



PROTEINURIA ASINTOMATICA NEL BAMBINO

Martino Marsciani, Andrea Pasini, Giovanni Montini

UOS Nefrologia e Dialisi Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Asymptomatic proteinuria in children

Asymptomatic proteinuria is a common finding in primary care practice. Most children with asymptomatic proteinuria, diagnosed at screening urinalysis, do not have kidney disease. When proteinuria is detected, it is important to determine whether it is transient, orthostatic or persistent. Transient proteinuria is most often associated with fever, exercise or stress and it resolves on urine testing when the cause is withdrawn. Orthostatic proteinuria is a benign and common condition in school-age children. Persistent proteinuria should be carefully evaluated because it is a marker of renal damage and associated with kidney disease. It is not necessary to extensively investigate all children found to have proteinuria. Children with persistent proteinuria should be referred to a pediatric nephrologist to get a diagnosis and start treatment when necessary.

Conflict of interest: None

Financial support: The Authors have received no financial support

KEY WORDS:

Diagnosis,
Urinalysis,
Childhood,
Proteinuria

PAROLE CHIAVE:

Diagnosi,
Esame urine,
Pediatria,
Proteinuria

Indirizzo degli Autori:

Dr. Giovanni Montini
UOS di Nefrologia e Dialisi
Dipartimento di Pediatria
Azienda Ospedaliero-Universitaria
S. Orsola-Malpighi
Via Massarenti 11
Padiglione 13
40138 Bologna
e-mail: giovanni.montini@aosp.bo.it

INTRODUZIONE

Il riscontro di proteinuria (escrezione urinaria di proteine >100 mg/m²/die (1)) asintomatica in un singolo campione è relativamente frequente nella pratica clinica pediatrica, durante esami laboratoristici di screening o in seguito ad approfondimenti diagnostici. Spesso è transitoria (benigna) e non richiede ulteriori approfondimenti oppure può essere dovuta a un processo non patologico (posturale, post febbrile, dopo sforzo fisico). Altre volte è persistente e rappresenta un segno di danno o malattia renale. La conferma di una proteinuria persistente in controlli successivi indica la necessità di una valutazione nefrologica specialistica e dell'esecuzione di ulteriori accertamenti. Compito principale del nefrologo pediatra, quindi, è stabilire quando e come la proteinuria debba essere indagata.

È ben nota infatti la correlazione tra proteinuria e progressione del danno renale. Recentemente, Van der Velde M et al. hanno dimostrato, con uno studio epidemiologico, su una coorte di 40.854 soggetti sani di età compresa tra i 28 e i 75 anni, che un'escrezione urinaria di albumina ≥ 20 mg/L rappresenta un fattore di rischio significativo per sviluppo di insufficienza renale durante il follow-up, anche dopo aver corretto per

età e sesso (2). Tale correlazione è stata dimostrata anche da uno studio italiano che ha analizzato la progressione del danno renale in 225 pazienti pediatriche, con insufficienza renale cronica. I pazienti sono stati suddivisi in 3 sottogruppi in base al valore di proteinuria. Analisi multivariate hanno dimostrato che il valore di proteine urinarie correla con un più rapido peggioramento della funzionalità renale (3).

Questo può essere spiegato dal fatto che un aumento del transito di proteine attraverso la barriera glomerulare e, successivamente, lungo il tubulo, induce un danno progressivo, provocando l'attivazione di citochine e fattori di crescita con successiva infiltrazione infiammatoria e fibrosi interstiziale (1). Molti studi hanno dimostrato una significativa correlazione tra proteinuria glomerulare massiva e protratta e il successivo danno tubulare (4-9). Tutto ciò provoca un progressivo deterioramento della funzionalità renale.

FISIOPATOLOGIA DELLA PROTEINURIA

Normalmente, la quantità di proteine urinarie non supera i 100 mg/m²/24h (4 mg/m²/h) (1). Circa la

metà (40-50%) è di origine tissutale, prevalentemente glicoproteine. Alcune di queste derivano dalle cellule del tratto urinario e il maggiore costituente di questo gruppo è l'uromodulina, una proteina di membrana prodotta a livello del tubulo distale (10, 11), le cui funzioni non sono completamente conosciute. Sembra che tale proteina giochi un ruolo importante nella protezione dell'urotelio dalle infezioni (10), nell'inibizione della formazione di cristalli di ossalato di calcio e di fosfato (11) e nel bilancio idro-elettrolitico da parte del tubulo distale (12). Una sua alterazione è stata riscontrata in diverse nefropatie tubulointerstiziali autosomiche dominanti associate a iperuricemia, nell'artrite gottosa, nella nefropatia iperuricemica giovanile familiare, nella malattia cistica di tipo 2 e nella malattia glomerulocistica renale (13).

L'altra metà delle proteine urinarie (50-60%) è di origine plasmatica e l'albumina ne rappresenta la maggiore quantità, circa il 30-40%; la restante parte è formata da globuline, peptidi, enzimi, ormoni e proteine plasmatiche parzialmente degradate.

Normalmente, la quantità di proteine urinarie è determinata sia dalla filtrazione glomerulare sia dai processi di riassorbimento e secrezione tubulare.

Filtrazione glomerulare: le proteine plasmatiche possono attraversare la barriera glomerulare (endotelio fenestrato, membrana basale glomerulare, podociti e pedicelli) in base al loro peso molecolare e alla loro carica (4, 14). Normalmente, attraversano tale barriera solo proteine con peso molecolare inferiore a quello dell'albumina (69KDa). Proteine più grandi come le globuline sono virtualmente escluse dal normale filtrato glomerulare. (Fig. 1A). Un aumento della permeabilità del glomerulo provoca una *proteinuria glomerulare* (Fig. 1B).

