

HEMATÚRIA MONOSSINTOMÁTICA IDIOPÁTICA

JOSÉ DIOGO

Serviço de Nefrologia. Hospital Curry Cabral. Lisboa

RESUMO

A Hematúria monossintomática idiopática é definida como a expressão clínica de uma doença glomerular que se reveste de uma grande variedade de alterações estruturais. São revistos os critérios de diagnóstico, os mecanismos patogénicos envolvidos, assim como os padrões histológicos encontrados. Ressalta-se a baixa agressividade da doença que poderá resultar de características próprias do sistema imunitário e acentua-se a dúvida quanto à sua benignidade sob o ponto de vista do prognóstico. A Biópsia Renal não está sistematicamente indicada devendo ser reservada para os casos cujos critérios selectivos são definidos. Em conclusão, sugere-se uma atitude de prudente expectativa no *follow-up* da doença, quer esperando o aparecimento de novos sinais que incriminem uma etiologia, quer observando a evolução da função renal e a sua eventual deterioração que exijam uma reavaliação da estratégia terapêutica.

SUMMARY

Idiopathic Monosymptomatic Haematuria

Idiopathic monosymptomatic haematuria is defined as the clinical expression of glomerular disease, which presents great structural variability. Diagnostic criteria were revised, as well as the pathogenic mechanisms and histological patterns involved. The low aggressiveness of the disease was noted, which may be due to the characteristics of the immune system and doubt concerning prognosis was increased. Kidney biopsy is not always indicated and should be only used in well defined cases. To conclude, a guarded attitude is suggested in the follow-up of this disease; waiting for the appearance of further signs suggesting etiology, observing kidney function and, in case of deterioration revising of treatment strategy.

DEFINIÇÃO

A hematúria macroscópica recorrente, habitualmente desencadeada por infecção das vias aéreas superiores, febre ou exercício físico e/ou hematúria microscópica persistente com proteinúria menor do que 1 gr. em 24 horas, com ou sem cilindros hemáticos, sem retenção azotada, sem hipertensão, sem sinais de infecção estreptocócica recente, sem infecção ou litíase urinária, sem quaisquer sintomas atribuíveis a doença sistémica e sem incidência familiar, corresponde a uma entidade clínica desde há muito conhecida¹ pelos nomes de *hematúria recorrente idiopática, monossintomática, benigna ou essencial*, atingindo preferencialmente o sexo masculino (3/1) e qualquer grupo etário com maior incidência em crianças e adultos jovens.¹⁻⁸

Do facto de a hematúria monossintomática, por si só, não poder excluir as causas de hematúria habitualmente acompanhadas de outros sinais ou sintomas, e do facto de o diagnóstico de Hematúria Monossintomática Idiopática assentar mais na exclusão de outras patologias possíveis do que na afirmação de elementos que lhe sejam próprios, resulta estarmos perante uma situação que requer a mais minuciosa e exaustiva pesquisa, culminada frequentemente pelo estudo anatomopatológico.^{3-4, 7, 9-10}

CORRELAÇÕES ANÁTOMO-CLÍNICAS À LUZ DE CONHECIMENTOS FISIOPATOLÓGICOS

Vários autores têm publicado conclusões estatísticas de biópsias efectuadas em doentes com hematúria monossintomática. Dos resultados anatomopatológicos encontrados,

todos os autores são unânimes em declarar como mais frequente o padrão de Glomerulonefrite Proliferativa Focal com aumento da Matriz Mesangial com cerca de 50% dos totais observados.^{2-3, 7, 11-18}

A percentagem relativa dos restantes quadros morfológicos é variável, surgindo como mais frequentes a não existência de lesão detectável à Microscopia Óptica,^{5, 15, 18-19} a Glomerulonefrite Proliferativa Difusa^{7, 11, 14, 18-19} e a Glomerulonefrite Crónica⁷ e, com maior raridade, a Nefrite Intersticial,^{12, 17} o padrão de Glomerulonefrite com depósitos sub-endoteliais idênticos à pos-estreptocócica,^{15, 20} a Glomerulonefrite com Proliferação Extra-Capilar^{17, 19} (por vezes com mais de 50% dos glomérulos atingidos)²¹, a Glomerulonefrite com depósitos lineares de Imunoglobulina² e a Glomeruloesclerose Segmentar e Focal.^{6, 15, 17-18}

