

# Composizione della proteinuria nelle glomerulonefriti primitive: associazione con il danno tubulo-interstiziale, la prognosi e la risposta alla terapia

C. Bazzi

U.O. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

## Riassunto

Studi clinici e sperimentali hanno evidenziato che nelle malattie glomerulari la proteinuria è un fattore indipendente di rischio di progressione alla insufficienza renale cronica ed è associato alla estensione del danno tubulo-interstiziale: l'accumulo di proteine nelle cellule tubulari provoca una aumentata espressione di svariate citochine ad azione infiammatoria e vasoattiva, con conseguente infiltrazione interstiziale di cellule infiammatorie, proliferazione di fibroblasti, aumentata produzione di matrice extracellulare e fibrosi interstiziale.

Metodi di laboratorio come la immunonefelometria consentono di valutare la componente glomerulare della proteinuria, dipendente da una alterazione della integrità strutturale della parete del capillare glomerulare che consente il passaggio di proteine di alto e medio peso molecolare (IgG,  $\alpha_2$ -macroglobulin, IgG, transferrina, albumina). Lo stesso metodo e la elettroforesi in gel di acrilamide (SDS-PAGE) consentono di valutare la componente tubulare della proteinuria, costituita da proteine di basso peso molecolare (LMW) come la  $\alpha_1$ -microglobulin ( $\alpha_1$ m) e la  $\alpha_2$ -microglobulina ( $\alpha_2$ m), il cui riassorbimento da parte delle cellule tubulari, quasi completo in condizioni fisiologiche, è compromesso in condizioni patologiche.

Studi recenti hanno chiarito alcuni aspetti delle relazioni esistenti tra composizione della proteinuria, lesioni istologiche, "outcome" funzionale e risposta alla terapia. La estensione del danno tubulo-interstiziale è correlata con la selettività della proteinuria e la escrezione di IgG: tale osservazione suggerisce un possibile ruolo tubulo-tossico delle IgG o di qualche altra proteina di simile peso molecolare; le lesioni tubulo-interstiziali sono anche correlate con la componente tubulare della proteinuria, cioè con la escrezione di proteine LMW, a causa della compromissione del loro riassorbimento.

La remissione della sindrome nefrosica, non prevedibile in base alla proteinuria/die, è altamente prevedibile in base all'indice di selettività e alla escrezione di IgG nella glomerulonefrite membranosa (GMN) e nella glomerulosclerosi segmentaria e focale (GSF). La progressione alla insufficienza renale cronica è prevedibile sia in base alla componente glomerulare (indice di selettività, escrezione di IgG) che tubulare (escrezione di  $\alpha_1$ m,  $\alpha_2$ m, proteine LMW). La risposta alla terapia, in malattie come la GNM e la GSF è dipendente dalla escrezione di IgG e di  $\alpha_1$ m. In conclusione la composizione della proteinuria può essere facilmente accertata con metodi automatizzati, come la immunonefelometria, ed è utile ai fini di valutare le relazioni con le lesioni istologiche, per predire l'outcome funzionale e la risposta alla terapia nelle glomerulonefriti primitive.

**PAROLE CHIAVE:** *Composizione della proteinuria, Indice di selettività, IgG urinaria,  $\alpha_1$ -microglobulina urinaria, Glomerulonefrite, Danno tubulo-interstiziale, Outcome funzionale, Risposta alla terapia*

## **Composition of proteinuria in primary glomerulonephritides: Association with tubulo-interstitial damage, outcome and response to therapy**

*Experimental and clinical studies show that proteinuria is an independent risk factor for the progression of chronic glomerular diseases and is associated with the extent of tubulo-interstitial damage. The accumulation of proteins in tubular cells induces the increased expression of a variety of inflammatory and fibrogenic cytokines, with the consequent*

---

development of interstitial inflammation, a proliferation of fibroblasts, the increased production of extracellular matrix, and the formation of interstitial fibrosis. Laboratory methods, such as immunonephelometry, can easily evaluate the glomerular component of proteinuria, due to the alteration of the structural integrity of the glomerular capillary wall. This alteration allows the tubular lumen to pass proteins of high and middle molecular weight (HMW and MMW proteins: IgM,  $\alpha$ 2-macroglobulin, IgG, transferrin, albumin). Using the same method and SDS-PAGE, it is possible to evaluate those tubular components of proteinuria that are composed of low molecular weight (LMW) proteins, such as  $\alpha$ 1-microglobulin ( $\alpha$ 1m) and  $\alpha$ 2-microglobulin ( $\alpha$ 2m), whose reabsorption by tubular cells—almost complete in physiological conditions—is impaired in pathological conditions.

Recent studies clarified some aspects of the relationships between the components of proteinuria, histological lesions, prediction of outcome, and response to therapy. The extent of tubulo-interstitial damage is correlated with selectivity of proteinuria and IgG excretion, suggesting a possible tubulo-toxic role for IgG or for some other protein of similar molecular weight. The tubulo-interstitial lesions are also correlated with the excretion of LMW proteins, due to their impaired reabsorption.

The remission of nephrotic syndrome, not predicted by the amount of proteinuria, is highly predicted by the selectivity index or IgG excretion in membranous glomerulonephritis (MGN) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Progression to chronic renal failure is better predicted both by the glomerular component (selectivity index, IgG excretion) and by the tubular component of proteinuria ( $\alpha$ 1m,  $\alpha$ 2m, LMW proteins), than by 24-hour proteinuria. The response to therapy in MGN and FSGS is dependent on the excretion of IgG and  $\alpha$ 1m.

In conclusion the composition of proteinuria can easily be assessed using automated methods, and it is useful to evaluate the relationship of proteinuria with histological lesions to predict the functional outcome and response to therapy in primary glomerulonephritis. (G Ital Nefrol 2003; 20: 346-55)

**KEY WORDS:** Composition of proteinuria, Selectivity index, Urinary IgG, Urinary  $\alpha$ 1-microglobulin, Glomerulonephritis, Tubulo-interstitial damage, Functional outcome, Response to therapy