

Laborärzte Singen

Prof. Dr. med. J. Blessing

Dr. med. F. Blessing

Dr. med. L. Hehmann und Kollegen

Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin,
Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie

Virchowstraße 10 c

78224 Singen

Tel.: 07731-9956-0

Fax: 07731-9826831

www.labor-blessing.de

Proteinurie-Differenzierung

Diagnostik und Verlaufskontrolle von Nierenerkrankungen mit Hilfe der Urin-Protein-Diagnostik (UPD)

Die chronische Niereninsuffizienz nimmt in den westlichen Industrienationen stetig zu. Epidemiologische Untersuchungen schätzen, dass bei über 70% der über 60-Jährigen zumindest eine leichte, aber klinisch relevante Einschränkung der Nierenleistung und bei über 20% eine höhergradige Niereninsuffizienz vorliegt. Ein Grund für die Zunahme ist u.a. die mit steigendem Alter **zunehmende Prävalenz von Diabetes mellitus**, arterieller **Hypertonie** und **metabolischem Syndrom**. Die rechtzeitige Erkennung und Behandlung auch der Frühformen gewinnt daher zunehmend an Bedeutung. Die Proteinurie ist das Leitsymptom vieler renaler und nichtrenaler Erkrankungen und oft bereits in frühen Stadien nachweisbar. Die **UPD** ist eine **hochsensitive, quantitative Methode**, die sowohl **zur Frühdiagnose, zur Differentialdiagnose wie auch zur Verlaufsbeobachtung** herangezogen werden kann.

Als Proteinurie bezeichnet man eine tägliche Eiweißausscheidung von über 70-150 mg (abhängig von der Bestimmungsmethode). Durch die Filterfunktion der glomerulären Basalmembran wird der Übertritt groß- und mittelmolekularer Proteine (IgG bzw. Albumin) in den Primärharn verhindert, die filtrierte kleinmolekulare Proteine (z.B. α 1-Mikroglobulin) werden größtenteils im proximalen Tubulus rückresorbiert.

Auf diese Weise erscheinen im normalen Endharn lediglich geringe Mengen Albumin (bis 30 mg/die), kleinmolekulare Plasmaproteine, renale Strukturproteine und tubulär sezerniertes Eiweiß (z.B. Tamm-Horsefall-Protein, ein typisches Glycoprotein des distalen Tubulus).

Die quantitative Proteinanalyse des Harns gliedert sich in zwei Bereiche:

- Bestimmung von Gesamteiweiß im Urin
- Differenzierung der Proteinurie (Markerproteine, Teststreifen, evtl. weitere Untersuchungen)

Wir empfehlen folgendes Vorgehen:

Anforderung: UPD (Urin-Protein-Diagnostik), wir verfahren dann im Sinne einer Stufendiagnostik wie im Folgenden beschrieben.

Untersuchungsmaterial: 20 ml aus 2. Morgenurin ohne Zusätze (24-h-Urin ist selbstverständlich auch möglich, jedoch nicht erforderlich)

1. Zunächst **Bestimmung von Gesamteiweiß** und Einzelproteinbestimmung der drei **Markerproteine (Albumin, IgG, α 1-Mikroglobulin)**, die sich als Indikatoren glomerulärer und tubulärer Funktionsstörungen bewährt haben.
2. Zur Klärung der Frage, ob eine prä- bzw. postrenale Proteinurie vorliegt, Untersuchung auf Hämaturie/Hb-Urie mit Teststreifen (wird von uns bei der Anforderung UPD ohne Berechnung mitbestimmt). Bei **Hämaturie** gelingt häufig eine weitere Differenzierung mit dem IgG/Albumin-Quotienten: Werte von 0.02-0.2 bei glomerulärer, von 0.2-1.8 bei postrenaler Hämaturie (verwertbar nur bei Albuminausscheidung >100 mg/l).
3. Ergänzend **bei Verdacht auf Bence-Jones-Proteinurie** bzw. bei deutlich erhöhter Gesamteiweißausscheidung ohne entsprechendes Korrelat bei den Markerproteinen wird die Durchführung einer **Immunfixations-elektrophorese** empfohlen.

Die früher häufig durchgeführte **Urinelektrophorese** (SDS-PAGE, Disc-Elektrophorese) halten wir in den meisten Fällen für entbehrlich, da sie i.d.R. keine zusätzlichen Informationen liefert und nur eine semiquantitative Abschätzung erlaubt.

Die quantitative Bestimmung der Markerproteine ist daher insbesondere auch zur Therapie- und Verlaufskontrolle vorzuziehen. Wir empfehlen den Einsatz der Urinelektrophorese nur bei unklaren Befunden oder bei reproduzierbaren Diskrepanzen zwischen Gesamteiweiß- und Einzelproteinbestimmung.

Pathophysiologie/Interpretation der Befunde

Gesamteiweiß:

Die alleinige Bestimmung des Gesamteiweiß ist im unteren Konzentrationsbereich wenig aussagekräftig, frühe Stadien glomerulärer und insbesondere auch tubulärer Proteinurien sowie Bence-Jones-Eiweiß werden oft nur teilweise erfaßt. **Eine normale Gesamteiweißausscheidung schließt daher eine klinisch relevante Proteinurie nicht aus.**

Die Höhe der Gesamteiweißausscheidung läßt gewisse differentialdiagnostische Schlüsse zu. Tubuläre Proteinurien zeigen selten Gesamteiweißausscheidungen über 1-2 g/die, eine Ausscheidung über 3 g/die ist i.d.R. glomerulär bedingt (Ausnahme: Bence-Jones-Eiweiß).

