

Quando l'urina diventa rossa: un'inattesa macroematuria

Dominika Szőke, Cristina Valente, Federica Braga, Alberto Dolci, Mauro Panteghini

Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco", e Cattedra di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi, Milano

ABSTRACT

If urines become red: an unexpected case of gross hematuria. The physiological colour of urine is usually yellow. Urine discoloration is a common situation in clinical practice and a variety of colours may be seen. When a patient complains of green or blue urine, there is no confusion with a pathological origin. However, when the urine is red, the first thought is usually hematuria leading to anxiety for patient himself and for physicians too. We present a case of a 54 years old man presenting with asymptomatic apparent gross hematuria ruled out by chemical urinalysis and visual microscopic evaluation of the sediment showing neither hemoglobin nor red blood cells in his urine specimen. Possible causes of red urine not related to presence of blood are critically presented and discussed.

CASO CLINICO

Qualche mese fa una dottoressa, medico di reparto clinico, ha chiamato il referente del nostro laboratorio per informare e chiedere conto di un errore che, a suo avviso, era stato commesso nell'esecuzione di un esame da lei richiesto. Il giorno precedente, la dottoressa aveva consegnato in ambulatorio un campione di urine del marito, richiedendone l'esame chimico-fisico e la valutazione microscopica del sedimento. Il campione consegnato, riferiva la dottoressa, era caratterizzato da un colore rosso-marrone, fornendo quindi un forte sospetto di macroematuria. Era stata proprio questa ematuria, insorta improvvisamente durante una minzione notturna, a indurre la dottoressa a far raccogliere al marito le prime urine del mattino e a richiederne l'esame al laboratorio. Né l'esame chimico-fisico delle urine, né la valutazione microscopica del sedimento urinario dimostravano tuttavia la presenza di ematuria, ma solo un lieve leucocituria (6-10 leucociti per campo). La discrepanza tra l'evidenza macroscopica di una colorazione rosso-marrone e l'esito delle analisi ha indotto quindi la collega a contattarci tempestivamente. È stato innanzitutto possibile escludere lo scambio di campione, dato che era stato raccolto a casa del paziente e la dottoressa aveva personalmente attaccato l'etichetta con il codice a barre generato dal sistema informatico dell'ospedale. Da quel momento, i campioni erano stati sempre identificati in tutto il flusso di laboratorio mediante riconoscimento positivo del codice a barre. La concordanza fra i risultati dell'esame chimico-fisico e la valutazione microscopica del sedimento, esami eseguiti utilizzando due campioni raccolti in provette diverse, e il colore arancio determinato dall'analizzatore

(Urisys 2400, Roche Diagnostics) confermavano ulteriormente l'assenza di errori grossolani. Siamo quindi passati a valutare approfonditamente con la collega il profilo clinico del soggetto, un uomo di 54 anni con un'anamnesi patologica sostanzialmente negativa, non sottoposto ad alcun trattamento terapeutico e che non aveva manifestato alcun sintomo nei giorni precedenti l'insorgenza della "macroematuria". Era quindi importante ipotizzare una causa della colorazione rosso-marrone delle urine, che fosse indipendente dalla possibile presenza di emoglobina o mioglobina nel campione, valutando le potenziali interferenze, con particolare riferimento a sostanze esogene assunte dal soggetto che fossero in grado di modificare o il colore del campione di urine o le indagini, fotometrica e microscopica, eseguite. In particolare, l'attenzione è stata rivolta a eventuali farmaci o a cibi consumati nei giorni precedenti l'insorgenza della presunta macroematuria. La dottoressa ha escluso la possibilità che il marito avesse assunto farmaci in grado di cambiare il colore dell'urina, ma, in risposta a una domanda specifica, è emerso che il soggetto aveva consumato un piatto di barbabietole il giorno precedente l'esame. L'assunzione alimentare di barbabietole può modificare il colore delle urine da giallo a rosso-marrone e poteva spiegare compiutamente l'apparente "macroematuria" del campione, in realtà ascrivibile alla pigmentazione rossastra dei tuberiferi ingeriti.

