

**ADRIANA CELESTE GEBRIN**

Este exemplar corresponde à versão final da  
Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação Ciências Médicas  
da Faculdade de Ciências Médicas da  
UNICAMP, para obtenção do título de Mestre  
em Ciências Médicas, área de Ciências  
Biomédicas do(a) aluno(a) **ADRIANA  
CELESTE GEBRIN.**

Campinas, 25 de agosto de 2006.

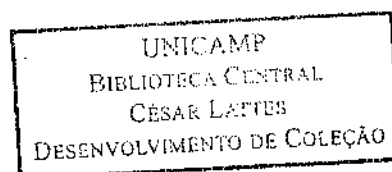
*C. Regalip*  
Prof(a). Dr(a). Célia Regina Garlipp  
Orientador(a)

## **PROTEINÚRIA GLOMERULAR:**

Correlação entre seletividade e disfunção tubular

**CAMPINAS**

**2006**



**ADRIANA CELESTE GEBRIN**

**PROTEINÚRIA GLOMERULAR:**

**Correlação entre seletividade e disfunção tubular**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação  
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre  
em Ciências Médicas, área de Patologia Clínica.*

**ORIENTADORA : Prof. Dra. Célia Regina Garlipp**

**CAMPINAS**

**2006**



**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

UNIDADE BC  
Nº CHAMADA TUNICAMP  
G265p  
V \_\_\_\_\_ EX \_\_\_\_\_  
TOMBO BC/ 71122  
PROC. 16 145-07  
C \_\_\_\_\_ D X  
PREÇO 11,00  
DATA 17.1.07  
BIB-ID 596427

G265p

Gebrin, Adriana Celeste

Proteinúria glomerular: correlação entre seletividade e disfunção tubular / Adriana Celeste Gebrin. Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientador : Célia Regina Garlip

Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Proteinúria. I. Garlip, Célia Regina. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês : Glomerular proteinuria: urinary excretion of alpha 1 microglobulin and its correlation to selectivity index**

**Keywords: • Proteinúria**

**Área de concentração: Patologia Clínica**

**Titulação: Mestrado em Ciências Médicas**

**Banca examinadora:**

**Profa. Dra. Célia Regina Garlip**

**Profa. Dra. Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves**

**Prof Dr Adagmar Andriolo**

**Data da defesa: 25-08-2006**

# **BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

***Orientadora : Prof. Dra. Célia Regina Garlipp***

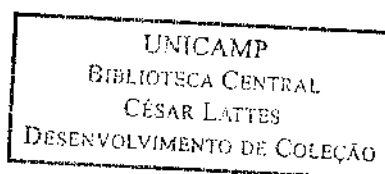
**Membros: Prof. Dra Maria Almerinda V F Ribeiro Alves**

**Prof. Dr Adagmar Andriolo**

**Prof. Dra Célia Regina Garlipp**

Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração em Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 25/08/2006



## ***DEDICATÓRIA***

*Ao meu marido Luiz Carlos e à minha filha  
Luiza , pelo amor, incentivo e compreensão*

## ***AGRADECIMENTOS***

---

À minha orientadora, Prof Dra Célia Regina Garlipp, pela orientação, apoio e compreensão.

À Dra Paula Virginia Bottini, pela dedicação, apoio e estímulo.

Aos funcionários da Seção de Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica, do Hospital das Clínicas Unicamp, pelo apoio técnico.

Aos meus pais e irmãos e sobrinhos que sempre me motivaram nos momentos mais decisivos de minha vida.

|                                           | <i>Pág</i> |
|-------------------------------------------|------------|
| <b>RESUMO.....</b>                        | <i>vii</i> |
| <b>ABSTRACT.....</b>                      | <i>ix</i>  |
| <b>1- INTRODUÇÃO.....</b>                 | 11         |
| <b>2- OBJETIVO.....</b>                   | 21         |
| <b>3- ARTIGO.....</b>                     | 23         |
| <b>4- DISCUSSÃO.....</b>                  | 37         |
| <b>5- CONCLUSÕES.....</b>                 | 43         |
| <b>6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b> | 45         |
| <b>7- ANEXOS.....</b>                     | 52         |

## ***RESUMO***

Proteinúria glomerular está frequentemente associada à disfunção túbulo-intersticial. O índice de seletividade (IS) da proteinúria é usado para descrever mudanças na permeabilidade glomerular a macromoléculas. O presente estudo tem por objetivo analisar a correlação entre o grau de disfunção tubular (caracterizada pela excreção urinária de alfa 1 microglobulina), os níveis de excreção urinária de IgG e o índice de seletividade glomerular. Foram estudadas 84 amostras de urina e soro de 47 pacientes com proteinúria glomerular de diversas etiologias. Albumina urinária, transferrina sérica e urinária, IgG sérica e urinária (IGU) e alfa 1 microglobulina urinária (A1M) foram dosadas por nefelometria. Proteinúria e creatinina urinária foram dosados através de método automatizado (vermelho de pirogalol e Jaffé modificado, respectivamente), sendo a creatinina utilizada para corrigir a excreção urinária de cada uma das proteínas específicas. O índice de seletividade (IS) foi calculado dividindo-se a depuração da transferrina pela depuração do IgG. Teste de regressão, ANOVA e teste t não pareado foram utilizados para a análise estatística. Baseando-se no (IS), as proteinúrias foram classificadas em 3 grupos  $IS < 0,10$  = seletiva;  $IS$  entre 0,10 e 0,20 = seletividade intermediária e  $IS > 0,20$  = não seletiva. Apesar da grande sobreposição de valores, verificamos que os níveis de A1M eram significativamente menores entre aqueles pacientes com proteinúria seletiva e que aumentavam à medida em que a proteinúria se tornava menos seletiva. A análise de regressão mostrou uma correlação significativa entre a excreção urinária de IgG e A1M ( $r = 0,74$  ;  $p < 0,05$ ). Nossos dados sugerem que a excreção urinária de alfa1-microglobulina é um marcador útil da disfunção tubular associada com proteinúria glomerular e que a alfa1-microglobulina, a IgG e o índice de seletividade podem ter um valor preditivo significativo para a remissão e progressão da proteinúria em pacientes com doenças glomerulares.

## *ABSTRACT*

Glomerular proteinuria is often associated with progressive tubulointerstitial dysfunction, which influences the degree of progression of renal failure. Alpha-1-microglobulin (A1M) is considered an indicator of tubular dysfunction. Proteinuria selectivity index (SI) is used to describe changes of the glomerular permeability for macromolecules. The aim of this study was to establish the relationship between SI, alpha-1-microglobulin and IgG urinary excretions.

We compare the urinary excretion of A1M, IgG and SI among forty-seven patients with glomerular diseases. Serum and random urine samples were analyzed. Total protein, creatinine, alpha-1-microglobulin, transferrin, and IgG concentrations were determined and the SI was calculated.

Based on SI, proteinuria were classified as Group 1:  $SI < 0.10$  = highly selective; Group 2:  $0.20 < SI < 0.10$  = moderately selective; Group 3:  $SI > 0.20$  = nonselective. Alpha-1-microglobulin levels were significantly lower among patients with highly selective proteinuria compared to patients with moderately and nonselective proteinuria. There was a significant relationship between A1M and urinary excretion of IgG ( $r = 0.74$ ;  $p < 0.05$ ).

These data suggest that urinary excretion of A1M is a useful marker of tubular dysfunction associated with glomerular proteinuria. A1M, IgG and SI may have a significant predictive value for both remission and progression of the proteinuria in patients with glomerular diseases.

## ***1- INTRODUÇÃO***

A proteinúria é um achado freqüente na prática clínica, tanto em adultos quanto em crianças, sendo associada com a presença de processos patológicos há mais de dois mil anos, ou seja, desde os tempos de Hipócrates (Adams, 1849). A partir dos estudos de Bright em 1827, a proteinúria passou a ser considerada como um dos mais valiosos marcadores de patologia renal, refletindo as alterações estruturais dos túbulos e glomérulos. Nos últimos 40 anos esforços têm sido realizados para o entendimento dos fatores que controlam a excreção urinária das proteínas, particularmente da albumina na presença ou não de patologia renal (Dirks et al,1964; Baldamus et al,1975; Bariéty et al,1980; Alfino et al,1988; Saito et al,1994; Blouch et al,1997; Birn et al,2000; Russo, 2002; Kawachi et al,2006 ).

A excreção urinária de proteínas superior a 150 mg / 24 h caracteriza proteinúria. Proteinúria transitória e clinicamente insignificante é aquela observada em uma única amostra de urina podendo ocorrer em vários quadros clínicos como na doença febril, após exercícios físicos vigorosos, na insuficiência cardíaca congestiva e na exposição ao frio, e é observada em aproximadamente 4% dos homens e 7% das mulheres (Hall, 2003). Uma proteinúria é dita persistente quando é detectada em pelo menos duas ou mais ocasiões. Estudos de triagem em indivíduos assintomáticos sadios mostraram uma freqüência de proteinúria positiva em duas ocasiões consecutivas variando entre 0,5% a 5% (Levitt, 1967).

A presença de proteinúria persistente é sempre significativa, mesmo em indivíduos assintomáticos. Desta forma, sua avaliação como parte da investigação de qualquer paciente, independe do fato de os sintomas sugerirem ou não a presença de uma doença do trato urinário. A proteinúria tem sido considerada como reflexo da extensão e severidade do dano glomerular (Remuzzi e Bertani, 1998) e, quando persistente, pode estar associada com o desenvolvimento futuro de nefrosclerose e fibrose intersticial progressiva (Brown e Keane, 2001). A magnitude da proteinúria é um fator importante na determinação da taxa de filtração glomerular. Russo et al (1999) demonstraram que pacientes com excreção urinária de proteínas inferior a 500 mg por 24 horas não apresentaram diminuição da função renal, enquanto que aqueles com excreção urinária de proteínas superior a esse valor mostraram uma redução da depuração de creatinina de  $2,1 \pm 0,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{ano}$ .

Estudos recentes sugerem que a proteinúria pode ser considerada não somente um marcador de doença renal, mas também de prognóstico para aqueles pacientes com alto risco para o desenvolvimento de insuficiência renal crônica, doença cardiovascular e doença cardíaca coronariana (Keane et al, 2000, Grimm et al, 1997).

