

Dal meeting

"Le proteine dal Laboratorio alla clinica"

X edizione - Castrocaro, 24 - 26 ottobre 2001

Organizzato da: CEFAR – Centro Europeo per la Formazione e la Ricerca in Scienze Sanitarie e in Biotecnologie
Patrocinio di: SIBioC – Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica

Proteinuria – Diagnostica e Interpretazione con le Proteine Marker

Elaborazione e Refertazione computer assistita (*"MDI-LabLink"*)

Werner H. Siede ^a, Axel Regeniter ^b

a) Presenting Author: Central Laboratory, Klinikum Lippe-Lemgo, Lemgo, Germany

b) Author for correspondence: Central Laboratory, Kantonsspital Basel, Switzerland - Fax +41 61 265 4600

E-mail: aregeniter@uhbs.ch

Indice

- Introduzione
- Fisiopatologia
- Considerazioni pre-analitiche
- Considerazioni analitiche
- Strategia diagnostica
- Presentazione dei dati e interpretazione
- Indicazioni e Applicazioni
- Figure

<i>Abbreviazioni non standard - Non standard abbreviations</i>			
BJP	Bence Jones Proteins	ALB	Albumin
BJ	Bence Jones	TRF	Transferrin
FRL	Free Light Chains	A1M	Alfa-1 microglobulin
FRL-K	Free Light Chains kappa	A2M	Alfa-2 macroglobulin
FRL-L	Free Light Chains lambda	IGG	Immunoglobulins IgG
IFE	Immunofixation	IGM	Immunoglobulins IgM
		RBP	Retinol binding protein
		B2M	Beta-2 microglobulin

Parole Chiave

Proteinuria Glomerulare, Proteinuria Tubulare, Proteine di Bence Jones, Catene Leggere Libere kappa, Catene Leggere Libere lambda,

Introduzione

Lo sviluppo dei dosaggi immunologici di proteine specifiche in urine ha portato ad un considerevole miglioramento nella rilevazione precoce, valutazione prognostica e monitoraggio terapeutico delle malattie del rene e delle vie urinarie.

L'esame di base delle urine con la striscia-test e/o il microscopio dovrebbe essere integrato con una determinazione quantitativa sensibile delle proteine totali o dei marker proteici urinari principali quali l'albumina e l'alfa-1 microglobulina.

Una completa diagnosi differenziale può essere compiuta dosando solo poche proteine marker. Ciò sostituisce la valutazione del pattern proteico, per altro solo qualitativa, ottenuto con la laboriosa tecnica SDS-Page.

Questo articolo rivede gli sviluppi delle ricerche sulla proteinuria.

Esso include la fisiopatologia, considerazioni analitiche e pre-analitiche, strategia diagnostica, presentazione e interpretazione dei dati, indicazioni mediche e loro applicazioni.

Fisiopatologia

IL nefrone è l'unità funzionale del rene. Esso è costituito da due strutture principali: glomerulo e tubulo. Nel glomerulo la filtrazione produce la pre-urina mentre la concentrazione e il riassorbimento delle proteine a basso peso molecolare avviene nel sistema tubulare.

Difetti funzionali e strutturali di una o entrambe queste parti determinano diversi e distinti pattern di proteinuria ([fig. 1](#)).

Il diverso modo del glomerulo e del tubulo nel trattare le proteine è legato principalmente alla dimensione della molecola (peso molecolare). Gruppi di proteine con un

certo range di peso molecolare sono trattate in modo simile.

Con l'SDS-PAGE, la tecnica tradizionale per identificare i pattern di proteinuria, le proteine sono separate rigorosamente in base al loro peso molecolare. Quindi, con questi pattern, si possono identificare singole proteine che servono da proteine marker per individuare condizioni pato-biochimiche tipiche ([fig. 2](#)) (1 – 8).

La filtrazione glomerulare delle proteine dipende da due differenti proprietà funzionali della membrana basale del glomerulo. La filtrazione delle proteine più grandi (es. Immunoglobuline IgG (IGG), 150 kdal) è limitata solo dalla grandezza dei pori. Le proteine più piccole, con un range di dimensioni che gli consentirebbe di passare a stento attraverso i pori del glomerulo (es. Albumina (ALB), 67 kdal e Transferrina (TRF), 90 kdal) sono in realtà respinte dalle molecole della membrana che sono caricate negativamente ("filtro anionico") dato che anche queste proteine hanno carica negativa al pH fisiologico del sangue.

Quindi la proteinuria glomerulare si osserva non solo nelle alterazioni strutturali della membrana basale: "**Proteinuria Glomerulare Non Selettiva**", ma anche nelle condizioni, potenzialmente reversibili, di perdita della funzione di filtro anionico del glomerulo, situazione che è caratterizzata da un pattern denominato "**Proteinuria Glomerulare Selettiva**" (es. microalbuminuria in "minimal change nephritis").

Le proteine con peso molecolare più basso dell'albumina filtrano sempre liberamente attraverso la membrana basale glomerulare e, in condizioni fisiologiche, sono riassorbite dal sistema tubulare.

Tuttavia il riassorbimento tubulare delle proteine è un processo ad alto consumo di energia e inoltre ha una capacità di trasporto limitata; perciò è facile che tale

meccanismo sia disturbato da fattori anche minori (es. la febbre, i farmaci).

Ne risulta un pattern di “*proteinuria tubulare incompleta*” di cui è indicatore molto sensibile la alfa-1 microglobulina (A1M), 33 kdal.

