

FISIOPATOLOGIA DE LA PROTEINÚRIA

P. BARCELÓ

L'aparició de proteïnes a l'orina acostuma a indicar l'existència d'una malaltia renal. En les condicions fisiològiques la majoria de proteïnes no travessen la barrera glomerular. La membrana basal glomerular actua com si fos un filtre, la porositat del qual evita el pas de substàncies de pes molecular elevat. Només l'aigua, els ions o alguns metabòlits són filtrats; travessen les tres estructures del glomèrul: cèl·lules endotelials, membrana basal i cèl·lules epitelials, i assoleixen la llum tubular.

FILTRACIÓ GLOMERULAR. — A) *Pes molecular*: La membrana basal és formada per una capa osmòfila central o làmina densa, i és constituïda per una sèrie de proteïnes i hidrats de carboni que condicionen una impermeabilitat als coloides. Funcionalment es comporta com una membrana semipermeable la capacitat de retenció de molècules de la qual és determinada per l'existència d'uns porus. El volum d'aquests porus permet que passin a través d'ells diverses molècules. Llur capacitat de tamisat o de garbellament és elevada en condicions fisiològiques i el seu volum virtual és d'uns 75 Amstrongs. Les substàncies de volum superior són retingudes; les proteïnes plasmàtiques amb pesos moleculars alts no travessen el filtrat glomerular; només són filtrades les proteïnes que tenen un pes molecular molt baix o les cadenes de polipèptids.

Els estudis experimentals amb proteïnes marcades o traçadors demostren que aquestes proteïnes són detingudes per les cèl·lules endotelials, per la membrana basal o per les cèl·lules epitelials, segons la grandària o el pes molecular. En observar la situació de les proteïnes marcades amb peroxidasa en el glomèrul hom pot apreciar que l'albúmina es troba en les cèl·lules epitelials, mentre que la transferina —amb un pes molecular superior— ha arribat només fins a la membrana basal,

i l'alfa² macroglobulina s'ha detingut a les cèl·lules entotelials, la qual cosa evidencia que la permissibilitat en travessar aquestes estructures depèn fonamentalment del seu volum o pes molecular. En els experiments humans hom ha arribat a les mateixes conclusions. S'utilitzen dextrans d'un pes molecular diferent o depuracions amb PVP. Els dextrans de pes molecular elevat tenen rendiments inferiors als que tenen un pes molecular baix, cosa que ratifica que la capacitat de travessar les estructures glomerulars està en relació inversa al pes molecular. En condicions fisiològiques la membrana basal és molt selectiva i només permet el pas de proteïnes de pesos moleculars baixos. L'augment de la taxa plasmàtica dels dextrans condiciona un increment linial en la seva eliminació, la qual cosa prova l'absència de qualsevol reabsorció o excreció tubulars.

Les anàlisis de la seqüència d'aminoàcids de les cadenes polipeptídiques de les proteïnes plasmàtiques i urinàries i les dades immunològiques ratifiquen que les proteïnes contingudes a l'orina són idèntiques a les proteïnes plasmàtiques. No podem dubtar, per tant, de l'origen de les proteïnes urinàries i del fet que la seva presència a l'orina suposa una filtració glomerular prèvia. Això no obstant, en diverses situacions patològiques s'objectiven a l'orina proteïnes que no són iguals a les plasmàtiques. És lògic que acceptem una secreció o transformació metabòlica de determinades proteïnes per les cèl·lules tubulars. Aquesta proteïnúria d'origen tubular (mucoproteïnúria) apareix en la litiasi renal.

B) *Càrregues elèctriques*: En efectuar depuracions entre dextrans i proteïnes podem apreciar que el comportament de les proteïnes plasmàtiques difereix del dels distints polímers. Hi ha una regressió en les dues corbes quan augmenten el pes molecular; però les depuracions d'algunes proteïnes plasmàtiques són inferiors als dels polímers. Aquesta dada podria quedar explicada per la reabsorció tubular de les proteïnes plasmàtiques, ja que els diferents dextrans no són modificats a escala tubular. Això no obstant, en utilitzar no fa massa ferritina en els animals d'experimentació s'ha pogut apreciar que, en modificar la seva càrrega elèctrica (derivats aniònics o derivats catiònics) hi ha hagut una diferència de penetració en les estructures glomerulars entre uns derivats i els altres. Mentre els derivats catiònics penetren fàcilment els poliamons són detinguts al nivell de l'endoteli o a la vessant externa de la membrana basal. Aquests resultats indiquen que la restricció en el transport dels poliamons en el glomèrul dels mamífers és determinada per la seva càrrega elèctrica.