Em condições fisiológicas todas as proteínas de baixo peso molecular e uma pequena fração de albumina atravessam a barreira glomerular e são quase completamente reabsorvidas pelas células tubulares. As proteínas e peptídeos filtrados pelos glomérulos são normalmente reabsorvidos na porção inicial do túbulo proximal por um mecanismo que envolve ligação na membrana de borda em escova e endocitose (Christensen et al, 1998). Este processo é principalmente mediado por receptor sugerindo a existência de um sítio de ligação comum para a albumina e para as proteínas de baixo peso molecular (Bakoush, 2001).

Os mecanismos através dos quais os rins exercem as suas funções são: a filtração glomerular, a reabsorção tubular e a secreção tubular de diversas substâncias. O principal mecanismo que impede a perda de proteínas plasmáticas na urina é a barreira de filtração glomerular, uma estrutura formada pelo endotélio glomerular fenestrado, pela membrana basal glomerular e o epitélio visceral da cápsula de Bowman ou podócitos.

Essa barreira de filtração exerce dois tipos de restrição à passagem das proteínas plasmáticas: restrição dependente do tamanho molecular e a outra dependente da carga da molécula protéica. Embora o endotélio fenestrado possa representar uma barreira eletrostática para as proteínas de carga negativa, e a membrana basal glomerular restrinja a passagem de proteínas plasmáticas de peso molecular elevado e com carga elétrica negativa, evidências recentes sugerem que a barreira mais seletiva para a maioria das proteínas é o diafragma de fenda, cuja composição nos últimos anos tem sido intensamente estudadas nos últimos anos, tendo sido identificadas entre outras: a podocina, nefrina, p-cadaverina, NEPH1, CD2AP e (ZO-1). (D' Amico e Bazzi, 2003; Kawachi et al, 2006).

Várias anormalidades no glomérulo levam a alterações da permeabilidade da membrana basal com perda de albumina e imunoglobulinas na urina (Caroll e Temte, 2000; Kashif et al, 2003). A perda da restrição à passagem de proteínas

carregadas negativamente leva à saturação da capacidade absorviva das células tubulares e induz a perda de fração de proteínas de baixo peso molecular e albumina juntamente com pequena fração de proteínas de alto peso molecular (D' Amico e Bazzi, 2003).

Em condições fisiológicas, o túbulo proximal é responsável pela reabsorção de proteínas de baixo peso molecular, glicose, aminoácidos e pela água filtrada pelos capilares glomerulares. A reabsorção de proteínas ocorre predominantemente na parte convoluta (segmentos  $S_1$  e  $S_2$ ) e em menor extensão na parte reta ( $S_2$  no seu segmento final e no segmento  $S_3$ ) do túbulo proximal. As proteínas absorvidas na membrana luminal sofrem endocitose e se concentram no interior de vesículas situadas na borda apical das células tubulares. Essas vesículas, também denominadas vesículas endocíticas, fundem-se com organelas ácidas que pertencem ao compartimento endossomal. Os endossomas contendo as proteínas segregadas migram para o interior da célula onde irão se fundir com os lisossomos, organelas celulares que contêm hidrolases ácidas. Estas proteínas são então completamente hidrolizadas no interior dos lisossomos e os aminoácidos resultantes atravessam a membrana contraluminal para retornar à circulação (D' Amico e Bazzi, 2003).

- Finalmente, a secreção de proteínas teciduais pelas células do epitélio da alça de Henle leva à excreção na urina de uma proteína denominada proteína de Tamm-Horsfall. A proteína de Tamm-Horsfall é uma mucoproteína relacionada a formação de cilindros urinários, tomando a forma do túbulo e agregando em sua matriz outros elementos ocasionalmente presentes na luz tubular, como hemácias, leucócitos e células epiteliais (Kashif et al, 2003, Hoyer e Seiler, 1979).

São dois os mecanismos responsáveis pelo aparecimento da proteinúria patológica: a passagem anormal de proteínas através do glomérulo devido ao aumento da permeabilidade da parede capilar glomerular e a diminuição da reabsorção através das células epiteliais dos túbulos proximais (D' Amico e Bazzi, 2003).

Baseando-se na sua fisiologia, fisiopatologia e composição, pode-se definir os vários tipos de proteinúria, que são:

**A) Proteinúria Fisiológica:** excreção de proteínas em quantidades inferiores a 150mg/24horas, sendo que muitas vezes sua presença pode não ser evidenciada pelos métodos habituais de dosagem disponíveis na maior parte dos laboratórios. Com o desenvolvimento de métodos mais sensíveis para a dosagem de proteínas, tais como imunoturbidimetria e nefelometria, tornou-se possível a identificação e quantificação das proteínas habitualmente presentes na urina. A proteinúria fisiológica constitui-se entre 30 e 50% de proteínas de origem sérica, sendo o restante correspondente a proteínas provenientes das vias urinárias. Seu perfil eletroforético revela a presença de uma banda bem definida correspondendo a albumina, seguida por outra banda difusa onde não é possível diferenciar-se as frações globulínicas. Não se evidencia a fração beta correspondente à transferrina, sendo a relação albumina/globulinas inferior a 1,0. (Scarpioni e Heer, 1977).

**B) Proteinúria por Sobrecarga:** existe quando ocorre uma produção exagerada de proteínas de baixo peso molecular ( $< 40.000$  Daltons), como as cadeias leves kappa e lambda. Como consequência, as proteínas são facilmente filtradas e sobrecarregam a capacidade tubular de reabsorção resultando em proteinúria. Se esta condição persistir as células tubulares podem sofrer lesão pela precipitação destas proteínas (Kashif et al, 2003). Esse tipo de proteinúria é classicamente exemplificada pela excreção da proteína de Bence-Jones, causada por uma elevação monoclonal de cadeias leves do tipo  $\kappa$  ou  $\lambda$ , como no mieloma múltiplo. Outro caso típico é a mioglobulinúria secundária a rabdomiólise (Carroll e Temte, 2000).

**C) Proteinúria Glomerular:** é o tipo mais freqüente observado na prática clínica. É causada pelo aumento da permeabilidade do glomérulo a proteínas de alto peso molecular que normalmente não são filtradas, e caracteriza-se pela presença de albumina, transferrina e imunoglobulina G (IgG) na urina (Cotran e Rennke, 1983). A presença de diferentes concentrações destas proteínas na urina é determinada pela extensão da lesão glomerular que permite a passagem de proteínas de alto peso molecular. A fração urinária de albumina depende de mudanças na permeabilidade da seletividade glomerular, responsável pelo processo de perda de macromoléculas na urina e expressa pela depuração de albumina ou de algumas outras macromoléculas, e da habilidade do fígado em aumentar suficientemente a síntese de albumina a fim de estabilizar a concentração de albumina sérica na presença de perdas externas. (Kaysen et al, 1987).

A doença glomerular é a principal causa de falência renal. A membrana basal glomerular apresenta poros pequenos carregados negativamente (29-31Å) e poros maiores (110Å). Quando existe a perda da carga da parede capilar glomerular, ocorre o aumento do raio dos poros menores, permitindo à albumina passar através dos mesmos o que dá origem a proteinúria altamente seletiva (Tencer et al, 2000). Um indicador da severidade e reversibilidade das anormalidades da permeabilidade glomerular está baseado no índice de seletividade, expresso como a depuração de imunoglobulina G (IgG) sobre o depuração de transferrina (Bazzi et al, 2003). Mais recentemente, tem-se observado que alterações da hemodinâmica glomerular também podem influenciar na perda urinária de proteínas, como na hipertensão arterial sistêmica ou nefropatia diabética (Tonelli et al, 2006).

**D) Proteinúria Tubular:** é causada pela diminuição na reabsorção tubular de proteínas que são normalmente filtradas pelos glomérulos, caracterizando-se pela excreção de proteínas de baixo peso molecular como: beta2-microglobulina, a proteína carreadora do retinol (RBP), as cadeias leves kappa e lambda e a alfa-1-microglobulina.

Beta2-microglobulina está presente na superfície de células nucleadas, principalmente linfócitos. Na urina sua concentração aumenta quando há lesão no túbulo contornado proximal. Uma grande limitação ao seu uso rotineiro é a sua baixa estabilidade em urinas ácidas, além de apresentar-se elevada no soro (e consequentemente na urina) em uma série de patologias que não envolvem diretamente os túbulos renais, tais como doenças linfo-proliferativas, auto-imunes, hepáticas, virais e alguns tumores (Karlsson et al, 1980, Hoekman et al, 1985).

A proteína carreadora do retinol (RBP) transporta a vitamina A, sob a forma de retinol, a partir dos hepatócitos para todos os tecidos do organismo. Além de ser bastante estável na urina, esta proteína não se eleva no soro por conta de proliferações celulares, como ocorre com a beta2- microglobulina (Bernard et al, 1982; Guy e McMurray, 1993; Peterson e Berggard, 1972).

As cadeias leves kappa e lambda das imunoglobulinas são moléculas com peso molecular de 22.000 daltons, podendo aparecer na urina sob a forma de monômeros e dímeros (peso molecular de 44.000 daltons) e encontram-se com sua excreção urinária aumentada nos casos de alteração da reabsorção tubular. Nestes casos não se observa elevação correspondente no soro, como é observado nos mielomas múltiplos, e a excreção urinária destas duas proteínas mantém a sua relação normal (kappa / lambda entre 1,0 e 3,0) (Grubb, 1996). Sua estabilidade na urina é muito grande e excetuando-se os mielomas, sua concentração sérica não sofre alterações, tornando-as, ao lado da alfa-1-microglobulina, excelentes marcadores de função tubular (Tencer et al, 1994, Grubb, 1996).

