

# Proteinuria nel bambino

Stefano Guarino, Giovanni Montini

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

**This review is for family and hospital paediatricians who find themselves managing an isolated proteinuria or associated with infrequent symptoms<sup>1,2</sup>. It tries to convey a simple diagnostic approach, with indications on the primary management of proteinuria and on when to refer to a paediatric nephrologist.**

Questa revisione è rivolta al pediatra di famiglia e al pediatra ospedaliero che si trovano a gestire una proteinuria isolata oppure associata a sintomi con una cadenza relativamente infrequente<sup>1,2</sup>. Si cerca di trasmettere un approccio diagnostico semplice, che preveda indicazioni sulla gestione primaria della proteinuria e su quando rivolgersi allo specialista di terzo livello e, in questo caso, al nefrologo pediatra.

## Introduzione

In un programma di screening scolastico, eseguito su 2423 bambini del Nepal con età compresa tra 5 e 15 anni, a un primo esame delle urine, 30 bambini (3,54%) con età compresa tra i 5 e 10 anni e 48 bambini (3,44%) con età compresa tra i 10 e 15 anni sono risultati positivi per proteinuria; a un secondo esame delle urine effettuato dopo 2-4 settimane, però, il numero si è ridotto a 5 (0,22%)<sup>2</sup>. Pertanto il riscontro in un singolo campione di lieve proteinuria non è in sé significativo ma deve essere riconfermato. La persistenza di una proteinuria asintomatica oppure di una proteinuria associata a sintomi necessita di una valutazione nefrologica specialistica. È ben noto, infatti, che la presenza di proteinuria rappresenta un fattore di rischio di progressione del danno renale. Infatti, è stato dimostrato in uno studio epidemiologico su una coorte di 40.854 soggetti sani di età compresa tra i 25 e i 75 anni che un'escrezione urinaria di albumina >20 mg/l costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo dell'insufficienza renale<sup>3</sup>. Un recente studio asiatico ha evidenziato che pazienti con proteinuria isolata, e ancora di più se con ematuria e proteinuria, hanno un alto rischio di sviluppare una glomerulonefrite cronica e progressiva<sup>4</sup>.

## Fisiopatologia

Al fine di capire l'origine della proteinuria, ma soprattutto sapere quali esami richiedere e come interpretarli, è utile fare qualche accenno alla fisiopatologia.

Normalmente la quantità di proteine urinarie non supera i 100 mg/m<sup>2</sup>/24 h (<4 mg/m<sup>2</sup>/h)<sup>1</sup>. 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, già conosciuta come proteina di Tam-Horsfal; si tratta di una proteina di membrana prodotta a livello del tubulo distale<sup>5,6</sup>, che sembra svolgere un ruolo importante nella protezione dell'urotelio dalle infezioni<sup>5</sup>, nell'inibizione della formazione di cristalli di ossalato di calcio e di fosfato<sup>6</sup> e nel bilancio idro-elettrolitico da parte del tubulo distale<sup>7</sup>.

L'altra metà delle proteine urinarie 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. Una piccola quantità di proteine è fisiologicamente presente nelle urine; un suo aumento può essere dovuto ad alterazioni della barriera glomerulare (proteinuria glomerulare) oppure ad alterazione dei processi di riassorbimento e secrezione tubulare (proteinuria tubulare, **figura 1**). **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<sup>8,9</sup>. Normalmente, attraversano tale barriera solo proteine con peso molecolare inferiore a quello dell'albumina (69 kDa). L'albumina e proteine più grandi, come le immunoglobuline,

sono virtualmente escluse dal filtrato glomerulare. Un aumento della permeabilità del glomerulo, alterazioni della carica elettrica e alterazioni a carico di proteine della membrana basale glomerulare (nefrina, podocina, neph1 e neph2)<sup>10</sup> provocano una proteinuria glomerulare (ad alto peso molecolare).

**Riassorbimento tubulare:** le proteine a basso peso molecolare (beta-2 microglobulina, alfa-1 microglobulina, catene leggere delle immunoglobuline), che fisiologicamente attraversano la barriera glomerulare (proprio perché a basso peso molecolare), vengono riassorbite completamente a livello del tubulo prossimale. Questo avviene grazie al complesso recettoriale formato da due molecole chiamate megalina e cubulina, attraverso un processo di endocitosi<sup>11</sup>. Una riduzione del riassorbimento tubulare causa una proteinuria tubulare (a basso peso molecolare). Vi sono cause secondarie a nefropatie tubulointerstitiali (nefropatia associata a reflusso, legata a intossicazione farmacologica, a danno ischemico, ecc.). Più rare ma più severe sono le *noxal* primitive o genetiche che interessano il tubulo renale e le sue cellule (**tabella 1**).