Un danno tubulare severo (es. nefrotossicità da farmaci, malattie renali progressive) porta a ulteriori modifiche strutturali e all’alterazione del riassorbimento tubulare anche di proteine molto piccole. Quindi queste proteine, es. Retinol-Binding Protein (RBP) (21 kdal) o la beta-2 microglobulina (B2M) (12 kdal), diventano misurabili nelle urine dando luogo al pattern di “*proteinuria tubulare completa*”.

Alterazioni primitive del glomerulo interessano l’interstizio tubulare e viceversa, poiché la struttura tridimensionale del nefrone è strettamente intrecciata. Ne deriva che pattern misti glomerulare/tubulare sono frequenti nelle malattie renali avanzate.

Il coinvolgimento dell’interstizio tubulare, frequentemente asintomatico e spesso sottovalutato, è invece non di rado il componente critico nella evoluzione finale delle malattie renali.

Le proteine marker di funzione dell’interstizio tubulare riflettono queste alterazioni e danno indicazioni prognostiche (fig. 10) (9, 24 – 26).

Le affezioni post-renali (più precisamente: post-glomerulari) con o senza ematuria aggiungono alle urine proteine seriche non filtrate. Esse perciò mimano la proteinuria di tipo glomerulare o mista. Però l’aggiunta post-renale di proteine può essere identificata dalla presenza in urina di molecole molto grandi (es. alfa-2 macroglobulina (A2M) (720 kdal), Immunoglobuline IgM, Apolipoproteina A). Queste molecole sono quasi completamente escluse dalla filtrazione glomerulare anche in malattie del glomerulo in fase avanzata.

La proteinuria pre-renale (overflow) è caratterizzata dal fatto che viene prodotta e immessa in circolo una grande quantità di proteine di piccole dimensioni. Tali proteine, per la loro piccola dimensione, filtrano liberamente attraverso il glomerulo. Ne deriva che la loro concentrazione nel filtrato glomerulare eccede la capacità di riassorbimento dei tubuli renali e quindi compaiono nell’urina definitiva. Il tipo più frequente di proteinuria pre-renale è la comparsa di Catene Leggere Libere Monoclonali (Proteine di Bence Jones - BJP). La prolungata presenza di proteinuria da overflow danneggerà il sistema tubulare e ciò potrà essere efficacemente valutato con le proteine marker (10, 11).

Considerazioni pre-analitiche

Le condizioni del campionamento sono molto importanti per una corretta determinazione delle proteine urinarie. Sia l’urina delle 24 ore sia la prima urina del mattino hanno diversi inconvenienti. Il campione ideale per quasi tutti i parametri urinari è la seconda urina del mattino (fig. 3) (4, 12 – 16).

Tuttavia con un tale campione dovrebbero essere “corrette” le variazioni della diuresi. Tutte le determinazioni di proteine dovrebbero perciò essere

correlate alla concentrazione di creatinina del campione e espresse come mg/g creatinina (o in alternativa come mg/mmol creatinina).

Inoltre, le caratteristiche tipiche delle singole proteine possono influenzare il loro significato in termini di proteina marker. Per esempio, la B2M è molto instabile al pH acido delle urine e quindi non è una proteina marker ideale (17 – 19).

Considerazioni analitiche

La concentrazione delle proteine in urine è compresa tra appena sopra il limite di riferimento normale nei danni renali recenti fino a quantità estremamente elevate nei pazienti con sindrome nefrosica.

La determinazione immunologica delle proteine marker con la nefelometria si addice molto bene a questa situazione.

Gli analizzatori (attuali) infatti assicurano quella massima sensibilità analitica che è richiesta per misurare correttamente proteine con range di riferimento normale il cui limite superiore è vicino o anche inferiore a 1 mg/g creatinina: es. TRF, RBP, B2M, Catene Leggere Libere kappa (FRL-K), lambda (FRL-L).

Essi sono anche in grado di gestire correttamente le situazioni di eccesso di antigene che si presentano frequentemente nei campioni con proteinuria.

Per quanto riguarda le Proteine Totali (TP) in urine la loro corretta determinazione risulta particolarmente difficile.

Il limite superiore del range di riferimento di soggetti sani si pone tra 100-120 mg/g creatinina.

Quindi, le strisce test convenzionali in commercio si limitano a rilevare le affezioni renali avanzate. Esse non vanno bene per escludere una malattia renale poiché il loro limite di rilevazione, che è tra 150 e 300 mg/l, eccede di molto il limite superiore del range di riferimento normale. Inoltre esse misurano soprattutto l’albumina. Le molecole più piccole, come capita in gran parte delle proteinurie tubulari e/o pre-renali (FRL-K, FRL-L), sono rilevate dalle strisce test ad un livello molto più basso o per nulla.

Anche per i metodi fotometrici classici (es. biureto) il limite di rilevazione è troppo poco sensibile.

I metodi con il rosso di pirogallolo o cloruro di benzetonio offrono un compromesso accettabile (20 – 22) Il loro limite di rilevazione è di 40 – 60 mg/l e sono quindi in grado di misurare entro il limite superiore del range di riferimento degli individui sani. Inoltre possono essere automatizzati.

Strategia diagnostica

La strategia diagnostica è riassunta schematicamente in fig. 4.

Esso rappresenta gli step del protocollo diagnostico (SCREENING, TIPIZZAZIONE, CONFERMA) di tutti i tipi di proteinuria (GLOMERULARE, TUBULARE, POST-RENALE, PRE-RENALE) basato su una

razionale strategia di test che tenga conto del rapporto costi-benefici.