A alfa-1-microglobulina é uma glicoproteína com carga heterogênea (peso molecular igual a 20.667 daltons), produzida pelo fígado e que não se altera nos processos inflamatórios, não sendo considerada como uma proteína de fase aguda. Circula no plasma sob 3 formas: livre, ligada à albumina e ligada à IgA. As formas complexadas da alfa-1-microglobulina não aparecem na urina de indivíduos normais e apenas raramente em urinas patológicas (Svensson e Ravnskov, 1976, Bernier et al, 1980). A forma livre é amplamente filtrada pelos glomérulos e quase totalmente reabsorvida e catabolizada pelas células dos túbulos proximais. Seus níveis plasmáticos encontram-se bastante elevados naquelas situações em que ocorre diminuição da taxa de filtração glomerular, parecendo ser

um indicador mais sensível que a creatinina (Mendez et al, 1986). A alta sensibilidade do aumento da excreção urinária de alfa-1-microglobulina livre como marcador de todos os tipos de alterações de túbulos proximais, aliada a alta estabilidade na urina, independência dos níveis séricos e elevada concentração em urinas normais, tornam a dosagem desta proteína o instrumento ideal para diagnóstico e monitoramento das disfunções tubulares proximais (Grubb, 1992, Tencer et al, 1994).

Quando a carga de proteínas filtradas que transpõe a barreira glomerular é maciça, como na lesão glomerular com alterações histológicas, as células epiteliais do túbulo proximal, submetidas a uma contínua sobrecarga, podem progressivamente perder a sua integridade, com deterioração da função lisossomal e mudanças morfológicas. Como resultado, a reabsorção de todas as proteínas de baixo peso molecular estará prejudicada levando progressivamente à excreção urinária de grande fração destas proteínas (D'Amico e Bazzi, 2003).

### **INDICE DE SELETIVIDADE**

O índice de seletividade é amplamente utilizado para descrever alterações de permeabilidade glomerular para macromoléculas e, quando comparado ao exame histológico de biópsia renal que representa somente um pequeno número de glomérulos, tem a vantagem de refletir a permeabilidade total dos néfrons ativos bem como auxiliar no diagnóstico diferencial entre nefropatia de lesões mínimas e nefropatia diabética e glomerulonefrite crescente necrotizante (Tencer et al, 2000). A determinação deste índice é de extrema utilidade também na caracterização, prognóstico e monitoramento da eficiência terapêutica nos casos de proteinúria glomerular (Laurent et al, 1993).

O índice de seletividade pode ser calculado através de uma relação entre as depurações de duas proteínas de pesos moleculares diferentes. O cálculo mais utilizado (Cameron e White, 1965; Cameron e Blandford, 1966) leva em consideração a relação entre a depuração de IgG (PM = 154.000 daltons) e a da transferrina (PM = 90.000 daltons) na urina, podendo ser definido como:

$$\text{ÍNDICE DE SELETIVIDADE} = \frac{\text{IgG urinária}}{\text{IgG sérica}} \times \frac{\text{Transferrina sérica}}{\text{Transferrina urinária}}$$

onde:

Proteinúria seletiva: índice < 0,1;

Proteinúria com seletividade intermediária: índice entre 0,1 e 0,2;

Proteinúria não seletiva: índice > 0,2.

Como este índice é baseado na relação entre as depurações de IgG e de transferrina, qualquer erro de coleta da urina fica eliminado e a proteinúria total não tem influência direta no resultado.

Uma relação significativa foi encontrada entre o índice de seletividade (IS) e o grau histológico de lesão túbulo intersticial (Bazzi et al, 2000). Quando a proteinúria é altamente seletiva, a lesão túbulo intersticial é, em geral, pouco freqüente e 100% dos pacientes atingem a remissão clínica enquanto que na proteinúria moderadamente seletiva ou não seletiva, um grande número desses pacientes desenvolve lesão tubular renal (Bazzi et al, 2000).

Hofmann et al (1995) demonstraram que os valores de excreção de alfa-1-microglobulina excedem o limite de normalidade em todos os pacientes com excreção de albumina superior a 3000 mg/g creatinina. Considerando que o aumento de alfa-1-microglobulina reflete a insuficiência do túbulo em reabsorver todas as proteínas filtradas, este aumento pode levar a uma sobrecarga tubular causada pelo aumento da filtração glomerular da albumina e de outras proteínas.

Tem sido demonstrado que excreções fracionais de IgG e de alfa-1-microglobulina estão significativamente correlacionadas em doenças glomerulares proteinúricas, provavelmente porque um trânsito aumentado de proteínas de alto peso molecular no lúmen tubular exerce um efeito adverso sobre as células tubulares resultando em uma excreção urinária aumentada de proteínas de alto e baixo peso molecular (Bakoush et al, 2001; Bazzi et al, 2003).

O diagnóstico de uma patologia renal pode ser bastante simplificado pela correlação do quadro clínico com o padrão, composição e quantidade da proteinúria, sendo que a diferenciação entre proteinúria de origem glomerular e tubular pode ser feita através da determinação das diferentes proteínas presentes na urina em cada uma destas situações (Christensen et al, 1998). Tal fato reveste-se de grande importância, uma vez que desta forma pode-se evitar a realização de procedimentos mais invasivos, bem como definir mais rapidamente a conduta terapêutica, que difere na dependência da origem da proteinúria.

## ***2- OBJETIVOS***

O presente estudo tem por objetivo analisar a correlação entre o grau de disfunção tubular (caracterizada pela excreção urinária de alfa-1-microglobulina), os níveis de excreção urinária de IgG e o índice de seletividade glomerular.

### ***3- ARTIGO***

# **GLOMERULAR PROTEINURIA: URINARY EXCRETION OF ALPHA 1 - MICROGLOBULIN AND ITS CORRELATION TO SELECTIVITY INDEX**

GEBRIN, AC; BOTTINI, PV; GARLIPP, CR

Department of Clinical Pathology - School of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, SP, Brazil

## **Authors:**

Adriana C Gebrin, MD - Pos Graduated Student

Department of Clinical Pathology - School of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, SP, Brazil

Paula V Bottini, MD, PhD – Supervisor

Department of Clinical Pathology - School of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, SP, Brazil

Celia R Garlipp, MSc, PhD – Associated Professor

Department of Clinical Pathology - School of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, SP, Brazil

## **Correspondence to**

**Garlipp, CR PhD**

Clinical Pathology Department / School of Medical Sciences

CP 6142, CEP 13083-970

Phone 55-19- 37887539 – Fax 55-19- 37887510

E-mail garlipp@hc.unicamp.br

Campinas, SP, Brazil

## **KEY WORDS**

Proteinuria, glomerular proteinuria, selectivity index, tubular dysfunction,  $\alpha_1$ - microglobulin

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Glomerular proteinuria is often associated with progressive tubulointerstitial dysfunction, which influences the degree of progression of renal failure. Alpha-1-microglobulin (A1M) is considered an indicator of tubular dysfunction. Proteinuria selectivity index (SI) is used to describe changes of the glomerular permeability for macromolecules. The aim of this study was to establish the relationship between SI,  $\alpha_1$ -microglobulin and IgG urinary excretions.

**METHODS:** We compare the urinary excretion of A1M, IgG and SI among forty-seven patients with glomerular diseases. Serum and random urine samples were analyzed. Total protein, creatinine, alpha-1-microglobulin, transferrin, and IgG concentrations were determined and the SI was calculated.

**RESULTS:** Based on SI, proteinuria were classified as Group 1:  $SI < 0.10$  = highly selective; Group 2:  $0.20 < SI < 0.10$  = moderately selective; Group 3:  $SI > 0.20$  = nonselective. Alpha-1-microglobulin levels were significantly lower among patients with highly selective proteinuria compared to patients with moderately and nonselective proteinuria. There was a significant relationship between A1M and urinary excretion of IgG.

**CONCLUSION:** These data suggest that urinary excretion of A1M is a useful marker of tubular dysfunction associated with glomerular proteinuria. A1M, IgG and SI may have a significant predictive value for both remission and progression of the proteinuria in patients with glomerular diseases.

## INTRODUCTION

Proteinuria is considered a reflection of alterations in the structural integrity of the glomerulus or tubule. Over the past 40 years, there has been considerable effort to understand the factors that control the urinary excretion of proteins, particularly albumin, by normal and diseased kidney [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10]. Two mechanisms are responsible for the development of proteinuria: the abnormal transglomerular passage of proteins due to increased permeability of glomerular capillary wall and their subsequent impaired reabsorption by the epithelial cells of the proximal tubule [2].

Glomerular proteinuria is frequently associated to interstitial tubular dysfunction and has been considered as a reflex of the extent and severity of glomerular damage [11]. The proximal tubule is the most vulnerable segment of the nephron, representing the major portion of the renal cortical tissue and performing the largest fraction of renal work. Proteins and peptides filtered into the primary urine are normally reabsorbed in the initial part of the proximal tubule by a mechanism that involves binding to the brush-border membrane and endocytosis [12]. This process is mainly receptor-mediated, suggesting a common binding-site for albumin and low-molecular-weight proteins (LMW) [13].

Proteinuria selectivity index, introduced in clinical nephrology in 1960 and expressed as a ratio between IgG and transferrin clearances, is a true indicator of severity and reversibility of glomerular permeability abnormalities. This index has been largely used to describe glomerular permeability changes to macromolecules and has the advantage of reflecting the permeability of active nephrons, whereas biopsy specimen represents only a small number of glomeruli. Based on the comparison of the clearance of high molecular weight proteins (usually IgG) to that of transferrin, the pattern of glomerular proteinuria may be classified as highly selective, moderately selective or nonselective.

The proteinuria selectivity is founded on a heteroporous membrane model, which presents small and negatively charged pores (29-31Å) and large pores (110Å). The charge loss of glomerular capillary wall causes the effective small pore radius towards negatively charged macromolecules to increase to ~ 45Å. This increase allows albumin to pass through the small pores, resulting in highly selective proteinuria [14].

When the load of filtered proteins escaping the glomerular barrier is massive, due to chronic glomerular injury, the epithelial cells of the proximal tubule, subjected to a continuous overload, may progressively lose their integrity, with impairment of the lysosomal function and morphologic changes. As a result, the reabsorption of all LMW proteins is increasingly impaired, leading to the urinary excretion of a progressively larger fraction of LMW proteins [2] .