Alcune proteine (nefrina, podocina, neph1, neph2, ecc.) a partire dai podociti formano uno "*slit diaphragm*", che gioca un ruolo fondamentale nella filtrazione glomerulare. Tali proteine, legandosi tra loro, determinano la formazione di pori, che agiscono in modo selettivo sul passaggio delle proteine plasmatiche (15). Alterazioni a carico dello "*slit diaphragm*" sono note cause di sindrome nefrosica (sindrome nefrosica congenita di tipo finlandese, glomerulosclerosi focale da alterazioni della podocina) (15), poiché producono la perdita della normale architettura tridimensionale della barriera e determinano una riorganizzazione del citoscheletro podocitario.

Anche la carica elettrica molecolare gioca un ruolo importante nel determinare il passaggio di proteine. Sulla superficie delle cellule dell'epitelio e dell'endotelio glomerulare e sulla membrana basale glomerulare vi sono sialoproteine caricate negativamente. Per que-

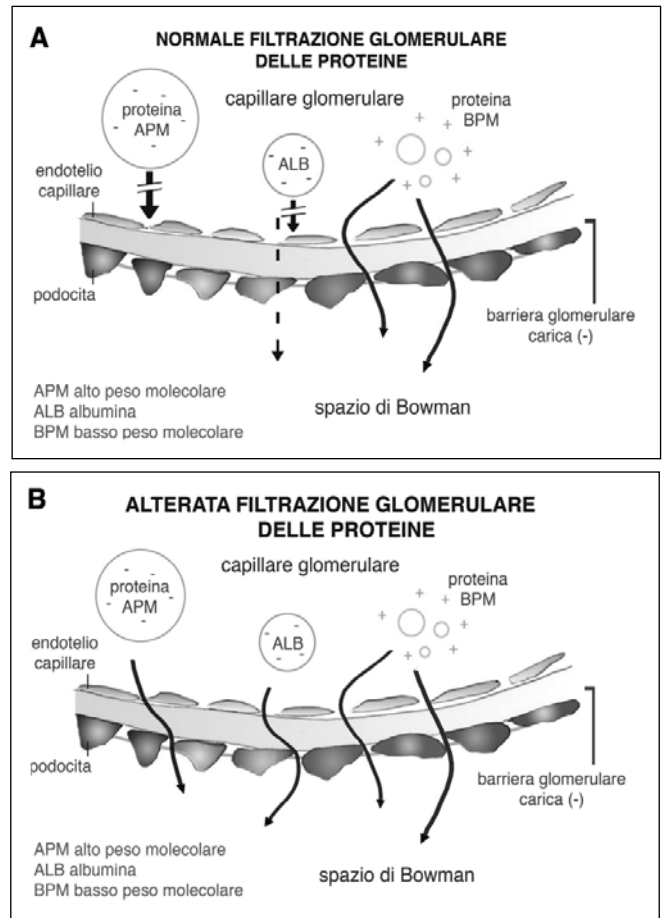


Fig. 1-(A) - Rappresentazione schematica della normale funzionalità della barriera glomerulare, attraverso la quale sono filtrate solo le proteine a basso peso molecolare (BPM). Proteine ad alto peso molecolare (APM) e con carica negativa sono virtualmente escluse dal filtrato glomerulare. (B) In caso di alterazione della membrana glomerulare, tutte le proteine sono in grado di attraversare la barriera glomerulare.

sto motivo, proteine con carica neutra o con carica positiva sono maggiormente filtrate rispetto alle proteine con carica negativa, le quali attraversano con più difficoltà la barriera glomerulare (4).

Riassorbimento tubulare: le proteine a basso peso molecolare (beta-2 microglobulina, alfa-1 microglobulina, catene leggere delle immunoglobuline) attraversano liberamente la barriera glomerulare e vengono riassorbite completamente a livello del tubulo prossimale (Fig. 2A). Questo avviene grazie al complesso recettoriale formato da due molecole chiamate megalina e cubulina. Tale complesso, oltre a riassorbire le eventuali molecole di albumina filtrate a livello glomerulare, lega le proteine a basso peso molecolare, le quali vengono riassorbite per endocitosi (16). Una riduzione del riassorbimento tubulare causa una *proteinuria tubulare* (Fig. 2B).

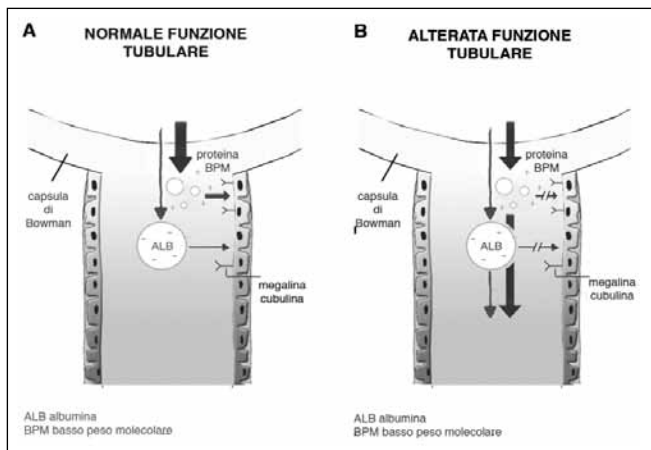


Fig. 2-(A) - Normalmente le proteine filtrate vengono tutte riassorbite a livello del tubulo prossimale, grazie anche al complesso recettoriale megalina-cubulina. (B) In caso di alterazione a carico delle cellule del tubulo prossimale, il processo di riassorbimento delle proteine filtrate (prevalentemente BPM) a livello della barriera glomerulare non avviene. Questo causa la comparsa di proteinuria tubulare.

