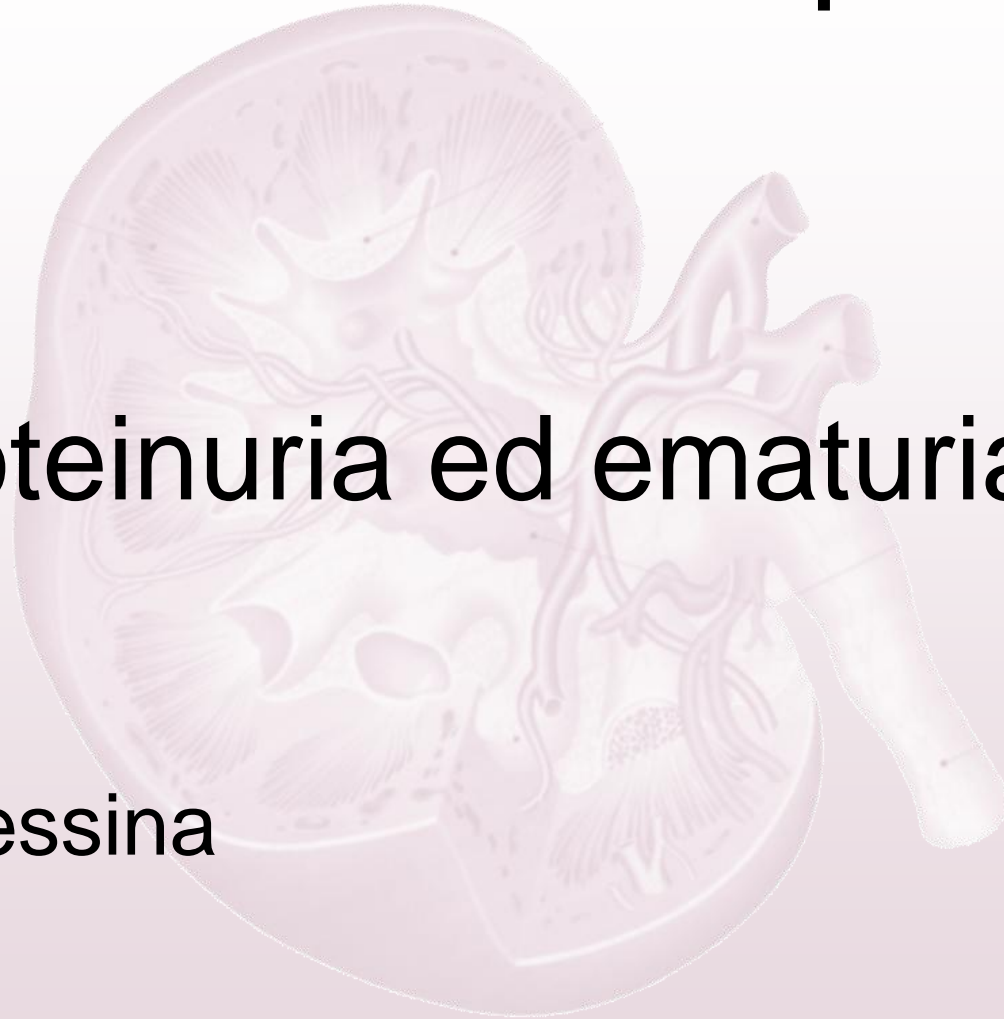


C. I. di Pediatria Generale e Specialistica

Proteinuria ed ematuria

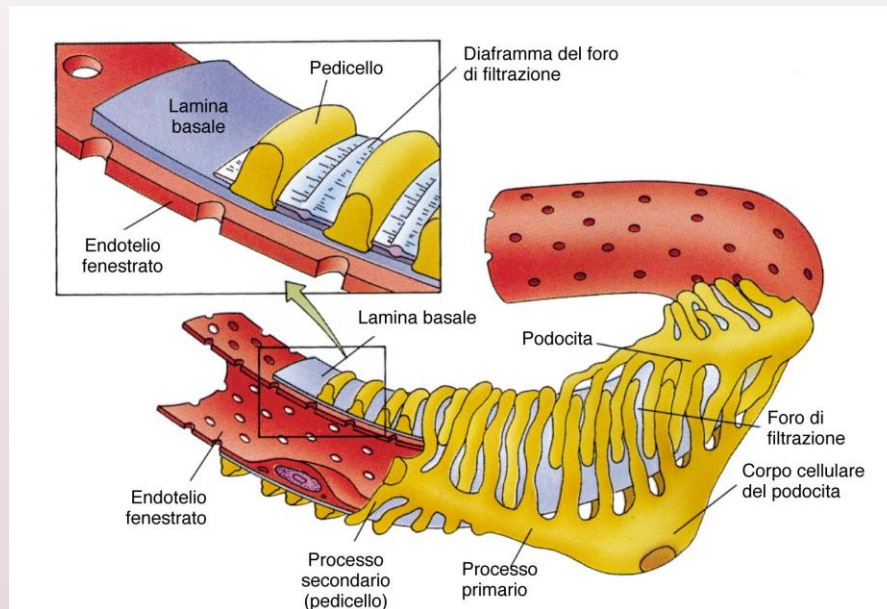
Chiara Messina

Anno Accademico 2014/2015



Proteinuria

- La barriera di filtrazione glomerulare normalmente è attraversata da proteine di dimensioni inferiori all'albumina (<68.000 Da).