A natureza do denominador físiopatológico comum, que leva a que morfologias tão variadas se manifestem exclusivamente por hematúria, não está identificada. Porém, a característica mais constante é o aumento da Matriz do Mesângio,²⁻⁴⁻⁵⁻¹⁴⁻²⁰ e os estudos deste material pela imunofluorescência, se, por um lado, têm revelado que este aumento corresponde, quase sempre, à presença de Imunoglobulinas² habitualmente acompanhadas por Fibrinogéneo¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸ e Complemento,^{4-5, 14, 16-18} umas vezes sugerindo activação da via clássica¹⁴ e mais frequentemente activação da via alterna,⁵ por outro lado têm revelado que o depósito imunológico é consideravelmente mais difuso do que a Microscopia Óptica faria julgar.²²

Quanto à frequência relativa das Imunoglobulinas encontradas nesses depósitos, existe grande variação, desde casuísticas, as mais frequentes, em que o predomínio é de IgA,^{4, 13, 17, 21-22} a outras com predomínio de IgM,^{2, 14} e mais

raramente de IgG.¹⁸ Todos estes elementos indicam que nos encontramos pelo menos na grande maioria das vezes, perante uma situação patológica do foro imunológico²³ em que, segundo observação de alguns investigadores, a severidade da proliferação glomerular estaria directamente relacionada com a intensidade do depósito mesangial.^{14, 23}

O saber se estes depósitos resultaram da fixação renal de imunocomplexos circulantes ou de imunocomplexos formados *in situ*, não está completamente esclarecido. No entanto, a maioria dos autores aponta como mais provável a hipótese de serem circulantes,^{21, 23} se em todas as situações ou não, não está determinado. No caso da IgA, é sabido não só que esta Imunoglobulina é capaz de isoladamente activar o Complemento através da via alterna,²³ como também já se provou que esta mesma Imunoglobulina pode ter actividade directa anti-células Mesangiais,^{23, 24} o que vem abrir o leque das alternativas patogénicas possíveis para este tipo de glomerulonefrite.

Sobre a natureza do fenómeno imunológico envolvido no estabelecimento da Glomerulonefrite traduzida por Hematúria Monossintomática pouco se sabe, e a maioria dos conhecimentos são extrapolações da experimentação animal, em relação ao comportamento glomerular, durante a agressão imunogénica.

Quanto ao antigénio, admite-se em muitas circunstâncias poder ser exógeno, e provavelmente vírico, tal é a frequência da associação da infecção vírica das vias aéreas superiores com o desencadear dos episódios de hematúria macroscópica.^{1, 5, 11, 23}

Neste sentido, foi confirmado um significativo aumento da síntese de IgA polimerizada pelos linfócitos circulantes em doentes com glomerulonefrites com depósito Mesangial de IgA.²⁵

As Imunoglobulinas Séricas, quando doseadas, em alguns casos estão elevadas e em relação directa com os depósitos Mesangiais predominantes, particularmente IgA¹⁷ e IgM;¹⁴ no entanto, tal facto não é universal, e o mais frequente é não se detectarem aumentos séricos das Imunoglobulinas.^{2, 26} A interpretação causal de tais factos não está, para a maioria das situações, esclarecida.

O Complemento Sérico avaliado em alguns trabalhos pelas fracções C3 e C4, habitualmente está dentro dos valores normais.^{2, 21, 26} Ocasionalmente, ambas as fracções revelam moderada diminuição transitória,^{18, 21} e geralmente em associação com morfologias do tipo Proliferativo Difuso, Pós-estreptocócico, ou com Proliferação Extracapilar. Alguns casos de Glomerulonefrite Proliferativa Focal apresentam apenas diminuição da fracção C3;¹⁹ há no entanto um caso descrito de acentuada hipocomplementémia a frio, o que faz pressupor forte comparticipação de Crio-anticorpos nesta situação.⁵

O facto de os depósitos serem Mesangiais, correlacionado com dados da experimentação animal, sugere algumas ilações. O modelo experimental da Nefrite da Doença do Soro Crónica no Coelho é o que apresenta elementos mais compreensíveis.²³ É assim que a formação de imunocomplexos de grandes dimensões (19 S) com excesso de anticorpos, particularmente IgA, e IgM, resulta, numa primeira fase, em deposição glomerular daqueles imunocomplexos predominantemente no Mesângio, e sem tradução clínica aparente. O mesmo modelo provou que a nefritogenicidade dos imunocomplexos se liga com as quantidades relativas de antigénio e anticorpo, mais do que com o seu valor absoluto; convergindo para o favorecimento da lesão renal mais grave, o relacionamento paralelo da quantidade de antigénio com o vigor da resposta imune do hospedeiro.²³

Se o modelo experimental se aplicasse ao homem, poderíamos estar perante um excesso de estimulação antigénica num hospedeiro com baixa resposta imune, ou perante uma baixa estimulação antigénica num indivíduo com resposta imune hiperreactiva, o que justificaria a pouca agressividade da Glomerulonefrite com Hematúria Monossintomática.

