

# EMATURIA BENIGNA ESSENZIALE DA CAUSA IGNOTA NEL CANE\*

ABIGAIL C. KAUFMAN, DVM

*Coastal Carolina Veterinary Internal Medicine - North Charleston, South Carolina*

JEANNE A. BARSANTI, DVM, MS - BARBARA A. SELCER, DVM

*University of Georgia*

## Riassunto

*Ematuria benigna essenziale da causa ignota ed ematuria idiopatica renale sono termini utilizzati per descrivere una condizione di massiccia ematuria di origine renale non traumatica, non associata a cause o meccanismi macroscopici o istopatologici di emorragia. La diagnosi della condizione è basata sull'esclusione di ogni altra causa renale o extra-renale di ematuria mediante tecniche invasive e non invasive. A differenza dell'uomo, i cani colpiti dall'affezione possono presentare una condizione bilaterale e tendono a sviluppare situazioni di idronefrosi e idrouretere in seguito a ostruzioni da parte di coaguli ematici. Il trattamento della malattia può prevedere l'intervento chirurgico, l'integrazione di ferro e le trasfusioni di sangue.*

## Summary

*Benign essential hematuria and idiopathic renal hematuria are terms that are used to describe a condition of massive hematuria of nontraumatic renal origin that is not accompanied by any obvious gross or histopathologic source or mechanism of hemorrhage. Diagnosis of the condition is based on ruling out all other renal and extrarenal causes of hematuria via the use of invasive and noninvasive techniques. Unlike humans, dogs with benign essential hematuria may have a bilateral condition and tend to develop hydronephrosis and hydroureter as a result of obstruction caused by a blood clot. Treatment of benign essential hematuria may involve surgical intervention, iron supplementation, and blood transfusions.*

Nell'uomo, la condizione di ematuria renale monolaterale grave e ricorrente, in assenza di traumi o altre cause evidenti di emorragia, viene definita ematuria benigna essenziale da cause ignote o ematuria renale idiopatica.<sup>1-5</sup> Una situazione analoga, caratterizzata da ematuria renale monolaterale o bilaterale, viene segnalata piuttosto raramente nel cane. Il presente lavoro considera i possibili meccanismi fisiopatologici, la diagnosi e il trattamento della condizione e descrive due nuovi casi.

## EZIOLOGIA DELL'EMATURIA GRAVE DI ORIGINE NON TRAUMATICA

Nell'uomo, le cause di ematuria grave di origine non traumatica rientrano in due categorie rappresentate da disordini genitourinari primari e cause secondarie di ematuria.<sup>4-8</sup> Queste ultime comprendono vasculiti, trombocitopenia e coagulopatie di natura ereditaria o acquisita.

Le cause primarie di ematuria possono essere suddivise in disordini delle vie urinarie superiori e inferiori. I disordini delle basse vie urinarie che danno origine ad ematuria sono rappresentati neoplasie vescicali e uretrali, infezioni del tratto urinario, urolitiasi e disordini prostatici, penieni o vaginali. Queste affezioni solitamente sono associate a segni clinici quali disuria e polachiuria. Le condizioni delle vie urinarie superiori che inducono la comparsa di ematuria sono rappresentate da neoplasie renali o ureterali, nefrolitiasi, rene policistico, glomerulonefriti, pielonefriti, anomalie della vascolarizzazione renale ed ematuria benigna essenziale da cause ignote.

Nell'uomo, tra le cause primarie di ematuria di origine renale, soltanto la glomerulonefrite, le anomalie vascolari e l'ematuria benigna essenziale da origine ignota provocano comunemente perdite di sangue massicce attraverso le urine.<sup>2,6,7</sup> La glomerulonefrite membranoproliferativa e quella post-infettiva possono indurre una ematuria grave.<sup>2</sup> Nel cane, la glomerulonefrite raramente induce stati di ematuria imponente, che di solito si associano a marcata proteinuria che persiste anche dopo la cessazione della perdita ematica.<sup>9</sup>

\*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 16, N. 10, ottobre 1994, 1317. Con l'autorizzazione dell'Editore.