It has been demonstrated that the  $\alpha_1$ - microglobulin excretion rates exceeded its upper limit of normality in all patients with albumin excretion rates above 3000mg/g creatinine. Assuming that increased  $\alpha_1$ - microglobulin reflects insufficiency of tubule to reabsorb all filtered proteins, this increase can be due to tubular overload caused by increased glomerular filtration of albumin and other proteins [15]. Thus the aim of this study was to establish the relationship between glomerular selectivity index,  $\alpha_1$ - microglobulin and IgG urinary excretions.

## MATERIALS AND METHODS

We evaluated eighty-four random urine and serum samples from forty-seven patients (25 men and 22 women, adults and children) with a large spectrum of glomerular diseases and proteinuria above 1,0g/l. The School of Medical Sciences Ethics Committee approved this study.

Total protein and creatinine concentrations were assessed on a Cobas Mira Plus (Roche) analyzer, using the pyrogallol red and the modified Jaffé rate methods, respectively. Alpha-1-microglobulin (AIM), albumin, transferrin, and IgG concentrations were determined by nephelometric method (Array™ 360 System - Beckman).

The Selectivity Index (SI) was calculated according to the following formula:

$$\text{SELECTIVITY INDEX} = \frac{\text{Urinary IgG} \times \text{Serum Transferrin}}{\text{Serum IgG} \times \text{Urinary Transferrin}}$$

Simple linear regression, ANOVA and unpaired T tests were used to the statistical analysis.

## RESULTS

All the samples had albumin > 50% of total protein (characteristic of glomerular protein). Table 1 shows the urinary values for total protein (g/l and mg/g), albumin, transferrin, immunoglobulin G and  $\alpha_1$ -microglobulin (mg/l and mg/g).

**TABLE 1-** Observed values for urinary protein excretion

|                    | Protein g/l |           | Albumin mg/l |          | Transferrin mg/l |          | IgG mg/l |         | A1M mg/l |         |
|--------------------|-------------|-----------|--------------|----------|------------------|----------|----------|---------|----------|---------|
|                    | (mg/g)      |           | (mg/g)       |          | (mg/g)           |          | (mg/g)   |         | (mg/g)   |         |
| Mean               | 4.1         | (5752.7)  | 3015.9       | (4228.4) | 241.9            | (349.5)  | 961.8    | (344.4) | 80.9     | (125)   |
| Median             | 3.2         | (5731.7)  | 2130         | (4432.4) | 182              | (325.7)  | 960      | (216)   | 62.8     | (102)   |
| Standard deviation | 3.9         | (3580.9)  | 2967.2       | (2456.1) | 250.5            | (246.2)  | 468.5    | (347.9) | 64.8     | (109.1) |
| Minimum            | 1.0         | (368.9)   | 675          | (249.6)  | 45.9             | (19.4)   | 217      | (3.6)   | 4        | (4)     |
| Maximum            | 19.1        | (15402.8) | 14200        | (8841.8) | 1130             | (1021.3) | 2180     | (1490)  | 231      | (490)   |

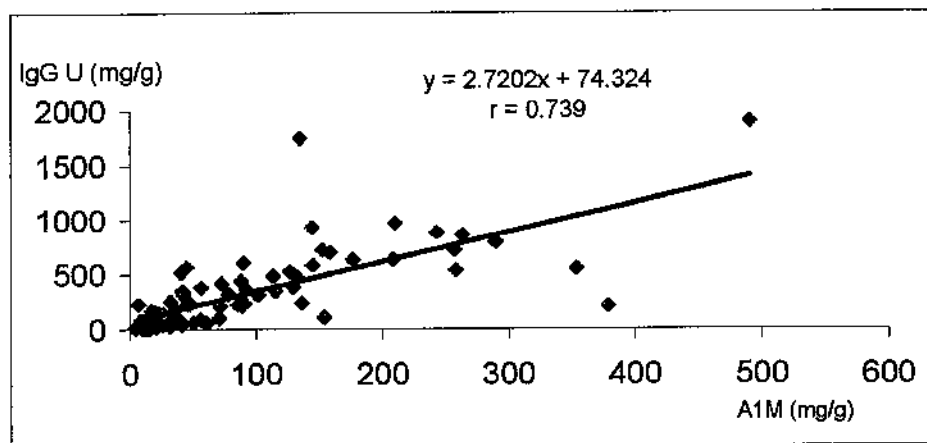
Based on selectivity index (SI), proteinuria was classified in 3 groups:

Group 1:  $SI < 0.10$  = selective (n=23); Group 2:  $0.20 < SI < 0.10$  = intermediate selectivity (n = 31); Group 3:  $SI > 0.20$  = nonselective (n = 30). Alpha-1-microglobulin levels were significantly lower among patients with highly selective proteinuria compared to patients with moderately selective and nonselective proteinuria ( $p < 0.05$ , Table 2). Our study showed a significant relationship between  $\alpha_1$ -microglobulin concentration and urinary excretion of IgG ( $r = 0.74$ ;  $p < 0.05$ , figure 1) and a weak correlation with albumin ( $r = 0.45$ ;  $p < 0.05$ ).

**TABLE 2-** Distribution of urinary  $\alpha_1$ - microglobulin values in the studied groups.

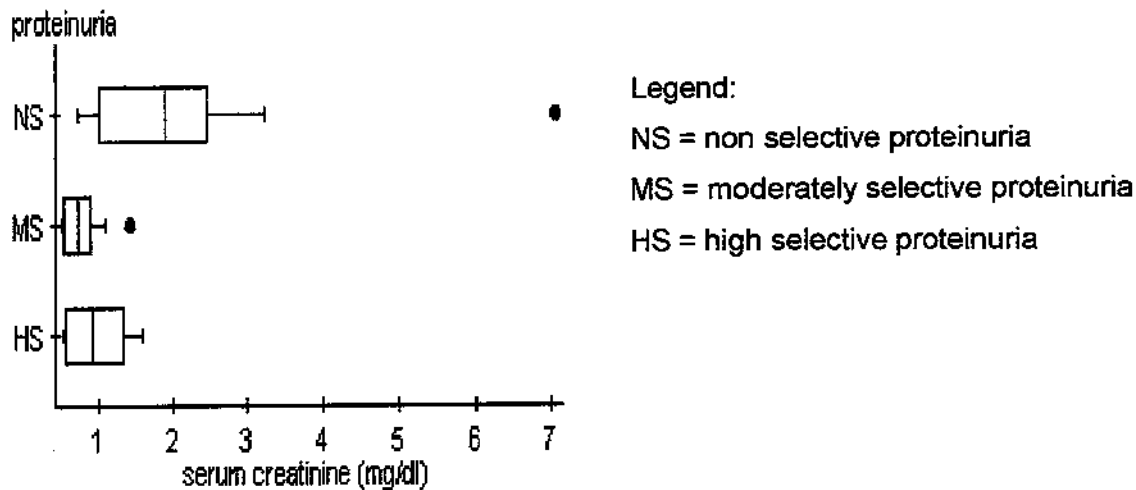
|                    | Group1:selective<br>proteinuria |        | Group2: intermediate<br>selectivity |         | Group3: nonselective<br>proteinuria |         |
|--------------------|---------------------------------|--------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|---------|
| Mean               | 33.6                            | (25.9) | 45.2                                | (67.5)  | 93.1                                | (144.7) |
| Median             | 27.7                            | (22.0) | 39.0                                | (41.0)  | 79.3                                | (122.0) |
| Standard deviation | 28.5                            | (16.5) | 47.6                                | (80.5)  | 65.0                                | (108.2) |
| Minimum            | 4.0                             | (4.0)  | 8.6                                 | (9.0)   | 4.5                                 | (7.0)   |
| Maximum            | 142.0                           | (70.0) | 269.0                               | (378.0) | 231.0                               | (490.0) |
| n                  | 23                              |        | 31                                  |         | 30                                  |         |

values in mg/l and mg/g of creatinine.



**FIGURE 1-** Relationship between  $\alpha_1$ - microglobulin and IgG urinary excretions

Serum creatinine levels were significantly higher among patients with non selective proteinuria, when compared to those with highly and/or moderately selective proteinuria ( $p<0.05$ , figure 2).



**FIGURE 2-** Serum creatinine levels

## DISCUSSION

Proteinuria is one of the most potent risk factors for renal disease progression in patients with glomerular proteinuria, which has been shown to be tubulotoxic and directly contributes to renal deterioration [16,17]. There are evidences that tubular damage and interstitial fibrosis occur in all glomerulonephritis diseases, either immunologically or non-immunologically mediated [18].

One important mechanism that leads to eventual kidney failure via tubulointerstitial injury is massive proteinuria. While it had been considered merely a marker of glomerular damage, studies indicate proteinuria as a cause of progression of renal injury [11,16,18, 23]. The characterization of some qualitative aspects of proteinuria (selectivity, severity of the tubular component) is useful in identifying the degree of the damage in the glomerular and tubulointerstitial compartments of the nephron, giving much more information than simple measurement of 24-hour proteinuria [19].

Clinical data suggests that non-selective proteinuria induces tubulointerstitial injury and eventual kidney failure [2,14]. In those patients with membranous nephropathy, IgA nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis, poor selectivity is significantly correlated with the severity of the tubulointerstitial damage and poor outcome [19,22].

Various components in the proteinuric urine may damage tubular cells directly. These include growth factors, transferrin, albumin, albumin-bound fatty acids and complement components. The mechanisms by which increased urinary protein concentrations lead to nephrotoxic injury are multifactorial and involve complex interactions between numerous pathways of cellular damage [23]. One hypothesis is that excess delivery of protein damages tubular cells in a non-specific manner and leads to tubulointerstitial injury [24-26]. Reabsorption of excessive quantities of protein overloads the lysosomal pathways in the tubular cells, leading to eventual lysosomal rupture [23].

The selectivity index (SI) of proteinuria may be useful in clinical practice. A high proportion of children with the primary nephrotic syndrome have minimal change nephrotic syndrome (MCNS, usually a highly selectivity proteinuria) with excellent prognosis and it is common practice to determine the response to initial treatment with prednisone before doing a renal biopsy [27]. A study conducted by Bazzi et al [19] with adult patients with diagnosis of nephrotic syndrome showed that highly selective proteinuria was the more frequent pattern observed in MCNS. Additionally, 100% of the patients with nephrotic syndrome, normal renal function and highly selective proteinuria had complete remission. Among those patients with moderately and not selective proteinuria the remission was 50 and 29%, respectively.