Le noxe patogene e le malattie che agiscono sul tubulo disturbano il processo di riassorbimento tubulare con la conseguente comparsa di proteinuria mista. Vi sono cause secondarie a nefropatie tubulointerstiziali (nefropatia associata a reflusso, legata a intossicazione farmacologica, a danno ischemico, ecc.). Più rare ma più severe sono le noxe primitive o genetiche che interessano il tubulo renale e le sue cellule. Di questo gruppo fanno parte:

- la Sindrome di Fanconi, che è dovuta a una disfunzione della cellula tubulare prossimale. Questo provoca una perdita urinaria di sostanze che normalmente vengono riassorbite a questo livello (elettroliti, glucosio, fosfati, aminoacidi, bicarbonati) e, nelle forme più gravi, si riscontra proteinuria di basso peso molecolare;
- la Sindrome di Dent, malattia ereditaria *X-linked*, dovuta a una mutazione del gene *CLCN5* posto sul Cr Xp11.22, che codifica per il trasportatore *CLC-5 Cl⁻/H⁺* localizzato nel tubulo prossimale e nelle cellule intercalate del dotto collettore. Nel topo *knock-out* per questo gene si è evidenziata una riduzione dell'espressione di megalina e cubulina con conseguente alterazione del processo di endocitosi delle proteine a basso peso molecolare (17, 18). La malattia si estrinseca clinicamente con nefrolitiasi, ipercalciuria, aminoaciduria, fosfaturia, glicosuria e proteinuria a basso peso molecolare, con progressione verso l'insufficienza renale terminale;
- la Cistinosi è una patologia autosomica recessiva che colpisce il trasportatore di cistina posto sulla membrana lisosomiale. Il gene che codifica per questo trasportatore (*CTNS*) è posto sul cromosoma

17p13.3. Questo causa un accumulo lisosomiale di cistina che si può riscontrare in vari tessuti, tra cui il rene. Vi sono tre varianti cliniche: la variante infantile è la più severa e si manifesta con la sindrome di Fanconi entro il primo anno di vita, che culmina inevitabilmente nell'insufficienza renale;

- la Sindrome di Lowe, o Sindrome Oculo-cerebrorenale, è una malattia ereditaria *x-linked*, dovuta a un'alterazione del gene *OCRL-1* che codifica per l'enzima fosfatidilinositolo bifosfato-5-fosfatasi (*PIP₂ 5-fosfatasi*), posto a livello dell'apparato di Golgi. La clinica è caratterizzata dalla comparsa di anomalie prevalentemente a carico dell'apparato oculare (cataratta congenita), del sistema nervoso centrale e del rene (sindrome di Fanconi, che compare, di solito, nel primo anno di vita). L'insufficienza renale terminale compare intorno alla terza decade.
- la Sindrome di Imlerslund-Gräsbeck, rara malattia autosomica recessiva, è caratterizzata da un selettivo malassorbimento intestinale di vitamina B12 associato, nella maggior parte dei casi, a proteinuria tubulare. Questo è dovuto a una mutazione che può avvenire a carico di 2 geni differenti: cubulina (*CUBN*) posto sul cromosoma 10p 12.1 e *amionless* (*AMN*) posto sul cromosoma 14q 32. Il complesso delle due proteine, *CUBN-AMN*, è essenziale per l'assorbimento intestinale di Vit B12. A livello renale, una mutazione a carico di uno dei 2 geni provoca un'alterata espressione della cubulina con la conseguente comparsa di proteinuria tubulare. Il deficit di Vit B12 provoca anemia megaloblastica, responsiva alla supplementazione parenterale della stessa. Manifestazioni associate al deficit vitaminico sono uno scarso accrescimento, infezioni frequenti e problemi neurologici. Per quanto riguarda la proteinuria, di solito è mista e persiste negli anni senza apprezzabili variazioni, non deteriorando la funzione renale.

VALUTAZIONE DELLA PROTEINURIA

Poiché in tutti gli individui sani sono riscontrabili proteine urinarie, il termine proteinuria viene utilizzato per indicare un'escrezione urinaria superiore ai valori di normalità. I vari parametri di normalità sono riassunti nella Tabella I.

I **metodi di laboratorio** per valutare la proteinuria sono:

Dipstick test. È il test qualitativo/semiquantitativo più comunemente usato per valutare la proteinuria, attraverso la reazione dell'albumina con un colorante, di solito il tetrabromofenolo.

Questo test presenta alcune limitazioni.

- 1) Lo *stick* valuta solo la presenza di albuminuria ed è poco sensibile, se non per nulla, alle proteine tubulari.
- 2) Falsi positivi: lo *stick* potrebbe risultare positivo nonostante un'escrezione di proteine normale, quando le urine sono concentrate o a pH maggiore di 8.0, in caso di macroematuria, piuria, batteriuria o muco, o se le urine sono contaminate da antisettici come clorexidina o cloruro di benzalconio, presenza di mezzi di contrasto iodati e terapia con cefalosporine o sulfamidici (19).
- 3) Falsi negativi: in caso di urine molto diluite (diabete insipido) o in presenza di pH <4.5.

Test turbidimetrico. È un *test turbidimetrico* semi-quantitativo, che utilizza come reagente l'acido sulfosalicilico. Il grado di intorbidamento prodotto dalla miscela di pari volumi di urina e acido sulfosalicilico è proporzionale al contenuto proteico delle urine. Oltre alla presenza di albumina, rileva anche proteine a basso peso molecolare. Falsi negativi si verificano in caso di urina diluita o molto alcalina. Come con il *dipstick test*, mezzi di contrasto organo iodati possono determinare falsi positivi.

Elettroforesi delle proteine. Questo *test* qualitativo permette di distinguere le proteine urinarie in base al loro peso molecolare o alla loro carica e, di conseguenza, l'origine della proteinuria.