Nell'uomo, le anomalie vascolari del rene sono all'origine di grave ematuria<sup>10,11</sup> e, benché anomalie simili siano state riscontrate anche nel cane, difficilmente esse determinano la medesima patologia. La sindrome da ematuria macroscopica ricorrente nel Welsh Corgi costituisce un'eccezione.<sup>4</sup> Questa condizione provoca un'ematuria renale ricorrente dovuta a telangectasia locale,<sup>12</sup> è stata descritta unicamente nel Welsh Corgi e la diagnosi definitiva viene formulata mediante biopsia renale.

Nell'uomo, la diagnosi di ematuria benigna essenziale da cause ignote viene emessa basandosi sull'osservazione che il soggetto non è stato sottoposto a interventi renali o a terapie radianti, che non è affetto da coagulopatie congenite o acquisite e che non ha subito traumi.<sup>1,3</sup> Gli esami di funzionalità renale, l'urografia discendente e le analisi delle urine devono fornire risultati normali (ad eccezione del riscontro di eritrociti).

Questi criteri di diagnosi dell'ematuria benigna essenziale si applicano anche al cane; tuttavia, nei due casi riportati in questo studio e in diversi altri segnalati in precedenza, erano stati riscontrati stati di idronefrosi e di idrouretere.<sup>6,13</sup> Non è stato chiarito perché nel cane si formino coaguli di sangue che inducono ostruzioni e conseguente sviluppo di idronefrosi. Gli autori propongono la teoria di una differenza quantitativa o funzionale fra l'urochinesi del cane e quella umana. Inoltre, la causa o le cause favorevoli possono essere diverse nelle due specie.

## SEGNALAZIONI PRECEDENTI

In letteratura veterinaria, esistono poche segnalazioni di ematuria benigna essenziale da cause ignote. Stone e collaboratori hanno riscontrato quattro casi di ematuria massiccia di origine renale.<sup>6</sup> I cani colpiti avevano età compresa fra due mesi e due anni e soddisfacevano i criteri dell'ematuria benigna essenziale da eziologia ignota nel senso che non erano identificabili cause primarie o predisponenti all'ematuria. In uno dei soggetti osservati, i coaguli ematici comportarono lo sviluppo di idrouretere bilaterale; invece, negli altri tre, venne evidenziata la presenza monolaterale di idronefrosi e idrouretere. Nei tre cani con lesioni monolaterali, la situazione venne corretta mediante nefrectomia, mentre il soggetto con idrouretere bilaterale venne trattato in modo conservativo e continuò a manifestare ematuria intermittente.

Dopo questo studio, Holt e collaboratori hanno segnalato la presenza di emorragie renali idiopatiche in nove cani.<sup>13</sup> I soggetti considerati avevano età comprese fra 6 mesi e 11 anni, con una mediana di 18 mesi. Soltanto due dei nove cani presentavano idrouretere e idronefrosi e in nessuno venne rilevata alcuna causa primaria di ematuria. Il rene sinistro rappresentava l'unica sede di emorragia in sette dei nove casi segnalati da Holt e collaboratori<sup>13</sup> e in due dei quattro casi riportati da Stone e collaboratori.<sup>6</sup> Entrambi i cani considerati nel presente lavoro apparentemente erano colpiti da emorragie monolaterali limitate al lato sinistro. Il possibile significato di questo reperto non è stato determinato. Hitt e collaboratori hanno segnalato un caso di ematuria idiopatica di origine renale monolaterale in un cane, il quale tuttavia presentava segni istologici di infarto renale e infezione del tratto urinario che suggeriva-

vano una patogenesi diversa.<sup>14</sup> DiBartola e collaboratori hanno descritto due casi di ematuria cronica associata alla presenza di coaguli di sangue nella pelvi renale.<sup>15</sup> Entrambi i cani erano colpiti da una malattia significativa del tratto urinario che probabilmente provocava o contribuiva allo sviluppo dell'ematuria.

L'esame istopatologico del rene sinistro nel soggetto considerato nel caso 2 ha fornito segni di papillite e pielite associati ad adiacente fibroplasia adiposa. Non avendo indentificato alcun microrganismo, il patologo concluse che l'infiammazione rappresentava un tentativo del sistema monocitico-macrofagico di rimuovere e sciogliere un coagulo di sangue. Un microrganismo non identificato può essere stato responsabile della condizione e della conseguente nefropatia. Uno dei cani descritti da Stone e collaboratori presentava lesioni istopatologiche simili.