Factores do hospedeiro existem na Hematúria Monossintomática Idiopática do homem, exteriorizados nomeadamente pela definitiva preponderância desta situação no sexo masculino, e pela reprodução do quadro em rins transplantados;²¹ no entanto, da sua natureza, pouco se conhece. Um passo importante nesse esclarecimento é dado por um trabalho²⁷ que, em doentes com Glomerulonefrite com depósitos Mesangiais predominantemente IgA de várias etiologias, afirma um marcado determinismo genético desta, ligado à posse do antigénio de Histocompatibilidade Bw35, com uma incidência quatro vezes superior a um grupo controlo. Tal trabalho põe a aliciante hipótese de, à presença de tal antigénio, corresponderem alterações de genes na região D, que são precisamente os responsáveis pela regulação do vigor da resposta imune no homem.

No desenvolvimento da experiência da Nefrite da Doença do Soro Crónica no Coelho, os depósitos de exclusivamente Mesangiais passam também a acumular-se na Membrana Basal, surgindo concomitantemente a proteinúria e o agravamento da função renal.²³ Tal facto resulta de a deposição de imunocomplexos se tornar superior à capacidade de remoção Mesangial, o que pode ser provocado quer pela depressão do poder fagocitário do Mesângio quer pelo aumento da quantidade de oferta de imunocomplexos. Trabalhos que provam a diminuição do poder fagocitário dos Macrófagos em algumas Glomerulonefrites por imunocomplexos apontam para a possível coexistência dos dois factores.²⁸⁻²⁹

Os estudos que apresentam dados biópticos seriados, em doentes com Hematúria Monossintomática Idiopática e com intervalos de tempo significativos não abundam, e aqueles que os apresentam revelam que o padrão morfológico observado inicialmente raramente regride nas observações ulteriores.^{14, 16} Pelo contrário, ou se mantém,^{4, 16, 20} ou se agrava,^{11, 14} o que faz pressupor ser a deposição crónica de imunocomplexos no glomérulo e/ou a depressão crónica da actividade fagocitária Mesangial, naturalmente moderadas, ou os mecanismos patogénicos subjacentes a alguns dos casos de Glomerulonefrite com Hematúria Monossintomática, possivelmente dos que evoluem para a insuficiência renal crónica.

É assinalado num trabalho já antigo,³⁰ e em doentes desta natureza, mas só nos portadores de Glomerulonefrite Focal, que a maior frequência na positividade da detecção de Imunoglobulinas no Mesângio pela Imunofluorescência, ocorreria seis a oito meses após o início da hematúria, e que nenhum doente com mais de três anos de hematúria a apresentava. Tal facto, se por um lado, e em favor dos que defendem a hipótese imunogénica para estas entidades, justifica a ausência, em muitas situações, de depósitos Mesangiais de imunoglobulinas, por outro, lança as alternativas de, em algumas circunstâncias, ou os imunocomplexos induzirem alterações irreversíveis na estrutura glomerular, ou de serem apenas os desencadeantes de outras sequências patogénicas, como é recentemente afirmado,³¹ uma vez que a evolução para a Insuficiência Renal não foi até hoje correlacionável com a simples existência de imunoglobulinas no Mesângio.

Recentemente, um trabalho³² que utiliza como material doentes portadores de Glomerulonefrite com depósitos predominantemente IgA, detectou, em mais de 80% destes, anticorpos antinucleares activos a frio da classe IgM, e rea-

gindo apenas quando em presença de substracto antigénico extraído de rim humano ou de rato. Este tipo de Crioanticorpos específicos de órgão abrem a nova perspectiva de uma auto-imunidade poder estar envolvida neste tipo de patologia renal. Apesar da impressionante percentagem de auto-anticorpos assinalada neste estudo, não foi encontrada relação significativa entre o seu título e a severidade da lesão tecidual renal, o que pode querer significar que estes Crioanticorpos são o resultado da lesão tecidual mais do que a sua causa. Estes elementos, juntamente com uma hipótese³³ que, baseada na presença de Crioanticorpos anti ADN após lesões inflamatórias inespecíficas, sugere a participação do fenómeno auto-imune em bem mais do que as patologias a este geralmente atribuídas, particularmente em todas as doenças que envolvam a formação de imunocomplexos, abrem as portas a novas perspectivas de trabalho que, se não vierem a dar elementos para o esclarecimento da patogénese de certas lesões renais, poderão, no entanto, vir a explicar a sua perpetuação de uma forma lenta e sub-aguda.

