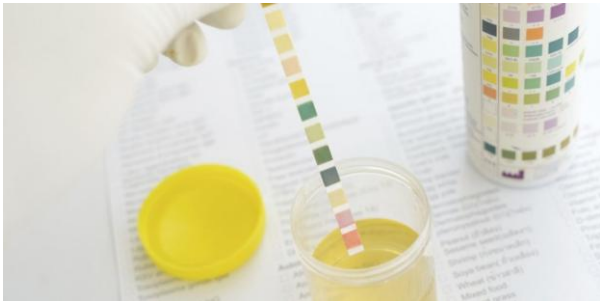


Protein im Urin – und was jetzt?



Dr. med. Daniela Marx-Berger
OÄe mbF Nephrologie
Ostschweizer Kinderspital St. Gallen



19.01.2016

Daniela Marx-Berger

- Proteinurie kann ein Hinweis auf eine ernste Nierenerkrankung sein
- Proteinurie ist aber auch häufig ohne Krankheitswert (benigne Proteinurie, z.B. transiente Proteinurie)
- Screening von gesunden Schulkindern und Adoleszenten
 - 5-10% haben im Stix $\geq 1+$ Eiweiss
 - 0,1% haben eine persistierende Proteinurie

Formen der Proteinurie

- Transiente oder intermittierende Proteinurie
 - Fieber, körperliche Anstrengung, Stress, Krampfanfälle, Hypovolämie
- Orthostatische Proteinurie
 - Negativer Dipstick im 1. Morgenurin
 - V.a. typisch bei adoleszenten Jungen
 - Benigne (normale Nierenfunktion nach 50 Jahren)
- Persistierende Proteinurie
 - Erfordert weitere Abklärungen

Unterteilung

- Glomeruläre Proteinurie (bei Nierenparenchymerkrankungen)
 - V.a. Albumin
 - Z.B. bei nephrotischem Syndrom, Glomerulonephritis, Refluxnephropathie,.....

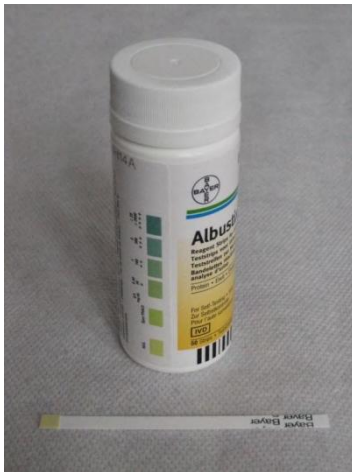
- Tubuläre Proteinurie (bei Tubulus-Erkrankungen)
 - Beta 2 Mikroglobulin, alpha 1 Mikroglobulin, Retinol bindendes Protein (LMW-Proteine=low molecular weight proteins)
 - Z.B. bei Fanconi Syndrom, tubulointerstitieller Nephritis
 - Selten isoliert, meist gleichzeitig Glucosurie als weiteren Hinweis auf eine tubuläre Funktionsstörung

Anamnese

- Akuter Infekt, körperliche Anstrengung, Krampfanfall
- Änderung der Urinmenge (Oligurie, Polyurie), der Urinfarbe
- Ödeme?
- Blutdruck?
- Vorangegangener Infekt?
- Nierenerkrankungen in der Familie?
- Hörstörungen in der Familie?
- Gelenkserkrankungen?
- Unklare Hautauschläge?

Urinuntersuchung

- Eintauchen in Urin oder Urin darüber träufeln
- 1 – 2 min warten, ablesen



Fehlerquellen

Protein falsch-positiv	Protein falsch-negativ
Konzentrierter Urin	Verdünnter Urin
Alkalischer Urin (pH>8)	Saurer Urin (pH<5)
Makrohämaturie, Pyurie, Bakteriurie	Nicht albuminäre Proteinurie
Verzögertes Ablesen des Teststreifens	Zu schnelles Ablesen des Teststreifens
Teststreifen zu lange im Urin belassen	
Kontamination mit Antiseptika	

Achtung!