## DIAGNOSI E TRATTAMENTO

La diagnosi dell'ematuria benigna essenziale di origine ignota è intesa ad escludere qualsiasi causa renale o extrarenale di ematuria. Innanzitutto bisogna eliminare le cause secondarie extrarenali (trombocitopenia, vasculiti e coagulopatie) eseguendo una conta piastrinica e un profilo della coagulazione. La misurazione del tempo di coagulazione attivata che esamina la via di coagulazione intrinseca è utile quale test di screening; tuttavia, nelle situazioni di antagonismo alla vitamina K in stadio precoce, è possibile ottenere risultati normali.<sup>16</sup> Questo avviene perché il fattore VII, appartenente alla via estrinseca, è dotato di emi-vita breve e si esaurisce più precocemente.<sup>16</sup> Le vasculiti sono spesso associate a trombocitopenia e, quando sono all'origine di nefropatie, a proteinuria significativa anche in assenza di ematuria.

Alcune informazioni anamnestiche, quali la presenza di stranguria, possono suggerire l'esistenza di affezioni a livello delle basse vie urinarie; tuttavia, nei cani con gravi emorragie a carico delle vie urinarie superiori si possono sviluppare coaguli ematici che si localizzano nell'uretra ostruendone il lume. Benché questi pazienti siano colpiti da patologie del tratto urinario superiore, i segni clinici che manifestano sono riferibili ad affezioni delle vie urinarie inferiori. Pertanto, le manifestazioni cliniche suggeriscono soltanto una localizzazione anatomica del disordine.

Dopo avere risolto l'ematuria, un'analisi completa delle urine (con particolare attenzione alle proteine urinarie) consente di confermare o escludere che l'origine del disturbo sia rappresentata dalla glomerulonefrite. Se in un campione non contenente sangue si rileva la presenza di proteinuria, la determinazione del rapporto proteine/creatinina urinarie consente di quantificarne il grado e stabilire la gravità della perdita proteica nelle urine.<sup>17</sup> In presenza di ematuria, il livello di proteine nelle urine può subire un notevole innalzamento dovuto alla quota di proteine plasmatiche. Quando la quantità di sangue è elevata, il rapporto proteine/creatinina non è un indicatore affidabile di perdita proteica per via glomerulare. Benché si tratti di un'evenienza rara, le forme pielonefritiche gravi possono indurre un'ematuria renale significativa; in questi casi è necessario allestire un'urocoltura.<sup>8</sup>

L'urografia discendente e/o l'ecografia sono indicate in tutti i casi per individuare stati di idronefrosi o idrouretere,

difetti di riempimento e anomalie anatomiche del rene. Analogamente, il test antigenico del fattore di von Willebrand è indicato in tutti i casi di emorragie persistenti del tratto urinario. Gli animali affetti dalla malattia di von Willebrand solitamente non presentano emorragie spontanee, ma il sanguinamento, una volta iniziato, tende a persistere.<sup>18,19</sup> Il soggetto considerato nel caso 2 era colpito dalla malattia di von Willebrand in forma clinicamente manifesta; tale condizione probabilmente era all'origine dell'emorragia persistente che si verificò durante l'intervento chirurgico condotto nel tentativo di rimuovere i coaguli ematici formati nella pelvi renale. È anche possibile che la malattia di von Willebrand sia stata causa dell'ematuria renale.

La funzionalità renale deve essere valutata misurando i valori di azotemia e creatininemia, stabilendo il peso specifico dell'urina ed eseguendo un'urografia discendente. Se le condizioni del soggetto non sono critiche e si dispone di un tempo sufficiente, la valutazione più definitiva di funzionalità renale è quella fornita dal test di *clearance* della creatinina esogena.<sup>20</sup> Se il quadro della coagulazione e la conta piastrinica sono normali, la decisione di sottoporre l'animale a laparotomia esplorativa per motivi diagnostici o terapeutici dipende dall'esistenza di determinate situazioni, fra cui incapacità di localizzare la sede della grave emorragia, perdita di sangue notevole e persistente, necessità di escludere la presenza di una neoplasia oppure sviluppo di idronefrosi e idrouretere a causa di un coagulo ematico ostruttivo.<sup>6,7,9</sup> In presenza di idronefrosi o idrouretere, non è difficile identificare il rene colpito. Tuttavia, in assenza di alterazioni macroscopiche oppure se si ritenga che l'emorragia sia bilaterale, può rendersi necessaria la cateterizzazione di entrambi gli ureteri mediante cistotomia ventrale per potere identificare l'organo colpito.<sup>9</sup>