DISCUSSIONE

In condizioni fisiologiche l'urina è di colore giallo, con sfumature comprese dal paglierino all'ambra. Tuttavia, per ragioni differenti, il colore delle urine può variare

Corrispondenza a: Dominika Szőke, Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco", Via GB Grassi 74, 20157 Milano. Tel. 02390442290, Fax 0250319835, E-mail szoke.dominika@hsacco.it

Ricevuto: 23.01.2012

Revisionato: 24.01.2012

Accettato: 24.01.2012

entro un'ampia gamma di tonalità, che può comprendere persino il verde e il blu (1). Questa alterazione macroscopica delle urine è evidente già durante la minzione, per cui il primo a rilevarla è solitamente il paziente stesso, con conseguente effetto ansiogeno, tanto maggiore quanto più strano è il colore delle urine. In realtà, le colorazioni più imprevedibili sono praticamente sempre ascrivibili a sostanze esogene, come farmaci e alimenti, all'assunzione delle quali è possibile risalire con un'attenta anamnesi. Queste urine, macroscopicamente così anomale, non mostrano quasi mai significative anomalie all'esame chimico-fisico e microscopico, perché la discromia rappresenta solo un fenomeno transitorio legato all'escrezione renale di queste sostanze, anche in pazienti contemporaneamente affetti da patologie importanti (2). In alcuni casi, però, un colore molto diverso dal giallo fisiologico può interferire con la lettura fotometrica delle strisce reattive per quei parametri che si determinano utilizzando come reagenti cromogeni gialli, come ad esempio glucosio e proteine (3).

Il colore patologico dell'urina che si riscontra più frequentemente è il rosso, in tutte le sue sfumature dal rosso-arancio al rosso-marrone (4). Questa colorazione crea i maggiori allarmismi sia nel paziente che nel medico curante, perché logicamente induce a pensare alla presenza di sangue in quantità tale da modificare il colore del campione, cioè a una macroematuria, che può rappresentare il primo segno di patologie a carico del rene o delle vie urinarie, alcune delle quali a prognosi severa (Tabella 1). La colorazione rossa dell'urina può dipendere anche da emoglobinuria e, molto meno frequentemente, da mioglobinuria, a loro volta segni di una condizione patologica, oppure da pigmenti esogeni escreti per via renale. E' chiaro che l'apparente ematuria è un segno che non si deve mai trascurare e la diagnosi differenziale tra una condizione patologica potenzialmente severa e un epifenomeno innocuo deve essere rapida e accurata. Innanzitutto, un esame chimico-fisico delle urine, condotto mediante utilizzo di una striscia reattiva dotata di accurata specificità, permette di rilevare rapidamente la presenza di emazie, emoglobina o mioglobina nel campione. Inoltre, la

centrifugazione del campione può distinguere, in maniera semplice ma efficace, una vera macroematuria da una apparente, riconducibile a emoglobinuria, mioglobinuria o sostanze in grado di colorare le urine di rosso. Infatti, nel primo caso la centrifugazione fa precipitare tutte le emazie sul fondo della provetta e il surnatante riacquista il suo colore giallo fisiologico. Al contrario, se la macroematuria è spuria, il surnatante rimane rosso e analizzandolo con una striscia reattiva specifica è anche possibile discriminare tra emoglobinuria o mioglobinuria (positività per l'emoglobina sulla striscia reattiva) e semplice presenza di un pigmento esogeno (l'emoglobina risulta assente all'analisi). Infine, la valutazione microscopica del sedimento urinario permette di confermare o meno la presenza di emazie nel campione urinario.

Scopo principale del caso qui presentato non è quello di discutere le patologie a carico dell'apparato genito-urinario o le malattie sistemiche che possono determinare ematuria, emoglobinuria o mioglobinuria, né di approfondire i criteri per la diagnosi differenziale fra queste condizioni. E' invece nostra intenzione analizzare criticamente le situazioni in cui una contaminazione, un'interferenza analitica, un farmaco o un pigmento escreti per via renale possono causare una discrepanza fra ispezione visiva, esame chimico-fisico e valutazione microscopica del sedimento di un campione di urine, al fine di ribadire che, in assenza di un quadro clinico coerente con patologie associate alla macroematuria, è necessario valutare attentamente le sostanze esogene assunte dal soggetto e ripercorrere tutto il processo di analisi.

