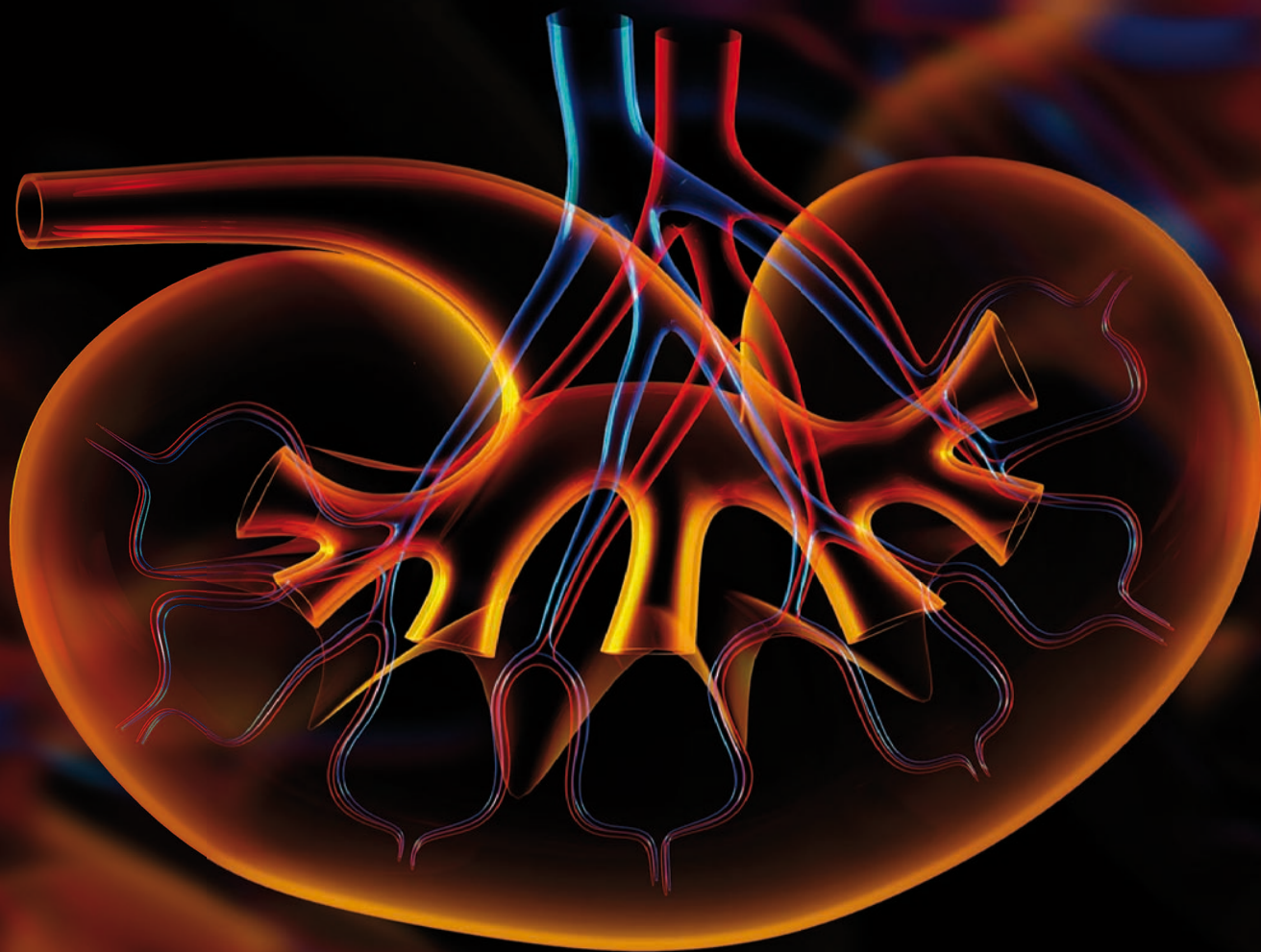


VETERINARY focus

#23.3
2013 - 10\$/10€

La rivista mondiale del veterinario per animali da compagnia

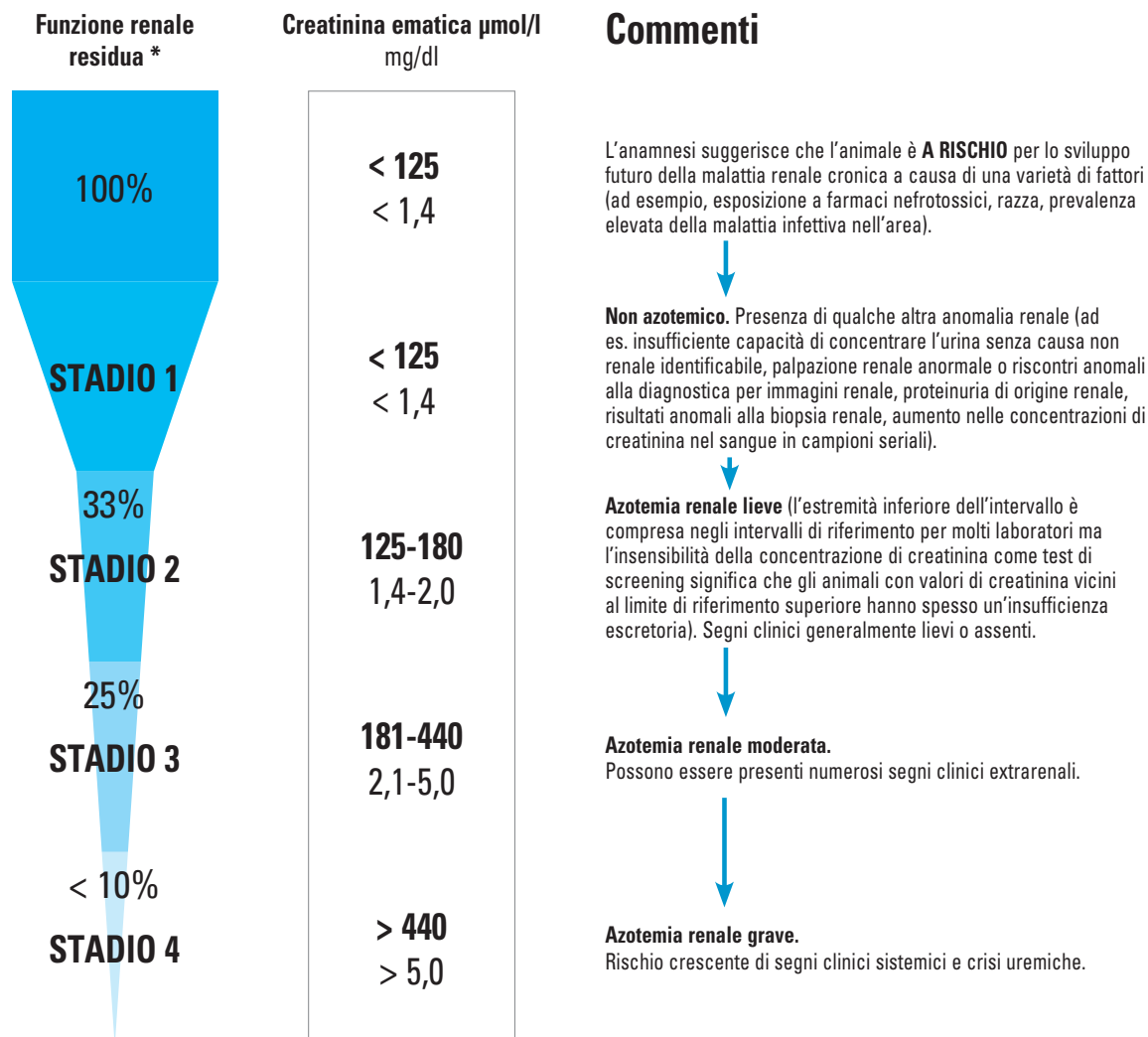


Le patologie del rene

Approccio pratico all'emodialisi nella malattia renale canina • Le patologie renali congenite ed ereditarie nel gatto • Quale approccio... Le ostruzioni ureterali nel cane e nel gatto • Riscontri clinici nel gatto e nel cane con malattia renale cronica • Le malattie renali infettive nel cane • I biomarcatori per la diagnosi precoce della malattia renale cronica del gatto • Trattamento nutrizionale della patologia renale cronica nel gatto • La guida da ritagliare e conservare... Implicazioni diagnostiche della proteinuria

Sistema di stadiazione per la malattia renale cronica (CKD)

PASSAGGIO 1. La stadiazione si basa inizialmente sulla valutazione della creatinina plasmatica a digiuno in almeno due occasioni nel paziente stabile. Le concentrazioni della creatinina nel sangue sono applicabili ai cani di media taglia: i soggetti di taglie estreme potrebbero variare.