Proteins of high molecular weight, such as IgG are excreted in large quantities when permselectivity of the glomerular capillary wall is more severely disrupted and could be a marker of the severity of glomerular damage. Proteins of low molecular weight, such as  $\alpha_1$ -microglobulin are excreted in large quantities when proximal tubular cells lose their capacity to reabsorb them completely from tubular lumen and therefore reflect intrinsic tubular injury [28,29]. It is well established that the  $\alpha_1$ -microglobulin excretion rate decreases with the recovery of the damaged tubular cells [30,31].

Albumin is one of the major components in proteinuric urine. Indeed, in our study, albumin was the predominant fraction observed in the urine samples. Besides, we observed that 98% of the patients with urinary albumin excretion rates above 2500 mg/g creatinine had excretion of  $\alpha_1$ -microglobulin exceeding the upper limit of normal. Hofman et al [15] showed a similar association between albumin > 3000mg/g creatinine and  $\alpha_1$ -microglobulin excretions, suggesting that increased urinary  $\alpha_1$ -microglobulin may reflect the insufficiency of the tubule in reabsorbing all filtered proteins.

The proteinuria selectivity index (SI) describes changes of the glomerular permeability for macromolecules. Recently, it has been demonstrated that the selectivity index, alone or in combination with fractional excretion of  $\alpha_1$ -microglobulin, may predict renal outcome and response to therapy and a renal biopsy probably will not be necessary [22]. An important feature of SI is that it only requires the measurement of two proteins in random urine sample and serum [32,33]. The combination of selectivity index of proteinuria and fraction excretion of  $\alpha_1$ -microglobulin shows a very high predictive value on functional outcome and response to therapy, predicting clinical remission in up to 100% and progression to chronic renal failure in up to 57 to 78% of the individuals [14]. As demonstrated by others [13,21,22] our study showed that the excretion of  $\alpha_1$ -microglobulin was significantly higher in patients with non-selective proteinuria when compared to those with highly and moderately selective proteinuria. Furthermore, the excretion of  $\alpha_1$ -microglobulin was significantly related to IgG excretion but not to albuminuria. Bakoush et al [13] suggested that high urinary IgG excretion might be involved in the pathophysiology of tubular injury in glomerular diseases.

The progression to chronic renal failure is better predicted by both selectivity index and IgG excretion (glomerular components) and by  $\alpha_1$ -microglobulin (tubular component) than by 24-hour proteinuria alone [22]. The risk of end stage renal disease increases with increased baseline values of the selectivity index based on IgG. Studies [14,19] have shown that serum creatinine was significantly higher in patients with nonselective proteinuria in comparison with highly selective and moderately selective proteinuria, as observed in our study.

According to Bakoush et al [20] proteinuria with high SI reflects a severe glomerular injury in majority of the active nephrons. The type of proteinuria rather than the degree of albuminuria can predict the rate of progression in renal disease. Indeed, among patients with non-diabetic glomerulopathies the median creatinine clearance decreased by 26% and 8% in high and low SI, respectively.

Mackinnon et al [34] demonstrated that high molecular weight (HMW) proteinuria correlates more strongly with rate of progression of renal disease than intermediate, low molecular weight proteins or total proteinuria, suggesting that HMW proteins or loss of size selectivity at the glomerular basement membrane may be associated with accelerated tubulointerstitial damage. The positive correlation between SI and serum creatinine supports the assumption that an increased number of large pores and defects in the glomerular membrane accompany the increased glomerular injury [14].

Based on the present observations, we suggest that urinary excretion of  $\alpha_1$ -microglobulin is a useful marker of tubular dysfunction associated with glomerular proteinuria. Alpha-1-microglobulin, IgG and selectivity index may have a significant predictive value for both remission and progression of the proteinuria in patients with glomerular diseases.

## REFERENCES

- [1] Russo LM, Bakris GL, Comper WD: Renal handling of albumin: a critical review of basic concepts and perspective. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 899-919
- [2] D'Amico G, Bazzi C: Pathophysiology of proteinuria. *Kidney International* 2003; 63: 809-825
- [3] Dirks JH, Clapp JR, Berliner RW. The protein concentration in the proximal tubule. *J Clin Invest* 1964; 43: 916-921.
- [4] Baldamus CA, Galaske RG, Einsbach GM et al. Glomerular protein filtration in normal and nephritic rats. A micropuncture study. *Contrib Nephrol* 1975; 1: 37-49.

- [5] Bariéty J, Druet P, Laliberté F et al. Ultrastructural evidence by immunohistochemical techniques for a tubular reabsorption of endogenous albumin and certain circulating protein in normal rat, in Maunsbach AB, Olsen TS, Christensen EI (eds). Functional Ultrastructure of Kidney. London, UK, Academic : 1980; pp 303-314.
- [6] Alfino PA, Neugarten J, Schacht RG et al. Glomerular size-selective barrier dysfunction in nephrotoxic serum nephritis. *Kidney Int* 34: 1988; 151-155.
- [7] Saito A, Pietromonaco S, Loo AK, Farquhar MG. Complete cloning and sequencing of rat gp 330 / megalin, a distinctive member of the low density lipoprotein receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91 : 9725-9729.
- [8] Blouch K, Deen WM, Fauvel J-P et al. Molecular configuration and glomerular size selectivity in healthy and nephritic humans. *Am J Physiol* 1997; 273 : F 430-437.
- [9] Birn H, Vorum H, Verroust PJ et al. Receptor associated protein is important for normal processing of megalin in kidney proximal tubules. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 191-202.
- [10] Kawachi H, Miyauchi N, Suzuki K et al : Role podocyte slit diaphragm as a filtration barrier. *Nephrology* 2006; 11 : 274-281.
- [11] Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339:1448-1456
- [12] Christensen E I, Birn H, Verroust P, Moestrup S K: Membrane receptors for endocytosis in the renal proximal tubule. *Int Rev Cytol* 1998; 180:237-284
- [13] Bakoush O, Grubb A, Rippe B, Tencer J: Urine excretion of protein HC in proteinuric glomerular diseases correlates to urine IgG but no to albuminuria. *Kidney International* 2001; 60: 1904-1909
- [14] Tencer J, Bakoush O, Torffvit O: Diagnostic and prognostic significance of proteinuria selectivity index in glomerular diseases. *Clinica Chimica Acta* 2000; 297: 73-83

- [15] Hofmann W, Edel H, Guder WG: A mathematical equation to differentiate overload proteinuria from tubulo-interstitial involvement in glomerular diseases. *Clinical Nephrology*; 1995; 44: 28-31
- [16] Abbate M, Remuzzi G: Proteinuria as a mediator of tubulointerstitial injury. *Kidney Blood Press Res* 1999; 22 (1-2): 37-46
- [17] Woo KT, Lau Y K: Proteinuria: clinical significance and basis for therapy. *Singapore Med J* 2001; 42(8): 385-910.
- [18] D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP: Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(1): 124-32
- [19] Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, D'Amico G : A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephritic syndrome. *Kidney International* 2000; 58: 1732-1741
- [20] Bakoush O, Torffvit O, Rippe B, Tencer J: High proteinuria selectivity index based upon IgM is a strong predictor of poor renal survival in glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1357-1363
- [21] Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al: 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: 240-248
- [22] Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al: Fractional excretion of IgG predicts renal outcome and response to therapy in primary focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 328-335
- [23] Nangaku M: Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage failure. *International Medicine* 2004; 43: 9-17
- [24] Ruggenti P, Remuzzi G: The role of protein traffic in the progression of renal diseases. *Annu Rev Med* 2000; 51: 315-327

- [25] Remuzzi G, Ruggenenti P, Perico N: Chronic renal diseases: renoprotective benefits of angiotensin system inhibition. *Ann Inter Med* 2002; 136: 604-615
- [26] Brunskill NJ: Mechanisms of albumin uptake by proximal tubular cells. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1 Suppl 2): S17-S20
- [27] ISKDC, International Study of Kidney Disease in Children: The primary nephrotic syndrome in children: Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *The Journal of Pediatrics* 1981; 98: 561-564
- [28] Reichert LJM, Koene RAP, Wetzels JFM: Urinary excretion of  $\beta_2$ -microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1666-1669
- [29] Holdt-Lehmann B, Lehman N A, Korten G, et al: Diagnostic value of urinary alanine aminopeptidase and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase in comparison to  $\alpha_1$ -microglobulin as a marker in evaluating tubular dysfunction in glomerulonephritis patients. *Clin Chim Acta* 2000; 297: 93-102
- [30] Teppo AM, Honkanen E, Ahonen J, Grönhagen-Riska C: Changes of urinary  $\alpha_1$ -microglobulin in the assessment of prognosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70: 1154-1159
- [31] Tsukahara H, Hiraoka M, Kuriyama M, et al: Urinary  $\alpha_1$ -microglobulin as index of proximal tubular function in early infancy. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 199-201
- [32] Cameron J, White R: Selectivity of proteinuria in children with nephritic syndrome. *Lancet* 1965, I: 463-465
- [33] Laurent J, Philippon C, Lagrue G, et al: Proteinuria selectivity index-prognostic value in lipoid nephrosis and related diseases. *Nephron* 1993; 65: 185-189.
- [34] Mackinnon B, Shakerdi L, Deighan CJ et al: Urinary transferrin, high molecular weight proteinuria and the progression of renal disease.. *Clin Nephrol* 2003; 59 (4); 252-8

### ***3- DISCUSSÃO***

A insuficiência renal crônica (IRC) é uma doença de altas morbidade e mortalidade. A incidência e a prevalência de pacientes com IRC terminal continua aumentando progressivamente no Brasil e em todo o mundo. Em nosso país, estima-se que o custo decorrente do tratamento dos pacientes em diálise ou com enxerto renal funcionando seja superior a R\$900 milhões por ano (Sesso, 2005). Conforme levantamento realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia entre 1996 e 1997, as principais doenças reportadas como causa de IRC terminal são hipertensão arterial (24%), glomerulonefrite (24%) e diabetes mellitus (17%) (VIII Registro Brasileiro de Diálise e Transplante Renal, 1997).