Per quanto riguarda la fase preanalitica, deve essere sempre considerata la possibilità di contaminazione del campione raccolto e valutata la corretta preparazione del soggetto. In particolare, è necessario evitare particolari situazioni come, per le donne in età fertile, la concomitanza con il periodo mestruale o, per gli uomini, una recente circoncisione e, in generale, la presenza di patologie in regione perineale. Inoltre, è raccomandato di non sottoporsi a sforzi fisici e di astenersi da rapporti sessuali nelle 12 ore antecedenti la raccolta del campione (5). In particolare, un esercizio fisico intenso e prolungato, come ad esempio una corsa prolungata, può indurre macroematuria (6). Dopo uno sforzo atletico estremo, come una maratona, la prevalenza di macroematuria è compresa tra il 20% e il 25% (7).

In presenza di un campione di urine di colore rosso, raccolto correttamente da un soggetto che ha seguito scrupolosamente la preparazione all'esame e negativo per la presenza di emoglobina o emazie, è necessario valutare le possibili interferenze analitiche. Ad esempio, gli eritrociti possono andare incontro a lisi nelle urine soprattutto in presenza di pH alcalino o di peso specifico <1,010. Inoltre, l'acido ascorbico, se presente in quantità elevate nelle urine, può interferire negativamente con la reazione di determinazione dell'emoglobina mediante striscia reattiva (8). Va quindi escluso il caso limite di un'urina rossa per ematuria, ma negativa sia alla ricerca microscopica delle emazie per una loro precedente lisi,

Tabella 1

Patologie più comuni alla base di macroematuria in pazienti asintomatici. Adattato da:

<http://www.fpnotebook.com/Urology/Lab/GrsHmtr.htm>

Patologia	Incidenza
Cistite acuta	23%
Cancro della vescica	17%
Iperplasia prostatica benigna	12%
Nefrolitiasi	10%
Ematuria essenziale benigna	10%
Prostatite	9%
Neoplasie renali	6%
Pielonefrite	4%
Carcinoma della prostata	3%
Stenosi uretrale	2%

sia alla reazione chimica per l'emoglobina a causa di un'interferenza analitica. Nel caso presentato, queste possibilità erano inverosimili perché né pH (5,0) né peso specifico (1,021) del campione favorivano la lisi degli eritrociti e, riguardo al dosaggio dell'emoglobina, il metodo utilizzato non era suscettibile all'interferenza da acido ascorbico (9). La determinazione dell'emoglobina con le strisce reattive, che di solito si basa sull'azione perossidasi-simile di emoglobina e mioglobina, può mostrare interferenze negative dovute anche ad altri fattori, come una mancata miscelazione del campione per capovolgimento prima dell'analisi, con le emazie che restano quindi sedimentate sul fondo delle provette e non possono essere rilevate dalla reazione; un elevato peso specifico delle urine, ad esempio in presenza di elevata proteinuria, che impedisce la lisi delle emazie a contatto della striscia reattiva; la presenza di formalina a volte utilizzata come conservante antibatterico; o la presenza di un'elevata quantità di nitriti, che ritarda la formazione del colore della reazione.

Una volta escluse le cause preanalitiche o analitiche rimane da valutare la possibile assunzione da parte del soggetto di sostanze esogene (farmaci, alimenti o integratori) che, eliminate con le urine, possano averle colorate di rosso. Sono riportati in letteratura un certo numero di casi clinici di urine rosse senza ematuria. Il nostro caso rientra nella tipologia, più frequentemente riscontrata, della "macroematuria asintomatica", in cui le urine di un soggetto si presentano rosse in un contesto di assoluto benessere. Molto diverso è il caso di comparsa di apparente macroematuria in concomitanza con patologie anche complesse o condizioni cliniche coerenti con un danno renale o dell'apparato genito-urinario. Si dovrebbe anche considerare, se consistente con il quadro clinico del paziente, la diagnosi di alcune forme di porfirie, come ad esempio la porfiria cutanea tarda, nelle quali le urine si presentano di colore rosso per la presenza di uroporfirine, rappresentando un segno diagnostico della patologia (10).