Tutti i pazienti sono scrinati usando la striscia test (dipstick) per gli eritrociti/emoglobina e leucociti e usando la determinazione fotometrica delle proteine totali: metodi al rosso di pirogallolo o cloruro di benzetonio. Tutti i dosaggi di proteine sono riferiti alla concentrazione di creatinina del campione

Se la concentrazione delle proteine è inferiore al limite superiore di riferimento pari a 100 – 120 mg/g creatinina, è molto improbabile che si tratti di una proteinuria di importanza diagnostica, a condizione che non vi siano altri segni di malattie renali o malattie con coinvolgimento renale. Tuttavia, una percentuale considerevole di pazienti con fattori di rischio (es. diabete mellito, ipertensione) mostra una aumentata concentrazione di ALB o A1M nonostante una concentrazione di proteine totali compresa nel range di riferimento.

In questi casi, così come in tutti i campioni con la concentrazione di proteine totali nel range tra 100 e 300 mg/g creatinina si dovrebbero misurare le proteine marker più sensibili e specifiche per la funzione glomerulare e tubulare: ALB e A1M.

Se una di queste proteine è aumentata, è necessario un ulteriore approfondimento con proteine marker addizionali al fine di completare la tipizzazione e classificazione della proteinuria.

Questo step iniziale può essere omesso in pazienti con proteine totali superiori a 300 mg/g creatinina. In questi campioni le proteine addizionali sono sempre aumentate.

La completa definizione della proteinuria richiede la determinazione di TRF e IgG per la proteinuria glomerulare e la determinazione di RBP e/o B2M per la tubulare.

In campioni con ematuria si usa in aggiunta la A2M per confermare o escludere la contaminazione post-renale (4).

Segno di proteinuria pre-renale è una differenza maggiore del normale tra la concentrazione di proteine totali e la somma delle principali proteine marker (23).

Ciò si riscontra frequentemente nella proteinuria di Bence Jones (BJ), che potrà essere successivamente confermata o esclusa con il rapporto FRL-K/FRL-L o con l'immunofissazione (IFE).

In generale, la determinazione delle FRL è metodo molto affidabile per lo screening delle proteine di Bence Jones (BJP).

Sono disponibili test nefelometrici con sufficiente sensibilità analitica (limite di rilevazione: 5 mg/l). In urine normali la concentrazione di FLC è inferiore al limite di rilevazione.

Oltre al caso di BJP, valori elevati di FRL si trovano normalmente nella proteinuria tubulare. In questo caso le FRL sono di origine policlonale e il loro aumento è dovuto al difetto del riassorbimento tubulare.

Al contrario, la proteinuria di BJ è una proteinuria da "overflow" causata da un aumento di produzione di

FRL monoclonali. In questo caso il rapporto FRL-K/FRL-L sarà superiore o inferiore al range di riferimento: 1 – 3,7 (28).

L'Immunofissazione è da usare come conferma in questi casi. Il suo valore è però limitato per l'insufficiente sensibilità analitica (limite di rilevazione: 20 – 50 mg/l).

La concentrazione delle urine non è raccomandabile poiché spesso si producono artefatti (fenomeno "ladder") (29, 30).

Un rapporto FRL-K/FRL-L compreso nel range 1 – 3,7 esclude quasi completamente la proteinuria di BJ e la costosa Immunofissazione non è necessaria e può essere evitata in un gran numero di pazienti.

Questa strategia diagnostica nello studio della proteinuria lascia solo pochi campioni con rare e insolite costellazioni per ulteriori approfondimenti con SDS-PAGE

Presentazione dei dati e interpretazione

La interpretazione dei pattern delle proteine urinarie richiede il calcolo di numerosi rapporti e formule, basati sul lavoro fondamentale fatto da Hofmann e Guder (4, 5).

Sistemi basati sull'esperienza, "Sistemi Esperti", su Personal Computer, come il software "MDI LabLink", sono stati usati con grande successo per il calcolo, l'interpretazione dei pattern di proteinuria e la vivace presentazione dei dati (fig. 5) (6, 7).

La presentazione grafica delle proteine marker richiede un denominatore comune. Tuttavia, i valori di laboratorio riferiti allo stesso organo o sistema differiscono nelle loro unità di misura così come nei loro intervalli di riferimento normali.

I valori sono invece paragonabili se vengono divisi per il loro limite superiore di riferimento ed espressi come multipli di tale valore.

Le proteine urinarie corrette in base alla creatinina vengono ordinate secondo il loro peso molecolare e plottate contro un nefrone schematizzato. Il range di riferimento è indicato con una barra blu, le proteine aumentate con una barra rossa.

Le proteine vengono quindi organizzate in diversi pattern che indicano la lesione pato-biochimica – [fig. 6](#):
Determinazione di proteine in urine, dall'alto al basso:

- i) A2M – esclusione di contaminazione post-renale;
- ii) IGG, TRF, ALB – marker glomerulari;
- iii) A1M, RBP – marker tubulari.

Il grafico consente il quasi immediato riconoscimento ("pattern indicativo") del sottostante tipo di proteinuria e la localizzazione del difetto. Ciò è molto più vivacemente evidente nella stampa originale a colori ([fig. 7](#))

Inoltre, il risultato è presentato numericamente e un testo addizionale interpretativo classifica il difetto.

Il testo interpretativo origina dal modulo interpretativo di MDI LabLink. Il pattern del campione è paragonato con i pattern registrati in un database. Il database è

facilmente accessibile così che l'utente ha il controllo completo delle funzioni del programma e dell'output.