A Glomerulonefrite com depósitos predominantemente IgA, que, provavelmente por ser a mais frequente, tem merecido a maior atenção por parte dos investigadores, habitualmente acompanhada de Hematúria Monossintomática, e à qual se atribui um prognóstico mais grave,² tem sido assumida por uns,^{2, 11, 13} e negada por outros^{4, 5, 21} como uma entidade nosológica autónoma. Alguns autores³⁴ encontram um predomínio nítido de IgA₂ nos depósitos de Glomerulonefrite com depósitos de IgA e não associada a outras doenças. Tal achado poderia justificar uma certa individualidade a esta entidade; no entanto, meses depois, outro trabalho,³⁵ na mesma patologia, veio encontrar um predomínio absoluto de IgA₁, colocando de novo a indefinição quanto à individualidade desta entidade patogénica.

Realmente, em termos globais, e do ponto de vista etiopatogénico, não se encontram elementos suficientes para poder autonomizar esta situação das restantes Glomerulonefrites, com predomínio de outras imunoglobulinas, responsáveis, sob o ponto de vista clínico, pela Hematúria Monossintomática. A proposta de que estes diversos quadros se interpenetram, tornando-se cada vez mais difícil estabelecer fronteiras rígidas baseadas nos conhecimentos disponíveis, é lançada noutro trabalho²⁶ o qual, em doentes com Hematúria Monossintomática e Glomerulonefrite Focal, quer com depósitos Mesangiais de IgA, quer de IgM ou mesmo com Imunofluorescência negativa, verificou que em todos estes doentes a população linfocitária, no sangue periférico, portadora de IgA, estava significativamente aumentada.

O mesmo trabalho, ao estudar a ascendência dos referidos doentes, encontrou exactamente as mesmas alterações, sugerindo uma transmissão genética autosómica dominante. Tanto este trabalho como o que afirma preponderância HLA nestas situações, abrem a porta à participação genética nestas entidades, esbatendo-lhes os limites, não só entre si mas também em relação à chamada Hematúria Benigna Familiar.

Também a sugestão de que a característica pouca agressividade destas entidades resulta mais de condicionalismos biológicos conjunturais do que de serem autónomas etiopatogénicas, surge, por exemplo, num trabalho²¹ baseado em grande casuística e com apoio estatístico clínico e laboratorial, que faz a associação entre a Púrpura de Schönlein-Henoch e a Glomerulonefrite Focal com depósitos de IgA numa única provável entidade etiopatogénica com duas vertentes sintomáticas predominantes, uma sistémica na primeira e outra renal na segunda. Tal hipótese estaria de acordo com o que acontece nos modelos experimentais

na Nefrite da Doença do Soro no Coelho, Aguda (com excesso de antigénios) e Crónica (com excesso de anticorpos) tendo já alguns autores encontrado em ambas as situações não só alta percentagem de frequência de imunocomplexos circulantes como depósitos de IgA simultaneamente nos glomérulos e na parede de capilares cutâneos.

Ainda focando a Glomerulonefrite com depósitos Mesangiais predominantemente IgA, verifica-se que outras situações patológicas a podem apresentar, entre as quais se encontram o carcinoma brônquico de pequenas células,³⁶ a Míose fungóide,³⁷ o Lupus,² e a Cirrose Hepática.³⁸ No caso da Cirrose Hepática, observa-se concomitantemente à Nefrite uma elevação dos níveis séricos de IgA. Tal elevação poderia ser explicada pela estimulação do sistema linfóide em presença de proteínas exógenas originárias da absorção intestinal, e não *destoxificadas* pelo fígado insuficiente. Como resultado, formar-se-iam imunocomplexos que posteriormente se depositariam no rim, em virtude das características hemodinâmicas desse órgão, e das características anatómicas da estrutura glomerular o propiciarem.²³

Os trabalhos que apresentam elementos de observação em Microscopia Electrónica de biópsias de doentes com Hematúria Monossintomática Idiopática não lhe têm adiantado características próprias significativas, limitando-se frequentemente a confirmar os dados já obtidos pela Microscopia Óptica.²⁻¹⁷⁻²²

PROGNÓSTICO BENIGNO

— UM CONCEITO A REVER?

