

La Clinica

Sindrome nefrosica atranferrinematica

Contributo clinico e valutazioni etio-patogenetiche

GIUSEPPE OLIVA (†) - GIOVANNI DOMINICI - PAOLO LATINI - GIUSEPPE COZZOLINO

Istituto di Semeiotica Medica dell'Università di Perugia

(Direttore: Prof. Giuseppe Oliva)

In contrasto con le vedute meno recenti è ammesso attualmente che anche in condizioni normali l'urina umana contenga una certa quantità di proteine, compresa tra i 40 e gli 80 mg nelle 24 ore. L'accertamento di una « proteinuria fisiologica » è riuscito possibile soltanto mercè l'impiego di metodiche elettroforetiche ed immunoelettroforetiche, poichè altrimenti essa suole sfuggire alle prove di accertamento comunemente praticate; le indagini sistematiche compiute con l'ausilio delle metodiche ricordate (J. F. Heremans, E. McGarry, A. H. Sehon e B. Rose, M. Piscator, J. Poortmans e E. van Kerchove, D. A. Rigas e C. G. Heller, B. Tidstrøm, ecc.) hanno permesso poi di precisare la natura delle frazioni proteiche che nel loro insieme costituiscono appunto la proteinuria dei normali.

Nelle urine possono essere poste in evidenza, in condizioni fisiologiche, le seguenti proteine: albumina, α_1 acidoglicoproteina, α_1 antitripsina, α_1 lipoproteina, Zn- α_2 glicoproteina, α_2 -Gc globulina, transferrina, emopessina, β_{1F} globulina, γA e γG immunoglobuline, ceruloplasmina ed altre ancora il cui riscontro è peraltro ancora contro-

verso. Degna di rilievo è da un lato la constatazione che risultano documentabili in quantità sopraliminali nelle urine normali soltanto sostanze proteiche aventi un peso molecolare inferiore a 200.000, e d'altro canto che le frazioni proteiche presenti nell'urina non differiscono per le loro caratteristiche strutturali ed immunochimiche dalle frazioni corrispondenti del plasma di sangue, di guisa che appare documentata la loro origine dalle proteine plasmatiche e del pari la loro dipendenza dalla integrità del filtro glome-

rulare. Di talune proteine delle urine normali che non sono riconoscibili nel plasma sanguigno — come l'uromucoide di Tamm e Horsfall — non è del tutto chiarito il significato e l'origine.

In condizioni patologiche il contenuto proteico delle urine può andare incontro ad un incremento considerevole: in pratica la maggior parte degli Autori ritiene, secondo le vedute attuali, che una proteinuria superiore agli 80 mg pro die, sia da ritenersi senz'altro patologica. In base al loro determinismo, le proteinurie patologiche sono state contraddistinte (H. E. Schultze e J. F. Heremans, 1966):

- a) proteinurie da aumentata permeabilità glomerulare;
- b) proteinurie prerenali senza alterazioni dimostrabili della permeabilità glomerulare;
- c) proteinuria da disordini renali tubulari;
- d) chilurie;
- e) proteinurie posturali (ortostatica, lordotica);
- f) proteinurie da esercizio fisico.

Le proteinurie di gran lunga più importanti, tanto dal punto di vista patogenetico che del significato clinico, sono notoriamente di pertinenza del I gruppo, cioè proteinurie da alterata (aumentata) permeabilità glomerulare.

Senza insistere sulla caratterizzazione di tali proteinurie che trovano la loro estrinsecazione clinica saliente nella fenomenologia nefrosica — in cui la perdita urinaria di proteine rappre-

senta non soltanto un sintoma, ma, con verosimiglianza, la determinante precipua di taluno dei fenomeni clinici di maggiore rilievo (edema nefrotico, iperlipoproteinemia, ecc.) — è ben noto che la perdita giornaliera di proteine che può verificarsi a causa del turbamento della permeabilità glomerulare (in rapporto a sua volta, nel più dei casi, con una disorganizzazione strutturale più o meno marcata della membrana basale) può raggiungere e sorpassare i 25-30 g. al dì, così da provocare un impoverimento considerevole del patrimonio proteico dell'organismo.

La proteinuria da abnorme permeabilità glomerulare è contrassegnata da caratteristiche ben definite, essendo riconducibile ad una in genere di gran lunga preponderante albuminuria (G. Longworth e D. A. Mac Innes; J. A. Luetscher; R. Maiorca, L. Scarpioni, L. Bobbio e G. Carrara; J. P. Revillard; H. W. Schmidt; B. T. Tidstrøm; G. Dominici e P. Latini, ecc.); ma elevata può risultare del pari la quantità di transferrina (largo sviluppo del picco β) e di talune altre frazioni proteiche che all'esame elettroforetico si raccolgono nel picco α_1 e che sono rappresentate principalmente da α_1 acido-glicoproteine e da α_1 antitripsina.