La definizione dei pattern così come i testi interpretativi possono essere modificati, cancellati o aggiunti.

Nelle stampe i testi interpretativi possono essere adattati con un piccolo sforzo alle esigenze caratteristiche delle differenti informazioni

Esso contiene sempre i testi di descrizione della classificazione pato-biologica della proteinuria, propone i dosaggi addizionali ("reflex testing") e formula le osservazioni sulla validità del risultato in accordo con gli algoritmi di controllo della plausibilità incorporati (es.: campioni con concentrazioni estremamente elevate di creatinina, inusuali concentrazioni di IgG, contaminazione con eritrociti o leucociti). Esso può essere adattato per descrivere in aggiunta altri esempi di malattie tipiche (osservate) con i rispettivi pattern.

La stampa del follow-up (fig. 8) commenta e illustra le variazioni delle proteine marker in forma di tabulato e in forma grafica. Esso monitorizza la progressione della malattia e gli effetti della terapia.

Indicazioni e applicazioni

Le indicazioni per la tipizzazione delle proteinurie in accordo con Scherberich è riassunta in fig. 9.

Questo include costellazioni di diversi risultati di laboratorio, condizioni cliniche, sintomi e malattie con il comune coinvolgimento del rene. Essa è integrata dalla fig. 10.

Qui si può trovare una revisione delle principali applicazioni delle proteine marker urinarie nella precoce scoperta e monitoraggio terapeutico.

Oltre alla proteinuria glomerulare, es. "microalbuminuria" in pazienti con diabete e ipertensione, la proteinuria tubulare ha particolare interesse poiché l'interessamento dell'interstizio tubulare è una componente critica dell'evoluzione finale delle malattie renali.

Il significato prognostico è stato enfatizzato recentemente per il retinol-binding protein (24, 26) ma anche per le IgG e alfa-1 microglobulina (27).

In conclusione, noi vorremmo enfatizzare la straordinaria importanza della determinazione quantitativa delle proteine marker per la precoce scoperta di incipienti e forse reversibili difetti del rene, specialmente nella largamente sottovalutata proteinuria tubulare.

References

1. Boesken WH, Kopf K, Schollmeyer P. Differentiation of proteinuric diseases by disclectrophoretic molecular weight analysis of urinary proteins. *Clin Nephrol* 1973;1:311-8.
2. Boesken WH, Rohrbach R, Schollmeyer P. Vergleich von Histologie und Urinproteinanalyse (SDS-PAA-Discelektrophorese) bei

- Nierenerkrankungen. *Nieren und Hochdruckkrh* 1978;5:206-14.
3. Boesken WH. Diagnostic significance of SDS-PAA-electrophoresis of urinary proteins: different forms of proteinuria and their correlation to renal diseases. *Curr Probl Clin Biochem* 1979;235-48.
4. Hofmann W, Rossmuller B, Guder WG, Edel HH. A new strategy for characterizing proteinuria and haematuria from a single pattern of defined proteins in urine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:707-12.
5. Hofmann W, Sedlmeir-Hofmann C, Ivandic M, Schmidt D, Guder WG, Edel HH. Befundung von Urin-Protein-Mustern auf der Basis klinisch gesicherter Patientenkollektive. Typische Beispiele mit Textbefunden. Assessment of urinary-protein patterns on the basis of clinically characterized patients. Typical examples with reports. *Lab med* 1993;17:502-12.
6. Regeniter A, Siede WH, Seiffert UB. Computer assisted interpretation of laboratory test data with 'MDI- LabLink'. *Clin Chim Acta* 1996;248:107-18.
7. Regeniter A, Siede WH, Scholer A, Huber P, Frischmuth N, Steiger JU. Interpreting complex urinary patterns with MDI LABLINK: a statistical evaluation. *Clin Chim Acta* 2000;297:261-73.
8. Regeniter A, Nickleit V, Dickenmann M, Frischmuth N, Siede WH, Huber P et al. Specific Urine Protein Markers Indicate Histological Changes in Kidney Allografts. XXI. World Congress of Pathology and Laboratory Medicine, (WASPALM) Duesseldorf, November 20-23 2001. *Clin Lab* 2001;47:622.
9. Bernard AM, Vyskocil AA, Mahieu P, Lauwerys RR. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury. *Clin Chem* 1987;33:775-9.
10. Zappasodi P, Pascutto C, Bosoni T, Corso A. Urinary proteins in multiple myeloma: strong correlation with the indices of tumor burden. *Haematologica* 2001;86:878.
11. Corso A, Serricchio G, Zappasodi P, Klersy C, Bosoni T, Moratti R et al. Assessment of renal function in patients with multiple myeloma: the role of urinary proteins. *Ann Hematol* 1999;78:371-5.
12. Tornig S, Rigatto C, Rush DN, Nickerson P, Jeffery JR. The urine protein to creatinine ratio (P/C) as a predictor of 24-hour urine protein excretion in renal transplant patients. *Transplantation* 2001;72:1453-6.
13. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983;309:1543-6.
14. Mitchell SC, Sheldon TA, Shaw AB. Quantification of proteinuria: a re-evaluation of the protein/creatinine ratio for elderly subjects. *Age Ageing* 1993;22:443-9.
15. Bisaz E, Bianchetti MG, Donati R, Peheim E, Colombo JP, Oetliker OH. [Simplified