- Teststreifen weisen v.a. Albumin nach (glomeruläres Protein)
- Tubuläre Proteine (beta 2 Mikroglobulin, Retinol bindendes Protein, alpha 1 Mikroglobulin) werden nicht angezeigt
 - Cave: Glucose im Urin positiv
- Ganz geringe Mengen Protein (<150 mg/l) werden nicht angezeigt, deshalb Mikroalbuminurie Teststreifen bei Patienten mit Diabetes mellitus oder art. Hypertonie



Normwerte

Portion: Gesamt-Eiweiss/Kreatinin - Normwerte

< 1 Jahr	80 mg/mmol (g/mol)
1 – 2 J.	45 mg/mmol
2 – 3 J.	30 mg/mmol
> 3 J.	20 mg/mmol

Nicht routinemässig bei Kindern

24h-Urin: ≤ 4 mg/m² pro h (≤ 100 mg/m² pro d)

Differenzierung glomerulär vs tubulär

Praktisches Vorgehen

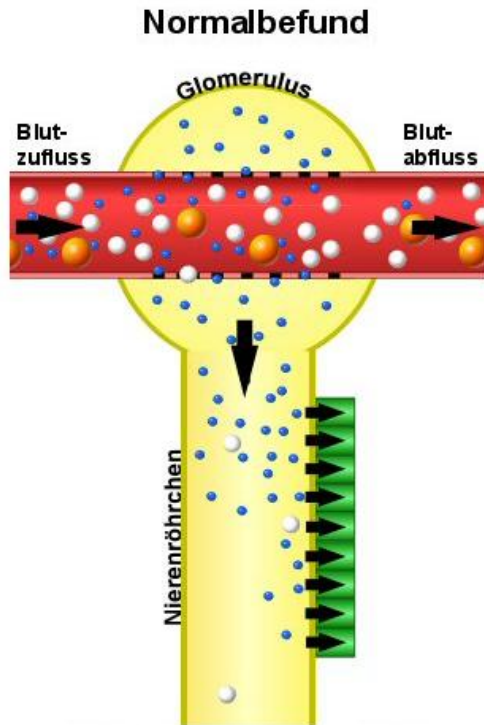
- Isoliert $\geq 1+$ Eiweiss im Urin
 - Keine Faktoren, die den Teststreifen beeinflussen
 - Keine Hinweise auf transiente Proteinurie (z.B. Infekt)
 - Kein Hinweis auf schwerere Erkrankung (Ödeme, Hautauschlag...)
- Kontrolle im 1. Morgenurin
 - Falls negativ stopp
 - Falls weiter positiv Bestimmung von Protein und Kreatinin im Urin
 - Falls Protein Krea Quotient normal (<20 mg/mmol), stopp
 - A) Falls Protein Krea Quotient zwischen $20 - 100$ mg/mmol Kontrolle in 6 -12 Wo, wenn persistierend erhöht Zuweisung Nephrologie
 - B) Falls Protein Krea Quotient zwischen $100 - 200$ mg/mmol Zuweisung Nephrologie
 - C) Falls Protein Krea Quotient > 200 mg/mmol sofortige Abklärung

Achtung

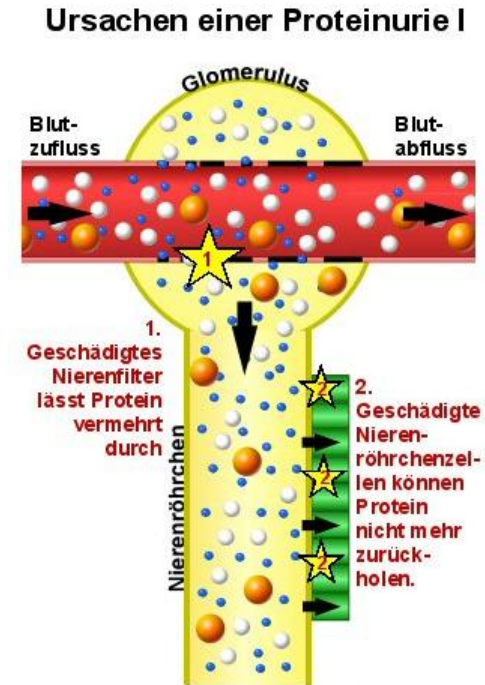


- Gleichzeitiges Vorliegen von Hämaturie und Proteinurie soll rasch abgeklärt werden
- Gleichzeitiges Auftreten von arterieller Hypertonie und Proteinurie macht ernsthafte Erkrankung wahrscheinlich
- Gleichzeitiges Auftreten von Proteinurie und Niereninsuffizienz muss sofort abgeklärt werden

Glomeruläre versus tubuläre Proteinurie



Im Normalfall wird nur sehr wenig Protein mit dem Harn ausgeschieden.