Quanto ao prognóstico, o quadro de Hematúria Monossintomática Idiopática é tradicionalmente dito de benigno, e há autores que afirmam mesmo manter-se a benignidade apesar de os padrões anatomo-patológicos encontrados poderem sugerir situações bem mais graves.^{4, 17, 18}

Em termos de detecção laboratorial da deterioração da função renal ou hipertensão, de 2%¹⁸ a 30%^{2, 22} dos doentes estudados as apresentam no final dos *follow up*. No entanto, apenas dois casos,⁷ dentro da bibliografia pesquisada, se mantêm benignos laboratorial e clinicamente ao fim de vinte anos de Hematúria Monossintomática, tendo sido todos os restantes doentes estudados por períodos de tempo bem mais curtos, ou desenvolvido Insuficiência Renal ou Hipertensão Arterial. A diminuição do débito de filtrado glomerular ou a hipertensão habitualmente coincidem com o aparecimento ou o agravamento da proteinúria já existente.^{2, 7, 16}

De facto, e apesar de controversa a convencionada inclusão na mesma entidade clínica de proteinúrias que vão desde 0 a 1 g. em 24 horas, verifica-se que, durante períodos de tempo relativamente curtos e do ponto de vista clínico, existe homogeneidade no comportamento destas Glomerulonefrites com Hematúria predominante; e mais do que pelo padrão histológico encontrado inicialmente ou pelos valores da proteinúria à partida, a premunição do agravamento da função renal pode ser bem correlacionável com o agravamento da proteinúria, para além dos valores até aí considerados estáveis para cada doente.^{7, 16, 39} Esta relação é afirmada por vários autores, no entanto dois trabalhos são bem demonstrativos: no primeiro,³⁹ dois doentes (de entre vinte e dois com Glomerulonefrite Focal e Hematúria Monossintomática) com proteinúrias de 200 e 900 mg/24 horas durante os episódios macroscópicos de hematúria, passados cinco e dois anos respectivamente, tiveram agravamento da proteinúria habitual, e ao serem rebiopsados apresentavam o padrão histológico de Glomerulosclerose Focal. O segundo

trabalho⁵ baseia-se em dezasseis doentes com Glomerulose Focal e Hematúria Recorrente e verifica que (durante *follow up* médio de 5 anos) dos quatro doentes que evoluíram para a Insuficiência Renal Crónica, dois tinham já previamente proteinúrias 1 g./24 horas, e os restantes dois mostravam tendência para o aumento da proteinúria e proteinúrias persistentemente elevadas nos períodos intercríticos.

Os estudos que recaem — de longe os mais frequentes — sobre doentes com Hematúria Monossintomática e depósitos Mesangiais de IgA, bem como sobre doentes que à partida têm morfologias com Glomeruloesclerose Segmentar e Focal, são os que apresentam percentagens mais elevadas de evolução para a Insuficiência Renal Crónica.^{2, 5, 10, 22}

Não parecem, por enquanto, suficientes os elementos disponíveis para poder considerar na globalidade a Hematúria Monossintomática Idiopática de benigna.^{4, 5, 10} Em primeiro lugar, porque a maior parte da casuística não apresenta um estudo anatomopatológico seriado, para poder avaliar da evolução da morfologia encontrada inicialmente; em segundo lugar, porque os que o apresentam, ou descrevem morfologias idênticas ou agravadas em relação às anteriores; em terceiro lugar, porque grande parte dos doentes (mais ou menos 50%) apesar de se manterem clínica e laboratorialmente sem alterações, mantêm hematúria no final dos estudos,^{15, 18, 39} o que pode pressupôr actividade do processo patológico subjacente ao sintoma; em quarto lugar, pelo facto de a média dos *follow up* apresentados ser só de cerca de cinco anos, e raramente mais do que oito, o que, conjugado com o conhecimento que se tem de que o quadro clínico e histológico de Glomerulonefrite Crónica pode ter um período de latência de mais de quarenta anos,⁴⁰ permite julgar que alguns destes doentes com Insuficiência Renal Crónica podem ter preenchido os requisitos necessários a serem rotulados de portadores de Hematúria Monossintomática Benigna naturalmente microscópica; e por fim porque o trabalho já referido anteriormente, que determina a frequência da associação da Glomerulonefrite Focal com aumento da Matriz Mesangial por depósito de IgA com a presença do antígeno HLA Bw35 e que recai sobre doentes com Púrpura de S. Henoch, Cirrose Hepática e Glomerulonefrite Idiopática afirmar que a evolução desta Glomerulonefrite para a Insuficiência Renal Crónica não está ligada à sua etiologia mas sim à existência do referido antígeno de Histocompatibilidade (9 de 18 doentes com HLA Bw35 versus 4 de 32 sem HLA Bw35).

Tal vem em reforço da ideia da prematuridade em classificar de benignas as Glomerulonefrites com Hematúria Monossintomática, face aos conhecimentos actuais.