Emblematico è il caso descritto da Bryant et al. (11) di un ragazzo di 19 anni che, 8 ore dopo un incidente motociclistico, si presenta al Pronto Soccorso dichiarando di urinare sangue. All'esame obiettivo il medico rileva un vasto ematoma al fianco sinistro, che si estende anche su parte dell'addome, ed estese abrasioni interessanti entrambi gli avambracci, che il paziente conferma essere comparse a causa dell'incidente. Mediante tomografia computerizzata dell'addome ed esame delle urine, compresa la valutazione microscopica del sedimento, vengono esclusi traumi renali e all'apparato escretore da un lato e presenza di sangue nelle urine dall'altro, mentre la concentrazione di creatinasi nel siero esclude l'ipotesi di rhabdomiolisi post-traumatica. Come spiegare, a questo punto, la colorazione rossa delle urine e, soprattutto, quale valore diagnostico e prognostico assegnarle? Solo l'osservazione che, dopo irrigazione delle ferite cutanee del ragazzo, il liquido disinfettante assumeva una colorazione rossastra della stessa tonalità di quella presentata dalle urine ha permesso di

concentrare l'attenzione su un antisettico a uso topico utilizzato dal paziente, il cui principio attivo, l'azosulfamide, è facilmente assorbito a livello cutaneo e viene escreto per via renale. Il gruppo azo presente in questa molecola determina la colorazione rossastra dei liquidi in cui si scioglie, come nel caso delle urine del paziente e del liquido di irrigazione utilizzato sulle sue ferite (11). Altrettanto peculiare è il caso delle urine rosse escrete da soggetti intossicati con cianuro, sia per ingestione di cianuro di potassio che per inalazione di cianuro di idrogeno, come conseguenza dell'esposizione al fumo di un incendio, dopo trattamento con l'antidoto specifico (12, 13). L'antidoto elettivo all'avvelenamento da cianuro è l'idrossicobalamina, che lega il cianuro direttamente formando cianocobalamina, che poi viene totalmente eliminata per via renale. La cianocobalamina è completamente solubile e possiede un forte potere cromogenico, per cui conferisce alle urine dei pazienti in trattamento un'intensa colorazione rossa. Va da sé che, in pazienti con una prognosi particolarmente grave come gli intossicati da cianuro, il riscontro di urine rosse può suscitare allarmismo nei curanti, per cui è importante ricordare questo effetto collaterale dell'antidoto. L'idrossicobalamina, inoltre, proprio per il suo forte potere cromogenico e la sua estrema solubilità, è in grado di tingere tutti i liquidi biologici, plasma compreso, e anche la cute e le mucose. Queste caratteristiche rendono l'idrossicobalamina un interferente molto insidioso per numerosi esami di laboratorio, particolarmente quelli che utilizzano la co-ossimetria o i metodi colorimetrici, come recentemente confermato su 73 analiti misurati con 9 differenti sistemi analitici (14). Infine, va ricordato che l'idrossicobalamina è la forma chimica con la quale viene commercializzata in alcuni prodotti farmaceutici la vitamina B₁₂. La concentrazione di idrossicobalamina in questi prodotti è così bassa che non dovrebbe essere in grado di colorare né le urine né il plasma, ma è comunque opportuno fare attenzione all'assunzione di questi farmaci. Il capitolo dei farmaci comunemente impiegati che possono causare un colore rosso dell'urina è certamente molto ampio e, come tale, impossibile da trattare in questa sede. Tuttavia, le sostanze più frequentemente implicate in questo fenomeno sono elencate nella Tabella 2.

Un'ulteriore condizione che induce una colorazione rosso-porpora delle urine in pazienti debilitati, tipicamente anziani e più frequentemente donne, spesso paraplegici o tetraplegici, e sempre portatori cronici di catetere, è stata completamente caratterizzata e definita nella letteratura anglosassone come "purple urinary bag syndrome" (PUBS) (15). La colorazione rosso porpora delle urine nella PUBS dipende da infezioni ricorrenti delle vie urinarie sostenute da specifici batteri che producono un pigmento colorato, l'indaco rosso o indirubina. La PUBS ha una prevalenza molto bassa, anche se può raggiungere quasi il 10% nei pazienti ricoverati in strutture dedicate alla neuroriabilitazione, perché lo sviluppo dell'indirubina è possibile solo in urine estremamente alcaline, dopo una lunga reazione chimica. La prognosi della PUBS è sempre benigna, ma

Tabella 2

Farmaci di uso comune che possono causare un colore rosso dell'urina. Da riferimenti 1, 4 e 11