Si tratta adunque di proteine a peso molecolare piuttosto basso; quasi tutti gli Autori concordano nella negatività del riscontro, in condizioni del genere, delle frazioni proteiche plasmatiche a peso molecolare elevato, come le β_1 (α_2) lipoproteine, le γ M immunoglobuline, la α_2 macroglobulina ed il fibrinogeno.

Una constatazione del genere sta a significare che anche nelle proteinurie severe, quali quelle che possono osservarsi nelle nefrosi, la funzione del filtro glomerulare renale suole essere in larga misura conservata: nelle sindromi nefrosiche anzi, l'istituirsi della insufficienza renale è non di rado preannunciata dal progressivo aumento nell'uro-elettroferogramma delle componenti globuliniche, in particolare di quelle a peso molecolare più elevato: la presenza — ad esempio — di α_2 macroglobulina in quantità dimostrabile con il procedimento elettroforetico è considerato (R. Maiorca e L. Scarpioni, 1963; J. Revillard, 1964) quale segno ominoso non soltanto nei riguardi pronostici, ma anche della efficacia terapeutica di una eventuale terapia cortisolica.

L'incremento della concentrazione urinaria delle frazioni globuliniche è considerato insomma quale espressione dell'ingravescente danno glomerulare (S. S. Blackman e B. D. Davis; F. Hartmann e G. Schultze; F. Lasch; J. P. Revillard; S. Sandkühler; A. L. Sellers e J. Marmorston; B. Tidstrøm, ecc.). In proposito va ricordato che fin dal 1936 J. Bing aveva proposto una formula atta a valere quale indice approssimativo della « selettività » glomerulare nei riguardi della qualificazione proteinurica; in prosieguo di tempo, ed all'intento di acquisire orientamenti più validi sul comportamento

della selettività, con le relative implicazioni diagnostiche, pronostiche e terapeutiche, si è fatto ricorso all'indagine della clearance proteica, fatta oggetto di studio da J. R. Squire e Coll. (1953), da J. D. Blainey e Coll. (1960), da G. R. Joachin e Coll. (1964), da J. S. Cameron e R. H. R. White (1965-1966), da W. H. Hitzig, S. Auricchio e J. L. Benninger (1965), da J. S. Robson e Coll. (1967), da P. Mac Lean e Robson (1967), ecc.

Ma al riguardo, ed a proposito dei dati da noi rilevati nel caso in oggetto, si dirà meglio in altra sede.

* * *

Si è detto come nelle proteinurie da aumentata permeabilità glomerulare e, in misura particolarmente marcata, nella proteinuria nefrosica si possa giungere, con il procedere dell'affezione, ad una menomazione del patrimonio proteico dell'organismo tale da costituire di per se stessa una grave minaccia per la vita del paziente.

Raramente tuttavia parrebbe accadere — a quanto almeno sembra risultare dagli scarsissimi dati che è possibile rintracciare nella letteratura in argomento — che la perdita proteica che ha luogo nella nefrosi interessi, in misura tale da dar luogo a fenomenologie clinicamente apprezzabili, oltre all'albumina, anche quella frazione proteica del siero che pur partecipa — come si è detto — alla proteinuria da danno glomerulare e che per suo conto riveste un significato biologico peculiare per la sua funzione nel « trasporto » del ferro.

Un primo, sostanziale contributo alla conoscenza del comportamento della transferrina serica nella nefrosi è stato recato di recente (1965) da L. Heilmeyer e Coll. (H. Merken, H. P. Wetzel, D. Klemm, P. Burmeister e R. Haas). Gli Autori hanno illustrato un caso seguito sotto i più svariati punti di vista clinico-funzionali nella Clinica Medica di Freiburg; e l'osservazione appare di rilievo notevole non soltanto perchè rappresenta la prima documentazione, nell'ambito della patologia renale, di una condizione protratta di carenza pressochè completa di transferrina nel siero di sangue — gli Autori parlano di « Atransferrinämie » — ma anche per significare una delle rarissime evenienze in cui una situazione proteinemica tanto aberrante sia stata constatata.

Fino alla pubblicazione di Heilmeyer e Coll. abbiamo trovato riferiti nella letteratura soltanto altri tre casi di « atransferrinemia »:

a) Una prima osservazione di C. Riegel e B. Thomas (Filadelfia, 1956), riguardante una

paziente affetta da anemia normocromica grave resistente alle svariate terapie impiegate. così da richiedere ben 40 trasfusioni nello spazio di tre anni e venuta a morte in età avanzata con quadro di insufficienza cardiocircolatoria e concomitante nefrolitiasi e piodiossi. Un esame elettroforetico su carta aveva posto in evidenza una « extremely low or absent β -globulin fraction »; la sideremia era di μg 75 % e la « saturated iron binding capacity » eguale a zero. Gli Autori si pongono il quesito se per avventura, essendo assente nel siero qualsiasi sostanza proteica capace di legare e veicolare il ferro, il metallo non fosse presente nel siero sotto forma di ferro inorganico. All'esame autoptico, siderosi intensa del fegato, milza, pancreas, linfoghiandole, ecc. (la paziente aveva peraltro ricevuto, come accennato, molte trasfusioni di sangue). Gli Autori prospettano l'ipotesi di un blocco funzionale, determinato dai depositi di ferro, del sistema reticolo-endoteliale, per cui fosse compromessa la sintesi della transferrina. Tale veduta non può essere oggi ulteriormente sostenuta poiché è ben noto che la sintesi della proteina avviene in misura preponderante ed esclusiva ad opera degli epatociti.