A BIÓPSIA RENAL NO DIAGNÓSTICO DE HEMATÚRIA MONOSSINTOMÁTICA IDIOPÁTICA

Perante um doente com Hematúria Monossintomática, e antes desta se poder rotular de Idiopática, ter-se-ão de excluir todas as restantes possíveis causas de Hematúria.¹⁰ Assim, e uma vez:

- o interrogatório anamnésico negativo, nomeadamente em relação a sintomas sugestivos de envolvimento sistémico ou ingestão de medicamentos causadores de Hematúria;
- não exista história familiar de doença renal, Hematúria Recorrente ou surdez;
- o exame objectivo não revele, entre outros, hipertensão ou massas abdominais;

— eliminadas laboratorialmente patologias, renais ou sistémicas, em actividade ou latentes;

— excluídas através de urografia de eliminação e/ou cistoscopia alterações estruturais renais ou extra-renais, susceptíveis de causar hematúria, ficar-se-à perante a alternativa de fazer ou não biópsia renal, a fim de tentar caracterizar a causa da hematúria.

Face ao estágio dos conhecimentos actuais, a Biópsia Renal efectuada para esclarecer uma Hematúria Monossintomática não parece ter indicação sistemática, uma vez que o possível padrão histológico subjacente não fugirá dos já descritos e o seu conhecimento não nos irá permitir nem conhecer a provável etiologia do processo glomerular, ou determinar o seu diagnóstico, nem, enquanto se desconhecerem os mecanismos íntimos da fisiopatologia do sofrimento do glomérulo, nos poderá guiar no estabelecimento de um projecto terapêutico coerente. Reservar-se-ia assim a biópsia ou para estudos seriados incluídos em programas de investigação desta situação e apoiados pela imunofluorescência, ou para o esclarecimento de um agravamento súbito, clínico ou laboratorial, da Hematúria até aí Monossintomática, nomeadamente o aparecimento ou agravamento da proteinúria pré-existente.

CONCLUSÕES

De tudo o que ficou dito, conclui-se:

1. Que a Hematúria Monossintomática Idiopática traduz um conceito clínico que encerra uma grande variedade de padrões morfológicos glomerulares, do que resulta uma fraca relação anatomo-clínica.
2. Que a Glomerulonefrite Focal, com aumento de Matriz Mesangial, é o quadro anátomo-patológico mais frequente, mas que, no entanto, não contém qualquer especificidade, uma vez que é comum a variadas situações patológicas.
3. Que o depósito de Imunoglobulinas com Complemento é o denominador comum mais constante na morfologia histológica mais frequente da Hematúria Monossintomática Idiopática.
4. Que a Glomerulonefrite com Hematúria Monossintomática pode resultar de uma grande multiplicidade de hipóteses patogénicas, e que o facto de se manifestar de uma forma Oligo e Monossintomática resulta provavelmente de condicionalismos biológicos do hospedeiro, ainda não totalmente esclarecidos.
5. Que uma das características mais importantes desta situação é a pouca agressividade do processo patogénico subjacente.
6. Que esta baixa agressividade patogénica resultará em boa parte de características próprias ao sistema imunitário do hospedeiro, face ao ou aos agentes agressores.
7. Que mecanismos auto-ímmunes poderão desempenhar um papel ainda não avaliado no desenvolvimento dos mecanismos patogénicos da Glomerulonefrite com Hematúria Monossintomática.
8. Que não existem ainda elementos suficientes para poder estabelecer autonomias nosológicas, dentro deste quadro clínico, baseadas em diferentes predomínios de Imunoglobulinas nos depósitos Mesangiais.
9. Que a evolução clínica e laboratorial em doentes com Hematúria Monossintomática Idiopática não depende do padrão morfológico encontrado na primeira observação — pelo menos durante intervalos de tempo curtos.

10. Que o determinismo genético, baseado em marcadores HLA, pode desempenhar papel preponderante, quer no desencadear do processo patológico desta situação, quer no seu prognóstico.
11. Que classificar, por enquanto, o prognóstico desta situação de benigno é duvidoso, não se sabendo ainda em que percentagem estes doentes vêm a contribuir para os casos de Glomerulonefrite Crônica.
12. Que a Biópsia Renal não tem indicação sistemática no estudo de doentes com Hematúria Monossintomática Idiopática, reservando-se para os casos já enunciados.

Portanto, o mais aconselhável e prudente, face a um doente com Hematúria Monossintomática Idiopática, será encará-lo como portador potencial de uma Glomerulonefrite de etiologia desconhecida, patogênese provavelmente imunológica, dotada de pouca agressividade mas de desfecho imprevisível, necessitando de vigilância regular no sentido da detecção precoce quer de qualquer sinal ou sintoma que surja de novo e sugestivo de doença sistêmica, quer de qualquer agravamento da função renal, que exija uma nova reavaliação da situação.