## Tipi di proteinuria

Si distinguono due tipi di proteinuria in base alla presenza o meno dei sintomi: una proteinuria sintomatica e una proteinuria asintomatica (intermittente e persistente).

### Proteinuria sintomatica

È associata a edemi clinicamente evidenti (palpebrali, pretibiali, scrotali fino a arrivare a uno stato di anasarca con ascite, versamento pleurico e pericardico). Si tratta di proteinuria in range nefrosico (> 40 mg/m<sup>2</sup>/h), associata a ipoprotidemia (<5 g/dl), ipoalbuminemia (<2,5 g/dl) e iperlipidemia. In questo caso ci troviamo di fronte a una sindrome nefrosica<sup>12</sup>.

### Proteinuria asintomatica

#### 1. Proteinuria intermittente

• **Transitoria:** normalmente modesta (<1 gr/1,73 m<sup>2</sup>/die)<sup>1</sup> e di scarso significato pa-

tologico. Solitamente si riscontra in bambini sani in seguito a sforzo fisico intenso, in corso di febbre, stress o disidratazione e si risolve in assenza della causa scatenante. Si tratta, in questo caso, di proteinuria prevalentemente glomerulare, esito di alterazioni emodinamiche;

- **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 nelle urine è normale<sup>13</sup>. La proteinuria è generalmente modesta (<1 g/1,73m<sup>2</sup>/24 h), non è associata a ematuria e i livelli di creatinina e C3 sono normali. Proteinuria essenzialmente benigna, interessa soprattutto adolescenti con una prevalenza dal 2% al 5% anche se in un recente studio è emersa un'incidenza che giunge fino al 15%<sup>14</sup>. Varie sono le ipotesi alla base dell'insorgenza della proteinuria ortostatica, 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<sup>15</sup>.

2. **Proteinuria persistente:** riscontro di proteine nelle urine su più campioni ripetuti a distanza di almeno una settimana. Soggetti apparentemente sani, che presentano proteinuria persistente, necessitano di un approfondimento diagnostico<sup>8</sup>.

## Valutazione della proteinuria

I metodi di laboratorio per valutare la proteinuria sono:

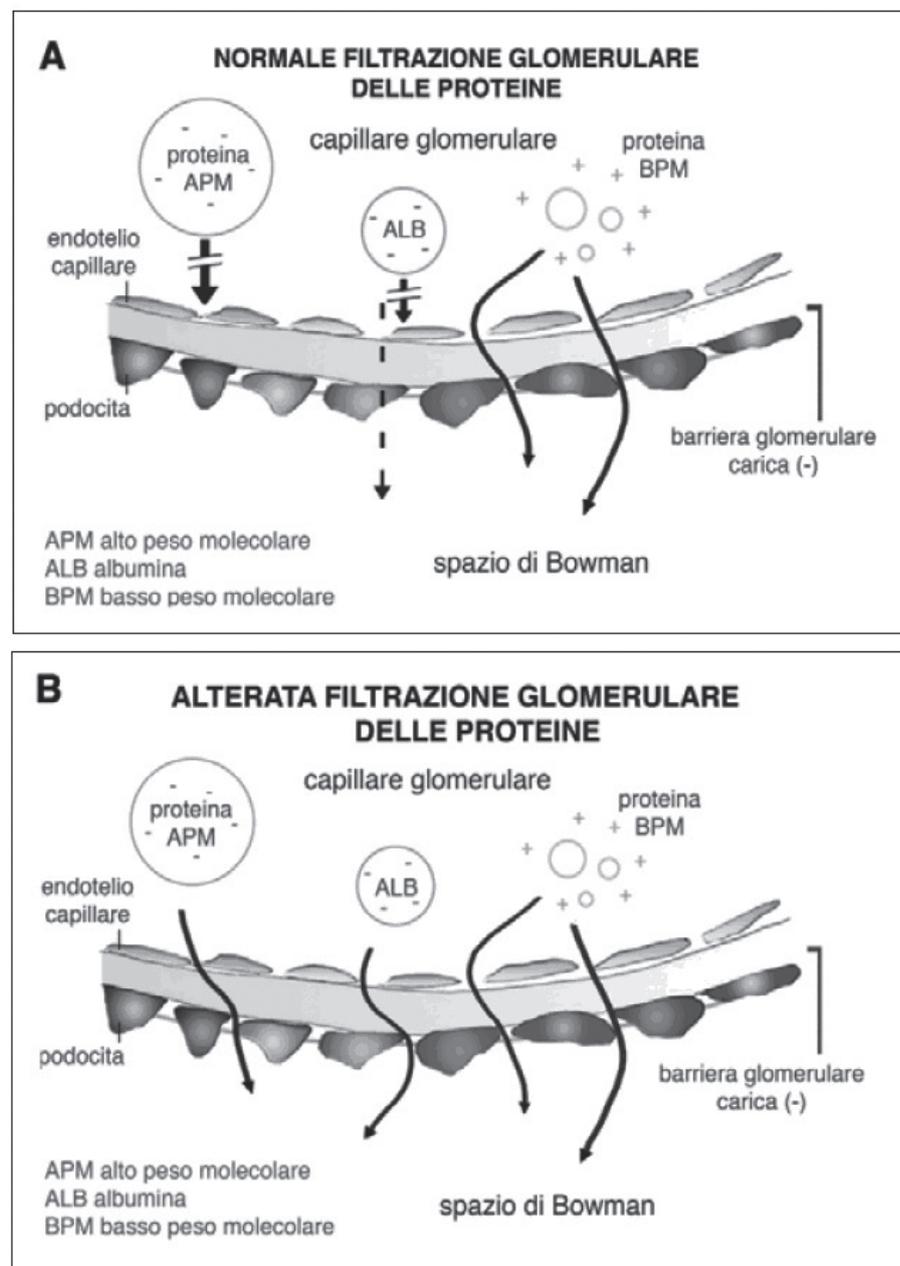
- **Dipstick test.** È il test qualitativo/semiquantitativo più comunemente usato per valutare la proteinuria attraverso la reazione dell'albumina con un colorante, di solito il tetrabromofenolo. Questo test presenta alcune limitazioni:

- 1) lo stick valuta solo la presenza di albuminuria ed è poco sensibile, se non per nulla, alle proteine tubulari;
- 2) falsi positivi: quando le urine sono molto concentrate o a pH maggiore di 8,0, in caso di 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<sup>16</sup>;
- 3) falsi negativi: in caso di urine molto diluite (diabete insipido) o in presenza di pH <4,5.

- **Proteinuria su singolo campione di urine.** Consiste nel calcolare il rapporto tra proteine e creatinina urinaria su un campione random di urine. Poiché

figura 1

[A] Rappresentazione di una barriera glomerulare normale 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 membrana glomerulare alterata, tutte le proteine sono in grado di attraversare la barriera glomerulare\*



\* da: Marsciani M, et al. *G Ital Nefrol* 2011;28:489-98.

l'escrezione urinaria di creatinina in un soggetto con funzionalità renale nella norma è relativamente costante, l'utilizzo del rapporto permette di evitare risultati falsati da una eccessiva concentrazione o diluizione delle urine. Quando espresse entrambe in mg (PrUmg/CrUmg), un rapporto inferiore a 0,5 per i bambini al di sotto dei 2 anni e inferiore a 0,2 per quelli più grandi è nella norma. Quando il rapporto PrU/CrU supera i 2 mg/mg si parla di proteinuria nefrosica (tabella

2). Numerosi studi<sup>17</sup> hanno dimostrato un'ottima correlazione tra la quantità di proteine urinarie escrete nelle 24 h e il rapporto PrU/CrU misurato in un campione delle prime urine del mattino. 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<sup>18</sup>.