Dosaggio quantitativo delle singole proteine. È possibile dosare le singole proteine con metodi quantitativi precisi: albumina (metodo RIA), beta-2 microglobulina (metodo ELISA) e altre proteine a basso o ad alto peso molecolare.

La proteinuria può essere dosata su raccolta urine o su campione spot.

Raccolta urine delle 12 e/o delle 24h. La misurazione quantitativa delle proteine urinarie nelle 24h rappresenta il *gold standard*. Questa metodica però presenta problemi logistici, soprattutto nei bambini più piccoli che non sono ancora in grado di controllare

la minzione. Errori nella valutazione del volume urinario, associati alla necessità di correggere l'escrezione urinaria di proteine alla superficie corporea, rendono questo metodo, il più delle volte, impreciso e di difficile attuazione nella pratica clinica pediatrica.

Proteinuria su spot. Un'altra tecnica per quantificare la proteinuria è calcolare il rapporto tra proteine e creatinina urinaria su un campione *random* di urine. Infatti, l'escrezione urinaria di creatinina è relativamente costante.

Quando espresse entrambe in mg (PrUmg/CrUmg), un rapporto inferiore a 0.5 per i bambini al di sotto dei 2 anni e un rapporto inferiore a 0.2 per quelli più grandi suggeriscono un'escrezione di proteine nel range di normalità. Quando il rapporto PrU/CrU supera i 2 mg/mg si parla di proteinuria nefrosica (Tab. I).

Numerosi studi (20-25) hanno dimostrato un'ottima correlazione tra la quantità di proteine urinarie escrete nelle 24h e il rapporto PrU/CrU misurato in un campione delle prime urine del mattino (20). Uno studio recente eseguito su 701 pazienti adulti, con diabete di tipo 2 e nefropatia, ha comparato le diverse metodiche di misurazione della proteinuria e ha dimostrato che il rapporto PrU/CrU su urine del mattino è il metodo che predice meglio la progressione del danno renale (26).

TIPI DI PROTEINURIA

Proteinuria transitoria. Spesso benigna e normalmente modesta (< 0.5-1 gr/m²/die) (1). Di solito, viene riscontrata accidentalmente in bambini sani. Questo tipo di proteinuria tende a risolversi dopo alcuni giorni dalla scomparsa del fattore scatenante. I pazienti presentano un sedimento urinario normale e non vanno incontro a insufficienza renale.

Può essere riscontrata a seguito di uno *sforzo fisico intenso* e in corso di *febbre*, *stress* o *disidratazione*. Si risolve con la scomparsa della causa scatenante (è sempre necessario riscontrare l'assenza di proteinuria a distanza dal possibile evento scatenante per definirla tran-

TABELLA I -

Metodo	Range di normalità	Proteinuria anomala	Range nefrosico
Dipstick test	Negativo o tracce in campione con PS>1.020	>1+ con PS>1.020	
Proteinuria 24h	<4 mg/m ² /h <100 mg/m ² /24h	<4-40 mg > /m ² /h <100-1000 > /m ² /24h	>40 mg/m ² /h >1000 mg/m ² /24h
Proteinuria/Creatininuria PrU/CrU (mg/mg)	<0.5 mg/mg bambini tra 6-24 m <0.2 mg/mg in bambini >2 aa	<0.5-2> mg/mg bambini tra 6-24 m <0.2-2> mg/mg in bambini >2 aa	>2 mg/mg

sitoria). Questa proteinuria è prevalentemente di origine glomerulare, è correlata ad alterazioni emodinamiche come la diminuzione del flusso ematico renale e non è dovuta a un'alterazione della permeabilità capillare.

Proteinuria posturale (ortostatica). È presente soprattutto negli adolescenti e nei longitipi, con una frequenza dal 2% al 5% e generalmente non persiste dopo la terza decade di vita. Un recente studio eseguito su 91 bambini di età compresa tra i 6 e i 19 anni ha mostrato un'incidenza molto più elevata, che raggiunge il 15% (27).

Un *follow-up* di 20 anni, eseguito su 43 degli iniziali 64 bambini con diagnosi di proteinuria ortostatica, non ha mostrato alcuna evidenza di malattia renale progressiva. Il 10% ha continuato a presentare proteinuria ortostatica. La prevalenza di ipertensione trovata era comparabile con quella della popolazione generale relativamente all'età (28).

La proteinuria ortostatica è caratterizzata dall'aumento dell'escrezione delle proteine quando il soggetto mantiene la posizione eretta, mentre, durante la posizione supina, la quantità di proteine urinarie è normale (29). La quantità escreta nelle 24 ore è generalmente <1 gr/m²/24h (1). Non è associata a ematuria e la *clearance* della creatinina e i livelli di C3 sono normali.

Le cause non sono del tutto chiare, ma alterazioni emodinamiche renali causate dall'ostruzione parziale della vena renale sinistra (*renal nutcracker*), situata tra l'aorta e l'arteria mesenterica superiore, sembrano favorirne l'insorgenza. Tale ipotesi è supportata anche da uno studio longitudinale italiano eseguito su 13 soggetti con proteinuria ortostatica associata a parziale occlusione della vena renale. I pazienti sono stati rivalutati dopo 6 anni dalla diagnosi tramite esame *Doppler*: 9 pazienti non presentavano più proteinuria né ostruzione della vena renale, 3 pazienti presentavano ancora le 2 condizioni associate e solamente 1 paziente presentava proteinuria non più associata all'ostruzione della vena renale (30).