Proteinuria

PM delle proteine:

Lisozima, catene leggere, β 2 microglobulina,
 α 1 microglobulina <40.000 Da

Albumina 69.000 Da

Transferrina 90.000 Da

γ globuline 150.000 Da

α 2 glicoproteine 820.000 Da

Proteinuria

Composizione proteica delle urine in bambini

	%
Proteine del tratto urinario ansa di Henle	
Tamm-Horsfall(uromodulina)	50
Proteine glomerulari	
*Albumina	20
*IgG (compresi frammenti)	10
*IgA	1
*Transferrina	2
Proteine tubulari	
*Catene leggere	7
* β 2-microglobulina	0.07

Aumento della proteinuria

- Aumenti significativi della proteinuria possono verificarsi per:
 1. aumento della permeabilità della Barriera di filtrazione glomerulare;
 2. alterazioni dell'emodinamica renale;
 3. diminuito riassorbimento tubulare di proteine fisiologicamente filtrate.

Normal values of protein excretion

Normale: <5 mg/kg/die o <4 mg/m²/hr

Patologica: 5-50 mg/kg/die o 4-40 mg/m²/hr

Nefrosica: >50 mg/kg/die o >40 mg/m²/hr

Age (yr)	Proteinuria	
	g/mol creatinine	g/g creatinine
0.1–0.5	80	0.70
0.5–1.0	60	0.55
1–2	45	0.40
2–3	30	0.30
3–5	20	0.20
5–7	19	0.15
7–17	18	0.15

Proteinuria

- Fisiologica
- Glomerulare selettiva:
 - Presenza di proteine tra 70.000 e 90.000 Da
 - Legata all'incapacità del tubulo di riassorbire.
- Glomerulare non selettiva:
 - Presenza di proteine con PM > (IgG)
- Tubulare:
 - Compaiono proteine a basso PM ed anche enzimi tubulari
- Mista (glomerulare e tubulare)

Proteinuria glomerulare

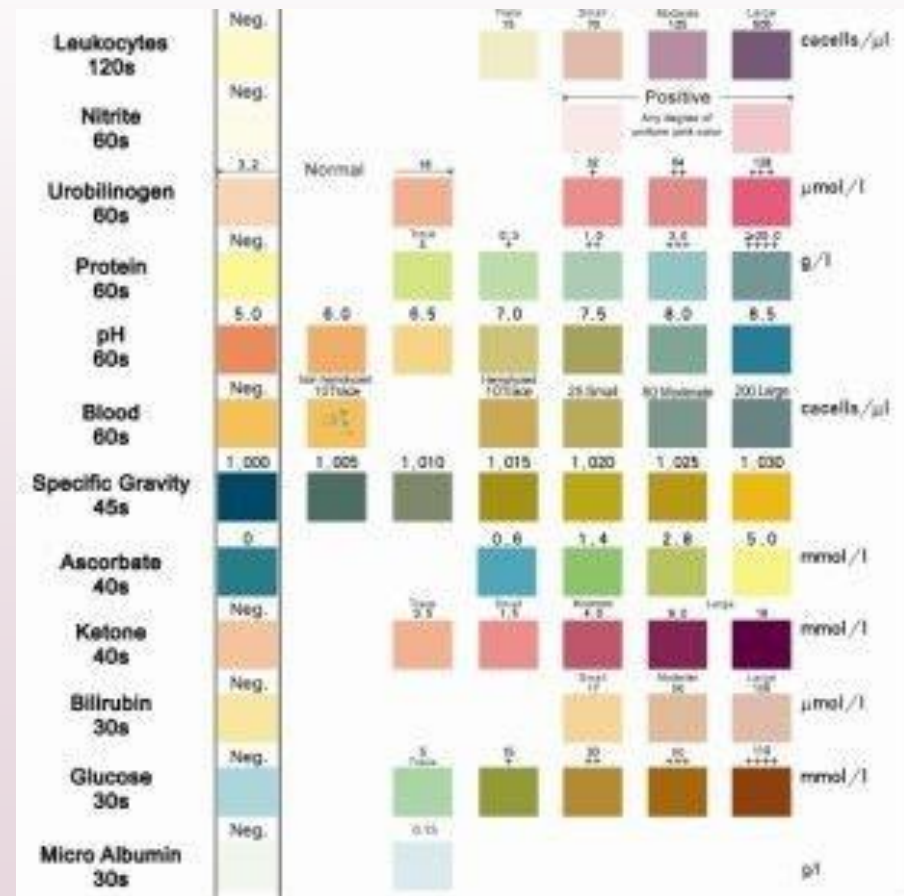
- **Transitoria:**
 - Funzionale:
 - Esercizio fisico
 - Disidratazione
 - Febbre
 - Ortostatica.