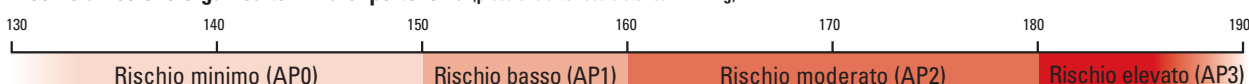
PASSAGGIO 2. I casi vengono quindi sub-stadiati in base alla proteinuria e alla pressione sanguigna.

Si noti che il rapporto proteine/creatinina nell'urina (UPC) e il valore della pressione sanguigna variano in modo indipendente l'uno dall'altro e dallo stadio della malattia renale cronica. Per questa ragione, in qualsiasi stadio della malattia renale cronica, cioè con qualsiasi livello di azotemia, si può avere qualsiasi livello di proteinuria o ipertensione.

Rapporto proteine/creatinina nell'urina (UPC)



Rischio di lesione organica terminale ipertensiva (pressione arteriosa sistolica in mmHg)



Adattato dal Manual of Canine & Feline Nephrology & Urology (Fig. 5.5) 2nd Edition a cura di J. Elliott & G. Grauer (2006) in conformità con la stadiazione IRIS della malattia renale cronica, 2013.

* Le percentuali relative della funzione residua sono semplici stime teoriche.

Sponsorizzato da Novartis Animal Health Inc.

In base alla stadiazione IRIS 2013 della nefropatia cronica.

www.iris-kidney.com

2007/002-01

02 **Approccio pratico all'emodialisi nella malattia renale canina**

Ilaria Lippi e Grazia Guidi

10 **Le patologie renali congenite ed ereditarie nel gatto**

Maruska Suárez Rey

17 **Quale approccio... Le ostruzioni ureterali nel cane e nel gatto**

Allyson Berent

26 **Riscontri clinici nel gatto e nel cane con malattia renale cronica**

Sandi Lefebvre

28 **Le malattie renali infettive nel cane**

Gilad Segev

34 **I biomarcatori per la diagnosi precoce della malattia renale cronica del gatto**

Rebecca Geddes

40 **Trattamento nutrizionale della patologia renale cronica nel gatto**

Yann Quéau

47 **La guida da ritagliare e conservare... Implicazioni diagnostiche della proteinuria**

Astrid van Dongen



Il riconoscimento dell'importanza dei reni per quanto riguarda la funzione fisiologica normale è relativamente recente e tuttavia il fatto che l'organo principale del corpo con il compito di purificare il sangue sia stato scelto appositamente come offerta sacrificale per la purificazione ai tempi della Bibbia, costituisce forse un'interessante correlazione. Il Vecchio Testamento osserva

inoltre che i reni erano considerati sede del temperamento, delle emozioni, della prudenza, del vigore e della saggezza. Inoltre si riteneva che i reni e il cuore fossero gli organi esaminati da Dio per giudicare un individuo.

Tuttavia, altre antiche civiltà sembrano aver considerato i reni non solo meno importanti del cuore ma anche del fegato, dei polmoni e dell'intestino. Gli studiosi potrebbero sostenere che questo è avvenuto perché, con la loro posizione retroperitoneale, i reni non erano facilmente visualizzabili o semplicemente perché la loro funzione era oscura. Questo sembra concordare con gli insegnamenti di Aristotele, il poliedrico filosofo greco che ha trattato gli organi in modo sbrigativo e in seguito alle sue osservazioni sugli animali ha concluso che i reni non erano essenziali per la vita. Egli credeva che la loro funzione fosse quella di ancorare i vasi sanguigni nel corpo e di secernere, anziché eliminare, i fluidi. Ciò nonostante, si rese conto che potevano essere fonte di malattia, pensava che il grasso renale fosse la causa del cancro e della cancrena e nel suo testo *De Partibus Animalium* ("Sulle parti degli animali") scritto intorno al 350 a.C. ha osservato che "molto spesso i reni si trovano a essere pieni di pietre, escrescenze e piccoli ascessi". Più di duemila anni dopo, sappiamo qualcosa di più sulla struttura, la funzione e la patologia dei reni e riconosciamo che essi sono effettivamente di vitale importanza per il benessere di un animale. Ora, sebbene questo numero di *Veterinary Focus* non pretenda di avere l'autorità degli insegnamenti biblici o l'intuizione del filosofo, possiamo anticipare che offrirà al lettore saggezza ed erudizione per quanto riguarda il rene e le sue malattie.