Wenn der Glomerulus-Filter undicht wird und/oder die Zurückholung (Rückresorption) vermindert ist, ist das Harn-Protein vermehrt.

Glomeruläre Proteinurie

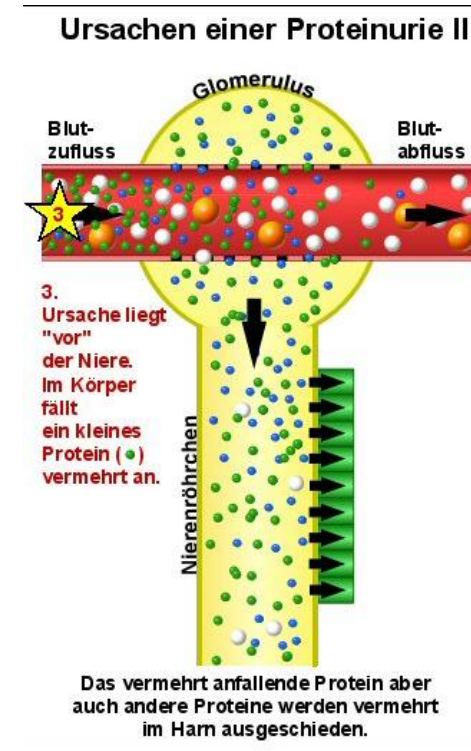
- Erhöhte Filtration von Makromolekülen (v.a. Albumin) über die glomeruläre Basalmembran)
- Transiente und orthostatische Proteinurie sind glomeruläre Proteinurien
- Sind häufiger als tubuläre Proteinurien
- Werden im Stix detektiert ab einer gewissen Menge
- Schädigung der Glomeruli bei Diabetes mellitus, art. Hypertonie, Glomerulonephritiden, NS, EPH Gestose, Infektionen (HIV, Hepatitis...)

Tubuläre Proteinurie

- Erhöhte Exkretion von LMW Proteinen (beta 2 Mikroglobulin, alpha 1 Mikroglobulin, Retinol bindendes Protein)
- Werden normalerweise im Glomerulum gefiltert und im Tubulus reabsorbiert
- Eine tubuläre Schädigung führt zu einer erhöhten Exkretion
- Seltener als glomeruläre Proteinurie
- Wird im Dipstick nicht erkannt
- Tritt in der Regel mit anderen tubulären Defekten gemeinsam auf: **Glucosurie**, Hyperaminoazidurie, Hyperphosphaturie und renalem Bicarbonatverlust (Bsp. Fanconi-Syndrom)
- Bsp.: kongenital z.B. Cystinose, interstitielle Nephritis z.B. durch Medikamente (z.B. Aminoglykoside) oder idiopathisch (TINU=tubulointerstitielle Nephritis mit Uveitis)

Overflow Proteinurie

- Erhöhte Exkretion von LMW Proteinen aufgrund erhöhter Produktion eines Protein und konsekutiv verminderter tubulärer Rückresorption
- Nicht bei Kindern
- Bei Erwachsenen z.B. im Rahmen des multiplen Myeloms (Bence-Jones-Proteinurie)



Ursachen für eine persistierende glomeruläre Proteinurie

- Orthostatische Proteinurie
- IgA- Nephritis
- Post-infektiöse GN
- Syndrom der dünnen Basalmembran
- Alport-Syndrom
- Nierenbeteiligung bei Systemerkrankungen (SLE, Polyangiitis, Panarteritis nodosa, Wegener Granulomatose, HSP, Goodpasture Syndrom)
- Diabetes mell., art.Hypertonie, Amyloidose
- Infektionen: HIV, Hepatitis, Lepra, Malaria, Syphilis
- Gestose
- Stauung durch Nierenvenenthrombose oder Rechtsherzinsuffizienz
- Gifte, Medikamente (D-Penicillamin, Gold, Lithium, Schwermetalle, Heroin)
-Nephrotisches Syndrom

