

## Proteinuria nel COVID-19: l'importanza di un esame consolidato in una patologia complessa

Patrizia Natali, Tommaso Trenti

Dipartimento Interaziendale Integrato di Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica – Azienda USL e Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena

**Parole chiave:** danno renale acuto, proteinuria, SARS-CoV-2

Caro Editore,

Il virus SARS-Cov2 (grave sindrome respiratoria acuta da Coronavirus 2) provoca una patologia conosciuta come COVID-19 (acronimo dell'inglese COronaVirus Disease 19 o malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2) che si contraddistingue, dal punto di vista clinico, prevalentemente per le sue manifestazioni respiratorie. COVID-19 è caratterizzata da un ampio spettro di sintomi clinici o sub-clinici che dall'infezione asintomatica o da lieve malattia delle vie aeree superiori, arrivano alla polmonite grave con insufficienza respiratoria fino all'*exitus*. Il virus, tuttavia non si limita a colpire l'apparato respiratorio, ma può causare gravi complicazioni in altri distretti provocando sindromi tromboemboliche, coagulopatie, lesioni cardiache acute, sintomi neurologici e non ultimo un coinvolgimento renale (1).

Fin dai primi studi condotti in Wuhan è descritta la presenza di proteinuria ed ematuria in pazienti affetti da SARS-CoV2 suggerendo uno specifico danno a carico del rene provocato dal virus (1). Benché il danno renale acuto sia un evento raro (<5%) (2) se riferito all'intera popolazione che ha contratto l'infezione, questa complicità aumenta considerevolmente nei pazienti ricoverati in terapia intensiva fino a raggiungere il 65% (3). In una revisione sistematica su 20 coorti di pazienti affetti da COVID-19, il danno renale acuto (AKI) risulta essere presente nel 17% dei pazienti studiati con un intervallo che va dallo 0,5 all'80% nei pazienti che hanno contratto l'infezione (4) e tale da richiedere in alcuni casi il trattamento emodialitico (5,6). L'incidenza di proteinuria, con o senza concomitante AKI, varia invece dal 28 all'84% (6,7).

### Meccanismo fisiopatologico

Il meccanismo fisiopatologico con cui si verifica il danno renale in seguito all'infezione da SARS-CoV2 è duplice. Il primo è un effetto diretto dovuto all'attacco del virus stesso alla cellula. Il SARS-CoV-2, come noto, penetra nell'organismo attraverso il legame della proteina spike con il recettore cellulare angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). È da rilevare come il recettore ACE2 non sia espresso soltanto sulla membrana cellulare degli pneumociti ma sia quasi ubiquitario, essendo stato isolato sulla mucosa orale e nasale, faringea, nell'intero tratto gastrointestinale, nei linfonodi, timo, midollo osseo, milza, fegato, reni, cervello, vasi e cuore. In particolare il recettore ACE2 è espresso a livello renale in sede apicale nelle cellule tubulari prossimali e, in minor misura, sulla superficie dei podociti (8,9).

Il secondo meccanismo di danno renale è un effetto indiretto dovuto alla tempesta citochinica che causa una grave reazione infiammatoria sistemica che può avere ripercussioni, oltre che in sede polmonare, anche a livello renale. Nelle autopsie dei pazienti deceduti di COVID-19 si sono evidenziati infiltrati infiammatori a livello del rene, segni di attivazione della cascata del complemento e un importante danno endoteliale, lesioni queste potenzialmente riconducibili all'azione delle citochine pro-infiammatorie presenti in circolo. Questi mediatori circolanti possono, però, danneggiare il rene anche indirettamente attraverso lo sviluppo di patologie riconducibili a ipossia, shock e rhabdomiolisi (9,10).

Alla microscopia ottica i campioni analizzati presentano necrosi tubulare acuta prossimale di vario grado, caratterizzata da perdita dell'orletto a spazzola e da degenerazione vacuolare. Si osservano inoltre particelle virali nel citoplasma delle cellule tubulari prossimali e dei podociti, mentre sono meno evidenti a livello delle cellule tubulari distali (6,8,9).

Corrispondenza a: Patrizia Natali, Ospedale Civile di Baggiovara (MO), Via P. Giardini, 1355, 41126 Modena (MO), Tel +39 347 4330775, E-mail p.natali@ausl.mo.it