- determination of proteinuria in children using a single urine sample]. *Klin Padiatr* 1994;206:387-91.
16. Steinhauslin F, Wauters JP. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol* 1995;43:110-5.
 17. Davey PG, Gosling P. beta 2-Microglobulin instability in pathological urine. *Clin Chem* 1982;28:1330-3.
 18. Donaldson MD, Chambers RE, Woolridge MW, Whicher JT. Stability of alpha 1-microglobulin, beta 2-microglobulin and retinol binding protein in urine. *Clin Chim Acta* 1989;179:73-7.
 19. Blumsohn A, Morris BW, Griffiths H, Ramsey CF. Stability of beta 2-microglobulin and retinol binding protein at different values of pH and temperature in normal and pathological urine. *Clin Chim Acta* 1991;195:133-7.
 20. Watanabe N, Kamei S, Ohkubo A, Yamanaka M, Ohsawa S, Makino K, Tokuda K. Urinary protein as measured with a pyrogallol red-molybdate complex, manually and in a Hitachi 726 automated analyzer. *Clin Chem* 1986;32:1551-4.
 21. Orsonneau JL, Douet P, Massoubre C, Lustenberger P, Bernard S. An improved pyrogallol red-molybdate method for determining total urinary protein. *Clin Chem* 1989;35:2233-6.
 22. Macart M, Forzy G, Gerbaut L, Vekich AJ, Guilbaud JC. Measuring urinary protein with the new BioRad reagent kit: evaluation and comparison with five other methods. *Ann Biol Clin (Paris)* 1994;52:355-60.
 23. Boege F, Koehler B, Liebermann F. Identification and quantification of Bence-Jones proteinuria by automated nephelometric screening. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:37-42.
 24. Camara NO, Nishida S, Silva MS, Pestana JO, Pereira AB, Sesso R, Pacheco-Silva A. Monitoring serum beta-2 microglobulin is useful for detecting patients with increased risk of acute rejection during reduction in immunosuppression. *Transplant Proc* 1998;30:4158-9.
 25. Camara NO, Matos AC, Rodrigues DA, Pereira AB, Pacheco-Silva A. Urinary retinol binding protein is a good marker of progressive cyclosporine nephrotoxicity after heart transplant. *Transplant Proc* 2001;33:2129-31.
 26. Camara NO, Matos AC, Rodrigues DA, Pereira AB, Pacheco-Silva A. Early detection of heart transplant patients with increased risk of ciclosporin nephrotoxicity. *Lancet* 2001;357:856-7.
 27. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, Beltrame A, Pisano L, D'Amico G. Urinary excretion of IgG and alpha(1)-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:240-8.
 28. Regeniter A, Siede WH. Determination of free light chains as screening test for Bence-Jones proteinuria (submitted for publication).
 29. Harrison HH. The „ladder light chain“ or „pseudo-oligoclonal“ pattern in urinary immunofixation electrophoresis (IFE) studies: a distinctive IFE pattern and an explanatory hypothesis relating it to free polyclonal light chains. *Clin Chem* 1991;37:1559-64.
 30. MacNamara EM, Aguzzi F, Petrini C, Higginson J, Gasparro C, Bergami MR, Bianchi G, Whicher JT. Restricted electrophoretic heterogeneity of immunoglobulin light chains in urine: a cause for confusion with Bence-Jones protein. *Clin Chem* 1991;37:1570-4.