Farmaco	Uso	Colore dell'urina
Aminofenazone	Analgesico, antipiretico	Rosso o marrone
Aminopirine	Analgesici, antipiretici, antiinfiammatori	Rosso o marrone
Antipirine	Analgesici, antipiretici	Rosso o marrone
Antrachinoni	Lassativi	Rossastro
Cascara	Lassativo	Rosso o marrone (si scurisce durante conservazione)
Chinina	Antimalarico	Rosso o marrone
Clorochina	Antimalarico	Rosso o marrone
Clorzoxazone	Miorilassante	Rosso
Deferoxamina	Ferrocchelante	Rosso
Fenacetina	Analgesico, antipiretico	Rosso-arancione (si scurisce durante conservazione)
Fenazopiridina	Analgesico urinario	Rosso-arancio
Fenitoina	Antiepilettico	Rosso o marrone
Fenolftaleina	Lassativo	Rosso-porpora
Fenolsulfonftaleina	Saggia la permeabilità renale	Rosa-rosso
Fenotiazine	Neurolettici	Rosso o marrone
Idrochinone	Depigmentante	Rosso o marrone
L-Dopa	Morbo di Parkinson	Rosso, poi marrone
Metildopa	Antiipertensivo	Da rosso a marrone (si scurisce durante conservazione)
Metronidazolo	Antibiotico (Trichomonas, ecc.)	Marrone rossiccio (si scurisce durante conservazione)
Nitrofurantoina	Antibiotico (infezioni urinarie)	Rosso o marrone
Rifampicina	Antibiotico anti-tubercolare	Rosso-arancione vivo
Salazosulfapiridina	Solfonammide	Rosso o marrone
Senna	Lassativo	Rosso o marrone
Timolo	Disinfettante del cavo orale e componente delle paste dentifricie	Rosso o marrone

essa rappresenta un'ulteriore condizione di colorazione anomala delle urine, che può creare allarmismo nei pazienti e nei loro familiari o curanti se non viene riconosciuta.

Un pannolino che mostra un colore rosso-rosato causato dalle urine assorbite può suscitare comprensibile ansia nei genitori di bambini non ancora continenti. In effetti, seppur poco frequentemente, questo segno può indicare la presenza di condizioni patologiche congenite, come la porfiria o l'alcaptonuria (16). Tuttavia, più comunemente, questa particolare colorazione è dovuta alla presenza nelle urine di cristalli di acido urico o di urati amorfi oppure, meno frequentemente, a una contaminazione da *Serratia marcescens*, che produce un pigmento rosso, la prodigiosina.

L'ingestione di determinati alimenti a colore rosso, come le more o la barbabietola, o di alcuni coloranti usati nell'industria alimentare può pigmentare le urine di questo colore. In particolare, è noto da tempo che il consumo di barbabietola in alcune condizioni può cambiare il colore dell'urina e, aspetto forse meno conosciuto, anche quello delle feci, facendolo virare al rosso. Questo fenomeno è più conosciuto nelle regioni geografiche in cui il consumo della barbabietola è tradizionalmente diffuso, come ad esempio l'Europa centrale e settentrionale, molto meno in Italia. Nella

letteratura anglosassone, il fenomeno è descritto con una specifica nomenclatura ("beeturia"), sostanzialmente intraducibile, ed è stato studiato in maniera approfondita per definirne in dettaglio i meccanismi biochimici che lo determinano (17). Dal punto di vista chimico, i pigmenti responsabili della colorazione rossa delle urine sono le betacianine, comunemente impiegati anche nell'industria alimentare come coloranti. Le betacianine sono degli efficaci indicatori di pH e di ossido-riduzione, per cui modificano il loro colore in funzione dell'ambiente chimico in cui si trovano. In particolare, risultano strutturalmente instabili in condizioni estreme di pH, per cui, in condizioni alcaline, perdono il colore e, in soluzioni acide, subiscono una decomposizione irreversibile virando da rosso a giallo. Il pH ottimale per la stabilità delle betacianine è compreso tra fra 4 e 5 (18); a questo proposito, è interessante notare che le urine del nostro paziente mostravano proprio un pH di 5,0, ideale per la conservazione del pigmento. Da tempo è noto un fenomeno particolare per cui la stessa persona non ha costantemente comparsa di urine rosse dopo ingestione di barbabietole. Questo fenomeno è stato inquadrato mediante la variabilità intra-individuale o ripetibilità biologica (19). La pigmentazione rossa delle urine appare quindi come un fenomeno indotto, in particolari condizioni, dal blocco delle reazioni fisiologiche di

decolorazione delle betacianine. L'ipotesi genetica, avanzata più di 50 anni fa, appare dunque completamente superata alla luce delle evidenze attualmente disponibili (20).