C) *Paràmetres hemodinàmics*: La proteïnúria en la hipertensió apareix generalment en els estadis tardans de la malaltia o en la fase de malignitat. L'estudi Framingham indica que hi ha un pronòstic més dolent quan la síndrome hipertensiva es troba associada a una proteïnúria. El tipus de proteïnúria de l'hipertens és secundària a les lesions

glomerulars i vasculars que afecten de forma predominant els nefrons profunds mentre que els nefrons superficials, pràcticament indemnes, tenen una concentració normal de proteïnes en el líquid tubular. La modificació dels paràmetres hemodinàmics dóna lloc a corbes diferents de tamisat en els dextrans. La filtració glomerular, el flux plasmàtic renal i la fracció de filtració, varien en les diverses fases de l'hipertensió. En les rates a les quals es provoca una hipertensió no hi ha una disminució significativa del filtrat glomerular en les primeres setmanes i sí, en canvi, a partir de la 50 setmana. El flux plasmàtic renal queda afectat des de la setena setmana, la qual cosa fa que hi hagi a les primeres fases un augment de la fracció de filtració que queda normalitzada a les fases tardanes. L'increment de renina o angiotensina que produeix una redistribució del flux renal del flux a la medulla determina a la vegada un augment en la permeabilitat glomerular de les proteïnes.

Sintetitzarem dient que està demostrat que la filtració glomerular de les proteïnes depèn de:

- a) pes molecular de la proteïna,
- b) càrregues elèctriques, i
- c) paràmetres hemodinàmics (filtrat glomerular, flux plasmàtic).

REABSORCIÓ TUBULAR. — La proteïnúria pot estar provocada per causes diverses:

- a) augment de la permeabilitat glomerular,
- b) disminució o manca de reabsorció tubular,
- c) augment de les proteïnes plasmàtiques,
- d) secreció de proteïnes per les cèl·lules tubulars, urèter o drenatge anòmal de la limfa en el ronyó o del segment urinari inferior.

La reabsorció de les proteïnes s'efectua en el túbul proximal. En condicions fisiològiques només arriben al túbul quantitats petites d'albúmina. La capacitat de reabsorció està limitada i sotmesa a un mecanisme de càrrega màxima (tm). L'augment de proteïnes en la llum tubular condiciona la seva pèrdua renal ja que queden saturats els mecanismes de reabsorció. El Tm per a l'albúmina és d'uns 30 mg/min.

Les proteïnes reabsorbides per les cèl·lules tubulars proximals són incorporades a les vacuoles del citoplasma i són degradades en pèptids i aminoàcids. Les proteïnes de pes molecular baix (β -2-microglobulina, lisozimes i hormones proteiques) són reabsorbides segons el flux tubular i els lisosomes. El túbul intervé en el recanvi proteic d'aquestes proteïnes ja que les transporta sense degradar-les. Els estudis per micropunció en la reabsorció de l'albúmina en les rates nefròtiques, indiquen que el catabolisme tubular d'aquesta proteïna no intervé de forma predominant en la gènesi de la hipoalbuninèmia de la síndrome nefròtica, però sí que la degrada en condicions fisiològiques.

La sobrecàrrega d'albumina en els pacients nefròtics provoca un augment dels aclaridors d'IgG i transferrina. Aquest fet insòlit es pot explicar si la reabsorció tubular de proteïnes s'efectua per un únic mecanisme de tipus competitiu. Les corbes asincròniques que observem en els aclariments de proteïnes i la presència anormalment elevada de les proteïnes de pes molecular baix en les tubulopaties, suggereixen l'existència de diversos mecanismes específics en la reabsorció tubular de les proteïnes.

SELECTIVITAT DE LA PROTEÏNÚRIA.—La introducció de depuracions de proteïnes en els pacients nefròpates feta per HARDWICK suscita el concepte de selectivitat. Les proteïnúries selectives són les que contenen proteïnes de pesos moleculars baixos. L'albumina predomina fonamentalment i no s'acostuma a detectar ni transferrina ni proteïnes com ara la α -2-macroglobulina amb pesos moleculars propers al milió. L'índex albumina/transferrina s'utilitza per definir el grau de selectivitat que implica un pronòstic i una resposta terapèutica en la síndrome nefròtica. Les proteïnúries no selectives són les que contenen proteïnes de pesos moleculars elevats.

En efectuar depuracions específiques d'albumina IgG i α -2-macroglobulina i projectar-los en un sistema de coordenades, ens ha permès d'establir uns graus de selectivitat. A les abscisses és indicat el pes molecular de cada proteïna i a les ordenades el tant per cent del quocient logarítmic, la depuració de proteïna específica/la depuració de proteïnes total. La selectivitat de la proteïnúria queda classificada en sis graus: I-VI de més selectivitat a menys.

A l'electroforesi de les proteïnes urinàries podem identificar diverses bandes. Una diferència entre aquestes bandes fa que el clínic distingeixi una proteïnúria d'origen glomerular d'una proteïnúria tubular. A la primera hi predomina l'albumina enfront de les globulines i, a la segona, s'accentuen les bandes que corresponen a les globulines i, més específicament, les de pes molecular petit (β -microglobulina). Tanmateix, no hem d'oblidar que el concepte de proteïnúria glomerular o tubular és un fet clínic. Les glomerulonefritis tenen un uroproteïnograma característic que va determinar la denominació de «proteïnúria glomerular», la qual contrasta amb l'uroproteïnograma de les pielonefritis, necrosi túbulo-intersticial, tubulopaties, etc., el qual s'identifica com a proteïnúria tubular; per tant, tot i que l'expressió del tipus de proteïnúria l'estableixin les dades de laboratori, hem de recordar que el concepte o caràcter de la proteïnúria depèn d'un fet clínic.