamida	Enfermedad renal primaria <ul style="list-style-type: none">• Glomerulonefritis posestreptocóccia• Nefropatía membranosa• Nefropatía por IgA (enfermedad de Berger)• Glomerulonefritis proliferativa• Glomerulosclerosis esclerosante focal• Glomerulonefritis rápidamente progresiva
Diversos <ul style="list-style-type: none">• Nefritis por radiaciones• Hematuria posejercicio• Fibrosis retroperitoneal• Telangiectasia vesical• Estenosis uretral• Hipertrofia prostática benigna	Trastornos multisistémicos o hereditarios <ul style="list-style-type: none">• Endocarditis infecciosa• Lupus eritematoso sistémicos• Púrpura de Henoch-Schonlein• Enfermedad de Goodpasture• Vasculitis sistémicas• (Granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa)• Diabetes• Enfermedad renal poliquística• Enfermedad de Alport• Enfermedad de Fabry• Anemia de células falciformes• Hematurina benigna familiar

Ref. 31.

Hematuria familiar benigna

La HFB es una enfermedad nefrológica rara clasificada dentro de las hematurias sin lesión glomerular (3). Se caracteriza por la presencia de microhematuria persistente sin proteinuria, sordera ni insuficiencia renal y está claramente diferenciada del síndrome de Alport. Sin embargo, algunos autores consideran la HFB una variante fisiológica

del mismo (4). De herencia autosómica dominante (5), puede detectarse tanto en la edad pediátrica como la adulta y suele ser un diagnóstico accidental al hallar hematíes en un uroanálisis de rutina (6). Son pocos los casos reportados de HFB y guardan relación con la procedencia de países de la costa norte del mediterráneo (7).

Tabla 2

Estudios complementarios para el diagnóstico de un paciente con hematuria asintomática

<p>En orina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uroanálisis con énfasis en el sedimento urinario • Urocultivo • Morfología del glóbulo rojo en orina • Calciuria • Uricosuria • Fosfaturia <p>En sangre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematología completa • Bioquímica sanguínea • Frotis de sangre periférica • Calcio, fósforo y ácido úrico en sangre • RA test • Electroforesis de hemoglobina • Anticuerpos antinucleares • C3 y C4 	<p>Estudios de imagen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecosonografía renal • Urografía de eliminación • Tomografía axial computada de abdomen con énfasis renal <p>Biopsia renal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se considera como última opción. En casos específicos, será considerada según las características clínicas.
---	---

La membrana basal glomerular (MBG) está constituida por monómeros de colágeno tipo IV compuestos por tres cadenas alfa (alfa 1 – alfa 6), dispuestos en forma de triple hélice (8) (Figura 1). En la HFB, se han descrito mutaciones en el gen del colágeno tipo IV cadena alfa 3 (COL4A3) de la MBG. La microscopía electrónica muestra adelgazamiento de las células de la MBG, lo que explica el paso de hematíes a la orina (8,4,9). No hay depósitos de IgA como en el síndrome de Berger, ni complemento C3 como en la hematuria autoinmune (10). En el síndrome de Alport la mutación ocurre en el gen del colágeno tipo IV alfa 4 y alfa 5 (COL4A4 y COL4A5) (10).

El diagnóstico definitivo se establece una vez descartadas las enfermedades más frecuentes que presentan hematuria. No está indicada la biopsia renal (7), ni precisa tratamiento médico pues este desorden no progresa a la insuficiencia renal (11).

Hemoglobinopatía C

La hemoglobina (Hb) es una molécula globular de cuatro subunidades (Figura 2): a) dos dímeros polipeptídicos; b) cuatro moléculas de protoporfirina IX; c) cuatro moléculas de Hem y d) una molécula de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) en el centro de la unidad de Hb (12). En humanos, el tetrámero A

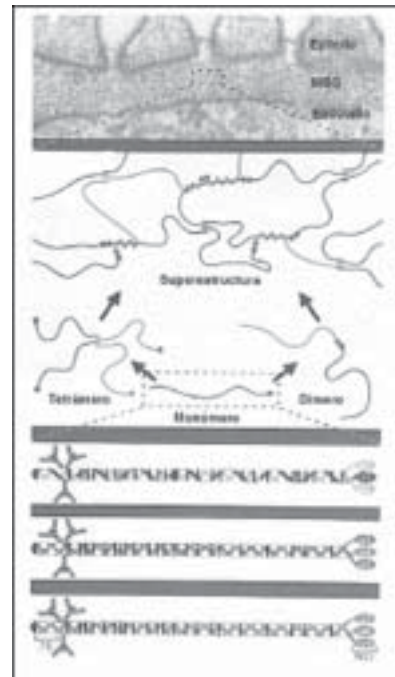


Figura 1. Estructura del colágeno tipo IV de la membrana basal glomerular. El recuadro inferior muestra la unidad que constituye la red de colágeno tipo IV, compuesto por tres cadenas alfa (de seis tipos posibles $\alpha 1-\alpha 6$) se disponen en forma de triple hélice, en el riñón el monómero más frecuente está formado por $\alpha 3/\alpha 4$ y $\alpha 5/\alpha 6$. Ref. 32.