Ricevuto: 10.05.2021

Revisionato: 07.06.2021

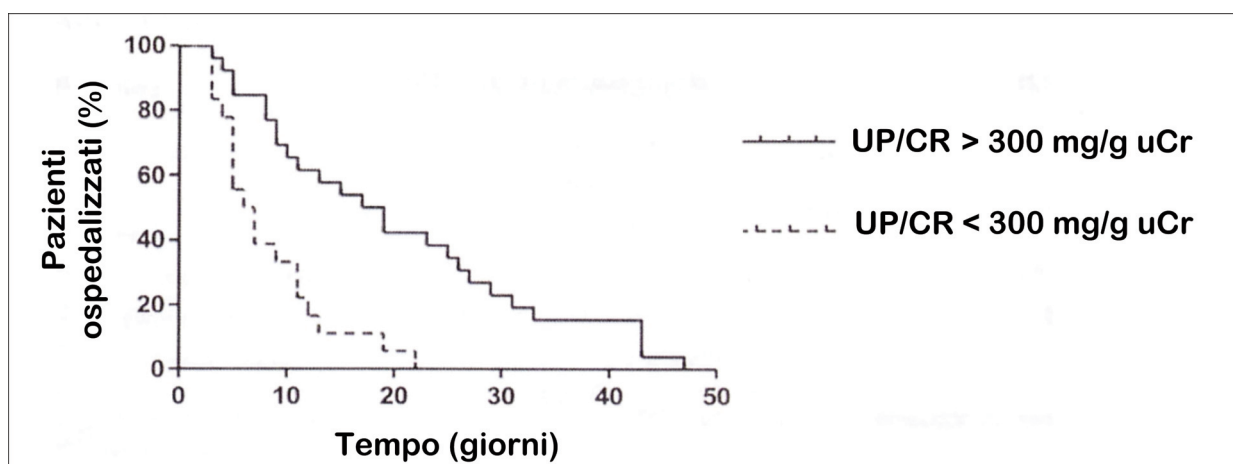
Accettato: 08.06.2021

Pubblicato on-line: 01.07.2021

DOI: 10.19186/BC\_2021.050

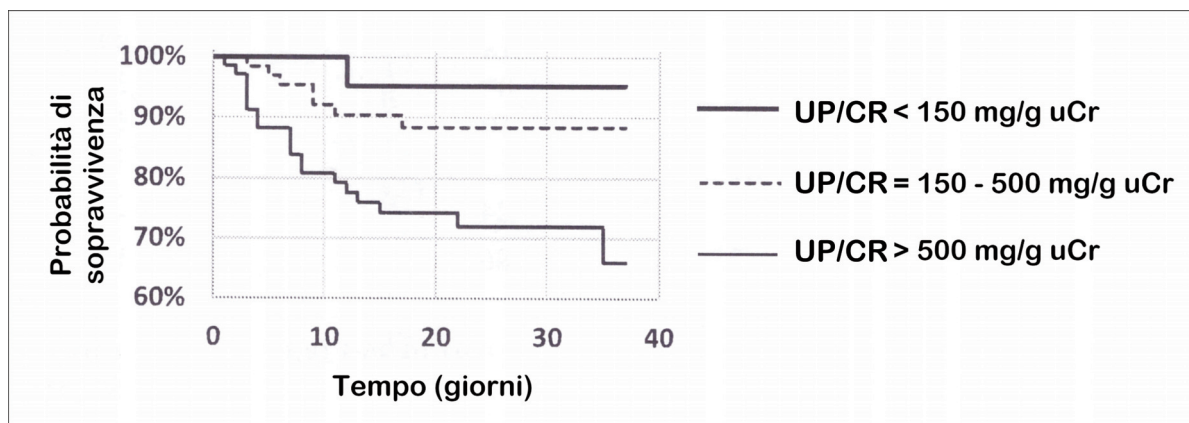
### Il ruolo della proteinuria

Se è noto come proteine nelle urine si riscontrino più spesso nei pazienti con pregresso AKI (6), una proteinuria, talora di basso grado non necessariamente associata ad aumento della creatinina sierica e/o diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, può essere rilevata anche in pazienti senza storia di danno renale quale sintomo di un coinvolgimento subclinico del rene che può condurre ad un'evoluzione verso AKI. In alcuni pazienti ospedalizzati senza pregresse patologie renali, la proteinuria può avere un carattere transitorio e risolversi nel giro di pochi giorni a seguito della guarigione senza particolari conseguenze (8,11). Pazienti caratterizzati da un'elevata proteinuria, tuttavia, presentano un aumentato rischio di sviluppare una patologia renale grave con il conseguente ricovero in terapia intensiva e una maggiore durata dell'ospedalizzazione (Figura 1). La proteinuria assume quindi un ruolo prognostico ed è un indicatore indipendente di progressione di malattia (10). Pur rimanendo l'insufficienza respiratoria la prima causa di morte dei pazienti COVID-19, una proteinuria di nuovo riscontro si associa ad un aumento della probabilità di morte fino a 9 volte superiore rispetto a quella nei pazienti senza proteinuria (Figura 2) (6,12).



**Figura 1**

Effetti della proteinuria in pazienti COVID-19 ospedalizzati. Con rapporto Proteine Totali/Creatinina (UP/CR) >300 mg/g di creatinina è più elevato il rischio di un allungamento dei giorni di degenza e ricorso alla terapia intensiva rispetto a UP/CR <300 mg/g di creatinina (analisi di Kaplan-Meier,  $p=0,0002$ ). Adattato da Ouahmi H, et al. *Front Physiol*, 2021 (10).



**Figura 2**

Effetti della proteinuria in pazienti COVID-19 ospedalizzati. All'aumento del rapporto Proteine Totali/Creatinina (UP/CR) UP/CR corrisponde un minor numero di giorni di sopravvivenza (test dei ranghi logaritmici,  $p=0,008$ ). Adattato da Huart J, et al. *J Nephrol*, 2021 (12).