Ewan McNeill - Caporedattore

Comitato editoriale

- Franziska Conrad, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Germania
- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Nutrition and Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Stati Uniti
- Pauline Devlin, BSc, PhD, Scientific Communications and External Affairs, Royal Canin, UK
- Laura Diana, DVM, Dipl. FCV, UBA, Scientific Communications, Royal Canin, Argentina
- Maria Elena Fernández, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Spagna
- Joanna Gale, BVetMed, CertLAS, MRCVS, Science and Technical Communications Manager, WALTHAM Centre for Pet Nutrition, Regno Unito
- Giulio Giannotti, BSc, Product Manager, Royal Canin, Italia
- Hervé Marc, Global Corporate Affairs Manager, Royal Canin, Francia

- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Veterinary Communication Manager, Royal Canin, Francia
- Yann Quéau, DVM, Dipl. ACVN, Research Nutritionist, Royal Canin, Francia

Controllo della traduzione

- Elisabeth Landes, DVM (Tedesco)
- Noemi Del Castillo, PhD (Spagnolo)
- Giulio Giannotti, BSc (Italiano)
- Matthias Ma, DVM (Cinese)
- Yoshiko Nakamura, DVM (Giapponese)
- Boris Shulyak, PhD (Russo)

Editore delegato: Buena Media Plus

CEO: Bernardo Gallitelli
Indirizzo: 85, avenue Pierre Grenier
 92100 Boulogne - France
Telefono: +33 (0) 1 72 44 62 00

Redattore

- Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

Coordinazione editoriale

- Laurent Cathalan
 lcathalan@buena-media.fr

Rappresentazione grafica

- Pierre Ménard

Stampato nell'Unione Europea

ISSN 0965-4569
Circolazione: 80,000 copies
Deposito legale: Novembre 2013
Copertina: Shutterstock

Veterinary Focus è pubblicato in inglese, francese, tedesco, cinese, italiano, polacco, spagnolo, giapponese e russo.

Le disposizioni relative all'impiego dei vari agenti terapeutici nei piccoli animali variano notevolmente in tutto il mondo. Se il prodotto non è specificamente registrato per il tipo di impiego, prima di somministrarlo può essere utile un'opportuna informazione precauzionale.



Approccio pratico all'emodialisi nella malattia renale canina



■ Ilaria Lippi, DVM, PhD

Ospedale Didattico Veterinario "Mario Modenato", Università di Pisa, Italia

La Dott.ssa Lippi si è laureata con lode all'Università di Pisa nel 2006 e l'anno successivo ha ricevuto il premio SCIVAC-Pfizer Animal Health. Questo le ha permesso di trascorrere un periodo al Feline Internal Medicine Service dell'Università di Bristol, Regno Unito, prima di trasferirsi all'UC Davis nel 2010 per un corso di formazione sull'emodialisi. Nel 2011 ha ottenuto il dottorato di ricerca con un progetto sperimentale sui marcatori diagnostici e prognostici precoci della nefropatia cronica nel gatto e nel cane. La Dott.ssa Lippi lavora in questo periodo al Centro di Emodialisi e Purificazione Ematica Veterinaria (CEPEV) del Dipartimento di Scienze Veterinarie dell'Università di Pisa. Le sue principali aree d'interesse sono la nefrologia, l'urologia e l'emodialisi.



■ Grazia Guidi, DVM, PhD

Ospedale Didattico Veterinario "Mario Modenato", Università di Pisa, Italia

La Dott.ssa Guidi si è laureata con lode nel 1978, ed è ora professore ordinario di Patologia Clinica presso il Dipartimento di Medicina Veterinaria dell'Università di Pisa, dove svolge anche compiti clinici, con particolare interesse per la medicina felina e la nefrologia e urologia dei piccoli animali. La sua ricerca si concentra principalmente sulle malattie del tratto urinario superiore e inferiore, alla ricerca dei marcatori diagnostici e prognostici precoci della nefropatia cronica nel cane e nel gatto ed è Autore di numerose pubblicazioni nazionali e internazionali sul tema. La Prof.ssa Guidi svolge attività clinica nei dipartimenti di Medicina Interna e di Terapia Intensiva ed è Direttore del CEPEV.

PUNTI CHIAVE

- La tecnologia moderna ha reso oggi l'emodialisi non solo fattibile ma anche sicura, efficace e indispensabile nel trattamento degli animali con uremia potenzialmente mortale.
- L'emodialisi può essere fornita sia come terapia intermittente che continua. In entrambe le situazioni, il sangue azotemico viene pompato attraverso un dializzatore dove avviene lo scambio del soluto e dell'acqua, prima che il sangue pulito venga restituito al paziente.
- Il movimento delle molecole attraverso la membrana dialitica è determinato principalmente da due forze: diffusione e convezione.
- Quando si seleziona un protocollo di dialisi per il singolo paziente, vanno considerati numerosi fattori.
- È indispensabile garantire che durante la dialisi non si abbia la coagulazione del sangue e per evitare che ciò accada si possono usare vari metodi.