b) Una osservazione di W. H. Hitzig, M. Schmidt, K. Betke e M. Rotschild (1960): bambino di tre anni « eritroleucemico ed epato-splenomegalico », con anemia ipocromica resistente alla terapia. All'esame autoptico siderosi viscerale intensa, che risparmiava peraltro il midollo osseo. In questo caso la scomparsa della transferrina dal siero di sangue viene ricondotta dagli Autori ad una carenza di sintesi delle proteine da parte del fegato.

c) Un caso descritto nel 1961 dallo stesso Heilmeyer (Coll.: K. Keller, O. Vivell, W. Keiderling, K. Betke, F. Wöhler e H. E. Schultze), riferentesi ad una « sindrome atranferrinemia congenita » osservata in una bambina settenne, affetta da anemia ipocromica resistente ad ogni trattamento terapeutico, datante fin dalla nascita e tale da richiedere nel successivo decorso numerose e periodiche trasfusioni. L'osservazione Heilmeyer e Coll. appare di interesse del tutto peculiare per le rilevanti acquisizioni cliniche, fisiopatologiche ed istopatologiche che gli Autori hanno potuto indurne. Vi si ritornerà in seguito.

d) Veniamo, infine, alla già citata pubblicazione di L. Heilmeyer e Coll. del 1965, che costituisce quindi la quarta osservazione di « atranferrinemia » e la prima — come già detto — in ambito di nefropatia.

Si trattava di una paziente quattordicenne, portatrice di una fenomenologia nefrosica conclamata, con una proteinuria intensa (fino ad una quantità giornaliera di 40 gr di proteine), lipoiduria, ecc., con scarsi segni iniziali di compromissione funzionale renale, anemia « parzialmente » ipocromica, e aggravantesi in prosieguo di tempo; all'esame elettroforetico del siero,

ipoalbuminemia di alto grado, aumento cospicuo delle α_2 - e delle β -globuline, ipogammaglobulinemia. Nelle urine il reperto elettroforetico era caratterizzato da albuminuria e globulinuria intensa.

L'analisi immunoelettroforetica serica poneva inoltre in evidenza una massiccia diminuzione della transferrina, che nel siero diluito 1:1 riusciva appena evidente; nelle urine cimentate con siero antiuomo polivalente figuravano rappresentate praticamente tutte le frazioni proteiche seriche normali — ad eccezione delle componenti a peso molecolare più elevato —, con rilievo affatto preponderante dell'albumina, della γG globulina e della transferrina.

Gli Autori hanno proceduto ad una indagine accurata delle alterazioni ematologiche, della ferrocinetica, della transferrinemia, nonché del metabolismo della transferrina; e verificatosi, ad onta degli svariate trattamenti terapeutici impiegati, l'exitus della paziente, ad un esame istologico sistematico, da cui fu posto in evidenza, accanto agli esiti di una progressiva glomerulonefrite a focolaio — il quadro classico della nefrosi lipoidea; degno di nota il reperto di una siderosi discreta, interessante essenzialmente il reticolo endotelio epatico e midollare, a differenza di quanto rilevato nel caso di atranferrinemia congenita ove accanto ad una siderosi viscerale spiccata — che aveva determinato per suo conto alterazioni del fegato di tipo cirrotico e gravi alterazioni miocardiche — erano assenti del tutto i depositi di ferro nel midollo osseo.

Ad opinione degli Autori, la condizione di atranferrinemia della paziente nefrotica, che si accompagna ad una notevolissima diminuzione della sideremia (μg 21 %) e della capacità di legare il ferro (μg 24) — le ultime due evenienze in rapporto evidente con la quasi scomparsa dal siero di sangue della proteina cui compete fisiologicamente il compito di trasporto del ferro — è da ricondurre essenzialmente, come si è detto, alla diuturna perdita urinaria della proteina, perdita protrattasi per circa due anni (gli Autori valutano a circa mg. 330 la perdita giornaliera di sideroflina con le urine); mentre nel caso, parimenti descritto da Heilmeyer e Coll., di atranferrinemia congenita, la condizione abnorme era verosimilmente da ricondurre ad un difetto congenito della normale funzione di sintesi epatica della proteina.

Su alcuni interessanti rilievi acquisiti dagli Autori riguardanti il comportamento della ferrocinetica e la patogenesi della siderosi, si dirà in seguito.

E' parso non fuori luogo qualche riferimento più preciso dei reperti notati nei 4 casi di atranferrinemia finora consegnati alla letteratura e per la esiguità della casistica relativa ed all'intento di chiarire il determinismo di talune implicazioni cliniche