Abklärungen

- Urin: Stix (Glucose? Blut? Protein?)
- Urin: Protein, Kreatinin, ggf. tubuläre Proteine
- Ggf. Mikroskopie
- Ggf. 24-h- Urin
- Ggf. weitere tubuläre Funktionen (Aminosäuren im Urin, Phosphatrückresorption im Urin, BGA)
- Hämatologie, CRP, BSG
- Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Elektrolyte, Cholesterin, Protein, Albumin
- ANA, ANCA, anti glomeruläre Basalmembran; evtl. anti ds DNA
- C3, C4
- Evtl. Serologien
- Evtl. Biopsie

Fall



- Heidi, 3 Jahre
- Mutter Pollinosis, aktuell im Februar wegen mildem Winter stark betroffen
- Heidi auch erstmals geschwollene Augen
- Nicht juckend
- Antiallergische Augentropfen
- Keine Besserung



- Urinstatus: Ec +, Eiweiss +++



- Blutdruck: 110/55 mmHg
- Leichte prätibiale Ödeme



- Blutdruck: 110/55 mmHg
- Leichte prätibiale Ödeme

Ad Kinderspital mit V.a. nephrotisches Syndrom

Definition nephrotisches Syndrom (NS)

1. Proteinurie:

> 40 mg/m² pro h (> 1 g/m² pro d)

Albustix: 3+ oder 4+ (Angabe in + !)

Protein/Krea (g/mol oder mg/mmol) > 200



2. Hypalbuminämie (< 25 g/l (Norm > 35))

3. Oedeme



Definition der akuten Glomerulonephritis

≥ 2 der folgenden 3 Kriterien:

1. Arterielle Hypertonie
2. Hämaturie (oft braune, nicht rote, Makrohämaturie)
3. Erhöhtes Plasma Kreatinin

Achtung:

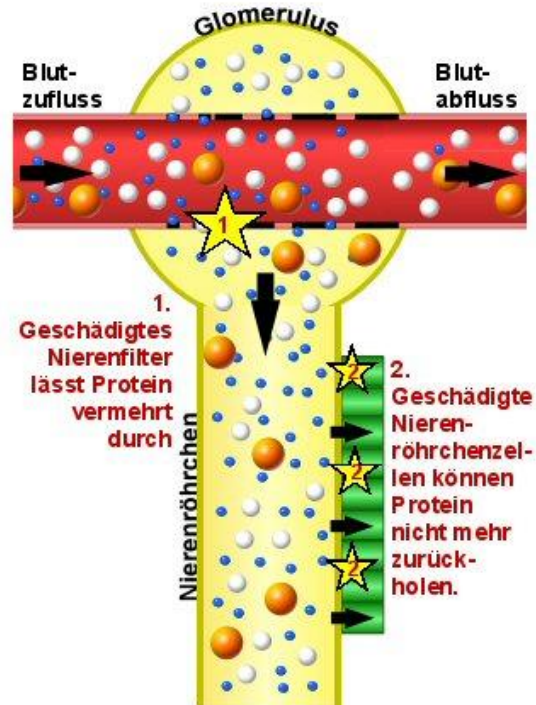
- eine signifikante Proteinurie ist nicht zwingend
- eine Kombination von nephritischem und nephrotischem Bild hat meist eine schlechtere Prognose

Epidemiologie NS

- Inzidenz 16 : 100.000 Kindern
- Jungen: Mädchen = 2:1
- Kleinkinder > ältere Kinder
- Asiaten > Europäer, Afrikaner