■ Introduzione

Sebbene sia considerata lo standard di cura in medicina umana, la disponibilità dell'emodialisi come scelta terapeutica negli animali con nefropatia significativa continua a essere limitata. Solo nell'ultimo decennio l'emodialisi è diventata sempre più disponibile ed è ora offerta in molti Paesi. Tradizionalmente, le terapie dialitiche intracorporee (cioè la dialisi peritoneale) sono state usate per trattare i pazienti con malattia renale acuta grave. Tuttavia, se disponibile, l'ERRT (Extracorporeal Renal Replacement Therapy, terapia di sostituzione renale extracorporea) è ora preferibile, dati gli esiti migliori per il paziente e i fattori logistici più favorevoli (1,2). Sebbene la taglia del paziente possa essere un fattore limitante, poiché si usano apparecchiature progettate per l'uomo (**Figura 1**), l'emodialisi ERRT rappresenta oggi una terapia di successo nella medicina veterinaria (2).

L'ERRT può essere fornita come IHD (Intermittent Hemodialysis, emodialisi intermittente) o come CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy, terapia sostitutiva renale continua) (**Figura 2**). Anche se differenti in termini di esecuzione, entrambi i metodi si basano sugli stessi principi fisiologici. Una volta stabilito un accesso vasco-

lare, solitamente attraverso un catetere giugulare, il paziente viene collegato al circuito extracorporeo. La macchina per dialisi regola il flusso di sangue all'interno del circuito chiuso, di modo che il sangue azotemico (contaminato) venga pompato dal paziente attraverso il dializzatore dove avviene lo scambio del soluto e dell'acqua, prima che il sangue "pulito" venga restituito al paziente (**Figura 3**). La quantità di sangue che passa attraverso il dializzatore è dettata da vari fattori e durante una tipica sessione di dialisi è possibile che l'intero volume di sangue del paziente venga trattato più volte (3).

■ Principi dell'emodialisi

Il dializzatore (rene artificiale) rappresenta il fondamento dell'ERRT. All'interno del dializzatore, sangue e dialisato sono separati da una membrana semipermeabile che consente il libero passaggio dell'acqua e delle molecole di piccole dimensioni (solitamente <500 Da). Il movimento delle molecole attraverso la membrana dialitica è determinato principalmente da due forze: diffusione e convezione.

- Il trasferimento diffusivo di soluto si basa sul movimento delle particelle attraverso la membrana, dalla concentrazione maggiore a quella minore. Una volta ottenuto l'equilibrio, non vi è alcuna variazione netta nella concentrazione di soluto su entrambi i lati della membrana (1) e tuttavia la reintegrazione continua di dialisato fresco all'interno del dializzatore impedisce che l'equilibrio venga stabilito, mantenendo così attiva la diffusione (3). L'efficienza della diffusione viene ulteriormente aumentata usando un sistema controcorrente tra flusso di sangue e dialisato che massimizza il gradiente di concentrazione (4). Un fattore importante nel processo è il peso molecolare del composto che è inversamente correlato al tasso di diffusione. In questo modo, i piccoli soluti come l'urea (60 Da) diffondono più facilmente rispetto a molecole più grandi come la creatinina (113 Da). Le dimensioni dei pori della membrana limitano il movimento dei soluti più grandi, delle proteine plasmatiche e delle componenti cellulari del sangue.
- Il trasferimento convettivo del soluto si basa sull'ultrafiltrazione, per cui l'acqua viene guidata attraverso la membrana del dializzatore grazie ai gradienti idrostatici. I soluti disciolti nell'acqua vengono rimossi dalla membrana grazie a un processo chiamato "trascinamento" da parte del solvente (1,5,6). Sebbene il trasporto convettivo influenzi la clearance delle grosse molecole con diffusibilità limitata, durante l'emodialisi standard il suo contributo alla rimozione totale del soluto è solitamente



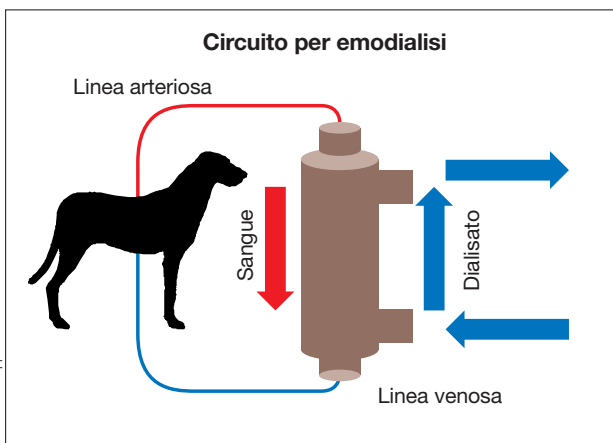
© Dr. Ilaria Lippi

Figura 1. Tipica unità renale per dialisi, idonea per la terapia IHD.