Albumin:

Albumin hat sich beim Diabetes mellitus und bei der Hypertonie als ein besonders **sensitiver Parameter der frühen Nephropathieentwicklung** erwiesen. Bei etwa 40% der Diabetiker tritt 10-15 Jahre nach Krankheitsbeginn eine diabetische Nephropathie auf, bei Patienten mit persistierender Albuminurie in bis zu 80% der Fälle. Die Frühphase der diabetischen wie der hypertensiven Nephropathie zeichnet sich durch eine glomeruläre Hyperfiltration mit zunächst inkonstant, später konstant erhöhter Ausscheidung von Plasmaalbumin im Urin aus. Diese als **Mikroalbuminurie** bezeichnete geringe Proteinurie umfaßt einen Bereich von **30-300 mg/die**. Höhere Albuminausscheidungen (bei normalen IgG- und α 1-Mikroglobulin-Werten) entsprechen einer selektiven glomerulären Proteinurie und finden sich in späteren Stadien diabetischer bzw. hypertensiver Nephropathien, aber auch z.B. bei der minimal-changes- oder der IgA-Nephropathie sowie bei Frühformen membranöser Glomerulonephritiden.

IgG:

Die zusätzliche Ausscheidung hochmolekularer Proteine ist ein **Indikator für das Vorliegen einer nichtselektiven glomerulären Proteinurie** (Spätstadien diabetischer bzw. hypertensiver Nephropathie, proliferative und rapid progressive Glomerulonephritiden, Spätstadien membranöser Glomerulonephritiden, konnatale und familiäre Nephrosen, Amyloidose, SLE, Schwangerschaftsnephropathie).

α 1-Mikroglobulin:

Mit der Einführung des α 1-Mikroglobulin in die Diagnostik kleinmolekularer tubulärer Proteinurien kann auf eine in vivo-Alkalisierung des Patientenurins verzichtet werden, da α 1-Mikroglobulin im Gegensatz zum früher verwandten β 2-Mikroglobulin eine hohe Stabilität bei Raumtemperatur und niedrigem pH aufweist. α 1-Mikroglobulin wird **bei Tubulopathien bzw. interstitiellen Nephropathien** vermehrt ausgeschieden, z.B. medikamentös induziert (Analgetika, Aminoglycoside, Cephalosporine u.a.), Intoxikation durch Schwermetalle (Blei, Cadmium, Quecksilber), Pyelonephritis, akutes Nierenversagen, Posttransplantationsphase (Cyclosporin A), hereditäre Tubulopathien (z.B. Fanconi-Syndrom). **Gemischt glomerulotubuläre Proteinurien** finden sich vor allem bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz auf dem Boden einer Glomerulonephritis, einer Glomerulosklerose hypertensiver, diabetischer oder pyelonephritischer Genese sowie bei akuter Nierentransplantatabstoßung.

Differentialdiagnose der Proteinurien

Prärenale Proteinurie ohne primäre Nephropathie

- Hämoglobinurie (bei intravaskulärer Hämolyse)
- Myoglobinurie (Rhabdomyolyse)
- Bence-Jones-Proteinurie im Rahmen einer monoklonalen Gammopathie (Plasmozytom, M. Waldenström, maligne Lymphome)

Renal Glomeruläre Proteinurie

- Primäre Glomerulonephritis
- Diabetische Nephropathie, hypertensive Nephropathie
- Kollagenosen und systemische Vaskulitiden (Lupus erythematodes, Panarteriitis nodosa, Sklerodermie, chronische Polyarthritis, Sjögren-Syndrom, Dermatomyositis, Wegenersche Granulomatose, Purpura Schönlein Henoch)
- Medikamente und Noxen (Gold, Penicillamin, Quecksilber, Wismut, Probenecid, Lithium, Captopril, Tri- und Paramethadion, Heroin, nichtsteroidale Antirheumatika)
- Schwangerschaftsnephropathie
- Hereditäre Nephropathien (Zystenniere, α 1-Antitrypsin-Mangel, Alprot-Syndrom, M. Fabry, Nail-Patella-Syndrom)
- Ausgeprägte Herzinsuffizienz
- Nierenvenenthrombose, Kavathrombose
- Akute Nierentransplantatabstoßung
- Verschiedenes: primäre und sekundäre Amyloidose, Sarkoidose, Colitis ulcerosa, familiäres Mittelmeerfieber, Sichelzellanämie, Infektionen (Peptostreptokokken, Syphilis, Lepra, Hepatitis B, Mononukleose, Zytomegalie, Varizellen, Malaria, Toxoplasmose, Schistosomiasis, Filariose, Trypanosomen), vesikoureteraler Reflux, Allergische Reaktionen, Hypothyreose, Maligne Tumoren

Renal Tubuläre Proteinurie

- Infektionen (akute und chronische bakterielle Pyelonephritis)
- Medikamente und Noxen (Analgetika, Aminoglycoside, Cis-Platin, Diuretika, Drogen, Lithium, Schwermetalle, Kontrastmittel)
- Obstruktive Uropathie
- Uratnephropathie
- Elektrolytstörungen (hypercalzämische Nephropathie, hypokaliämische Nephropathie)
- Akutes Nierenversagen
- Sekundär bei monoklonaler Gammopathie, Hämolyse, Rhabdomyolyse
- Verschiedenes: Amyloidose, Fanconi-Syndrom, renal tubuläre Azidose, Sichelzellanämie, Strahlennephritis, Balkannephropathie, zystische Nierenerkrankung, Sarkoidose, Sjögren-Syndrom, Allergien

Postrenale Proteinurie

- Blutungen (Infektionen oder Verletzungen der ableitenden Harnwege, hämorrhagische Zystitis, Steinleiden)
- Entzündungen