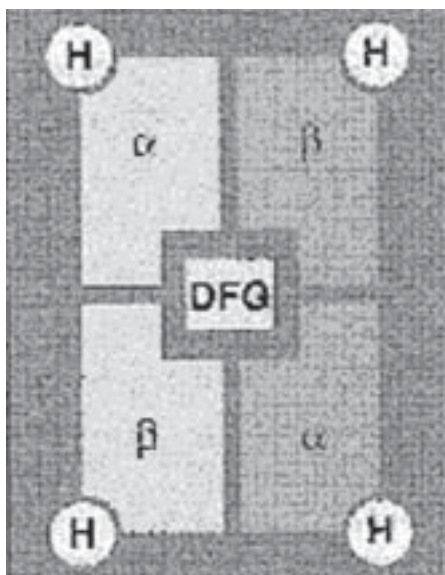


Figura 2. Esquema de una molécula de hemoglobina adulta (HbA). Las cadenas polipeptídicas están representadas por los recuadros α y β . Los círculos representan los cuatro grupos Hem formados por hierro combinados con protoporfirina IX. El DFG representa el 2,3- difosfoglicerato en el centro de la molécula. Ref. 12.

(adulto) (HbA) está formado por dos subunidades tipo alfa y dos tipo beta cuyas secuencias de aminoácidos están codificadas por bloques de genes de globina localizados en cromosomas diferentes. Los genes tipo alfa se encuentran en el brazo corto del cromosoma 16 y los del tipo beta se encuentran en el brazo corto del cromosoma 11 (13).

Las moléculas de Hb pueden sufrir alteraciones por mutaciones ocurridas en los genes que codifican las globinas, dando origen a los desórdenes hereditarios más comunes que afectan al hombre (14). Los principales trastornos en la hemoglobina son las talasemias y las hemoglobinopatías. El primero ocurre por la producción insuficiente de una o más cadenas de polipéptidos (12) y el segundo son alteraciones de tipo cualitativo, producidas por mutaciones puntuales o pequeñas deleciones o inserciones de un aminoácido por otro en alguna de las posiciones de las cadenas polipeptídicas que la componen (15). Se han reportado más de 715 variantes de la Hb (16,15).

La segunda hemoglobinopatía con solubilidad alterada, después de la HbS es la hemoglobina C (HbC) (17). Se produce por la sustitución del ácido glutámico por lisina en la sexta posición de la cadena beta ($\beta 6$ (A3) Glu \rightarrow Lis), disminuyendo la solubilidad de la Hb con formación de cristales intracelulares cuando las células se deshidratan lentamente (18,17). De herencia codominante autonómica, puede ser heterocigoto, cuando expresa rasgo HbC/A y homocigoto, cuando ambas fracciones son HbC/C (19). Se han descrito zonas de alta incidencia de HbC en determinadas áreas geográficas del litoral mediterráneo (Italia, Grecia, España) (20). Sin embargo, en los países americanos sometidos a la colonización española, la amplia mezcla de razas ha contribuido a la expresión de genes de HbC y de HbS de rasgo heterocigoto y homocigoto (13,21). En Venezuela, durante más de cuatro décadas, Arends y col. (22-25) estudiaron la distribución y la frecuencia de las hemoglobinopatías, demostrando que las variantes hemoglobínicas S, C y D son las más frecuentes halladas en nuestro medio y otras variantes como la hemoglobina Prato, North-Shore-Caracas, Deer Lodge, J-Broussais, Alamo y J-Chicago, son poco reportadas (13,26).