Figura 2. La macchina CRRT è una piattaforma molto flessibile per le terapie extracorporee, poiché offre una vasta gamma di opzioni di trattamento differenti.

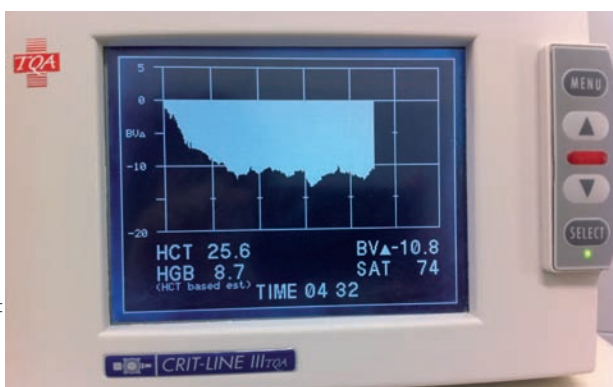


© Dr. Ilaria Lippi



© Dr. Ilaria Lippi

Figura 3. Rappresentazione schematica di un circuito per emodialisi.



© Dr. Ilaria Lippi

Figura 4. Se durante l'ultrafiltrazione si usano fluidi endovenosi di sostituzione, è necessario monitorare il volume di sangue.

<5%. Il motivo principale per usare l'ultrafiltrazione durante l'emodialisi standard è la regolazione della rimozione del fluido. Se usata come metodo primario per la purificazione del sangue, il processo viene chiamato emofiltrazione. Per conseguire un'adeguata clearance del soluto tramite la convezione, l'ultrafiltrazione può essere aumentata significativamente (>35 ml/kg/ora), mantenendo al tempo stesso il volume di sangue del paziente con fluidi endovenosi di sostituzione (**Figura 4**), che possono essere somministrati separatamente o all'interno del circuito del dializzatore (1-6).

Il trasporto convettivo non richiede un gradiente di concentrazione attraverso la membrana e non genera gradienti di diffusione né modifica le concentrazioni sieriche. Il gradiente di pressione idrostatica transmembrana, la permeabilità idraulica e la superficie della membrana determinano il tasso di ultrafiltrazione e il trasferimento del soluto. Durante l'ultrafiltrazione, la pressione trans-

membrana generata dalla pompa ematica avvia e controlla la velocità e il volume di ultrafiltrato.

Complessivamente, la riduzione netta dei soluti uremici è influenzata da: (i) gradiente di concentrazione per la diffusione, (ii) diffusività del soluto, (iii) caratteristiche di permeabilità e superficie della membrana, (iv) flusso di sangue e dialisato all'interno del dializzatore, (v) durata della dialisi, (vi) volume di distribuzione dei soluti e (vii) entità dell'ultrafiltrazione.

Le molecole molto grandi o legate alle proteine non possono essere rimosse con l'emodialisi standard ma è possibile eliminarle con l'emoperfusione (4) che prevede il passaggio del sangue attraverso un dispositivo contenente particelle assorbenti (più comunemente carbone attivato), che rimuove le molecole dal circolo per competizione con le proteine plasmatiche. Questa tecnica è molto più efficiente dell'emodialisi per eliminare i composti legati alle proteine e i farmaci liposolubili. On line è disponibile un elenco di farmaci e molecole che possono essere eliminati con l'emodialisi (7).

■ Indicazioni per l'emodialisi

Lesione renale acuta

In medicina veterinaria l'indicazione più frequente per l'emodialisi è la lesione renale acuta. Esistono varie eziologie ma l'esposizione a nefrotossine esogene ed endogene è la causa più comune di lesione renale acuta nel cane. Quasi tutti gli animali presentati per l'emodialisi sono acutamente uremici e non rispondono ai tentativi di diuresi con liquidi per via endovenosa e alla manipolazione farmacologica. Molti hanno un sovraccarico di volume causato dalla diuresi tentata nonostante l'oliguria e possono avere un'iperpotassiemia potenzialmente mortale. L'emodialisi attenua rapidamente l'iperpotassiemia e riesce a ripristinare il bilancio idrico, stabilizzando così il paziente e concedendo tempo per recuperare la funzione renale. L'emodialisi deve essere avviata quando le conseguenze cliniche dell'uremia non possono essere trattate in modo efficace con la sola terapia medica.