Altri 3 meccanismi sembrano essere implicati nella proteinuria ortostatica. Primo, in soggetti sani, la proteinuria aumenta in posizione eretta (nonostante l'escrezione proteica totale rimanga nei limiti della norma). In alcuni casi, la proteinuria ortostatica potrebbe riflettere una risposta fisiologica eccessiva. Secondo, poiché in alcuni soggetti con proteinuria ortostatica sono state riscontrate piccole lesioni glomerulari alla biopsia renale, queste lesioni, in associazione con alterazioni emodinamiche, potrebbero determinare la proteinuria ortostatica. Terzo, tale condizione potrebbe essere dovuta a un maggiore rila-

TABELLA II -

Cause di proteinuria nei bambini		
Proteinuria intermittente	Proteinuria persistente	
	Glomerulare	Tubulare
Posturale (ortostatica)	Glomerulopatie primarie	Ereditaria
Transitoria	A lesioni minime	Acidosi renale tubulare prossimale
Febbre	Glomerulosclerosi focale segmentale	Cistinosi
Esercizio fisico	Glomerulonefrite mesangiocapillare	Galattosemia
Stress	Nefropatia membranosa	Tirosinemia tipo I
Disidratazione	Glomerulonefrite rapidamente progressiva	Wilson
Scompenso cardiaco	Sindrome nefrosica congenita	Sindrome di Lowe
	Glomerulopatie secondarie	Malattia di Dent
	Glomerulonefrite post infettiva	Sindrome di Imerlund Graesback
	Nefrite lupica	
	Nefropatia da IgA	Acquisita
	Nefrite di Henoch-Schonlein	Pielonefrite
	Sindrome di Alport	Nefrite interstiziale
	Nefropatia da HBV, HCV, HIV	Necrosi tubulare acuta
	Amiloidosi	Tossicità da farmaci (analgesici, penicillamine, ecc.)
	Sindrome emolitico-uremica	Metalli pesanti
	Diabete mellito	Intossicazione da Metalli pesanti
	Ipertensione	
	Nefropatia da reflusso	

scio di angiotensina II e noradrenalina in posizione eretta (29, 31, 32).

Proteinuria persistente. È dovuta al riscontro di proteinuria, che persiste per più di 3 mesi. Spesso i bambini sono asintomatici e la proteinuria è l'unico segno. Soggetti apparentemente sani, che presentano proteinuria persistente, necessitano di un approfondimento diagnostico (4, 33, 34) (Tab. II).

APPROCCIO DIAGNOSTICO

Il riscontro di proteinuria in un singolo campione di urine, in un bambino apparentemente sano, è abbastanza frequente. In un programma di *screening* scolastico allargato, eseguito su 8.564 bambini di età compresa tra gli 8 e i 15 anni, fu riscontrata proteinuria in almeno un campione urinario su quattro, nel 10.7% dei bambini. Solo lo 0.1%, però, ha presentato proteinuria nei controlli successivi. È in questo numero ristretto di bambini che è più alto il rischio di danno renale (35). Dati simili, ottenuti da un programma di *screening* attivo in Giappone dal 1974, sono stati pubblicati più recentemente (36). La proteinuria persistente è stata confermata nello 0.1% di 31.552 bambini che iniziavano la scuola elementare, seguiti per sei anni. La diagnosi finale è stata di proteinuria ortostatica nel 50% circa e di proteinuria asintomatica nel restante 50%, con un unico caso di glomerulonefrite confermata. Lo stesso studio ha anche messo in evidenza come la presenza di proteinuria associata a micro o a macroematuria persistente correla maggiormente con lesioni glomerulari significative, dal momento che il 60% di questi pazienti presentava un danno renale significativo.

Anche per questo motivo, una volta riscontrata proteinuria, il primo passo è valutarne la persistenza, raccogliere un'anamnesi dettagliata e valutare l'*obiettività* del bambino per escludere segni e/o sintomi (scarso accrescimento staturale-ponderale, edema, ematuria, oliguria e ipertensione, petecchie) suggestivi di patologie renali maggiori. In questo lavoro ci limitiamo solo alla valutazione del bambino con proteinuria **asintomatica**.

Di fronte a un'anamnesi negativa e a un esame obiettivo pressoché nella norma, un approccio *step-by-step* è la modalità più adeguata per affrontare il problema.

I step Determinare se la proteinuria è persistente.

La positività in un singolo campione può essere legata a un evento scatenante, come febbre, sforzo fisico o *stress*, oppure a un'eccessiva concentrazione

delle urine. I genitori vanno rassicurati e, per precauzione, è utile ripetere un paio di volte il *dipstick test* delle urine, in assenza dell'evento scatenante.

Se la proteinuria persiste a due successivi controlli (sufficiente l'esecuzione dello *stick urine*), eseguiti a cadenza settimanale, è necessario passare allo *step* successivo.

II step Quantificare la proteinuria.

La diagnosi più frequente, soprattutto nell'adolescente, è quella di proteinuria ortostatica, per la cui diagnosi l'approccio più semplice è misurare il rapporto proteinuria/creatininuria su un campione del mattino e su un campione della sera. Un rapporto PrU/CrU inferiore a 0.2 nel campione del mattino ma con un aumento della proteinuria alla sera indica una proteinuria ortostatica. È possibile fare anche dosaggi ripetuti di proteinuria quantitativa su raccolta urine differenziata in clino e ortostatismo.

Se viene esclusa la proteinuria ortostatica, sono necessari ulteriori approfondimenti.

III step Eseguire esami laboratoristici e strumentali.

Esame microscopico delle urine e urinocoltura. Questi esami potrebbero suggerire un'infezione delle vie urinarie (presenza di piuria, leucocituria, batteriuria e nitriti).

Esami ematici. Di fronte a una proteinuria asintomatica persistente, le indagini di laboratorio di primo livello includono l'esame emocromocitometrico con indici infiammatori, la funzionalità renale e i valori plasmatici di creatinina, di azotemia e degli elettroliti. Utile la valutazione dell'assetto lipidico associato e dei livelli di albumina e proteine plasmatiche, le cui alterazioni si hanno in pazienti con proteinuria di lunga data e misconosciuta oppure nella proteinuria in *range* nefrosico. Utile anche lo *screening* per le malattie immunomediate (complemento, anticorpi antinucleo) e la sierologia per epatite B, C.