Figura 1

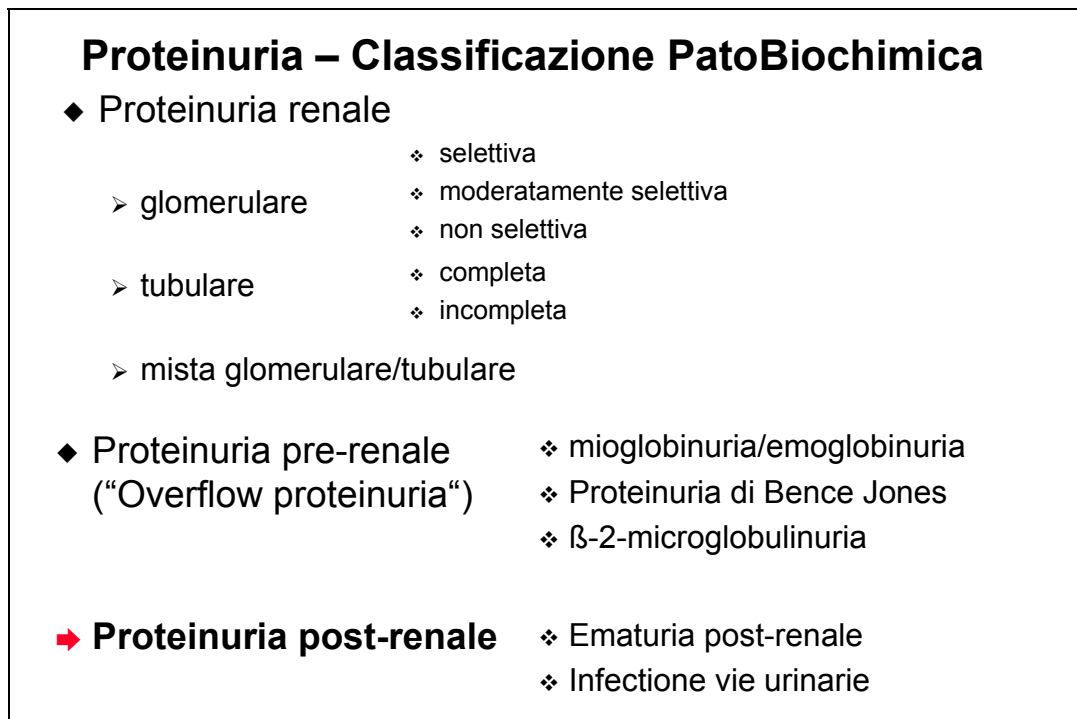


Figura 2

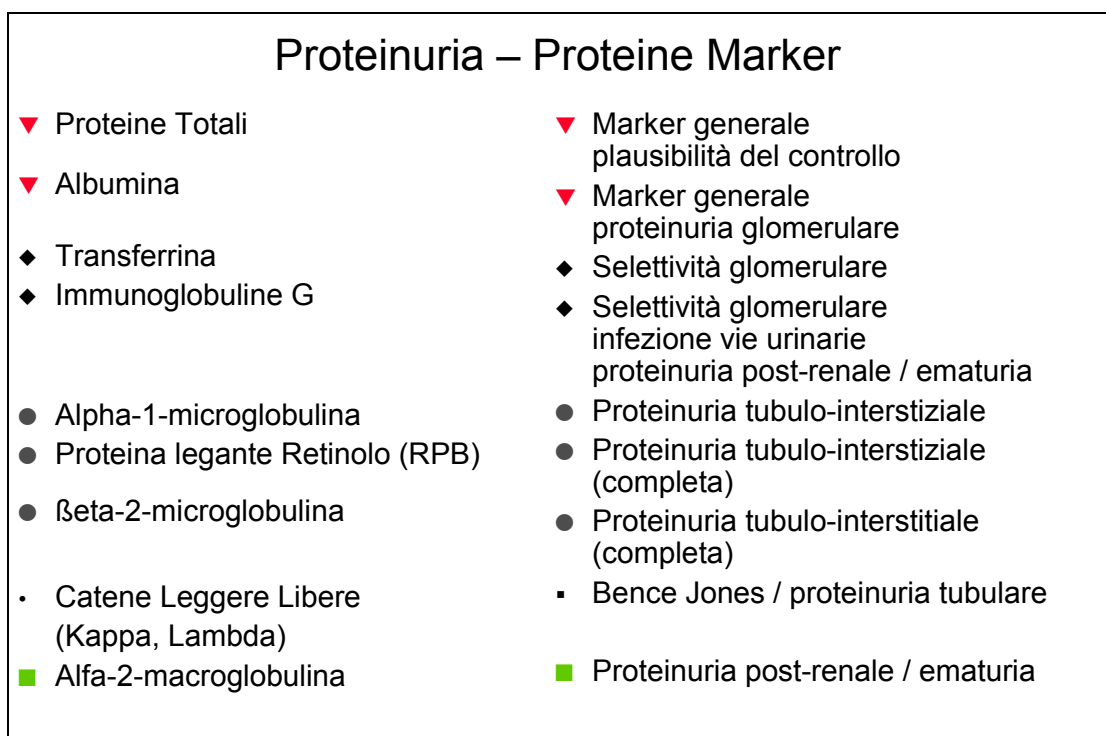


Figura 3

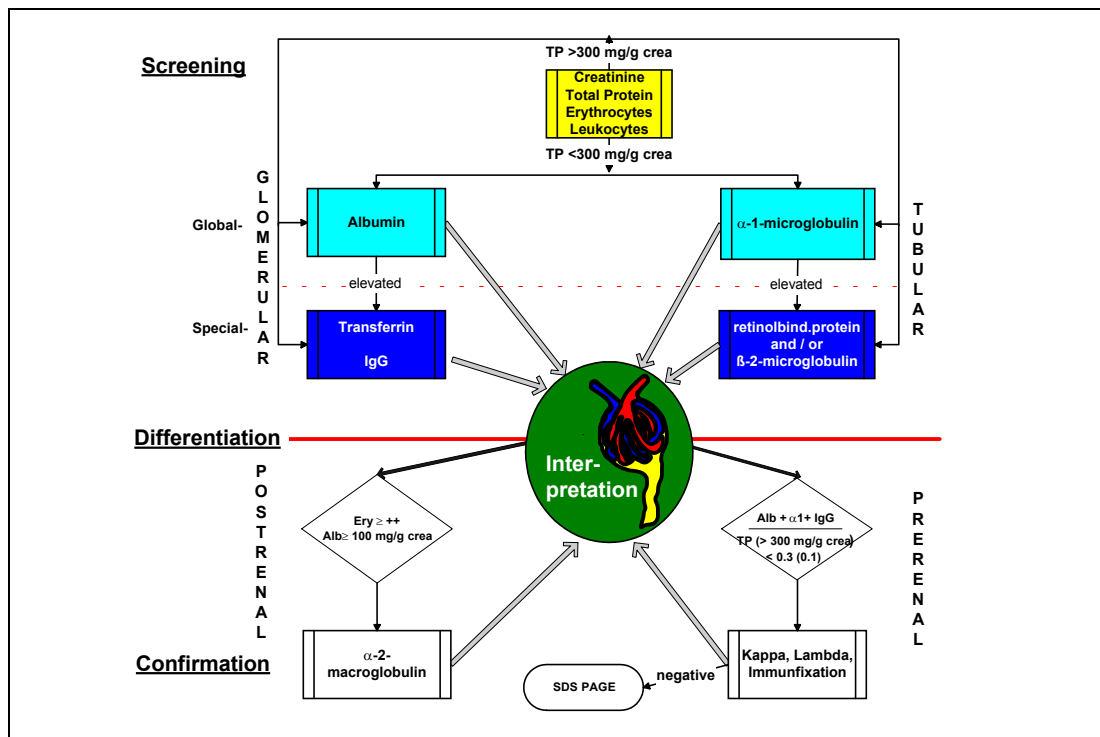


Figura 4

Tipo di Campione

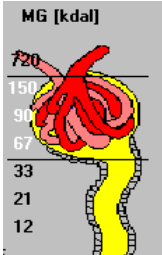
➔ *Seconda minzione del mattino, circa 2 ore dopo la prima*