Proteinuria glomerulare

- **Transitoria:**
 - Funzionale:
 - Esercizio fisico
 - Disidratazione
 - Febbre
 - Ortostatica.
- **Persistente:**
 - *Primary glomerular disease*
 - *Secondary glomerular disease*

PROTEINURIA: metodi di dosaggio

Strisce ad immersione su campione urine
Misurano ALBUMINA urinaria



PROTEINURIA: metodi di dosaggio

Strisce ad immersione su campione urine:

- **facili da usare, risposta immediata**
- **rilievo di proteinuria glomerulare**

FALSI POSITIVI

Urine molto concentrate
pH>8
Ematuria macroscopica
Piuria
Stick eseguito tardi

FALSI NEGATIVI

Urine molto diluite
pH<4.5
Proteinuria (non albumina)

PROTEINURIA: metodi di dosaggio

Determinazione Proteinuria/Creatininuria

- Singolo campione di urine (mattino)
- **Valori di riferimento:**
 - età <2 anni: <0.5 mg/mg
 - età >2 anni: <0.2 mg/mg
 - Proteinuria nefrosica: >2 mg/mg

Metodi di dosaggio a confronto

	Sensibilità (%)	Specificità (%)
Dipstick	70	68
P/C urine 24 ore	90	84
P/C urine random	95	93

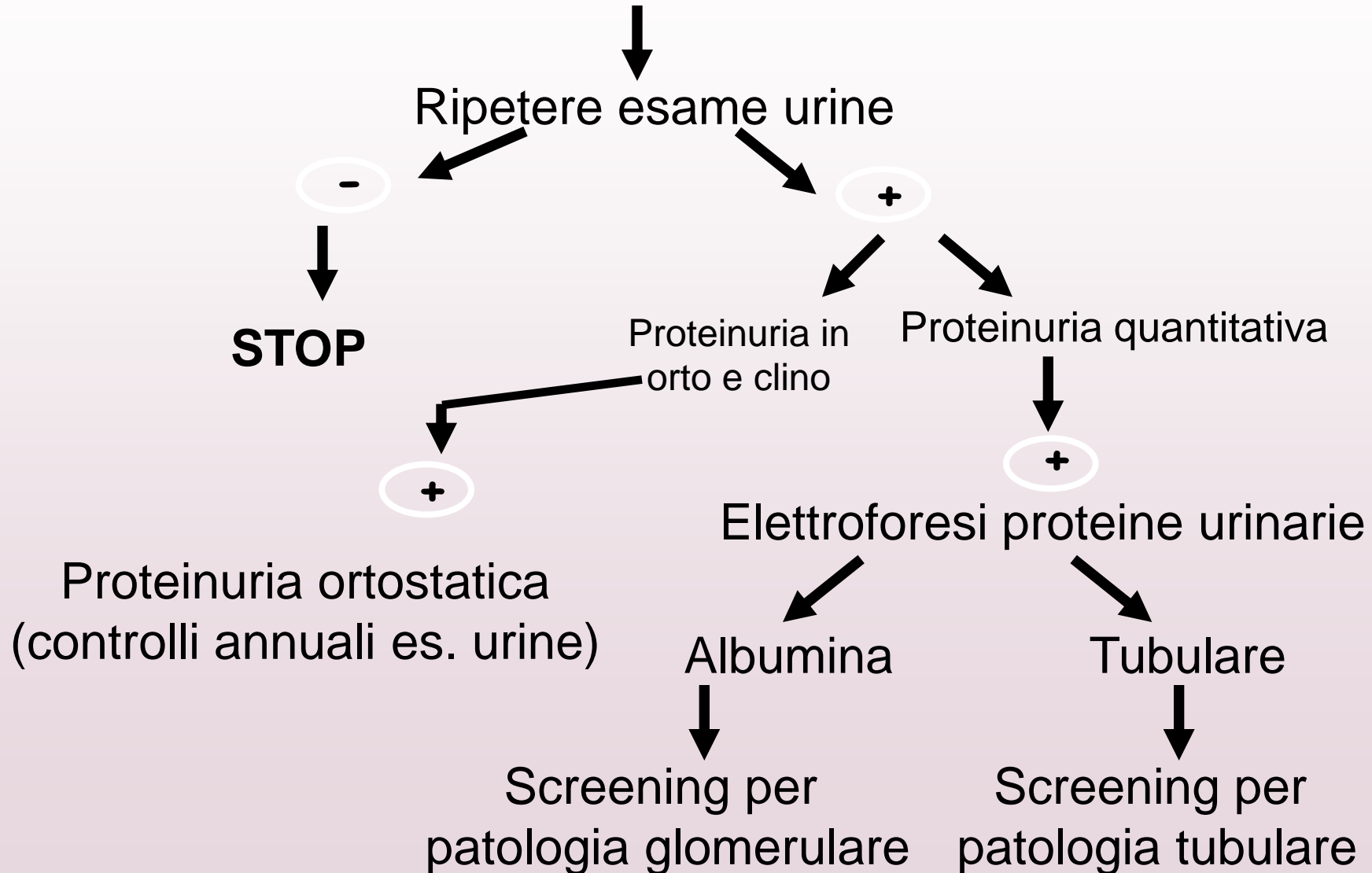
P = proteinuria C = creatininuria

Prevalenza della proteinuria

- La proteinuria è stata documentata in un campione urine nel 10.7% di 8954 bambini in età scolare, testati con 4 esami urine.
- Tuttavia solo lo 0,1% della popolazione studiata aveva tutti e 4 gli esami urine positivi per proteinuria.