Un esame effettuato da un laboratorio clinico deve sempre rispondere a una domanda clinica adeguata, presidiando attentamente anche gli aspetti post-analitici, cosa che assume vitale importanza in casi come quello presentato, quando esiste una chiara discrepanza tra il sospetto clinico (magari indirizzato a patologie potenzialmente gravi) e i risultati forniti dal laboratorio. Nel nostro caso, il quesito clinico posto al laboratorio era se ci fossero eritrociti presenti nel campione urinario e la risposta negativa è quindi stata corretta. Dobbiamo osservare che la refertazione dell'esame chimico-fisico dell'urina del nostro laboratorio non include il colore, vista la possibile dipendenza di questo parametro dall'ingestione di sostanze esogene. Dato che la nostra realtà non ci permette solitamente di acquisire informazioni preliminari all'esame chimico-fisico e morfologico delle urine riguardanti specifici quesiti clinici e/o ingestione di sostanze interferenti, riteniamo più utile valutare i singoli casi problematici dopo specifiche segnalazioni, come accaduto nel caso presentato.

BIBLIOGRAFIA

1. European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:1-96.
2. Stratta P, Barbe MC. Green urine. *N Engl J Med* 2008;358:e12.
3. Cotten SW, McCudden CR. The case of the blue-green urine. *Clin Chem* 2011;57:646-7.
4. McPherson RA, Ben-Ezra J, Zhao S. Basic examination of urine. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:393-425.
5. Manoni F, Caleffi A, Gessoni G, et al. L'esame chimico, morfologico e culturale delle urine: proposta di linea guida per una procedura standardizzata della fase preanalitica. *Biochim Clin* 2011;35:131-9.
6. Ubels FL, van Essen GG, de Jong PE, et al. Exercise induced macroscopic haematuria: run for a diagnosis? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2030-1.
7. Reid RI, Hosking DH, Ramsey EW. Haematuria following a marathon run: source and significance. *Br J Urol* 1987;59:133-6.
8. Zweig MH, Jackson A. Ascorbic acid interference in reagent-strip reactions for assay of urinary glucose and haemoglobin. *Clin Chem* 1986;32:674-7.
9. Nagel D, Seiler D, Hohenberger EF, et al. Investigations of ascorbic acid interference in urine test strips. *Clin Lab* 2006;52:149-53.
10. Chan CC, Lin SJ. Images in clinical medicine: Porphyria cutanea tarda. *N Engl J Med* 2011;365:1128.
11. Bryant JS, Gausche-Hill M. When is red urine not hematuria? A case report. *J Emerg Med* 2007;32:55-7.
12. Hon KL, Cheung KL. Pink toes and red urine: what is this poison? *Hong Kong Med J* 2010;16:411-2.
13. Geraci MJ, McCoy SL, Aquino ME. Woman with red urine: hydroxycobalamin-induced chromaturia. *J Emerg Med* 2011 Apr 27. [Epub ahead of print].
14. Carlsson CJ, Hansen HE, Hilsted L, et al. An evaluation of the interference of hydroxycobalamin with chemistry and co-oximetry tests on nine commonly used instruments. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:378-86.
15. Khan F, Chaudhry MA, Qureshi N, et al. Purple urine bag syndrome: an alarming hue? A brief review of the literature. *Int J Nephrol* 2011;2011:419213.
16. Sutherland DA, Nicol AD, Williams AJ. Pink napkins - Presenting feature in a case of alkaptonuria. *J Inher Metab Dis* 1984;7:56.
17. Eastwood MA, Nyhlin H. Beeturia and colonic oxalic acid. *Q J Med* 1995;88:711-7.
18. Watts AR, Lennard MS, Mason SL, et al. Beeturia and the biological fate of beetroot pigments. *Pharmacogenetics* 1993;3:302-11.
19. Mitchell SC. Food idiosyncrasies: beetroot and asparagus. *Drug Metab Dispos* 2001;29:539-43.
20. Allison AC, McWhirter KG. Two unifactorial characters for which man is polymorphic. *Nature* 1956;178:748-9.