Entre as glomerulopatias, a glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) e a glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) são as que mais frequentemente conduzem a IRC. Em nosso meio, ao contrário do que ocorre em outros países, a associação da GNMP com agentes infecciosos como estreptococos, vírus das hepatites B e C, *Schistosoma mansoni*, etc faz com que essa glomerulopatia continue sendo um tipo histológico comum. Várias possíveis associações causais de relevância entre glomerulonefrites / nefrites intersticiais e inúmeros agentes infecciosos, ambientais e de natureza genética necessitam ainda de uma melhor investigação (Sesso, 2005).

Durante muito tempo a proteinúria foi considerada apenas como um marcador de lesão glomerular. Estudos vêm indicando que a proteinúria é um fator de risco importante para progressão da lesão renal (Remuzzi e Bertani, 1998; Kashif et al, 2003; Mackinnon et al, 2003). Um importante mecanismo que leva a eventual falência renal via lesão tubulointersticial é a proteinúria maciça. Vários componentes presentes na urina com proteinúria podem causar lesão direta da célula tubular. Entre esses destacam-se fatores de crescimento, transferrina, albumina, albumina ligada a ácidos graxos e componentes dos complementos (Nangaku, 2004).

Existem evidências que a lesão tubular e a fibrose intersticial ocorram em todas as glomerulonefrites, mediadas ou não por fatores imunológicos. Bakoush et al (2001b) sugeriram que a alta excreção urinária de IgG pode estar envolvida na fisiopatologia da lesão tubular em doenças glomerulares. A reabsorção do excesso de proteínas de alto peso molecular induz a um dano progressivo das células do epitélio tubular proximal e à ativação da rede de citocinas e fatores de crescimento que provocam infiltração intersticial e fibrose, principais responsáveis pela deterioração progressiva da função renal (Bazzi et al, 2003).

A caracterização de alguns aspectos qualitativos da proteinúria (seletividade, severidade do componente tubular) é útil para a identificação do grau da lesão glomerular e do comprometimento tubulointersticial do néfron, dando muito mais informações ao médico, do que uma simples determinação da proteinúria em amostra de 24hr (Bazzi et al, 2000).

Na prática clínica é comum iniciar-se o tratamento da síndrome nefrótica com prednisona antes mesmo da realização de biópsia renal (Gulati et al, 2002), sendo que nestes casos o índice de seletividade (IS) da proteinúria pode ser uma ferramenta bastante útil. Estudo multicêntrico internacional realizado em crianças com nefropatia por lesões mínimas (que usualmente cursa com proteinúria altamente seletiva) mostrou que 92% delas tiveram boa resposta ao tratamento com prednisona por 8 semanas (ISKDC, 1981). Bazzi et al (2000; 2003) demonstraram que proteinúria altamente seletiva era o padrão mais freqüentemente observado entre as síndromes nefróticas por lesões mínimas (67% dos casos). Nestes estudos, os autores também observaram que, entre os pacientes com síndrome nefrótica e função renal normal a remissão completa ocorreu em 100% dos casos com proteinúria altamente seletiva enquanto que a taxa de remissão em pacientes com proteinúrias classificadas como moderadamente seletivas ou não-seletivas foi de 50% e 29%, respectivamente.

De acordo com Bakoush et al (2001) proteinúria com alto IS reflete uma lesão glomerular severa na maioria dos néfrons ativos. Tencer et al (2000), estudando o Índice de Seletividade baseado na depuração da IgG em 199 pacientes com diferentes tipos de doenças glomerulares, observaram que pacientes com diagnóstico de nefropatia por lesões mínimas apresentavam IS médio de 0,14, enquanto que entre os demais casos, o IS médio era igual ou superior a 0,20.

Além da caracterização da proteinúria glomerular, o IS pode ser bastante útil para definir o prognóstico da doença e monitorar a eficiência da terapêutica instituída (Laurent et al, 1993). Um exemplo desta situação são os pacientes com síndrome nefrótica e proteinúria seletiva que respondem mais freqüentemente ao tratamento com corticosteróide e ciclofosfamida (Woo et al, 1991) ao contrário daqueles com nefropatia por depósito de IgA, onde a presença de proteinúria não seletiva associa-se com uma maior

incidência de glomeruloesclerose, menor filtração glomerular e maior frequência de hipertensão e perda progressiva da função renal. Nesse caso, a baixa seletividade está relacionada com a severidade da lesão túbulo intersticial e baixa resposta ao tratamento (Woo et al, 1994).

Proteínas de alto peso molecular, como a IgG, são excretadas em grande quantidade quando a seletividade da parede do capilar glomerular é mais lesada e podem ser um marcador da severidade da lesão glomerular. Proteínas de baixo peso molecular, como alfa1-microglobulina ou beta2- microglobulina são excretadas em grandes quantidades quando as células do túbulo proximal perdem a sua capacidade de reabsorver-las completamente do lúmen tubular e deste modo refletem uma lesão tubular intrínseca (Reichert et al, 1995, Holdt et al, 2000). Atualmente está bem definido que o nível de excreção de alfa1-microglobulina decresce com a recuperação da lesão das células tubulares (Teppo et al, 2000; Tsukahara et al, 1993). Uma elevação significativa da fração de excreção de alfa1-microglobulina na proteinúria não seletiva quando comparada com as frações de excreção dessa proteína em indivíduos com proteinúrias moderadamente ou altamente seletivas tem sido demonstrada por vários autores (Bazzi et al, 2001; Bazzi et al, 2003; Bakoush et al, 2001a Christensen et al, 1998). Da mesma forma, nosso estudo mostrou que a excreção de alfa1-microglobulina foi significativamente maior em pacientes com proteinúria não-seletiva, quando comparada àqueles que apresentavam proteinúrias altamente seletivas ou moderadamente seletivas

A albumina é geralmente o menor componente da urina com proteinúria, mas está elevada em doenças glomerulares (Kashif et al, 2003). Hofman et al (1995) demonstraram uma associação entre a excreção de albumina superior a 3000mg/g creatinina e a excreção de alfa1-microglobulina, sugerindo que o aumento desta última pode refletir a insuficiência do túbulo em reabsorver todas as proteínas filtradas. Associação semelhante foi observada em nosso estudo onde a albumina foi a fração predominante nas amostras de urina sendo que 98% dos pacientes com excreção urinária de albumina superior a 2500mg/g creatinina apresentaram excreção de alfa1-microglobulina excedendo o limite superior de normalidade.

O índice de seletividade da proteinúria descreve mudanças na permeabilidade glomerular para macromoléculas. Uma importante característica do IS é que este requer somente a determinação de duas proteínas em amostras de urina e sangue (Cameron e White, 1965; Laurent et al, 1993). A combinação entre o índice de seletividade da proteinúria e a fração de excreção de alfa1-microglobulina mostra um alto valor preditivo na recuperação funcional e na resposta a terapêutica. Quando a proteinúria é altamente seletiva, 100% dos pacientes com síndrome nefrótica tem redução dos sintomas clínicos, uma vez que não há lesão tubulointersticial. Em contrapartida, nos pacientes com proteinúria moderadamente ou não seletiva, a resposta ao tratamento é diretamente proporcional ao nível de lesão tubulointersticial, frequentemente observada nestes pacientes com síndrome nefrótica (Bazzi et al, 2000).

Já é bem estabelecida a importância das lesões tubulointersticiais na progressão das glomerulopatias, bem como a possibilidade da utilização de proteínas tubulares como marcadores de prognóstico nestes casos (Kirsztajn et al, 2002). Outras evidências têm demonstrado que a progressão para a insuficiência renal crônica pode ser melhor prevista pela associação do índice de seletividade baseado na excreção de IgG com a excreção de proteínas tubulares (neste caso a alfa1-microglobulina), do que apenas pela albuminúria ou proteinúria de 24 horas isoladamente (Bakoush et al, 2001b; Bazzi et al, 2003).

Tem sido demonstrado que o nível de creatinina sérica é significativamente mais elevado em pacientes com proteinúria não seletiva quando comparado com aqueles que apresentam proteinúria altamente ou moderadamente seletivas (Tencer et al, 2000; Bazzi et al, 2000). Entre os pacientes com glomerulopatias de origem não diabética, a média da depuração da creatinina, após seguimento de 54 meses, decresceu em torno de 26% entre os indivíduos com alto IS. Já naqueles com baixo IS, a redução observada foi de 8% (Bakoush et al, 2001a). O mesmo foi demonstrado em nosso estudo onde observamos que os níveis de creatinina sérica eram significativamente mais elevados entre os pacientes com proteinúria não seletiva : creatinina = 2,14 (média)  $\pm$  1,68 (desvio padrão) mg/dl, quando comparados àqueles com proteinúria altamente seletiva: creatinina = 0,96 (média)  $\pm$  0,41 (desvio padrão) mg/dl e/ou moderadamente seletiva: creatinina = 0,77 (média)  $\pm$  0,29 (desvio padrão) mg/dl. ( $p < 0,05$ ).

Mackinnon et al (2003) demonstraram que a proteinúria de alto peso molecular correlaciona-se mais fortemente com a taxa de progressão da doença renal do que as proteínas de baixo molecular ou mesmo a proteinúria total, sugerindo que proteínas de peso molecular elevado ou perda da seletividade por tamanho na membrana basal glomerular pode estar associada com aceleração do dano tubulointersticial. A correlação positiva entre Índice de Seletividade e a creatinina sérica sustenta a hipótese de que um número aumentado de poros maiores e defeitos na membrana glomerular acompanham o aumento da lesão glomerular (Tencer et al, 2000).

## ***5- CONCLUSÕES***

Nossos dados mostraram uma correlação significativa entre a concentração urinária de alfa1-microglobulina e a excreção de IgG, sendo que a excreção de alfa1-microglobulina foi significativamente maior em pacientes com proteinúria não-seletiva, quando comparada àqueles que apresentavam proteinúrias altamente seletivas ou moderadamente seletivas.

Adicionalmente, observamos que os níveis de creatinina sérica foram significativamente mais elevados entre os pacientes com proteinúria não seletiva, quando comparados àqueles com proteinúria altamente seletiva e/ou moderadamente seletiva. Além, disso 98% dos pacientes com excreção urinária de albumina superior a 2500mg/g creatinina apresentaram excreção de alfa1-microglobulina excedendo o limite superior de normalidade.