La hemoglobinopatía C homocigota cursa con anemia hemolítica moderada o crónica, esplenomegalia, dolor abdominal intermitente, ictericia discreta y artralgias (14,18). El hemograma se caracteriza por un marcado aumento de la concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH) (> 360 g/L) y el volumen corpuscular medio (VCM) normal y presencia de codocitos circulantes ($> 60\%$) junto a ocasionales esferocitos (20). Sin embargo, la forma heterocigota puede ser totalmente asintomática tanto desde el punto de vista clínico como hematológico (17,20,27). La asociación de hematuria y hemoglobinopatía C ha sido poco descrita. Sarkarcán y Stallowrth (28), reportan el caso de una adolescente de 15 años de edad con diagnóstico de HbC y hematuria persistente sin presentar otra complicación clínica, al igual que Akar y Ekim (29) quienes explican la relación no patológica entre la HbC y la hematuria intermitente. En el país, los estudios de pacientes que presentan hematuria no la asocian a la HbC, reportando como la causa más frecuente de hematuria a la HbS, luego la glomerulonefritis postestreptocócica y la enfermedad de Berger (30).

Ante un paciente que presente cualquiera de estas características: a) microcitosis y/o anisocitosis en

una biometría hemática al azar; b) dianocitos y cristales de Hb dentro del eritrocito en un frotis de sangre periférica o c) al presentar hematuria sin sintomatología asociada en un uroanálisis de rutina, se debe sospechar la presencia de hemoglobinopatías (20).

Para el diagnóstico de portadores luego de analizar la clínica, epidemiología y los datos paraclínicos se deben incluir pruebas de inducción de drepanocitos y electroforesis de Hb (17,20,23). El pronóstico de estos pacientes es bueno y no precisa tratamiento farmacológico (27).

Descripción del caso clínico

Paciente femenina de 42 años de edad, natural y procedente de la ciudad de Coro, estado Falcón, Venezuela, quien posterior a evaluación médica integral en el mes de marzo de 2004 presenta como hallazgo en el uroanálisis de rutina, hematíes incontables sin ninguna sintomatología asociada. Por este motivo acude a consulta médica especializada donde se realiza evaluación y estudio.

Antecedentes personales

Intervención quirúrgica: 2/9/1999: laparatomía exploradora por endometrioma derecho con cuña de ovario izquierdo y exéresis de dos leiomiomas en fondo uterino. Niega otro antecedente de importancia.

Antecedentes familiares

Padre vivo, de origen italiano, hipertenso controlado, con hematuria intermitente. Sin nefropatía. Madre viva, de origen venezolano. Hipertensa controlada. Una hermana viva y dos hermanos vivos sanos con hematuria intermitente asintomática.

Examen físico: Examen físico acorde a edad y sexo, sin alteraciones patológicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Paraclínicos realizados

- 22-03-04. Uroanálisis. Reporte: hemoglobina (Hb). ++; eritrocitos: incontables. Resto normal.
- 24-03-04. Velocidad de sedimentación globular (VSG): 30 mm/h (valor dentro de límites normales

= DLN).

- 25-03-04. Serología para citomegalovirus: IgG: 71,66 UA/mL (positivo a títulos bajos para infección pasada). IgM: 0,20 Ua/mL (negativo para infección reciente).
- 26-03-04: Ecosonografía renal: en tiempo real y con transductor de frecuencia variable: conclusión: no se evidencian alteraciones ecográficas.
- 29-03-04: Pielotomografía renal: se realizan cortes helicoidales axiales milimétricos que abarca desde polos superiores de los riñones hasta vejiga con reconstrucciones coronales sagitales y oblicuas de trayectos ureterales. Conclusión: no se evidencian alteraciones tomográficas.
- 01-04-04. Tinción de Ziehl Neelsen en orina: no se observaron bacilos ácido alcohol resistente en 100 campos observados.
- 22-06-04: Uroanálisis: Hb ++++; hematíes: 20 – 22 por campo. (Resto DLN).
Urocultivo: no se observó crecimiento bacteriano a las 72 horas de incubación. Hematología completa: DLN (no se observó anisocitosis ni hipocromía).
- 25-06-04. Calcio, fósforo y ácido úrico en orina: DLN. Calcio, fósforo y ácido úrico en sangre: DLN. Proteinuria en 24 horas: volumen: 1,730 mL. Cualitativa: +. Cuantitativa: 0,09 g/24h (valor normal: 0-0,1 g/24h).
- 26-06-04. Morfología de glóbulos rojos en orina: 100 % dismórficos.
- 30-06-04. Citología de sedimento urinario: células poligonales de aspecto normal. Fondo con escasos hematíes.
- 07-07-04. LES test: negativo. C3 –C4: DLN. Anti –DNA: negativo. Anticuerpos anti nucleares (ANA) 1,2 UL/l (valor normal: 1,1 UL/l)
- 13-07-04. Anticuerpos anti estreptolisina O (ASTO) 100 UI/mL: DLN
- 21-07-04. Frotis de sangre periférica (inducción de drepanocitos): serie roja normocrómica – normocítica no se observan células en diana. Anticuerpos antimieloperoxidasa: negativo. Anticuerpos antiproteinasa 3: negativo. Anticuerpos anticitoplasmaneutrófilo: negativo.
- 26-07-04. Electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa en buffer alcalino (pH 8,2-8,4): Fracción HbA 57 %; Fracción HbC 43 %.