tabella 1

## Cause di proteinuria nei bambini

Proteinuria Intermittente	Proteinuria persistente	
<b>Posturale (ortostatica)</b> <b>Transitoria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febbre</li> <li>• Esercizio fisico</li> <li>• Stress</li> <li>• Disidratazione</li> <li>• Scompenso cardiaco</li> </ul>	<b>Glomerulare</b> <p><i>Glomerulopatie primarie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A lesioni minime</li> <li>• Glomerulosclerosi focale segmentale</li> <li>• Glomerulonefrite mesangiocapillare</li> <li>• Nefropatia membranosa</li> <li>• Glomerulonefrite rapidamente progressiva</li> <li>• Sindrome nefrosica congenita</li> </ul> <p><i>Glomerulopatie secondarie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glomerulonefrite post infettiva</li> <li>• Nefrite lupica</li> <li>• Nefropatia da IgA</li> <li>• Nefrite di Henoch-Schonlein</li> <li>• Sindrome di Alport</li> <li>• Nefropatia da HBV, HCV, HIV</li> <li>• Amiloidosi</li> </ul> <p><i>Sindrome emolitico-uremica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabete mellito</li> <li>• Ipertensione</li> <li>• Nefropatia da reflusso</li> </ul>	<b>Tubulare</b> <p><i>Ereditaria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidosi tubulare prossimale</li> <li>• Cistinosi</li> <li>• Galattosemia</li> <li>• Tirosinemia tipo I</li> <li>• Malattia di Wilson</li> <li>• Sindrome di Lowe</li> <li>• Sindrome di Dent</li> <li>• Sindrome di Imerslund Graesback</li> </ul> <p><i>Acquisita</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pielonefrite</li> <li>• Nefrite interstiziale</li> <li>• Necrosi tubulare acuta</li> <li>• Tossicità da farmaci ( analgesici, penicillamine, ecc.)</li> <li>• Metalli pesanti</li> <li>• Intossicazione da Vitamina D</li> </ul>

• **Raccolta urine delle 24 h.** La misurazione quantitativa delle proteine urinarie nelle 24 h rappresenta il gold standard. Questa metodica però presenta problemi soprattutto nei bambini più piccoli che non hanno ancora raggiunto il controllo della minzione. Errori nella valutazione del volume urinario, associati alla necessità di correggere l'escrezione urinaria di proteine per la superficie corporea, rendono questo metodo il più delle volte impreciso e di difficile attuazione nella pratica clinica pediatrica.

• **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.

I parametri di normalità per ciascun metodo sono riportati nella [tabella 2](#).

### Approccio al paziente

#### Anamnesi

Valutare se il paziente ha avuto mal di testa, ipertensione, ematuria, problemi articolari, infezioni delle vie urinarie, faringo-tonsilliti o infezioni della cute recenti, perdita di appetito, astenia, perdita di peso oppure se ha assunto farmaci. Inoltre, è altrettanto importante richiedere notizie circa la familiarità per sordità, disturbi della vista, displasia cistica renale oppure altre patologie di pertinenza renale. La presenza di questi sintomi può permettere di restringere il campo del

dubbio diagnostico; per esempio, la sordità neurosensoriale associata a proteinuria ed ematuria deve far pensare alla sindrome di Alport.

#### Esame clinico

Valutare la pressione arteriosa e la crescita. L'esame obiettivo deve porre particolare attenzione alla presenza di edemi, problematiche articolari, rash, anemia ed evidenza di osteodistrofia. Queste situazioni richiedono il ricovero in regime ospedaliero e, in alcuni casi, anche il supporto del nefrologo pediatrico.

#### Esami

Di fronte a un'anamnesi negativa e a un esame obiettivo nella norma ed esclusa quindi una proteinuria associata a sintomi che richiederebbe un intervento più tempestivo, un approccio *step-by-step* (**algoritmo diagnostico**, *vedi pag. 205*) 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 falsi positivi. Bisogna ripetere il dosaggio settimanalmente per almeno due volte per valutare se la proteinuria è transitoria. Se la proteinuria non si ripresenta ai successivi controlli i genitori vanno rassicurati e, per precauzione, è possibile ripetere il dipstick delle urine a 6 mesi-1 anno<sup>1</sup>, in assenza dell'evento scatenante. Se la proteinuria persi-

ste a due successivi controlli (sufficiente l'esecuzione dello stick urine), eseguiti a cadenza settimanale, si deve passare allo step successivo.

• **II step.** Quantificare la proteinuria. Escludere una proteinuria nel range nefrosico (proteine allo stick urine +++/++++ da più di 3 giorni, Pr/Cr >2 mg/mg, Proteinuria >40 mg/m<sup>2</sup>/h) che richiede un intervento tempestivo e il ricorso al nefrologo pediatrico<sup>19</sup>. Successivamente, la diagnosi più frequente, soprattutto nell'adolescente, è quella di proteinuria ortostatica. Per la diagnosi di proteinuria ortostatica 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 inoltre fare una raccolta delle urine delle 24 ore divisa in due contenitori, rispettivamente in clino (paziente disteso per un numero considerevole di ore - nelle ore di sonno notturno) e in ortostatismo<sup>20</sup>. Se viene esclusa la proteinuria ortostatica sono necessari ulteriori approfondimenti.