PROTEINURIA ASINTOMATICA - ALGORITMO

Riscontro casuale all'es. urine
(escludere fattori funzionali)



N. B. Indici di danno tubulare

- α 1 microglobulina
- RBP
- β 2 microglobulina
- NAG urinario (indice di sofferenza tubulare, aumenta e ritorna ai valori normali in fase di poliuria post-necrosi tubulare acuta)

EMATURIA



Ematuria macroscopica



Ematuria microscopica

↳ **isolata**

↳ **associata a proteinuria**

MACRO

riconoscibile ad occhio nudo

colore delle urine da rosso brillante a cioccolato
(dipende dal pH, dal ps e dalla concentraz di proteine)

EMATURIA

dovuto alla presenza di GR

GR > 100.000/min

sufficienti 0.5-1 cc di sangue in 500 cc di urina

→ spaventa molto i genitori ma
non comporta MAI ANEMIZZAZIONE del b/o,
se non per la malattia cronica sottostante

PSEUDOEMATURIA

Urine rosse

Assenza di GR all'esame urine

- Sostanze endogene: **urati**, pigmenti biliari, porfirina
- Sostanze esogene: barbabietola, more, mirtilli, coloranti alimentari, **rifampicina**, paraaminosalicilati, nitrofurantoina, **desferioxamina**, vit B12, sostanze iodate

CAUSE DI MACROEMATURIA

- GNA
- PSH
- LES
- SUE
- sdr di Alport
- E. familiare benigna
- E. da sforzo

- infezioni da batteri, virus, schistosoma
- cistite chimica (ciclofosfamide)
- trauma
- calcolosi
- iper-calciuria/-uricuria
- cisti renali, idronefrosi, diverticoli vescicali
- tumore di Wilms

- trombosi vena renale
- emofilia, trombocitopenia, anemia falciforme
- fittizia

	GLOMERULARE	NON GLOMERULARE
COLORE	A lavatura di carne, tè, Coca-cola, marsala	Rosso vivo
ESAME URINE	Proteinuria, cilindri di GR	Coaguli, GB, batteri, cristalli urinari
SINTOMI	IPA, edemi, oliguria, rash, artrite	Disuria, pollachiuria, stranguria, dolore al fianco di tipo colico, massa addominale
FAMILIARITA'	Familiarità per sordità, IR, ematuria	(Familiarità per calcolosi)

MICROEMATURIA



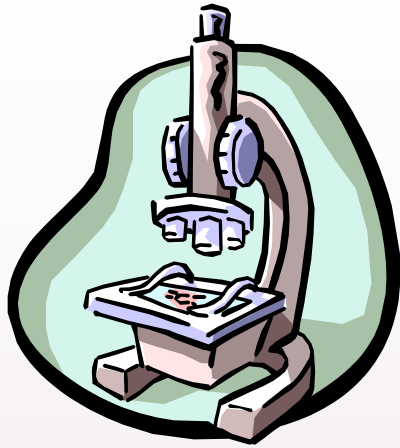
Microematuria persistente

Ematuria confermata in 3 es. urine successivi nell'arco di 3 mesi



Microematuria intermittente

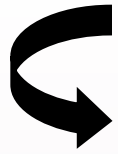
Il periodo di controllo va prolungato a 6 mesi



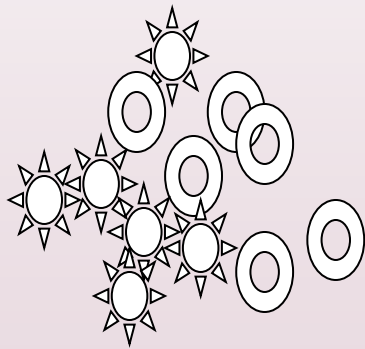
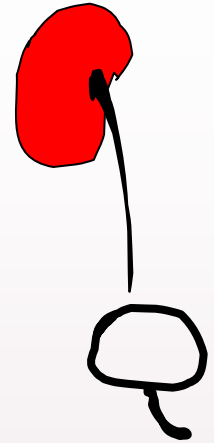
TEST DI FAIRLEY

Diagnosi differenziale tra ematuria di tipo glomerulare ed ematuria di tipo non glomerulare.

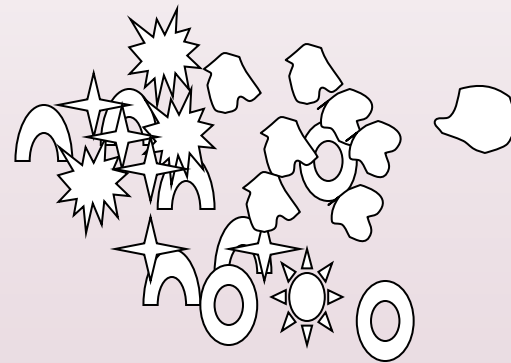
Da dove vengono i globuli rossi?



**-Test di Fairley x 3 : glomerulare
non glomerulare
mista**



Non Glomerulare



Glomerulare

Emazie dismorfiche $\geq 80\%$

Acantociti $\geq 5\%$



**Ematuria
glomerulare**

Sensibilità 100% e specificità 100%

Lettegen et al *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 435

Sensibilità 88% e specificità 100%

Lopez et al *Arch Esp Urol* 2002; 55: 164

Microematuria persistente

Diagnosi differenziale

Diagnosi	N = 228
Nessuna diagnosi	86 (38%)
Ipercalciuria senza calcoli	51 (22%)
Ipercalciuria e calcoli	2
IgA	34
GNA post strepto	21
Post esercizio	8
Alport e membrana sottile	6
GN croniche	5
Rene policistico	3
Drepanocitosi	3
Miscellanea urologica	6
Tumore di Wilms	1

Microematuria persistente e/o macroematuria asintomatica

Anamnesi + E.O. + es urine + test di Farley + Eco



GLOMERULARE

- Proteinuria quantitativa
- Funzione renale
- C3, C4, IgA, TAS, anti nucleo
- Urine genitori e fratelli
- Audiogramma