Alterazioni di questi esami rappresentano un'indicazione alla biopsia renale.

Ecografia renale. È uno strumento diagnostico importantissimo perché permette di visualizzare l'eventuale presenza di anomalie anatomiche del rene e delle vie urinarie. La visualizzazione di reni di dimensioni differenti tra loro e la presenza di dilatazioni delle vie urinarie pongono il sospetto di una proteinuria secondaria alla presenza di danno renale congenito (ipodisplasia) o acquisito da infezioni febbrili delle vie urinarie, da indagare con scintigrafia con DMSA.

IV step Eseguire biopsia renale.

Non vi sono linee guida universalmente accettate che indichino quando sia utile eseguire una biopsia renale in questo tipo di pazienti.

Vi sono, però, considerazioni condivise (37), alle

TABELLA III -

Indicazioni all'esecuzione della biopsia renale in caso di proteinuria asintomatica persistente

Proteinuria <1 gr se associata a:

- Progressiva diminuzione del filtrato glomerulare
- Persistenza di bassi livelli di C3
- Danni vascolari di tipo autoimmune
- Iperensione persistente
- Micro-macroematuria persistente

Proteinuria >1 gr corticoresistente

Proteinuria+ipoalbuminemia in bambini <1 a o >10 aa

quali fanno riferimento numerosi centri di Nefrologia Pediatrica, compreso il nostro. Basandoci su queste indicazioni riteniamo utile eseguire la biopsia renale nelle seguenti situazioni (Tab. III):

1) Proteinuria persistente con più di 1 gr/m²/die, eccezion fatta in quei casi in cui si sospetti una sindrome nefrosica steroide sensibile.

2) Proteinuria persistente inferiore a 1 gr/m²/die quando associata a:

- Diminuzione del filtrato glomerulare sotto gli 80 mL/m²/min, tranne nei casi in cui questo sia dovuto a una glomerulonefrite acuta (post-infettiva).
- Persistenza dei livelli di C3 bassi per oltre 3 mesi.
- Evidenza di danni vascolari di tipo autoimmune.
- Iperensione persistente.
- Microematuria o macroematuria persistente.

3) Sindrome nefrosica idiopatica corticoresistente (superiore a 40 mg/m²/h).

TRATTAMENTO

In caso di proteinuria transitoria, associata a febbre, stress, sforzo fisico e disidratazione, oppure di fronte a una proteinuria ortostatica, non sono necessarie terapie (1, 14). È auspicabile un attento monitoraggio nei mesi successivi.

Diverso invece è quando viene diagnosticata una proteinuria persistente, sia in range non nefrosico che in range nefrosico. In questi casi, la proteinuria rappresenta sia un indicatore sia un fattore di rischio indipendente di malattia renale cronica (2, 3) e di danno cardiovascolare nell'adulto e nel bambino (38-42).

Una proteinuria persistente severa deve essere trattata in maniera specifica nel caso in cui venga scoperta la causa esatta. In caso contrario, rimane valido anche in età pediatrica l'utilizzo degli ACE inibitori e dei bloccanti il recettore dell'angiotensina II (ARBs) (43-46).

CONCLUSIONI

Negli ultimi anni, è risultato sempre più evidente che la proteinuria persistente è marker e mediatore dello sviluppo dell'insufficienza renale (4, 26, 34, 35).

Sappiamo anche che la gran parte delle proteinurie, soprattutto nel bambino, può risultare non patologica.

È molto importante, quindi, un approccio diagnostico graduale, che ci permetta di evitare indagini e trattamenti inutili e costosi e, nello stesso tempo, non tralasciare condizioni patologiche severe che necessitano di un trattamento specialistico.

TEST DI VERIFICA

1) Quali sono i valori fisiologici di proteinuria quantitativa in un bambino di 3 anni?

- a. <100 mg/m²/24h
- b. 300 mg/m²/24h
- c. <50 mg/m²/24h
- d. 4 mg/m²/24h
- e. <10 mg/m²/24h.

2) Il rapporto proteinuria/creatininuria (PrU/CrU):

- a. Non è utilizzabile in ambito pediatrico
- b. È poco attendibile
- c. Ha un'ottima correlazione con la proteinuria delle 24h ed è molto utile in ambito pediatrico
- d. È utile solo nei controlli
- e. È predittivo solo se è eseguito alla prima minzione del mattino.

3) Bambina di 8 anni con febbre (TC 40) e dolore addominale, con addome trattabile non dolente alla palpazione e segno di Giordano negativo. L'esame delle urine a fresco rivela solo una proteinuria 2+ (~100 mg/dL). Quale può essere la più probabile causa di proteinuria?

- a. Collagenopatia
- b. Febbre elevata
- c. Sindrome nefrosica
- d. Glomerulonefrite acuta post infettiva
- e. IVU.

4) La negatività dello stick urine per proteinuria esclude con sicurezza la presenza di:

- a. Proteine tubulari
- b. Albumina
- c. Emoglobina
- d. Gammaglobuline
- e. Nessuna delle precedenti.

5) La proteinuria viene considerata:

- a. Persistente se la proteinuria persiste in più esami delle urine
- b. Ortostatica se il valore di proteinuria è >1 gr

- ed è presente solo in posizione eretta
- c. Transitoria se dura meno di 6h
- d. Persistente se è associata a un fattore scatenante
- e. In tutte queste ipotesi.