• **III step.** Far riferimento al nefrologo pediatrico che valuta se è necessaria biopsia renale e nel frattempo eseguire esami laboratoristici e strumentali.

#### Esami laboratoristici e strumentali

• **Esame microscopico delle urine e urino-cultura.** Questi esami potrebbero sug-

gerire un'infezione delle vie urinarie (la presenza di piuria, leucocituria, batteriuria e nitriti). Nel sospetto di un danno tubulare dosare alfa-1 microglobulina e beta-2 microglobulina.

- **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 ai 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 immunomediata (complemento, anticorpi antinucleo) e la sierologia per epatite B, C.
- **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, eventualmente, con scintigrafia renale.
- **Doppler delle arterie renali.** In caso di coesistenza di ipertensione la proteinuria può essere il risultato di una nefropatia ipertensiva da stenosi dell'arteria renale.

## Conclusioni

Sebbene di fronte a un paziente con proteinuria le indagini siano raccomandate, molti dei casi risultano nella norma. Un approccio *step-by-step* è raccomandato per evitare inutili e costosi accertamenti, senza però sottostimare o rischiare di non riconoscere condizioni più serie. È sempre comunque utile, anche in caso di diagnosi di proteinuria ortostatica, stabilire dei controlli a lungo termine dell'esame delle urine e della pressione arteriosa.

## Corrispondenza

giovanni.montini@unimi.it

1. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D et al. Evaluation and Management of Proteinuria and Nephrotic Syndrome in Children: Recommendations From a Pediatric Nephrology Panel Es-

tabella 2

### Proteinuria su singolo campione di urine, modificata da Marsciani M et al. G Ital Nefrol 2011;28: 489-98

Metodo	Range di normalità	Proteinuria significativa	Range nefrosico
Dipstick test	Negativo o tracce in campione	> 1+	+++ / ++++ > 3 giorni
Proteinuria 24h	< 4 mg/m <sup>2</sup> /h < 100 mg/m <sup>2</sup> /24 h	4- 40 mg > /m <sup>2</sup> / h 100-1000 > / m <sup>2</sup> /24 h	> 40 mg/m <sup>2</sup> / h > 1000 mg/m <sup>2</sup> /24 h
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
Beta-2 microglobulina	6-40 (mcg/ mmol/L Crll)	-	-
Alfa-1 microglobulina	100-2100 (mcg/ mmol/l Crll)	-	-

established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Elimination (PARADE). Pediatrics 2000;105:1242-9.

2. Parakh P, Bhatta NK, Mishra OP, et al. Urinary screening for detection of renal abnormalities in asymptomatic school children. Nephrourol Mon 2012;4:551-5.

3. 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.

4. Zhai Y, Xu H, Shen Q, et al. Renal histological features of school-age children with asymptomatic haematuria and/or proteinuria: a multicenter study. Nephrology 2014;19:426-31.

5. 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; 65:791-7.

6. Mo L, Huang HY, Zhu XH, et al. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. Kidney Int 2004;66:1159-66.

7. Renigunta A, Renigunta V, Saritas T, et al. Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function. J Biol Chem 2011;286:2224-35.

8. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. Kidney Int 2003;63:809-25.

9. Mundel P, Reiser J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? Kidney Int 2010;77:571-80.

10. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 2006;354: 1387-401.

11. Nielsen R, Christensen EI. Proteinuria and events beyond the slit. Pediatr Nephrol

2010; 25:813-22.

12. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspect. In: Avner ED, Harmon WE, Yoshhawa N (Eds). Pediatric Nephrology. Springer-Verlag, 2009:667-702..

13. Mahan JD, Turman MA, Mentser MI. Evaluation of hematuria, proteinuria, and hypertension in adolescents. Pediatr Clin North Am 1997; 44:1573-89.

14. 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.

15. Mazzoni MB, Kottanatu L, Simonetti GD, et al. Renal vein obstruction and orthostatic proteinuria: a review. Nephrol Dial Transplant 2011;26:562-5.

16. 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.

17. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, et al. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. J Am Soc Nephrol 2009;20: 436-43.

18. 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;21:1355-60.

19. Metz DK, Kausman JY. Childhood nephrotic syndrome in the 21st century: what's new? J Paediatr Child Health. 2014 Sep 30. doi: 10.1111/jpc.12734. [Epub ahead of print].

20. Yap HK, Lau PYW. Hematuria and proteinuria. In: Geary DF, Schaefer F (Eds). Comprehensive Pediatric Nephrology. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:179-93.

segue da pag. 192

### Algoritmo diagnostico