NON GLOMERULARE

- Screening calcolosi
- Rx addome in bianco
- Urocoltura
- Funzione renale

Glomerulopatie

- Micro-/macro-ematuria \pm proteinuria
- Proteinuria \pm microematuria

- **Sindrome nefritica:**

- Insufficienza renale
- Ipertensione
- Micro-/macro-ematuria
- Proteinuria patologica (10-50 mg/kg/die)

- **Sindrome nefrosica:**

- Proteinuria nefrosica (>50 mg/kg/die)
- Ipoalbuminemia (<25 g/L)
- Edema generalizzato

Post-/para-infettiva
Porpora di SH
IgA
LES
Sindrome di Alport
Glomerulonefrite mesangiocapillare
ANCA-vasculitis
HUS/TTP

Minimal Change Disease
FSGS
Glomerulonefrite mesangiocapillare

Laboratory Findings in the Nephrotic Syndrome

Primary Finding

Diagnostic Concentration

Proteinuria

> 50 mg/Kg per 24 h

Hypoproteinemia

≤ 2.0 g/dL (20 g/L)

Hypercholesterolemia

> 200 mg/dL (5.17 mmol/L) (frequently > 500 mg/dL [12.9 mmol/L])

Secondary Finding

Frequently Found Values

Hypocalcemia

< 9.0 mg/dL (2.25 mmol/L)

Hyperkalemia

> 5.0 mEq/L (5.0 mmol/L)

Hyponatremia

< 136 mEq/L (136 mmol/L)

Hypercoaguability

↓ Partial thromboplastin time (PTT)

EDEMA

Componente capillare

- 1) Ipoalbuminemia \longrightarrow $< P$ oncotica plasma
- 2) $>$ Permeabilità dei capillari

Componente renale

- 1) $< P$ oncotica plasma \longrightarrow Ipovolemia \longrightarrow $>$ RAS, $<$ ANP
Esecuzione dell'FC \longleftarrow \longleftarrow Ritenzione di Na e H₂O

EDEMA

IPOVOLEMICO/IPERVOLEMICO

TERAPIA EDEMA (espansione LEC)

IPOVOLEMIA



**Aumentare la P oncotica
plasmatica + diuretico ev**

IPERVOLEMIA



Diuretico ev/os

Esame obiettivo

- Parametri vitali (FC, FR, **PAO**, SatO2) e **peso corporeo**.
- Edemi (palpebrale, pretibiale, perineale, ascite, versamento pleurico, anasarca) ⇒ edema polmonare

Segni e sintomi di **ipovolemia**:

- ✓ **Dolore addominale**
- ✓ **Estremità fredde**
- ✓ **Contrazione della diuresi**
- ✓ **Ipotensione arteriosa**
- ✓ **Tachicardia**

ESAMI DI LABORATORIO I livello

- **Proteinuria/creatininuria, Proteinuria quantitativa/24 ore**
Protidogramma e Ig
- Creatinina-**Azotemia** + **elettroliti** (Na K e Ca++!), Emogas
- Emocromo (Hb, Htc, PTLs), Profilo lipidico, PT-PTT
Antitrombina III
- Esame urine ed **elettroliti urinari**

- ✓ **Fe Na <0.2** o Sodiuria <10-20 mEq/L
Iponatriemia <125 mEq/L
- ✓ **>> Urea** vs Creatinina
- ✓ **> Omolarità urinaria**

IPOVOLEMIA

ESAMI STRUMENTALI

Gli esami strumentali non rientrano nella diagnostica routinaria della sindrome nefrosica ma vanno eseguiti in base a particolari sospetti clinici:

- RX torace: in caso di sospetto di edema polmonare o infezione polmonare
- ECG: se diselettrolitemia
- Ecografia renale con Doppler: se sospetta patologia nefrologica di base, nei quadri sindromici, nel sospetto di trombosi renale (N.B. l'improvvisa comparsa di macroematuria ed IRA sono elemento di sospetto per trombosi)
- TAC/RMN cerebrale: se sospetto trombosi dei seni venosi cerebrali

Terapia dell'edema

“4 CARDINI”

1. Restrizione di liquidi (= liquidi totali!)

Volume pari alla perspiratio (=30 cc/kg/die o 400 cc/mq/die)
+ 50% della diuresi (**Bilancio E/U**)

n.b. in relazione alla severità dell'edema: nelle prime 24 ore le entrate non devono in ogni caso superare il 50% del mantenimento

2. Dieta iposodica

finché è presente proteinuria, poi normosodica
(non ipersodica!)

Terapia dell'edema

3. Diuretici

Uso oculato, facendo **attenzione all'ipovolemia**:

Idroclortiazide (1-2 mg/Kg/die) \pm Spironolattone (1-3 mg/Kg/die) se diuresi conservata

Furosemide per os (1 mg/Kg/dose) se contrazione della diuresi

Furosemide e.v. in bolo (1 mg/Kg/dose) \pm infusione continua (0.1-1 mg/kg/h) se oligo-anuria

4. Albumina:

se segni di ipo-volemia:

Albumina(1g/Kg in 4 ore)+ **Furosemide** (1mg/Kg ev)