DISCUSIÓN

El caso descrito representa un reto diagnóstico pues la paciente consulta para control de adulto sano presentando hematuria persistente con 100 % de dimorfismo. No hay signos ni síntomas de daño en el funcionalismo renal, por lo que se solicitan otros estudios paraclínicos para descartar las patologías que cursan con hematuria.

El planteamiento diagnóstico se inicia con las causas más frecuentemente asociadas con hematuria en adultos en nuestro país. Se descartan enfermedades infecciosas: los títulos de ASTO son negativos, eliminando la glomerulonefritis postestreptocócica; citomegalovirus, reporta infección pasada y no justifica la hematuria persistente; para TBC renal no se evidencian bacilos ácido alcohol resistentes en los extendidos de sedimento urinario. Se solicita frotis de sangre periférica con inducción de drepanocitos, donde no se evidencian cambios morfológicos del eritrocito y aunque este paraclínico solo no corrobora el diagnóstico, es importante recalcar que la paciente nunca presentó sintomatología compatible con anemia de células falciformes, por lo que inicialmente no se piensa en HbS. Los estudios de imágenes no reportan datos patológicos en el parénquima renal ni en las estructuras sucedáneas, descartando litiasis renal. La citología de sedimento urinario seriada no presenta alteraciones en la celularidad, lo que elimina un posible cáncer renal. Igualmente se descartan enfermedades del colágeno al resultar negativo el LES test y los anticuerpos antinucleares. En esta paciente, el único hallazgo es la microhematuria asintomática con gran dimorfismo en los hematíes del sedimento urinario que se presenta en casos de máximo estrés, físico y emocional. El dimorfismo en los hematíes puede sugerir el diagnóstico de hematuria familiar benigna, pues en esta patología los eritrocitos cambian de forma al atravesar la delgada MBG, sin presentar alteraciones patológicas. Sin embargo, para corroborar el diagnóstico se deben descartar las causas más frecuentes de hematurias en adultos y evaluando la ascendencia familiar se piensa que la paciente padece una hemoglobinopatía. Por el curso asintomático, se plantea HbC, pues aunque hay autores que mencionan la presencia de células diana en estos pacientes (20), también hay literatura donde se explica que estos pacientes, cuando presentan HbC de rasgo heterocigoto pueden permanecer asintomáticos, tanto clínica como

hematológicamente (18,20,27).

Se solicita electroforesis de Hb en pH alcalino, cuyo reporte indica 43 % de HbC y 57 % de HbA. Al evidenciarse en el resultado que la variante hemoglobínica es la C, se descarta la HFB y la HbS, estableciéndose el diagnóstico de hemoglobinopatía C de rasgo heterocigoto. Se le sugiere a la paciente realizar hemograma y estudio electroforético a los familiares con hematuria intermitente.

El resultado del hemograma realizado a los hermanos guarda relación con lo observado en la paciente, no se evidencia aumento en la CCMH y el VCM se encuentra dentro de los límites normales. Sólo a una hermana se le ha realizado la electroforesis de Hb en pH alcalino, reportando: 61 % de HbA y 39 % de HbC. El padre no ha aceptado ser evaluado y los otros 2 hermanos aún no se realizan la electroforesis de Hb. Se conversa con la paciente explicándole las características y el buen pronóstico de su patología. No se instauro tratamiento médico.

REFERENCIAS

1. Ayoub EM, Vernier RL. Benign recurrent haematuria. *Am J Dis Child.* 1965;109:217-223.
2. McConville JM, West CD, McAdams AJ. Familial and non-familial benign haematuria. *J Pediat.* 1966;69:207-214.
3. Yoshikawa N, Matsuyama S, Iijima K, Maehara K, Okada S, Matsuo T. Benign familial haematuria. *Arch Path Lab Med.* 1988;112:794-797.
4. Dische FE, Weston MJ, Parsons V. Abnormally thin glomerular basement membranes associated with haematuria, proteinuria or renal failure in adults. *Am J Nephrol.* 1985;5:103-109.
5. Rogers PW, Kurtzman NA, Bunn SM, Jr., White MG. Familial benign essential haematuria. *Arch Intern Med.* 1973;131:257-262.
6. Livaditis A, Ericsson NO. Essential haematuria in children: Prognostic aspects. *Acta Paediat.* 1962;51:630-634.
7. McKusick VA. Haematuria, benign familial. Online mendelian inheritance in man. 2003. (Consultado 12-12-2004): Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=141200>
8. Piel CF, Biava CG, Goodman JR. Glomerular basement membrane attenuation in familial nephritis and 'benign' haematuria. *J Pediat.* 1982;101:358-365.
9. Tiebosch AT MG, Frederik PM, van Breda Vriesman P