## ***5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

Adams, F. The genuine works of Hippocrates, Vol. II, London, 1849, pg 766.

Alfino PA, Neugarten J, Schacht RG et al . Glomerular size-selective barrier dysfunction in nephrotoxic serum nephritis. *Kidney Int* 34: 1988; 151-155.

Bakousk O, Torffvit O, Rippe B, Tencer J. High proteinuria selectivity index based upon IgM is a strong predictor of poor renal survival in glomerular diseases. *Nephrology Dialysis Transplantation* 16: 2001a; 1357-1363.

Bakoush O, Grubb A, Rippe B, Tencer J: Urine excretion of protein HC in proteinuric glomerular diseases correlates to urine IgG but no to albuminuria. *Kidney International* 60: 2001 b; 1904-1909.

Baldamus CA, Galaske RG, Einsbach GM et al. Glomerular protein filtration in normal and nephritic rats. A micropuncture study. *Contrib Nephrol* 1975; 1 : 37-49.

Bariéty J, Druet P, Laliberté F et al. Ultrastructural evidence by immunohistochemical techniques for a tubular reabsorption of endogenous albumin and certain circulating protein in normal rat, in Maunsbach AB, Olsen TS, Christensen EI (eds). *Functional Ultrastructure of Kidney*. London, UK, Academic : 1980; pp 303-314.

Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, D'Amico G. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58: 1732-1741.

Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, Beltrame A, Pisano L et al. Urinary excretion of IgG and alpha(1)-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38:2001; 240-248.

Bazzi C, Petrini C, R V et al. Fractional excretion of IgG predicts renal outcome and response to therapy in primary focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Am J Kidney Dis* 41:2003; 328-335.

Bernard AM, Moreau D, Lauwerys R. Comparison of retinol-binding protein and betha (2)-microglobulin determination in urine on the early detection of tubular proteinuria. Clin Chim Acta 1982; 126: 1-7.

Bernier I, Dautigny A, Glatthaar BE, Lergier W, Jollès J, Gillessen D, et al. Alpha (1)-microglobulin from normal and pathological urines. Biochem Biophys Acta 1980; 626: 188-196.

Birn H, Vorum H, Verroust PJ et al. Receptor associated protein is important for normal processing of megalin in kidney proximal tubules. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 191-202.

Blouch K, Deen WM, Fauvel J-P et al. Molecular configuration and glomerular size selectivity in healthy and nephritic humans. Am J Physiol 1997; 273 : F 430-437.

Brown WW, Keane WF . Proteinuria and Cardiovascular Disease. American Journal of Kidney Diseases 2001; vol 38,n<sup>o</sup> 4,Suppl 1(October): S8-S13.

Cameron J, White R: Selectivity of proteinuria in children with nephrotic syndrome. Lancet I: 1965; 463-465.

Cameron JS, Blanford G. The simple assessment of selectivity in heavy proteinuria. Lancet II 1966 : 242-247.

Caroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: A diagnostic approach. American Family Physician 2000; 62(6) : 1333-1342.

Christensen E I, Birn H, Verroust P, Moestrup S K: Membrane receptors for endocytosis in the renal proximal tubule. Int Rev Cytol 180:1998;237-284.

Cotran R S, Rennke H G. Anionic sites and the mechanism of proteinuria. N Engl J Med 1983; 309: 1050-1052.

D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. Kidney Int 2003; 63: 809-825.

Disponível em: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/rapidpdf/bmj.38814.566019.2Fv1>

Dirks JH, Clapp JR, Berliner RW. The protein concentration in the proximal tubule. J Clin Invest 1964; 43: 916-921.

Grim RH, Svendsen KH, Kasiske B, Keane WF, Wahi MM. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. Kidney Int 1997; 52 (suppl. 63): S10-S14.

Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. Clin Nephrol 1992; 38 (suppl. 1): 20-27.

Grubb A. Urine protein analysis. Comunicação pessoal. XVI International Congress of Clinical Chemistry, London, 1996.

Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK. Do current recommendations for kidney biopsynin nephritic syndrome need modifications? Pediatr Nephrol 17: 2002; 404-408.

Guy JM, McMurray JR. Urinary retinol binding protein: stability and pre-analytical handling of specimens for its measurement. Ann Clin Biochem 1993; 30: 77-82.

Hall PM. Proteinuria. The Cleveland Clinic Disease Management Project [on-line], 2003. Disponível em

<http://www.clevelandclinicmeded.com/diseasemanagement/nephrology/proteinuria/proteinuria.htm> Último acesso em 31 de maio de 2006.

Hoekman K, Van Nieuwkoop JA, Willemze E. The significance of betha (2)-microglobulin in clinical medicine. Neth J Med 1985; 28: 551-7.

Hofmann W, Edel H, Guder WG. A mathematical equation to differentiate overload proteinuria from tubulo-interstitial involvement in glomerular diseases. Clinical Nephrology 1995; 44: 28-31.

Holdt-Lehmann B, Lehman N A, Korten G, et al: Diagnostic value of urinary alanine aminopeptidase and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase in comparison to alpha (1)-microglobulin as a marker in evaluating tubular dysfunction in glomerulonephritis patients. Clin Chim Acta 297:2000; 93-102.

Hoyer JR, Seiler MW. Pathophysiology of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int* 1979; 16: 279-289.

ISKDC, International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children: Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *The Journal of Pediatrics* 98:1981; 561-564.

Karlsson FA, Wibell I, Evrin PE. Beta (2)-microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Invest* 1980; 40(suppl. 154): 27-37.

Kashif W, Siddiqi N, Dincer HE, Dincer AP, Hirsch S : Proteinuria: How to evaluate an important finding *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2003; 70 n° 6.

Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J, Hutchison FN. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipemia in nephrotic patients. *Kidney Int* 1987; 31: 1368-1376.

Kawachi H, Miyauchi N, Suzuki K et al : Role podocyte slit diaphragm as a filtration barrier. *Nephrology* 2006; 11 : 274-281.

Keane WF. Proteinuria: Its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (suppl. 1): S97-S105.

Kirsztajn GM, Nishida SK, Silva MS, Ajzen, H, Moura LA, Pereira, AB. Urinary Retinol-Binding Protein as a Prognostic Marker in Glomerulopathies. *Nephron* 2002; 90:424-431.

Laurent J, Philippon C, Lagrue G, Laurent G, Weil B, Rostoker G Proteinuria selectivity index-prognostic value in lipid nephrosis and related diseases. *Nephron* 1993; 65: 185-189.

Levitt JL. The prognostic significance of proteinuria in young college students. *Ann Intern Med* 1967; 66: 685.

Mackinnon B, Shakerdi L, Deighan CJ et al: Urinary transferrin, high molecular weight proteinuria and the progression of renal disease.. *Clin Nephrol* 59 (4);2003; 252-258.

Mendez E, Fernandez-Luna JL, Grubb A, Leyva-Cobian F. Human protein HC and its IgA complex are inhibitors of neutrophil chemotaxis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83: 1472-1475, 1986.

Nangaku M. Mechanisms of Tubulointerstitial Injury in the Kidney: Final Common Pathways to End-stage Renal Failure. Review Article 2004. Disponível em <http://www.naika.or.jp/im2/43/01/05r.aspx> Último acesso em 08/06/2006

Peterson PA, Berggard I. Isolation and properties of a human retinol-transporting protein. *J. Clin. Invest.*, 49:1972; 1754-1761.

Reichert LJM, Koene RAP, Wetzels JFM: Urinary excretion of betha (2) -microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 6:1995; 1666-1669.

Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339:1448-1456.

Russo D, Pisani A, Baletta MM, De Nichola L, Savino FA, Andreucci M, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *AM J Kidney Dis* 1999; 33: 851 – 856.

Russo LM, Bakris GL, Comper WD: Renal handling of albumin: a critical review of basic concepts and perspective. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 899-919.

Saito A, Pietromonaco S, Loo AK, Farquhar MG. Complete cloning and sequencing of rat gp 330 / megalin, a distinctive member of the low density lipoprotein receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91 : 9725-9729.

Scarpioni L, Heer EE. Fisiopatologia proteica en las nefropatias. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 1977

Sesso RCC; Epidemiologia da Insuficiência Renal Crônica no Brasil. In: Ajzen H; Schor N. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar Unifesp/ Escola Paulista De Medicina: Nefrologia; São Paulo: Editora Manole ; 2ª edição, 2005; 1-7.

Svensson L, Ravnskov U. Alpha (1)-microglobulin: a new molecular weight plasma protein. *Clin Chim Acta* 1976; 73: 415-22.

Tencer J, Thysell H, Andersson K, Grubb A. Stability of albumin, immunoglobulin G,  $\kappa$  and  $\lambda$ -chain immunoreactivity, orosomucoid and alpha (1)-antitrypsina in urine stored at various conditions. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54: 199-206.

Tencer J, Bakoush O, Torffvit O. Diagnostic and prognostic significance of proteinuria selectivity index in glomerular diseases. *Clinica Chimica Acta* 297:2000; 73-83.

Teppo AM, Honkanen E, Ahonen J, Grönhagen-Riska C. Changes of urinary alpha (1)-microglobulin in the assessment of prognosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 70:2000; 1154-1159.

Tryggvason, K; Patrakka,J; Wartiovaara, J Hereditary Proteinuria Syndromes and Mechanisms of Proteinuria . *N Engl J Med* 354;13 [www.nejm.org](http://www.nejm.org) march 30, 2006

Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomized trial. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38814.566019.2F (published 19 May 2006)

Tsukahara H, Hiraoka M, Kuriyama M, et al: Urinary alpha (1)-microglobulin as index of proximal tubular function in early infancy. *Pediatr Nephrol* 7: 1993; 199-201.