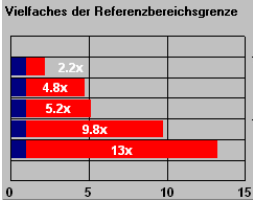
- ◆ Stretta correlazione con la raccolta delle 24h (riferimento alla creatinina)
- ◆ Facile e sicura da ottenere rispetto a campioni da raccolta (24h, 12h)
- ◆ Particolarmente adatta all'ambulatorio medico
- ◆ Adatto a quasi tutti gli analiti urinari
- ◆ Risultati del Dipstick (eritrociti, leucociti)

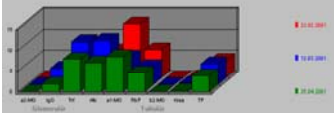
Figura 5

MDI LabLink - Vantaggi

- ◆ Windows
 - ◆ Facile da usare
 - ◆ Interfaccia ODBC
 - ◆ Configurazione personalizzabile
- ◆ Immediata Valutazione Grafica
 - ◆ Interpretazione
 - ◆ classificazione pato-biochimica
 - ◆ Suggerimento di test aggiuntivi („reflex testing“)
 - ◆ Visualizzazione
 - ◆ difetti pato-biochimici
 - ◆ Quantificazione del danno
 - ◆ Follow up









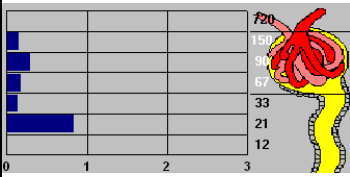
Nota: per la legenda delle “barre” vedi figura 7