La proteinuria è il risultato del bilanciamento tra la permeabilità della membrana glomerulare e la capacità di riassorbimento dell'epitelio del tubulo prossimale. In condizioni fisiologiche proteine di basso peso molecolare quali alfa1-microglobulina, beta2-microglobulina, proteina legante il retinolo e in parte, anche proteine a medio peso molecolare come albumina, una volta superata la barriera glomerulare sono completamente riassorbite dal

tubulo prossimale. Nel danno glomerulare si ritrovano nelle urine prevalentemente proteine di medio/alto peso molecolare, mentre nel danno tubulare sono maggiormente presenti proteine a basso peso (6,9).

A seguito della necrosi tubulare acuta indotta da SARS-CoV2, le proteinurie, anche elevate, sono costituite da un insieme di proteine tipiche del danno tubulare caratterizzate da ridotta quantità di albumina. Un rapporto albuminuria/proteinuria >50%, tipico del danno glomerulare, si verifica solo nell'8% di pazienti che evidenziano un rapporto proteinuria/creatininuria (UP/CR)  $\geq 1000$  mg/g, mentre prevale la concentrazione di molecole di basso peso molecolare (8).

Molti studi osservazionali (6-8,10,12) sono stati condotti sulla proteinuria in pazienti COVID-19 con manifestazioni riconducibili ad AKI che sono tuttavia caratterizzati da una importante eterogeneità per le differenti coorti di pazienti considerate e la difformità dei metodi di misurazione della proteinuria. Diverso è misurare la proteinuria con metodiche basate su strisce reattive in chimica secca, maggiormente sensibili all'albuminuria, rispetto alla determinazione mediante metodiche colorimetriche, più spesso riservate ai pazienti ospedalizzati, in grado di rilevare uno spettro più ampio di proteine urinarie (13). Tale misurazione, infine, a seconda dei centri può essere espressa come proteinuria nelle 24 ore o come UP/CR valutata in mg/g o mg/mmol ingenerando ulteriore difficoltà e confusione nel confronto tra i dati (12). Le stesse problematiche analitiche sono presenti quando si determinino le proteine a basso peso molecolare, note biomarcatori di proteinuria tubulare. Alcuni Autori (6,12) utilizzano per questa diagnostica l'alfa1-microglobulina e/o la beta2-microglobulina urinaria, mentre altri (8) impiegano la proteina legante il retinolo urinaria, rendendo in tal modo scarsamente comparabili i risultati ottenuti nelle ricerche proposte.

### Conclusioni

Dagli studi effettuati emerge come la misurazione della proteinuria, esame di base, consolidato nella pratica di laboratorio, possa rivestire un ruolo cruciale nella gestione dei pazienti COVID-19. Una proteinuria di nuovo riscontro infatti può precedere la comparsa di AKI divenendo così un indicatore prognostico negativo associato positivamente al tasso di mortalità.

Ancora una volta si conferma il ruolo determinante del laboratorio nel fornire al clinico un dato diagnostico e prognostico importante, di semplice esecuzione, poco costoso ma di grande utilità nella valutazione del paziente COVID-19.

I diversi metodi di misura della proteinuria, le modalità d'espressione dei risultati ottenuti e la scelta stessa dei marcatori di proteinuria tubulare pongono all'attenzione del laboratorista la necessità di una condivisa politica di armonizzazione di metodi, misure e procedure diagnostiche.

### CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

### BIBLIOGRAFIA

1. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97:829-38.
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
3. Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Critical Care* 2020 doi: 10.1186/s13054-020-02872-z.
4. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Reports* 2020 doi: 10.1016/j.ekir.2020.06.013.
5. Farouk SS, Fiaccadori E, Cravedi P, et al. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *J Nephrol* 2020 doi: 10.1007/s40620-020-00789-y.
6. Mohamed MMB, Velez JCQ. Proteinuria in COVID-19. *Clin Kidney J.* 2021;14(Supplement\_1):i40-7 doi: 10.1093/ckj/sfab036.
7. Chaudhri I, Moffitt R, Taub E, et al. Association of Proteinuria and Hematuria with Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Kidney Blood Press Res* 2020 doi: 10.1159/000511946.
8. Karras A, Livrozet M, Lazareth H, et al. Proteinuria and Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:514-21.
9. Tsalouchos A, Salvadori M. Nefropatia associata al SARS-CoV-2: cosa sappiamo finora. *GCND* 2020;32:102-6.
10. Ouahmi H, Courjon J, Morand L, et al. Proteinuria as a biomarker for COVID-19 severity. *Front Physiol* 2021;12:1-8.
11. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia *J Am Soc Nephrol* 2020 doi: 10.1681/ASN.2020030276.
12. Huart J, Bouquegneau A, Lutteri L, et al. Proteinuria in COVID-19: prevalence, characterization and prognostic role. *J Nephrol* 2021;34:355-64.
13. Résimont G, Piéroni L, Bigot-Corbel E, et al. Urinary strips for protein assays: easy to do but difficult to interpret! *J Nephrol* 2021 doi: 10.1681/ASN.2020030276.