Malattia renale cronica

L'emodialisi è inoltre efficace nel trattamento degli animali con nefropatia cronica in fase terminale, anche se il costo e la limitata disponibilità ne limitano l'uso. L'emodialisi può migliorare l'azotemia, i disturbi elettrolitici, minerali e acido-base e l'ipertensione sistemica che complica la malattia renale cronica: questi animali richiedono realmente un'emodialisi a tempo indefinito. Purtroppo, molti proprietari desiderano brevi periodi di supporto dialitico

Tabella 1. Confronto fra emodialisi intermittente e terapia di sostituzione renale continua.

Emodialisi intermittente	
Vantaggi <ul style="list-style-type: none">• Idonea per il trattamento dei pazienti acuti e cronici• Tempo di trattamento relativamente breve• Basso costo del materiale monouso	Svantaggi <ul style="list-style-type: none">• Rischio maggiore di disturbi emodinamici• Costo elevato del sistema per trattamento acqua• Necessità di portate elevate del flusso ematico• Necessità di personale medico specializzato per l'intera durata del trattamento
Terapia di sostituzione renale continua	
Vantaggi <ul style="list-style-type: none">• Emodinamicamente ben tollerata• Migliore controllo fisiologico dell'azotemia e dei disturbi elettrolitici e acido-base• Nessuna necessità di sistemi separati di purificazione dell'acqua• Macchine portatili che consentono terapie direttamente in gabbia	Svantaggi <ul style="list-style-type: none">• Costo elevato del dialisato preconfezionato• Costo elevato dei materiali monouso• Tempi di trattamento prolungati (o continui)• Necessità di personale medico specializzato per l'intera durata del trattamento• Non idonea per il trattamento dei pazienti cronici

per adattarsi emotivamente al fatto che la malattia dell'animale è ineluttabile. Gli animali sostenuti con l'emodialisi richiedono ancora una terapia medica completa ma la sopravvivenza prolungata ottenuta grazie a questa procedura finisce spesso per promuovere altre manifestazioni della malattia renale cronica (iperpotassiemia, ritenzione di fluidi, osteodistrofia renale e ipertensione refrattaria), raramente identificate nei pazienti trattati unicamente con la terapia medica.

L'emodialisi è anche spesso usata nel trattamento perioperatorio dei candidati al trapianto renale con fattori complicanti come ad esempio anemia e disturbi metabolici, che potrebbero precludere il successo chirurgico. Poco prima della chirurgia, le sessioni di emodialisi aiutano a trattare l'uremia e stabilizzano il ricevente in attesa di trovare un animale donatore appropriato, mentre dopo il trapianto, l'emodialisi può sostenere il ricevente durante periodi di funzione ritardata dell'innesto, revisione delle complicanze tecniche o chirurgiche, rigetto acuto o pielonefrite (3).

Intossicazioni acute

Le tecniche dialitiche sono particolarmente adatte al trattamento di specifiche tossicosi acute. I farmaci e le sostanze chimiche con caratteristiche fisiche tali da permettere il passaggio attraverso i pori della membrana del dializzatore e che non sono legati alle proteine plasmatiche, possono essere rapidamente ed efficacemente rimossi dal flusso ematico, spesso con una singola sessione di emodialisi. I vantaggi includono la capacità di rimuovere le tossine già state assorbite dal lume intestinale, la rimozione

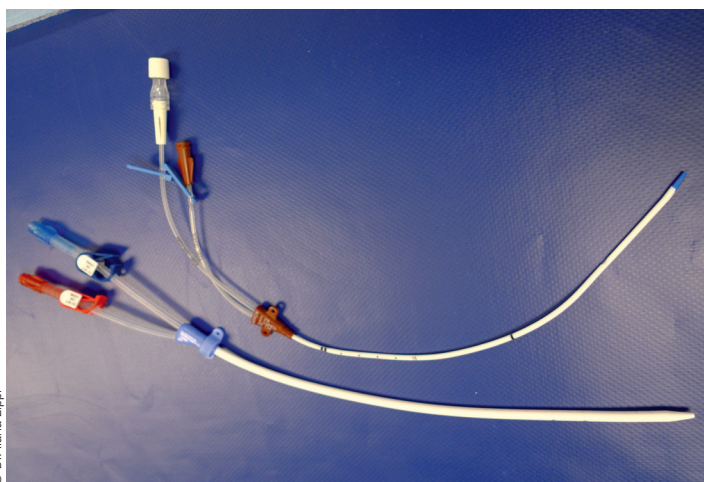
delle sostanze che non aderiscono al carbone attivato enterico e la possibilità di rimuovere sia il composto progenitore che i metaboliti tossici attivi. L'emodialisi è indicata per il trattamento dei comuni avvelenamenti tra cui quelli da glicole etilenico, metanolo, salicilato, etanolo, fenobarbitale, acetaminofene, teofillina, aminoglicosidi e molti altri.