Figura 6

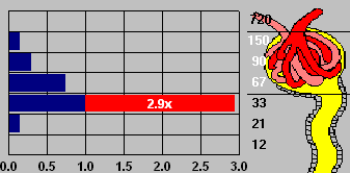
Pattern di Proteinuria

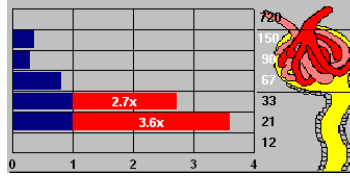
normale



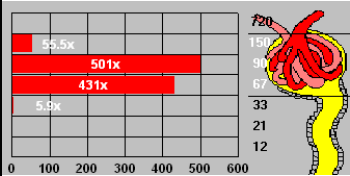
tubulare *incompleta*



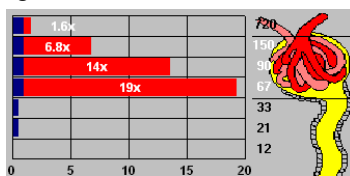
tubulare completa



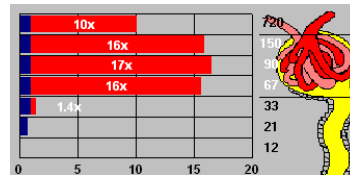
glomerulare selettiva



glomerulare non selettiva



contaminazione postrenale



Nota: per la legenda delle “barre” vedi Figura 7

Figura 7

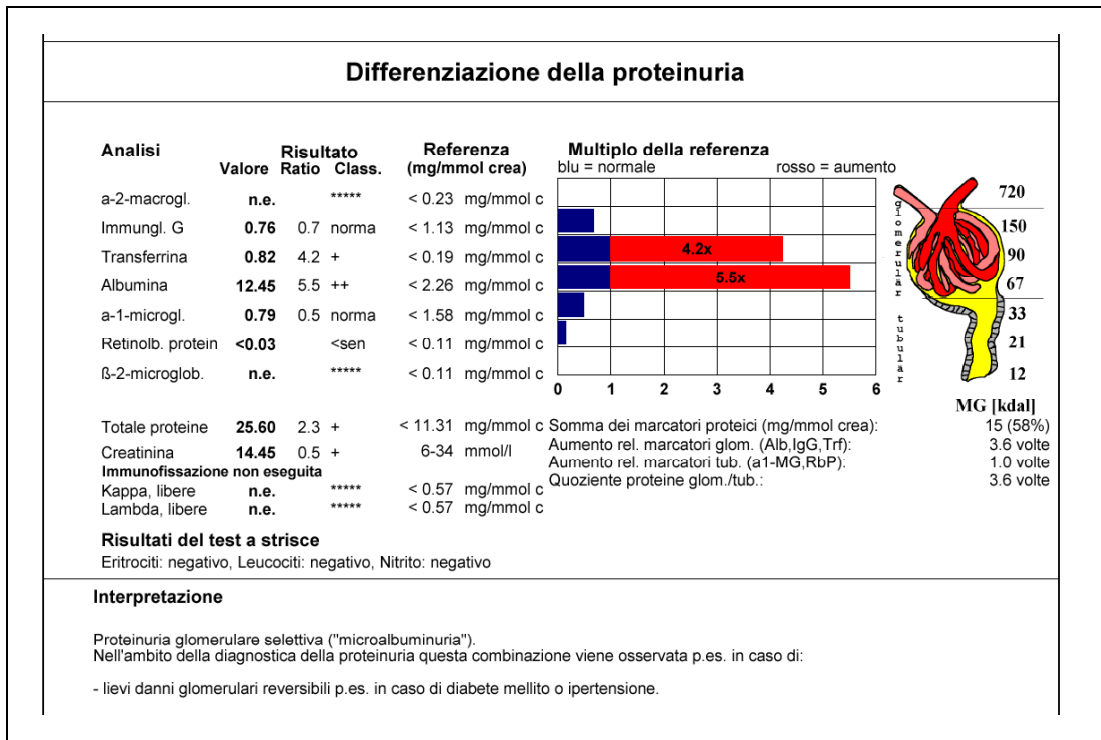


Figura 8

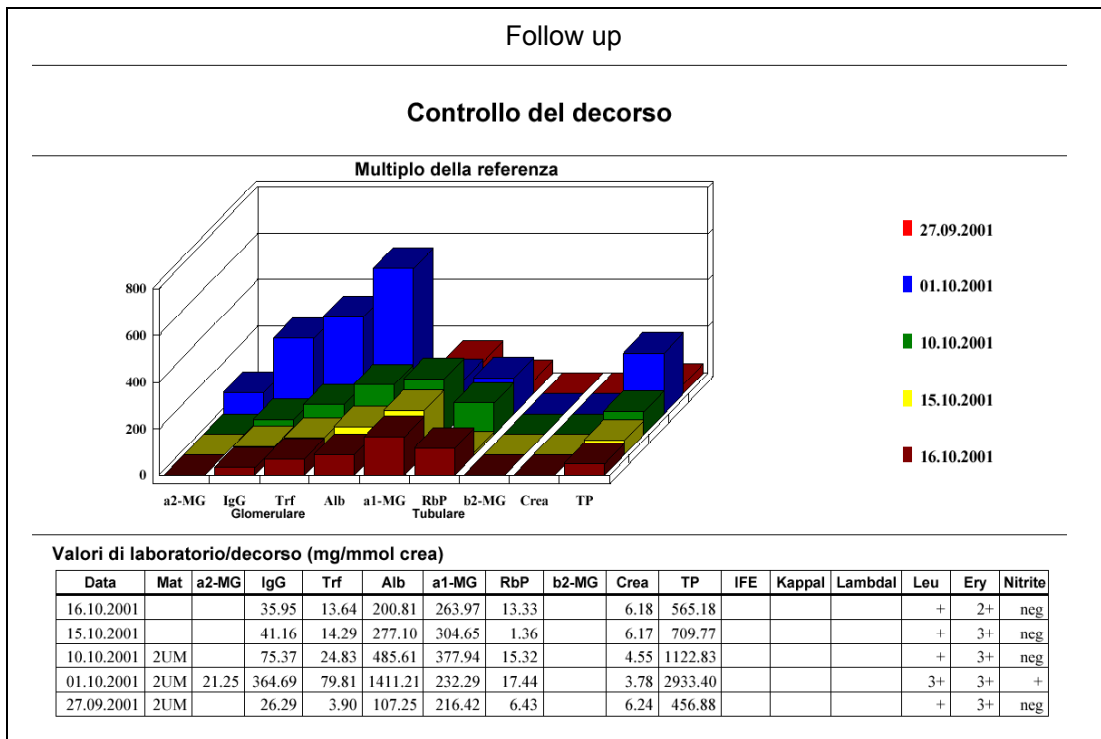


Figura 9

Sintomi e malattie in cui è indicata la classificazione e differenziazione della proteinuria

- **Proteinuria**
- **Microematuria**
- **Leucocituria con o senza infezione batterica**
- **Glicosuria Normo-Glicemica**
- **Insufficienza renale inspiegabile con o senza proteinuria;
creatinina sierica >1,4 mg/dl**
- **Ipertono; „Edema inspiegabile“**
- **Malattie reumatiche sistemiche in cui è frequente il coinvolgimento renale**
- **Diabete mellito**
- **Farmaci nefrotossici (antiflogistici non steroidei, ACE-inibitori, antibiotici,
citostatici, Cyclosporina A, Mezzi di contrasto Radiologici**
- **Infezioni (streptococchi, HBV, HIV, malaria, etc.)**
- **Portatori di Calcoli Renali; ipopotassemia; ipercalcemia; ipofosfatemia**
- **EPH-Gestosi**
- **Riceventi allotrapianto renale**

Figura 10

Applicazioni della determinazione quantitativa dei marker proteici urinari

- **Precoce scoperta di**
 - **proteinuria glomerulare (microalbuminuria)**
 - **diabete mellito**
 - **ipertensione**
 - **Malattie reumatiche sistemiche**
 - **EPH-Gestosi**
 - **Proteinuria tubulare**
 - **nefrotossicità**
 - **Proteinuria prerenale**
 - **Catene Leggere monoclonali (Proteine di Bence Jones)**
- **Monitoraggio della terapia**
 - **Steroidi / ACE inibitori nella proteinuria glomerulare selettiva / moderatamente selettiva**
 - **Proteinurie Glomerulari („sindrome nefrosica“)**
 - **Riceventi allotrapianto renale**
- **Significato Prognostico**
 - **Proteina legante Retinolo (RPB) (proteinuria tubulare completa)**
 - **alfa-1 microglobulina (cut-off 33.5 mg / g creatinina)**
 - **IgG (cut-off 110 mg / g creatinina)**