Eseguendo una laparotomia esplorativa per eliminare l'ostruzione prodotta da un coagulo ematico, le condizioni di idronefrosi e idrouretere che ne erano derivate in genere si risolvevano se l'intervento veniva effettuato entro 7 giorni.<sup>6,9</sup> Se l'emorragia è grave e persistente, oppure se l'ostruzione non può essere risolta, è consigliabile ricorrere alla nefrectomia monolaterale. In tutti i casi, è necessario eseguire la biopsia del rene colpito per escludere l'esistenza di una neoplasia.

Sulla base di studi condotti in pazienti umani con ematuria benigna essenziale di origine ignota, la nefrectomia in genere si dimostra risolutiva poiché la condizione tende a decorrere monolateralmente e di solito non coinvolge il rene controlaterale in un secondo momento.<sup>23</sup> La validità dello stesso principio in ambito veterinario è discutibile poiché sono stati segnalati casi di emorragie bilaterali e non è noto se la causa sia sovrapponibile. Sette dei nove casi segnalati da Holt e collaboratori sono stati seguiti per quattro anni e soltanto uno di essi presentò ematuria persistente durante questo periodo. Il soggetto considerato nel Caso 1 non ha manifestato ulteriori episodi di ematuria macroscopica nei due anni e mezzo successivi al ricovero. Tuttavia, poiché l'eziologia della condizione è sconosciuta, è possibile che possa colpire il rene controlaterale (apparentemente normale); pertanto non è opportuno ricorrere alla nefrectomia senza un motivo giustificato.

Tutti i cani colpiti richiedono una valutazione clinica approfondita. L'ematuria di grave entità può indurre forme di anemia pericolose per la vita del soggetto e che

rendono necessario il ricorso a trasfusioni. Inoltre, i soggetti con ematuria ricorrente possono sviluppare un'anemia ferro-priva che richiede l'integrazione dell'elemento.

## CASI CLINICI

### Caso 1

Un pastore australiano femmina, non-ovariectomizzata, di 10 settimane di età, venne ricoverata presso il Veterinary Teaching Hospital della University of Georgia in seguito a quattro episodi di ematuria non associata a stranguria. Il cane non presentava concomitanti manifestazioni di vomito, diarrea, tosse o starnuti e l'anamnesi non riportava episodi traumatici o di esposizione a tossine. Il veterinario curante aveva rilevato un valore ematocrito pari a 28%, proteinemia totale pari a 5,0 g/dl e peso specifico dell'urina pari a 1,028. Il trattamento eseguito un giorno prima del ricovero consisteva in una inoculazione sottocutanea di vitamina K<sub>1</sub>.

Al momento del ricovero il cane era vigile e presentava tachicardia (frequenza cardiaca di 192 battiti/min), tachipnea (frequenza respiratoria di 60 atti/min) e temperatura rettale di 38°C. L'esame clinico non fornì alcun dato significativo ad eccezione del pallore delle mucose. Gli esami di laboratorio richiesti comprendevano esame emocromocitometrico completo, profilo biochimico e analisi delle urine prelevate mediante cistocentesi. Vennero riscontrate le seguenti anomalie: valore ematocrito = 17%, volume corpuscolare medio = 69, emoglobina corpuscolare media = 22, concentrazione emoglobinica corpuscolare media = 32, reticolociti = 7,2%, moderata ipocromasia, ipoglobulinemia (1,9 g/dl), ipoalbuminemia (2,3 g/dl), isostenuria (peso specifico delle urine = 1,008), proteinuria (4+), sangue occulto (grandi quantità), ematuria (da 20 a 30 eritrociti per campo microscopico a forte ingrandimento) e ematocrito urinario = 16%. I valori di azotemia e creatininemia rientravano nei limiti normali (rispettivamente pari a 18 mg/dl e 0,9 mg/dl). L'urocoltura risultò negativa alla ricerca di batteri aerobi e anaerobi.