BIBLIOGRAFIA

1. BAEHGR, G.: A Benign and Curable Form of Hemorrhagic Nephritis, *JAMA*, 1926; 86: 1001.
2. CLASSOCK, RICHARD; ARTHUR COHEN; BENNET, CLEAVES: Primary Glomerular Diseases in The Kidney ed. BRENNER & RECTOR. *Saunders Company* 1981; 1351.
3. NORTHWAY, JAMES: Hematuria in *Children J. Pediatrics*, 1981; 78, 3: 381.
4. PARDO, VITORIANO; BERIAN, GREG; LEVI, DONALD; STRAUS, JOSÉ: Benign Primary Hematuria, Clinicopatologic Study of 65 Patients, *Am J. Med.*, 1979; 67: 817.
5. ROY, PAUL; FISH, ALFRED; VERNIER, ROBERT; MICHAEL, ALFRED: Recurrent Macroscopic Hematuria, Focal Nephritis and Mesangial Deposition of Immunoglobulin and Complement. *J. Pediatrics* 1973; 82, 5: 767.
6. HEPTINSTALL, R. H.: Focal Glomerulonephritis in Diseases of the Kidney STRAUSS and WELT. *Little Brown Company*. 1971: 463.
7. HENDLER, E; KASHGARIAN, M; HAYSLETT, J: Clinicopathological Correlations of Primary Hematuria. *The Lancet*. 1972; 458.
8. VEHASKARI, MATTI; RAPOLA, J.; KOSKIMIES, O.; SAVILAHTI, E.; VILSKA, J.; HALLMAN, N.: Microscopic Hematuria in Schoolchildren. Epidemiology and Clinicopathologic Evaluation. *J. Pediatrics*, 1979; 95, 5: 676.
9. COE, FREDERIC L.: Clinical and Laboratory Assesment of Patient with Renal Disease, in the *Kidney ed. BRENNER & Rector, Saunders Company*. 1981; 1135.
10. PHILIP, E. CRYER: Recurrent Hematuria with Late Hypertension and Renal Failure. *Am. J. Med.*, 1978; 65: 679.
11. ARNEIL, G. C.; LAM, C. N.; McDONALD, A. M.; McDONALD, M.: Recurrent Haematuria in 17 Children. *Br. Med. J.* 1969; 2: 233.
12. FISH, A.; MICHAEL, A.: Immunopathogenesis of Renal Diseases, in STRAUSS and W. Diseases of the Kidney. *Little Brown*. 1979; 563.
13. BERGER, J.; HINGLAIS, N.: Les Dépôts Intercapillaires d'IgA - IgG. *J. Urol. Nephrol.*, 1968; 74: 694.
14. LEVINUS, PUTTE; RIVIERE, BRUTEL; VRIESMAN, PETER: Recurrent or Persistent Hematuria - Sign of Mesangial Immunocomplex Deposition. *N. Engl. J. Med.* 1974;1165.
15. SINGER, DON B.; HILL, LEIGHTON; ROSENBERG, HARVEY; MARSHALL, JOYCE; SWENSON, R.: Recurrent Hematuria in Childhood. *N. Eng. J. Med.*, 1968; 279: 1-7.
16. LABOVITZ, ELISABETH; STEINMULLER, S. R.; HENDERSON, LEE; McCURDY, D. K.; GOLDBERG, M.: «Benign» Hematuria with Focal Glomerulitis in Adults. *Annals. Int. Med.*, 1972; 77: 723.
17. ZIMMERMAN, S.; BURKHOLDER, P.: Immunoglobulin A Nephropathy. *Arch. Int. Med.*, 1975; 135: 1217.
18. KUPOR, LARY; MULLINS, J.; McPAUL, J.: Immunopathologic Findings in Idiopathic Renal Hematuria. *Arch. Int. Med.*, 1975; 135: 1204.
19. GLASGOW, ERIC; MONCRIEFF, M.; WHITE, R.: Symptomless Haematuria in Childhood. *Br. Med. J.*, 1979; 2: 687.
20. RAPOPORT, ABRAHAM; DAVIDSON, DEREK; DEVEBER, GEORGE; RANKING, GERALD; McLEAN, CHESTER: Idiopathic Focal Proliferative Nephritis Associated with Persistent Hematuria and Normal Renal Function. *Annals. Int. Med.*, 1970; 73: 921.
21. NAKAMOTO, YASUSHI; ASANO, YOSHIHIRO; DOHI, KASUHIRO; FUJIOKA, MASAHIKO; IIDA, HIROYUKI; KIDA, HIROSHI; KIBEYOSHINORI; HATTORI, NOBU; TAKEUCHI: Primary IgA Glomerulonephritis and Schonlein Henoch Purpura Nephritis: Clinicopathological and Immunohistological Characteristics. *Quart. J. Med.*, 1978; 188: 495.
22. DRUET, Ph.; BARIETY, J.; BERNARD, D.; LAGRUE, G.: Les Glomerulopathies à Dépôts Mésangiaux d'IgA e IgG. *La Presse Med.*, 1970; 78, 13: 585.
23. WILSON, CURTIS; DIXON, FRANK: The Renal Response to Immunological Injury in, *The Kidney ed. BRENNER & RECTOR, Saunders Company*. 1981; 1237.
24. LAWRENCE, D. C.; MULLINS, J. D.; McPHAUL, J.: Immunoglobulin A Associated Glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 3: 167, 1973, citado por McCOY, R. C. e TISHER — The Pathology of Primary Glomerular Diseases in Diseases of the Kidney STRAUSS e WELT. *Little Brown*, 1979; 585.
25. EGIDO, J.; BLASCO, R.; SANCHO, J. e al.: Aumento de la Sintesis de IgA Polimerica por los Linfocitos Circulantes en Pacientes con Glomerulonefritis Mesangial IgA. *NEFROLOGIA Vol. I, Supl. 1981; 1: 13*.
26. NOMOTO, YASUO; SAKAI, HIDETO; SHIGERO, ARIMORI; IWAGAKI, HIROYUKI; OSAMURA; HATA JUNISHI; TOMAOKI: Immunopathologic and Histologic Studies on Benign Recurrent Hematuria. *Amer. J. Path.*, 1979; 94, 1: 51.
27. BERTHOUX, F. C.; GENIN, et al.: HLA Bw35 Antigen and Mesangial IgA Glomerulonephritis: A Poor Prognosis Marker; *Proc. EDTA*, 1979; 16: 551.
28. SZABÓ, T.; SZABÓ, M.; LENKEY, A.; SZABÓ, J.: Circulating Immune Complexes and Phagocytic Activity of Polymorphonuclear Cells in Patients with Glomerulopathies. *Clinical Nephrol* 1979; 12, 16: 243.
29. HAAKENSTAD, ALAN; CASE, JEAN; MANNIK, MART: Effect of Cortisone on the Disappearance Kinetics and Tissue Localisation of Soluble Immune Complexes. *The Journal of Immunology* 1975; 114, 4: 1153.
30. BODIAN, M.; BLACK, J. A.; KOBAYASHI, N.; LAKE, B. D.; SHULER, S. E.: Recurrent Hematuria in Childhood. *Quart. J. Med.*, 1965; 34: 359.
31. BALDWIN, D. S.: Chronic Glomerulonephritis: Nonimmunologic mechanisms of progressive glomerular damage - NEPHROLOGY FORUM - *Kidney Int.* 1982; 21, 1: 109.
32. NOMOTO, YASUO; SAKAI, HIDETO: Cold-Reacting Antinuclear Factor in Sera From Patients with IgA Nephropathy. *Amer. J. Path.*, 1979; 94, 1: 76.
33. LEWIS, EDMUND; ROBERTS, JIMMY: Is Autoimmunity a Common Denominator in Immune Complex Diseases? *The Lancet*, 1980; 178.