NO ALBUMINA SE EU-IPERVOLEMIA

Terapia e prevenzione complicanze

- ❖ Terapia anti-aggregante (ASA 3-5 mg/kg/die) se PTLs \geq 600.000/mm³ e <70% Anti-trombina III
- ❖ Correzione degli squilibri elettrolitici
- ❖ IG Vena e Vaccinazioni
- ❖ Terapia anti-ipertensiva se ipertensione non da ipervolemia (ACE-i, Ca-antagonista o beta-bloccante)
- ❖ Statine se dislipidemia non corretta dalla dieta (LDL >190 mg/dL >6 mesi)
- ❖ Terapia sostitutiva tiroidea

N.B. Mortalità 1-2% anche all'esordio (edema polmonare, tromboembolismo, infezioni)

Sindrome nefrosica idiopatica steroido-sensibile/steroido-resistente

- 4 settimane prednisone 60 mg/m²/die per os
- 6-8 settimane prednisone 60 mg/m² /die per os

4 settimane prednisone 60 mg/m²/die per os

+

3 boli metilprednisolone 1000 mg/1.73 m² a giorni alterni

TERAPIA DELLA RECIDIVA

PREDNISONE:

- 2 mg/kg/die (60 mg/mq/die, max 60 mg) in 2 dosi fino a 7 giorni dopo la negativizzazione dello stick urine
- 1.5 mg/kg (40 mg/mq, max 40 mg) in dose unica al mattino a dì alterni per 4-6 settimane
- 1 mg/kg (30 mg/mq, max 30 mg) dì alterni per 4 settimane
- 0.75 mg/kg (20 mg/mq, max 20 mg) dì alterni per 4 settimane
- 0.5 mg/kg (10 mg/mq, max 10 mg) dì alterni per 4 settimane
- stop

Quando e come trattare la recidiva?

- ❖ **Non troppo presto**, perché spesso si osservano remissioni spontanee della proteinuria, senza modifiche della terapia.
- ❖ **Non troppo tardi**, per prevenire la comparsa dell'edema.

1. Se non edemi/ aumento peso importanti, non è necessaria ospedalizzazione

2. Esami ematici non sono necessari, salvo indicazione clinica.

3. La terapia di supporto è la medesima dell'esordio.

SN CONFERMATA CORTICODIPENDENTE E/O A FREQUENTI RECIDIVE

Se recidive a dosaggi di 1,5 mg/Kg a giorni alterni o
Tossicità agli steroidi o
Rallentamento della crescita



Seconda scelta: ciclofosfamide 2-3 mg/Kg/die per un totale di 2 mesi abbinata a terapia steroidea a dosaggi decrescenti fino a 1-0,5 mg/Kg a giorni alterni

Terza scelta: ciclosporina 6 mg/Kg/die

RISPOSTA ALLO STEROIDE



Prognosi renale a lungo termine

90% Sensibile → Prognosi favorevole nel 95%

10% Resistente → IRC in 10 anni nel 30-50%
(1-3% *late non responder*)
Recidiva su Tx 30-60% con
Perdita del trapianto 50-70%

Sindrome nefrosica idiopatica

- ✓ È la forma più frequente in età pediatrica
90-95% dei casi tra 1-10 anni e 60-70% dei casi dopo i 10 anni nella popolazione caucasica
- ✓ Ha un'incidenza di 2-7 casi/anno/100.000 ed una prevalenza di 12-16 casi/100000 soggetti <16 anni
- ✓ Rapporto M:F=2:1
- ✓ Età di esordio 2-6 anni nell'80% dei casi