## ***6- ANEXOS***

1. Carta de aceitação do trabalho submetido
2. Folha de rosto do trabalho submetido
3. Casuística
4. Valores de creatinina sérica observados entre os grupos estudados
5. Classificação dos pacientes baseada no índice de seletividade
6. Distribuição dos valores urinários de  $\alpha_1$ -microglobulina entre os grupos estudados
7. Total de pacientes em tratamento dialítico por ano / Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia  
– Janeiro / 2006
8. A distribuição dos indivíduos estudados de acordo com seus diagnósticos clínicos

## 1. Carta de aceitação

Date: May 04, 2006  
To: "Celia Garlipp" garlipp@hc.unicamp.br  
From: us-cca@comcast.net  
Subject: Your Submission

Ms. Ref. No.: CCA-D-06-00145R1  
Title: GLOMERULAR PROTEINURIA: URINARY EXCRETION OF  $\alpha_1$  -  
MICROGLOBULIN AND ITS CORRELATION TO SELECTIVITY INDEX  
Clinica Chimica Acta

Dear Dr Celia Garlipp, PhD,

We are pleased to inform you that the above-mentioned paper has been accepted for publication in Clinica Chimica Acta. Comments from the Editor and Reviewers can be found below. The typescript has been forwarded to Elsevier's Production Department. Your article will be published rapidly in electronic form, as well as in the traditional print journal in the first available scheduled issue.

Shortly, you will receive an acknowledgement letter from our Production Department detailing information regarding proofs, reprints and copyright transfer. Galley proofs will be mailed to you. Production will then ask you to return corrections within 5 working days and then the article will be loaded onto the WEB.

We once again thank you for your contribution to CCA and trust that you will submit your future research articles to the journal.

Yours sincerely,

Alan Wu  
Editor  
Clinica Chimica Acta

## 2. Folha de rosto

Elsevier Editorial System(tm) for Clinica Chimica Acta

Manuscript Draft

Manuscript Number: CCA-D-06-00145R1

Title: GLOMERULAR PROTEINURIA: URINARY EXCRETION OF  $\alpha$ 1 - MICROGLOBULIN AND ITS

CORRELATION TO SELECTIVITY INDEX

Article Type: Letter to the Editor

Section/Category:

Keywords: Proteinuria

Glomerular Proteinuria

Selectivity Index

Tubular Dysfunction

$\alpha$ 1- microglobulin

Corresponding Author: Dr Celia Garlipp, PhD

Corresponding Author's Institution: State University of Campinas

First Author: Adriana C Gebrin, MD

Order of Authors: Adriana C Gebrin, MD; Paula V Bottini, MD, PhD; Celia R Garlipp, MSc, PhD

**Abstract:** **BACKGROUND:** Glomerular proteinuria is often associated with progressive tubulointerstitial dysfunction, which influences the degree of progression of renal failure. Alpha-1-microglobulin (A1M) is considered an indicator of tubular dysfunction. Proteinuria selectivity index (SI) is used to describe changes of the glomerular permeability for macromolecules. The aim of this study was to establish the relationship between SI, A1M and IgG urinary excretions.

**METHODS:** We compare the urinary excretion of A1M, IgG and SI among forty-seven patients with glomerular diseases. Serum and random urine samples were analyzed.

Total protein, creatinine, alpha-1-microglobulin, transferrin, and IgG concentrations were determined and the SI was calculated.

**RESULTS:** Based on SI, proteinuria were classified as Group 1:  $SI < 0.10$  = highly

selective; Group 2:  $0.20 < SI < 0.10$  = moderately selective; Group 3:  $SI > 0.20$  = nonselective. Alpha-1-microglobulin levels were significantly lower among patients with highly selective proteinuria compared to patients with moderately and nonselective proteinuria. There was a significant relationship between A1M and urinary excretion of IgG.

**CONCLUSION:** These data suggest that urinary excretion of A1M is a useful marker of tubular dysfunction associated with glomerular proteinuria. A1M, IgG and SI may have a significant predictive value for both remission and progression of the proteinuria in patients with glomerular diseases.

### 3. Casuística

Foram analisadas 84 amostras de urina e sangue de 47 pacientes (25 homens e 22 mulheres), sendo 28 pacientes com idades variando entre 3 e 16 anos e 19 pacientes com idades entre 17 e 71 anos. Onze pacientes tiveram mais de uma amostra de urina e sangue analisadas. Os indivíduos selecionados apresentavam amplo espectro de doenças glomerulares e proteinúria superior a 1,0g/l.

### 4. Valores de creatinina sérica observados entre os grupos estudados:

|                                                                                                                             | Grupo1: proteinúria seletiva | Grupo2: seletividade intermediária | Grupo3: proteinúria não seletiva |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Média                                                                                                                       | 0,96                         | 0,77                               | 2,14                             |
| Mediana                                                                                                                     | 0,91                         | 0,73                               | 1,90                             |
| Desvio                                                                                                                      | 0,41                         | 0,29                               | 1,68                             |
| Mínimo                                                                                                                      | 0,54                         | 0,49                               | 0,73                             |
| Máximo                                                                                                                      | 1,59                         | 1,42                               | 7,03                             |
| n                                                                                                                           | 23                           | 31                                 | 30                               |
| Valores de Creatinina sérica do Grupo 3 significativamente mais elevados quando comparados com os Grupos 1 e 2 ( $p<0,05$ ) |                              |                                    |                                  |

**5. Classificação dos pacientes baseada no índice de seletividade:**

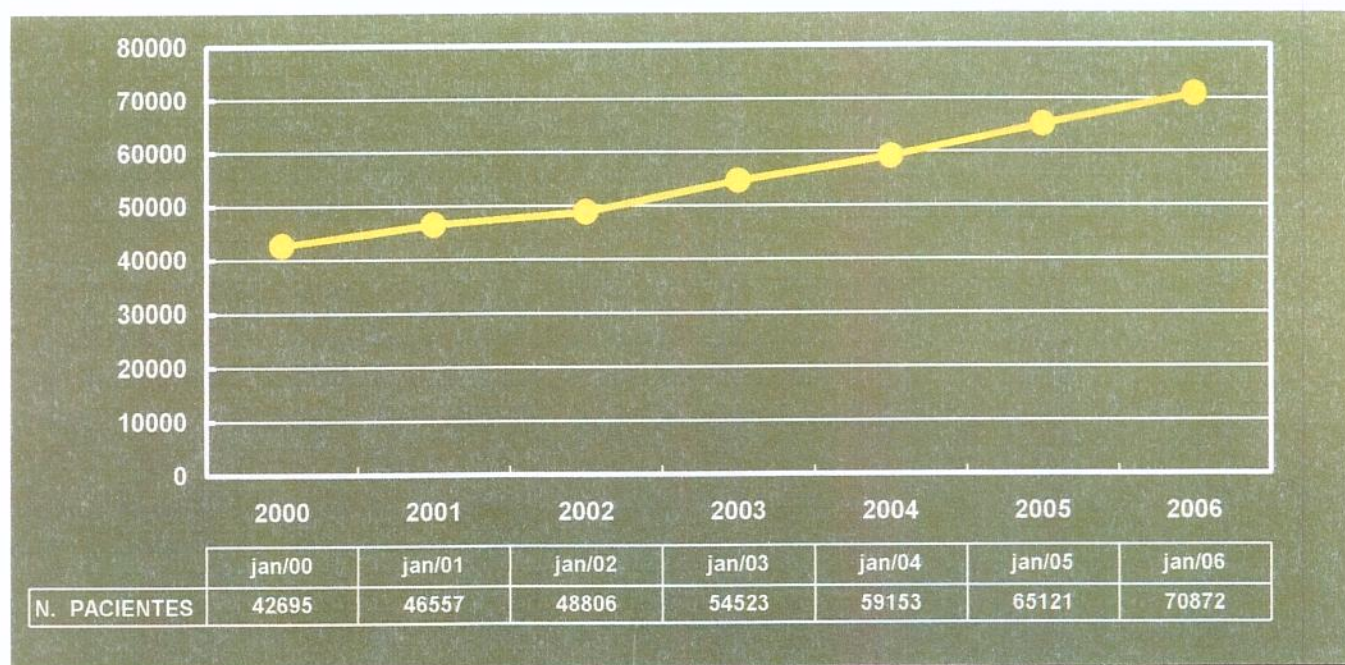
|                                            | <b>Índice de Seletividade</b> | <b>n</b>  |
|--------------------------------------------|-------------------------------|-----------|
| <b>Grupo 1 : Seletiva</b>                  | <b>&lt; 0,10</b>              | <b>23</b> |
| <b>Grupo 2: Seletividade Intermediária</b> | <b>&gt; 0,10 e &lt; 0,20</b>  | <b>31</b> |
| <b>Grupo 3: Não Seletiva</b>               | <b>&gt; 0,20</b>              | <b>30</b> |

**6. Distribuição dos valores urinários de  $\alpha_1$ -microglobulina entre os grupos estudados:**

|                                                                                                                                                                        | Grupo 1: proteinúria seletiva |        | Grupo 2: seletividade intermediária |         | Grupo3: proteinúria não seletiva |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------|-------------------------------------|---------|----------------------------------|---------|
| Média                                                                                                                                                                  | 33,6                          | (25,9) | 45,2                                | (67,5)  | 93,1                             | (144,7) |
| Mediana                                                                                                                                                                | 27,7                          | (22,0) | 39,0                                | (41,0)  | 79,3                             | (122,0) |
| Desvio padrão                                                                                                                                                          | 28,5                          | (16,5) | 47,6                                | (80,5)  | 65,0                             | (108,2) |
| Mínimo                                                                                                                                                                 | 4,0                           | (4,0)  | 8,6                                 | (9,0)   | 4,5                              | (7,0)   |
| Máximo                                                                                                                                                                 | 142,0                         | (70,0) | 269,0                               | (378,0) | 231,0                            | (490,0) |
| n                                                                                                                                                                      | 23                            |        | 31                                  |         | 30                               |         |
| Valores em mg/l e mg/g de creatinina. Valores de $\alpha_1$ -microglobulina do Grupo 3 significativamente maiores quando comparados com os Grupos 1 e 2 ( $p < 0.05$ ) |                               |        |                                     |         |                                  |         |

## 7. TOTAL DE PACIENTES EM TRATAMENTO DIALÍTICO POR ANO

CENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – JANEIRO / 2006



**8. A distribuição dos indivíduos estudados de acordo com seus diagnósticos clínicos:**