6) Un approccio ragionevole nell'iter diagnostico della proteinuria prevede:

- a. L'esecuzione in ogni caso sia di esami urinari sia di esami ematici
- b. Un approccio "step by step" è la modalità più indicata
- c. La biopsia è ritenuta utile solo in caso di proteinuria in range nefrosico
- d. La biopsia si utilizza per distinguere una proteinuria glomerulare da una tubulare
- e. Nessuna di queste ipotesi.

7) La proteinuria ortostatica:

- a. È rara in ambito pediatrico
- b. È a prognosi infausta e favorisce lo sviluppo di malattia renale cronica
- c. È prevalente nei longitipi, è inferiore a 1 gr e

- tende a scomparire in età adulta
- d. È prevalente nei soggetti in sovrappeso e/o obesi e persiste in età adulta

- a. Richiede l'esecuzione di una biopsia renale per la diagnosi definitiva.

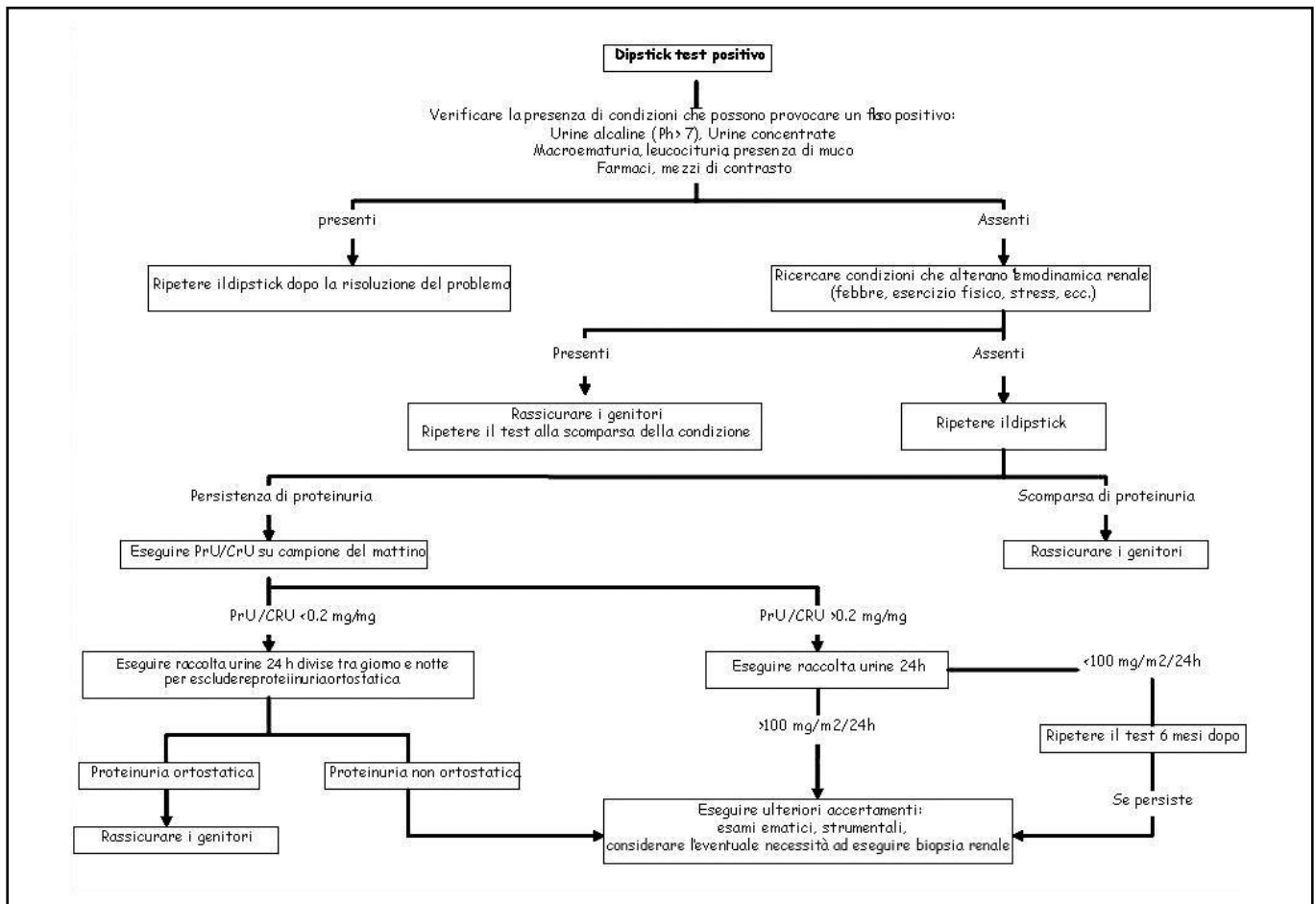
8) Sono indicatori di danno tubulare:

- a. B2 microglobulina elevata
- b. Macroematuria
- c. Alfa1 microglobulina urinaria bassa
- d. Presenza di proteinuria ad alto peso molecolare
- e. C3 e/o C4 patologici.

9) Quando eseguire la biopsia:

- a. Sempre, se la proteinuria è >1 gr/m²/die
- b. Sempre in caso di proteinuria <1 gr
- c. Mai se la proteinuria è <1 gr
- d. Se la proteinuria è <1 gr e associata a ematuria e a ipocomplementemia da più di 3 mesi
- e. Mai in un bambino sotto l'anno di età.