Il tempo di protrombina (PT), il tempo di tromboplastina parziale (PTT) e il tempo di trombina (TT) rientravano nei limiti normali e il fattore antigenico di von Willebrand era pari a 95%. L'esame radiografico in bianco e l'urografia discendente misero in evidenza un ingrossamento del rene sinistro associato a dilatazione della pelvi e a difetti di riempimento dell'uretere prossimale probabilmente attribuibili a un coagulo di sangue (Fig. 1). Data l'assenza nel sedimento urinario, di segni indicanti un processo infiammatorio e la negatività dell'urocoltura, la pielite venne ritenuta improbabile, mentre si sospettò una forma di ematuria renale primaria. A causa della notevole anemia rigenerativa (compatibile con la perdita di sangue) e alla coesistenza di manifestazioni riferibili a carenza di ferro (ipocromasia e riduzione del volume corpuscolare medio), venne somministrata un'integrazione orale di ferro (5 grammi di gluconato ferroso al giorno per tre settimane). L'ematuria si risolse spontaneamente nel corso dei due giorni seguenti. Quando il cane venne dimesso, a sette giorni di distanza dal ricovero, il valore ematocrito era salito al 25%.





**FIGURA 1** - Urografia discendente (ingrandimento ventro-dorsale) del rene sinistro nel paziente del Caso 1, a circa 5 minuti di distanza dall'inoculazione. La pelvi renale e l'uretere prossimale sono distesi e in entrambe le sedi si rileva un difetto di riempimento. I diverticoli renali sono smussati.

Il cucciolo continuava a stare bene. All'età di otto mesi venne eseguito l'intervento di ovarioisterectomia che non comportò alcuna complicazione. Alla laparotomia esplorativa, l'aspetto macroscopico dei reni era normale. Quando venne redatto il presente lavoro, a distanza di due anni e mezzo, il soggetto non aveva manifestato altri episodi di ematuria evidente.

## Caso 2

Un whippet femmina, di 11 mesi di età, non ovarioectomizzata, venne ricoverata nel Veterinary Teaching Hospital della University of Georgia per la presenza di ematuria, non associata a disuria, dal giorno precedente e la comparsa di stranguria con ostruzione uretrale completa nelle ultime due ore. Quest'ultima condizione era stata diagnosticata dal veterinario curante data l'impossibilità di fare avanzare un catetere urinario oltre i primi due centimetri dell'uretra vaginale. L'anamnesi del soggetto non riferiva alcun trauma o eventuali esposizioni a sostanze tossiche.

Al momento del ricovero, il cucciolo era vigile e presentava valori normali di temperatura rettale (38°C), frequenza del polso (120 battiti/min) e frequenza respiratoria (26 respiri al minuto). All'esame clinico venne rilevato uno

stato di distensione vescicale e alla palpazione dell'organo il soggetto si sforzò di urinare ed eliminò due grossi coaguli ematici e circa 300 millilitri di urina rossa.

Gli esami di laboratorio richiesti comprendevano esame emocromocitometrico completo, profilo biochimico e analisi dell'urina raccolta mediante cistocentesi. Vennero rilevate le seguenti anomalie: anemia (valore ematocrito = 32%), volume corpuscolare medio = 68, emoglobina corpuscolare media = 22, concentrazione emoglobinica corpuscolare media = 32, ipoglobulinemia (1,5 g/dl), ipoalbuminemia (2,8 g/dl), peso specifico delle urine = 1,024, sangue occulto (piccole quantità), ematuria (da 20 a 30 eritrociti per campo microscopico a forte ingrandimento), leggera proteinuria ed ematocrito urinario pari al 6%. I valori di azotemia e di creatininemia rientravano nella norma (15 mg/dl e 0,6 mg/dl rispettivamente). L'urocoltura per la ricerca di germi aerobi e anaerobi fornì esito negativo.