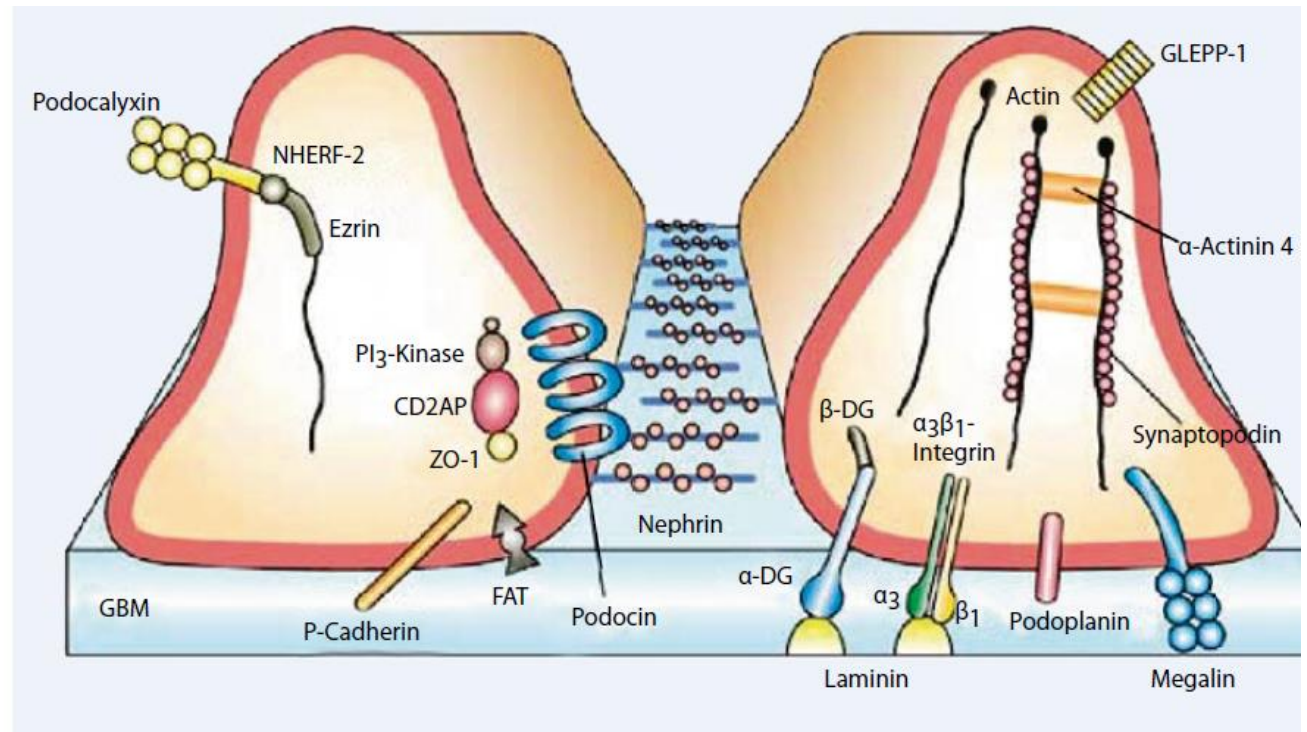
Pathogenese NS

Ursachen einer Proteinurie I

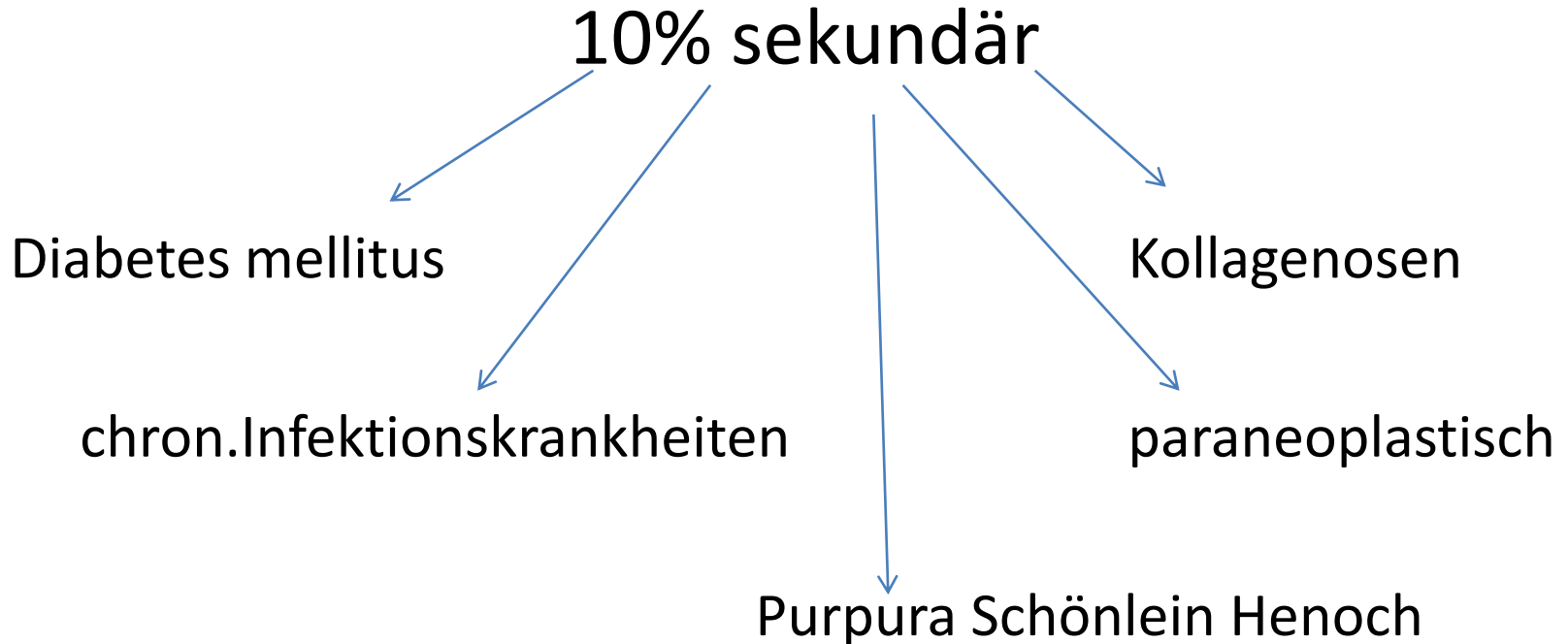


Wenn der Glomerulus-Filter undicht wird und/oder die Zurückholung (Rückresorption) vermindert ist, ist das Harn-Protein vermehrt.

Abb. 1 ▶ Schematische Darstellung der glomerulären Filtrationsbarriere [bestehend aus Kapillarendothel, glomerulärer Basalmembran (GBM) und den Fußfortsätzen der die Schlitzmembran bildenden Podozyten], *CD2AP* CD2-assoziiertes Protein; *DG* Dystroglykan; *FAT* „mammalian homolog of *Drosophila* fat protocadherin“; *GLEPP-1* „glomerular epithelial protein-1“; *NHERF-2* „Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor-2“; *PI₃* Phosphatidylinositol 3, *ZO-1* „zona occludens-1“-Protein. (Nach [24])



Ätiologie NS



Ätiologie NS

90% primär

```
graph TD; A[90% primär] --> B[75% idiopathisch]; A --> C[25% genetisch];
```

75% idiopathisch

25% genetisch

Akutkomplikationen NS

- Infektionen (speziell Pneumokokken, VZV, HiB)
- Thrombosen, Thrombembolien (2-5%)
- Arterielle Hypertonie (50%)
- Hypovolämischer Schock

Akutmassnahmen NS

- Supportiv
 - Natriumarme Kost
 - Flüssigkeitseinschränkung
 - Gute Mobilisation
 - Gewichtskontrolle tgl., evtl. Bauchumfang