34. BERTHOUX, ANDRÉ; ANDRÉ, F.; GILLON, J.: Prevalence of IgA₂ Deposits in IgA Nephropathies: A Clue to their Pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 1343.
35. YASUHIKO, TOMINO; MASAYUKI, ENDOH; NOMOTO, YASUO; HIDEOTO, SAKAI: Immunoglobulin A₁ in IgA Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 1159.
36. MUSTONEN, JUKKA; HELIN, HEIKKI; PASTERNAK, AMOS: IgA Nephropathy Associated with Bronchial Small-cell Carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1981; 76: 652.
37. RAMIREZ, GERMAN; STINSON, J.; ZAWADA, E.; MOHAMED, F.: IgA Nephritis Associated with Mycosis Fungoides. *Arch. Intern. Med.*, 1981; 141: 1287.
38. CALLARD, P.; FELDMAN, G.; PRANDI, D.; BELAIR, M.; MANDET, C.; WEISS, Y.; DRUET, P.; BENHAMOU, P.; BARIETY, J.: Immune Complex Type Glomerulonephritis in Cirrosis of the Liver. *Amer. J. Pathology*, 1975; 80, 2: 329.
39. BROWN, EDWINA; KIRTI, UPADHYAYA; HAYSLET, JOHN; KASHGARIAN, M.; NORMAN, J.: The Clinical Course of Mesangial Proliferative Glomerulonephritis. *Medicine*, 1979; 4: 295.
40. BALDWIN, D.: Poststreptococcal Glomerulonephritis-A Progressive Disease? *Amer. J. Med.*, 1977; 62, 1: 1.

Pedido de separatas: José Diogo
Serviço de Nefrologia
Hospital Curry Cabral
Rua da Beneficência
1000 Lisboa. Portugal