I tempi di protrombina, tromboplastina e trombina rientravano nei limiti normali e l'antigene del fattore di von Willebrand era pari a 28% e quindi compatibile con l'affezione. Le immagini radiografiche in bianco evidenziarono l'ingrossamento del rene sinistro. L'urografia discendente confermò tale ingrossamento rilevando uno stato di idronefrosi, mentre non permetteva di visualizzare l'uretra a causa dell'ostruzione di questa a livello della giunzione pelvica (Fig. 2). L'esame ecografico confermò la dilatazione della pelvi renale sinistra e mise in evidenza un materiale di ecogenicità media, identificabile con un coagulo ematico, a livello della giunzione pelvica dell'uretra (Fig. 3).

Data l'entità dell'idronefrosi, venne eseguita una laparotomia esplorativa che consentì di individuare un coagulo ematico di grosse dimensioni nella pelvi del rene sinistro e nella parte prossimale del relativo uretere. Venne eseguita una nefrectomia sinistra per il persistere dell'emorragia renale e uretrale durante i tentativi di risoluzione dell'ostruzione. Macroscopicamente, il rene destro appariva normale e la cateterizzazione dell'uretere corrispondente, eseguita mediante cistotomia ventrale, non evidenziò segni di ematuria. All'esame istopatologico, nel rene sinistro vennero individuati focolai di papillite e pielite localizzati necrotizzanti e purulenti, associati a fibroplasia adiposa locale. L'esame culturale del tessuto renale per la ricerca di batteri aerobi e anaerobi diede esito negativo. Lo stesso risultato si ottenne con le colorazioni speciali per miceti e batteri.

La guarigione dall'intervento chirurgico non comportò alcun inconveniente. In seguito, le urine vennero tenute sotto controllo eseguendo prove con cartine reattive per rilevare eventuali segni di emorragia. L'ematuria andò incontro a risoluzione e il cucciolo venne dimesso a due giorni di distanza dall'intervento. Nel corso delle tre settimane seguenti, il soggetto presentò ottimo appetito, un livello normale di attività e nessun segno macroscopico di ematuria.

Dopo tre settimane dal rientro a casa, il cucciolo iniziò a manifestare letargia e anoressia e venne portato dal veterinario curante che lo trattò per via conservativa con inoculazioni sottocutanee di soluzioni di Ringer lattato e somministrazione orale di amoxicillina (dosaggio non noto). Poiché il cane non rispondeva alla terapia e il proprietario intendeva destinarlo alla riproduzione, decise di sopprimerlo per via eutanassica. La necropsia non venne eseguita; pertanto in mancanza di dati necropsici o di laboratorio, la causa dell'affezione che aveva reso necessaria l'eutanasia non venne mai stabilita.



FIGURA 2 - Urografia discendente (ingrandimento ventro-dorsale) del rene sinistro nel soggetto del Caso 2, a circa 4 ore di distanza dall'inoculazione. È presente una notevole dilatazione della pelvi renale e dei diverticoli renali. L'uretere non è visibile.

## CONCLUSIONE

L'ematuria benigna di origine ignota è una condizione rara che deve essere annoverata fra le diagnosi differenziali dell'ematuria. La diagnosi di emorragia renale idiopatica comporta delle difficoltà essendo accompagnata da dati di laboratorio e reperti radiografici ed ecografici aspecifici. La diagnosi è basata sull'esclusione di altre cause di ematuria per mezzo di tecniche non invasive e, se necessario, mediante esplorazione chirurgica associata a cateterizzazione uretrale e biopsia renale. Benché il numero dei casi segnalati sia limitato, la prognosi (con o senza nefrectomia) sembra essere favorevole.

## Note sugli autori

Il Dr. Kaufman è affiliato al Coastal Carolina Veterinary Internal Medicine, North Charleston, South Carolina. Il Dr. Barsanti è affiliato al Department of Small Animal Medicine e il Dr. Selcer collabora con il Department of Anatomy and Radiology, College of Veterinary Medicine, University of Georgia, Athens, Georgia.