 - Proteinuriekontrolle halbquantitativ tgl.
 - Regelmässige Blutdruckkontrollen

Therapie NS

- Prednison 60mg/m²/d po (Maximum 80mg/d; bei Adolescentinnen evtl. maximal 60mg/d) in 2 ED für 6 Wochen
- Bei Steroidempfindlichkeit anschliessend 40 mg/m²/d po (Maximum 60mg) jeden 2. Tag in einer Morgendosis für 6 Wochen



Rezidivhäufigkeit

- 80-90% der Patienten sind initial steroid-sensibel
- 40 – 84% der Patienten erleiden ein Rezidiv
- 50% der Patienten mit SSNS (steroid-sensitive nephrotic syndrome) erreichen eine Dauerremission
- Ca. 25 % der Patienten erleiden häufige Rezidive



„Problempatienten“



- Steroidabhängigen Patienten
 - Patienten mit häufigen Rezidiven
- Steroidnebenwirkungen (Hypertonie, Diabetes mellitus, Gewicht, Wachstum, Osteoporose, Katarakt)
- Steroidresistenten Patienten

Zusammenfassung Proteinurie

- Nephrologische Trias: Proteinurie, Hämaturie, Blutdruck
- Unterscheidung transiente versus persistierende Proteinurie
- Persistierende Proteinurie immer abklären
- Protein-Kreatinin Quotient im Urin bestimmen
- Proteinurie und/oder Hypertonie und/oder Hämaturie sofort abklären
- Bei gleichzeitiger Glucosurie an tubuläres Problem (tubuläre Protein bestimmen) und Diabetes mellitus (BZ, HbA1c) denken