ALGORITMO DIAGNOSTICO



RIASSUNTO

Il riscontro della proteinuria asintomatica nel bambino è relativamente frequente nella pratica clinica. La maggior parte dei bambini con diagnosi di proteinuria non ha una patologia renale sottostante. Quando viene riscontrata una proteinuria asintomatica, è importante determinare se si tratta di una proteinuria transitoria, ortostatica o persistente. La proteinuria transitoria è legata a eventi scatenanti e scompare ai successivi controlli, la proteinuria ortostatica è benigna e frequente nei bambini in età scolare e la proteinuria persistente deve essere valutata attentamente poiché è un marker di danno renale e può essere associata a una malattia renale. Non è corretto investigare tutti i bambini con proteinuria. Un approccio step by step è la modalità più adatta per affrontare il problema. Bambini che presentano una proteinuria persistente devono essere inviati dal nefrologo

pediatra per una diagnosi eziologica e per una terapia specifica, quando necessario.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia Pietro Marsciani per le figure.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non avere ricevuto contributi economici.

BIBLIOGRAFIA

- Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and Management of Proteinuria and Nephrotic Syndrome in Children: Recommendations From a Pediatric Nephrology Panel Established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105: 1242-9.
- Van der Velde M, Halbesma N, de Charro FT, et al. Screening for albuminuria identifies individuals at increased renal risk. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 852-62.
- Ardissino G, Testa S, Daccò V, et al. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. Data from the Ital Kid Project. *Pediatr Nephrol* 2004; 19 (2): 172-7.
- D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63 (3): 809-25.
- Williams JD, Coles GA. Proteinuria: A direct cause of renal morbidity? *Kidney Int* 1994; 45: 443-50.
- Burton CJ, Walls J. Proximal tubular cell, proteinuria and tubulo-interstitial scarring. *Nephron* 1994; 68: 287-93.
- Magil AB. Tubulointerstitial lesions in human membranous glomerulonephritis: relationship to proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 375-9.
- D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulo-interstitial damage in glomerular diseases: Its role in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 124-32.
- Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15.
- Bates JM, Raffi HM, Prasad K., et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int* 2004; 65 (3): 791-7.
- Mo L, Huang HY, Zhu XH, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int* 2004; 66 (3): 1159-66.
- Renigunta A, Renigunta V, Saritas T, Decher N, Mutig K, Waldegger S. Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function. *J Biol Chem* 2010; 16.
- Hart TC, Gorry MC, Hart PS, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002; 39 (12): 882-92.
- Mundel P, Reiser J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? *Kidney Int* 2010; 77 (7): 571-80.
- Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 2006; 354 (13): 1387-401.
- Nielsen R, Christensen EI. Proteinuria and events beyond the slit. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (5): 813-22.
- Piwon N, Gunther W, Schwake M, Bosl MR, Jentsch TJ. CIC-5 Cl⁻-channel disruption impairs endocytosis in a mouse model for Dent's disease. *Nature* 2000; 408: 369-73.
- Christensen EI, Devuyst O, Dom G, et al. Loss of chloride channel CIC-5 impairs endocytosis by defective trafficking of megalin and cubilin in kidney proximal tubules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8472-7.
- Allen JK, Krauss EA, Deeter RG. Dipstick analysis of urinary protein. A comparison of Chemstrip-9 and Multistix-10SG. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 34-7.
- Lemann J Jr, Doumas BT. Proteinuria in health and disease assessed by measuring the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Chemistry* 1987; 33: 297-9.
- Elises JS, Griffiths PD, Hocking MD, Taylor CM, White RH. Simplified quantification of urinary protein excretion in children. *Clin Nephrol* 1988; 30 (4): 225-9.
- Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309 (25): 1543-6.
- Jermendy G, Farkas K, Nadas J, Daroczy A, Peterfai E. Practical aspects of measuring microalbuminuria in diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 2009; 14: 195-200.

24. Guy M, Borzomato JK, Newall RG, Kalra PA, Price CP. Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 468-76.
25. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 436-43.
26. Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, et al. Comparison of Different Measures of Urinary Protein Excretion for Prediction of Renal Events. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (8): 1355-60.
27. Brandt JR, Jacobs A, Raissy HH, et al. Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1131-7.
28. Springberg PD, Garrett LE Jr, Thompson AL Jr, Collins NF, Lordon RE, Robinson RR. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: results of a 20-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1982; 97 (4): 516-9.
29. Mahan JD, Turman MA, Mentser MI. Evaluation of hematuria, proteinuria, and hypertension in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1573-89.
30. Mazzoni MB, Kottanatu L, Simonetti GD, et al. Renal vein obstruction and orthostatic proteinuria: a review. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 23.
31. Milani GP, Bianchetti MG, Bozzani S, et al. Body mass index modulates postural proteinuria. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 513-5.
32. Brandt JR, Jacobs A, Raissy HH, et al. Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1131-7.
33. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309-20.
34. Van der Velde M, Halbesma N, de Charro FT, et al. Screening for albuminuria identifies individuals at increased renal risk. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 852-62.
35. Vehaskari V, Rapola J. Isolated proteinuria: analysis of a school-age population. *J Pediatr* 1982; 101: 661-8.
36. Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, Hukunaga Y. Proteinuria screening for children. *Kidney Int Suppl* 2005; (94): S23-7.
37. Bagga A. Revised guidelines for management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol* 2008; 18 (1): 31-9.
38. Grimm RH, Svendsen KH, Kasiske B, Keane WF, Wahi MM. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up: MRFIT. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: S10-4.
39. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham Study. *Am Heart J* 1984; 108: 1347-52.
40. Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1785-91.
41. Portman RJ, Hawkins E, Verani R. Premature atherosclerosis in pediatric renal patients: report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Res* 1991; 29: 349A.
42. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (5): 1496-507.
43. Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiol* 2003; 93: P3-P13.
44. Reiser J, Mundel P. Dual effects of RAS blockade on blood pressure and podocyte function. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 403-8.
45. Ligtenberg G, Blankenstijn PJ, Oey PL, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999; 340: 1321-8.
46. Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. Intensified blood pressure control and progression of chronic renal insufficiency in children. *N Engl J Med* 2009; 361: 1639-50.