SNCR ~~idiopatica~~

SNCR primitiva



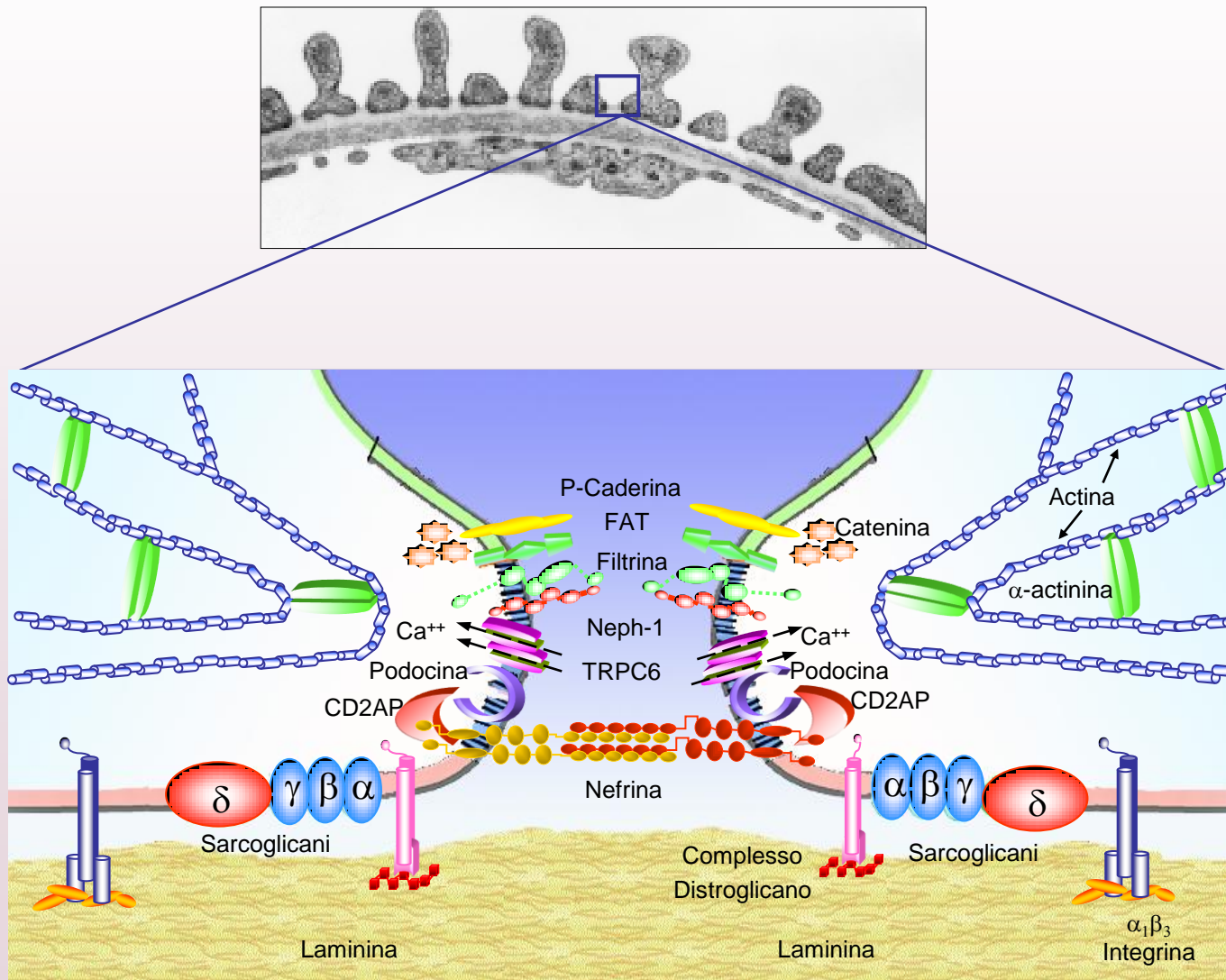
Eziologia

Genetica

Idiopatica

Forme genetiche

Sono dovute a mutazioni di geni codificanti proteine strutturali o funzionali della barriera di filtrazione glomerulare (*slit diaphragm*).



Sindrome	Fenotipo	Ereditarietà	Locus	Gene (proteina)	Funzione
Denys Drash (DDS)	SN (DMS), pseudoermafroditismo, tumore di Wilms	AD	11p13	WT1 (Wilms tumor1)	Fattore di trascrizione
Frasier (FS)	SN (FSGS), pseudoermafroditismo, gonadoblastoma	AD	11p13	WT1 (Wilms tumor1)	Fattore di trascrizione
Nail patella	Displasia ungueale, ipoplasia/assenza rotula, proteinuria e insufficienza renale	AD	9q34. 1	LMX1B (LIM homeobox transcription factor 1 beta)	Fattore di trascrizione
Galloway-Mowat	SN (FSGS o DMS), microcefalia, ritardo mentale, ernia iatale	AR	?	?	?
Pierson	NS (DMS) e anomalie oculari (microcoria, cataratta, anomalie iride, distacco retinico, cecità)	AR	23p21	LAMB2 (Laminina beta2)	Assemblaggio collagene
Displasia immuno-ossea di Schimke (SIOD)	Displasia spondilo-epifisaria, immunodeficienza T, SN (FSGS)	AR	2q35	SMARCAL1 (hHARP)	Rimodellamento cromatina (riparazione DNA)
Action myoclonus-renal failure syndrome (AMRF)	Epilessia mioclonica progressiva, proteinuria e insufficienza renale	AR	24q21.1	SCARB (LIMPII)	Glicoproteina membrana lisosomale
Mitocondriopatia CoQ2	Encefalopatia progressiva e nefropatia	AR	4q21-q22	CoQ2 (Para-idrossibenzoato-poliprenil-transferasi)	Biosintesi CoQ10
Mitocondriopatia CoQ6	NS (FSGS) e sordità neurosensoriale	AR	14q24.3	CoQ6 (Monossigenasi 6)	Biosintesi CoQ10
Encefalopatia di Leigh e SN	Encefalomielopatia subacuta necrotizzante (Leigh) e SN (FSGS)	AR	6q21	PDSS2 (Decaprenil-difosfato sintasi 2)	Biosintesi CoQ10
Miopia, Encefalopatia, acidosi Lattica, Stroke (MELAS)	Miopia mitocondriale, encefalopatia, acidosi lattica, episodi di <i>stroke</i> , difetti tubulari, proteinuria	Mitocondriale		MTTL1 tRNA-LEU ^(UUR)	tRNA leucina
Epstein, Fechtner, Macrotrombocitopenia e sordità, May-Hegglin, Sebastian	Trombocitopenia con piastrine giganti ed inclusioni leucocitarie contenenti NMMHC-IIA, complicanze multiorgano Suscettibilità a ESRD non-diabetica e FSGS	?	22q12.3	MYH9/APOL1 NMMHC-A/APOL1	Miosina non-muscolare Apolipoproteina 1