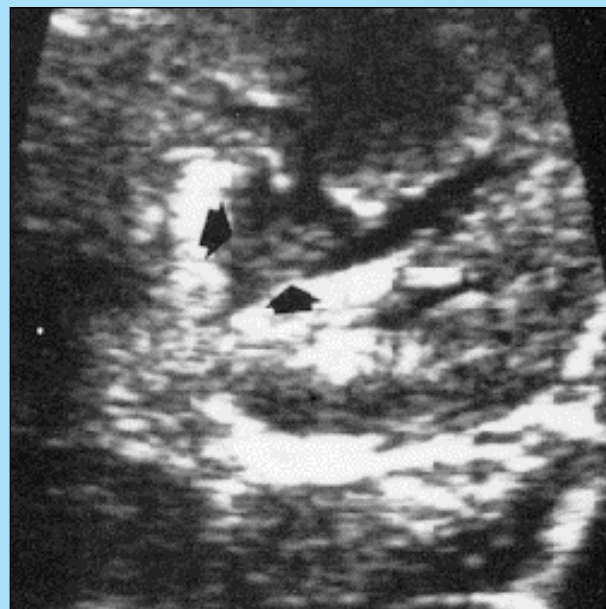


FIGURA 3 - Ecografia sul piano trasversale del rene sinistro nel paziente del Caso 2. Nella pelvi renale dilatata si apprezza un'area di ecogenicità media (frecche).

## Bibliografia

1. Copley JB, Hasbarger JA: Idiopathic hematuria: A prospective evaluation. Arch Intern Med 147:434-437, 1987.
2. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins' Pathologic Basis of Disease, ed 4. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1011-1081.
3. Pardo V, Berian MG, Levi DF: Benign primary hematuria. Am J Med 67:817-822, 1979.
4. Polzin D, Osborne C, O'Brien T: Diseases of the kidneys and ureters, in Ettinger SJ (ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine, ed 3. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1962-2046.
5. Crow SE: Hematuria: An algorithm for differential diagnosis. Compend Contin Educ Pract Vet 2(12):941-948, 1980.
6. Stone EA, DeNovo RC, Rawlings CA: Massive hematuria of nontraumatic renal origin in dogs. JAVMA 183:868-871, 1983.
7. Stone EA: Renal hematuria in dogs, in Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy. IX Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 1130-1131.
8. Amis ES, Pfister RC: Radiologic manifestations of urologic hemorrhage, in Bern MM (ed): Urinary Tract Bleeding: Diagnosis and Control by Medical, Radiologic, and Surgical Techniques. New York, Futura Publishing Co, 1985, pp 111-162.
9. DiBartola SP, Chew DJ: Glomerular disease in the dog and cat, in Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy. IX Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 1132-1138.
10. Christie BA: Kidneys, in Slatter DH (ed): Textbook of Small Animal Surgery. Philadelphia, WB Saunders Co, 1985, pp 1764-1785.
11. Splitter GA, Rawlings CA, Casey HW: Renal hamartoma in a dog. Am J Vet Res 33:273-275, 1972.
12. Moore FM, Thornton GW: Telangiectasia of Pembroke Welsh corgi dogs. Vet Pathol 20:203, 1983.
13. Holt PE, Lucke VM, Pearson H: Idiopathic renal haemorrhage in the dog. J Small Anim Pract 28:253-263, 1987.
14. Hitt ME, Straw RC, Lattimer JC, et al: Idiopathic hematuria of unilateral renal origin in a dog. JAVMA 187:1371-1373, 1985.
15. DiBartola SP, Myer CW, Boudrieau RJ, DeHoff WD: Chronic hematuria associated with renal pelvic blood clots in two dogs. JAVMA 183:1102-1104, 1983.
16. Mount ME, Woody BJ, Murphy MJ: The anticoagulant rodenticides, in Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy. IX Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 57-65.
17. Lulich JP, Osborne CA: Interpretation of urine protein:creatinine ratios in dogs with glomerular and nonglomerular disorders. Compend Contin Educ Pract Vet 12(1):59-71, 1990.
18. Kraus KH, Johnson GS: Von Willebrand's disease in dogs, in Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy. IX Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 446-451.
19. Meyers KM, Wardrop KJ, Meinkoth J: Canine von Willebrand's disease: Pathobiology, diagnosis and short-term treatment Compend Contin Educ Pract Vet 14(1):13-22, 1992.
20. Finco DR, Coulter DB, Barsanti JA: Simple, accurate method for clinical estimation of glomerular filtration rate in the dog. Am J Vet Res 42:1874-1877, 1981.