- JC, Mooy J MV, van Rie H, van de Wiel T WM, et al. Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent haematuria. *New Engl J Med.* 1989;320:14-18.
10. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *New Engl J Med.* 2003;348:2543-2556.
 11. Yoshikawa N, White R HR, Cameron AH. Familial haematuria: Clinico-pathological correlations. *Clin Nephrol.* 1982;17:172-182.
 12. Ruiz G. Hemoblobinopatías y talasemias. En: Ruiz Argüelles GJ, editor. *Fundamentos de la Hematología.* 3ª edición. México: Editorial Panamericana; 2003.p. 132-154.
 13. Salazar-Lugo R. La hemoglobina en la población venezolana. *Invest Clín.* 2004;45(2):175-183.
 14. McKenzie S. Anemias causadas por anomalías en la biosíntesis de la globina. En: McKenzie Sh, editor. *Hematología clínica.* 2ª edición. México: Manual Moderno; 2000.p.190-191.
 15. Ruiz-Reyes G. Hemoglobinas anormales y talasemias en la República Mexicana. *Rev Invest Clin (Méx).* 1998;50:163-170.
 16. Ibarra B, Zuñiga P, Ramírez ML, Martínez-Orozco LC, Cantu JM. Detección de alteraciones de la hemoglobina en una muestra de población del noroccidente de México. Informe preliminar. *Arch Invest Clin (Méx).* 1980;11:491-496.
 17. Schwab JG, Abelson HT. Haemoglobin C disease. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1577.
 18. Fabry ME, Kaul DK, Raventos C. Some aspects of the pathophysiology of homozygous Hb CC erythrocytes. *J Clin Invest.* 1981;67(5):1284-1291.
 19. McBrayer GM, Semes L, Stephens GG. Angioid streaks and AC hemoglobinopathy—a newly discovered association. *J Am Optom Assoc.* 1993;64(4):250-253.
 20. Vives Corrons JL. Defectos congénitos de la hemoglobina. Hemoglobinopatías estructurales. En: Sans-Sabrafen J, editor. *Ed. Hematología clínica.* 4ª edición. Barcelona (España): Editorial Harcourt; 2003.p.183-198.
 21. Pignataro M, Soares E, Pereira W, Dantas T. Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos de cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Cad. Saúde Publica,* 2004;20(1):123-128.
 22. Arends T. Estudio electroforético de la hemoglobina de los indios paraujanos. *Sangre.* 1960;5:261-263.
 23. Arends T, Lehman H, Plowman D, Stathopoulou R. Haemoglobin north shore-Caracas β 134 (H2) valine-glutamic acid. *FEBS letters* 1977;80:261-265.
 24. Arends T, Garlín G, Pérez-Báñez O, Anchustegui M. Haemoglobin variants in Venezuela. *Haemoglobin.* 1982;6:243-246.
 25. Arends T, Castillo O, Garlin G, Maleh Y, Anchustegui M, Salazar R. Haemoglobin Alamo in a venezuelan family. *Haemoglobin.* 1987;22(2):135-137.
 26. Garlín G, Salazar R, Anchustegui M, Castillo O, Arends T. Hemoglobina J Chicago encontrada en una familia venezolana. *Acta Cient Venez* 1991;49(2):252.
 27. Olson JF, Ware RE, Schultz WH: Hemoglobin C disease in infancy and childhood. *J Pediatr.* 1994;125(5 Pt 1):745-747.
 28. Sakarcan A, Stallworth J. Urea resolves gross haematuria in a 15 year old with haemoglobin C trait. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(2):145-147.
 29. Akar N, Ekim M. Further notes on haemoglobin C and haematuria. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(1):72.
 30. Vargas Arenas R, Rodriguez A L, Padrino G J. Hematurias en glomerulopatías primarias. *Arch Hops Vargas.* 1988;30(3/4):137-143.
 31. Cronin R. Enfoque del paciente con hematuria. En: Kelly W, editor. *Medicina interna.* Tomo I. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1990.p.894.
 32. Hudson BG, Reeders ST, Tryggvason K. Structure, gene organization and role in human diseases of type IV collagen. *J Biol Chem.* 1998;268:1.