SNCR genetiche isolate

Prevalenza in relazione all'età di esordio della SN

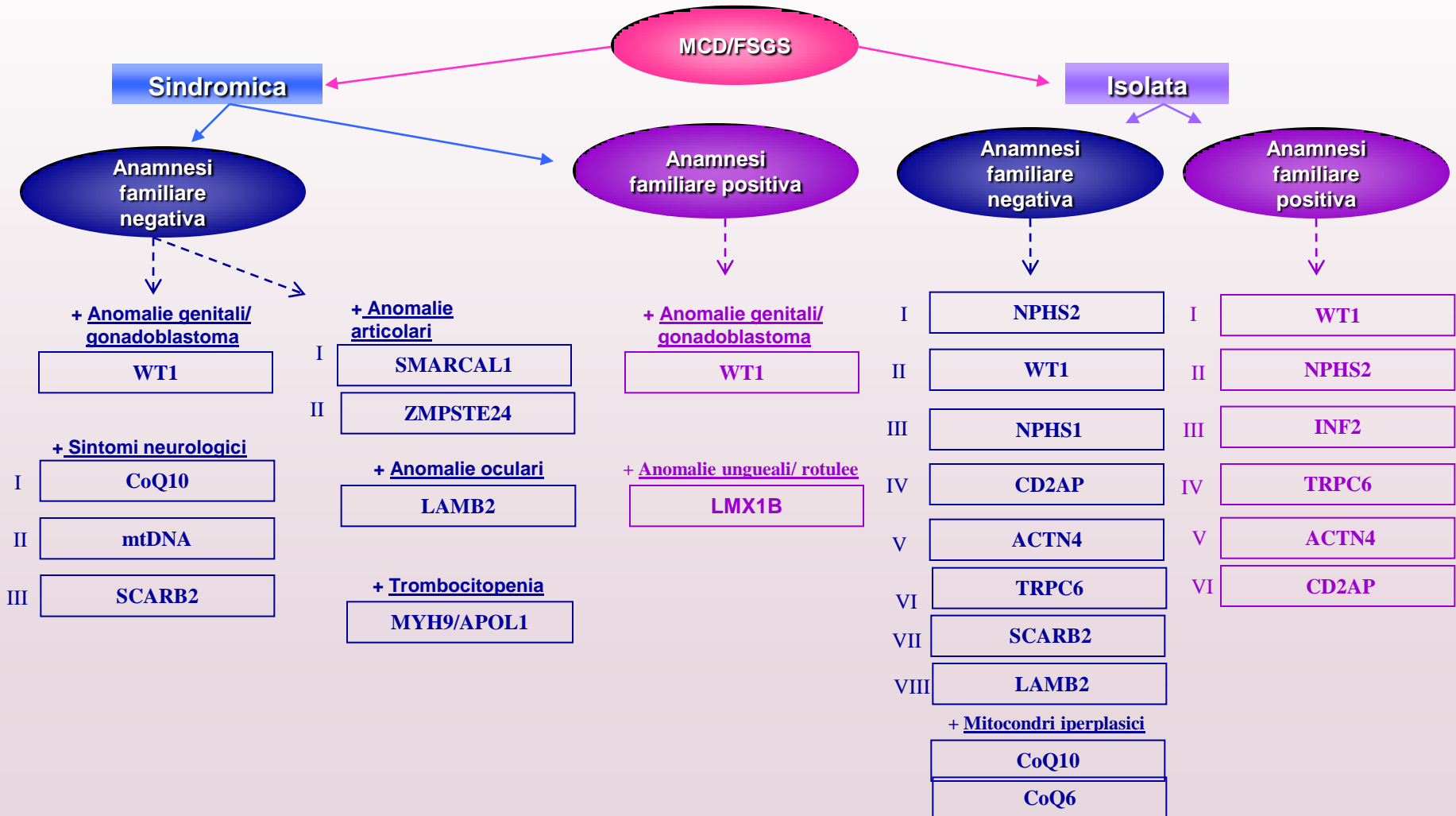
- Congenite (esordio <3 mesi) 95-100%
- Infantile (4-12 mesi) 50-60%
- Età prescolare (13 mesi-5 anni) 14%
- Bambino prepubere (6-12 anni) 36%
- Adolescente (13-18 anni) 24%



Valutazione clinica

SOSPETTA FORMA GENETICA

BIOPSIA RENALE (M.O., I.F., M.E.)



SINDROME DI ALPORT

EPIDEMIOLOGIA

- **0.6-3.0% delle forme di IRTERMINALE**
- **La presentazione più frequente è legata ad una eredità X-linked (tipo II,III,IV = 85%)**
- **La forma autosomica recessiva, tipo VIII, rappresenta il 15% dei casi**
- **Le forme autosomiche dominanti sono rare**
- **La frequenza stimata del gene per tutte le forme della malattia varia da 1:5000 a 1:10000**

CLASSIFICAZIONE DELLA SINDROME DI ALPORT

TIPO	CARATTERISTICHE	EREDITA'
I	Esordio in giovane età, sordità e alterazioni oculari	AD
II	Esordio in giovane età, sordità e alterazioni oculari	XLD
III	Esordio età adulta con sordità senza alterazioni oculari	XLD
IV	Esordio età adulta con sordità e alterazioni oculari	XLD
V	Età variabile con sordità e macrotrombocitopenia	AD
VI	Esordio in giovane età, sordità e alterazioni oculari	AD
VII	Età variabile con sordità e leiomiomatosi	XLD
VIII	Esordio in giovane età, sordità e alterazioni oculari	AR

SINDROME DI ALPORT

- X-linked dominante (70-80%)
- autosomica dominante (15-20%)
- autosomica recessiva (rara)

frequenza del gene 1:5000

SINDROME DI ALPORT

- **ematuria persistente**
età media alla diagnosi 12 anni
- **perdita dell'udito**
età media alla diagnosi 17 anni
- **lesioni oculari**
età media alla diagnosi 23 anni