Sovraccarico fluidico

L'iperidratazione, che esita in ipertensione sistemica, ascite, edema polmonare ed edema periferico, versamento pleurico e insufficienza cardiaca congestizia è una comune complicanza della fluidoterapia aggressiva negli animali con lesione renale. Il sovraccarico circolatorio può essere potenzialmente mortale e può non risolversi con la terapia convenzionale negli animali oligurici. L'iperidratazione è una caratteristica costante della malattia renale in fase terminale, quando gli animali hanno una capacità escretoria insufficiente per eliminare i trattamenti con fluidi endovenosi o sottocutanei, gli integratori fluidi orali o l'acqua alimentare. Questi carichi eccessivi di fluidi possono essere rimossi facilmente grazie alla capacità di ultrafiltrazione dell'emodialisi.

■ IHD contro CRRT

La **Tabella 1** riassume vantaggi e svantaggi di entrambi i sistemi. Per definizione, l'IHD è basata su trattamenti intermittenti di durata limitata (generalmente 4-5 ore, da 2 a 3 volte la settimana) che possono essere regolati in base alle esigenze del paziente. L'IHD viene usata nel trattamento dei pazienti, sia con lesione renale acuta che con malattia renale cronica e può servire per correggere



© Dr. Ilaria Lippi

Figura 5. Cateteri venosi centrali temporanei progettati per l'emodialisi.



© Dr. Ilaria Lippi

Figura 6. L'inserimento del catetere per emodialisi deve essere valutato per via radiografica.

molte altre condizioni patologiche come i disturbi elettrolitici e il sovraccarico fluidico. LA CRRT è indicata principalmente per il trattamento dei pazienti con lesione renale acuta. Mentre l'IHD tradizionale utilizza principalmente la diffusione per la clearance del soluto, la CRRT usa sia la diffusione che la convezione. La CRRT è generalmente più efficiente nella rimozione delle molecole più grosse ma si basa su un trattamento continuo lento che produce una riduzione più fisiologica delle tossine uremiche (4,6). Tuttavia, il paziente deve restare collegato alla macchina in modo pressoché continuo (23 ore o più al giorno).

■ Accesso vascolare per l'emodialisi

A prescindere dal metodo usato, un accesso vascolare appropriato e ben funzionante è fondamentale per l'erogazione di un flusso di sangue ampio e continuo attraverso il circuito extracorporeo. La scelta del catetere, il suo posizionamento e il trattamento a lungo termine possono influenzare le prestazioni del catetere e tutto ciò può interessare direttamente la capacità di fornire un trattamento di alta qualità.

Scelta del catetere

La scelta catetere è fortemente influenzata dalla taglia del paziente, dal materiale di cui è costituito e dalla durata d'uso prevista. Come regola, è consigliabile usare il catetere più grande che può essere posizionato in sicurezza nella vena giugulare, perché in queste condizioni il flusso ematico, che è proporzionale al diametro del catetere e inversamente proporzionale alla sua lunghezza, è solitamente massimizzato (3). Un catetere da 7-8 Fr (Calibro cateteri: Scala Charriere = Scala French; 1 Ch = 1 Fr = 1/3 mm [0,33 mm]) è generalmente adatto per un

cane di taglia piccola, mentre una misura di 12-14 Fr è appropriata per un cane di taglia media o grande. Il catetere deve essere composto da un materiale minimamente trombogeno e non irritante per il vaso.

I cateteri a doppio lume sono il tipo più comunemente usato nel cane perché permette allo stesso tempo la rimozione e la restituzione del sangue al paziente. La configurazione del catetere più popolare è il tipo a doppia D, che fornisce il massimo volume del lume con la minima superficie a contatto con il sangue, così da ridurre lo sforzo di taglio (8) (**Figura 5**). Sebbene entrambi i lumi si aprano nello stesso vaso, per convenzione il lume che aspira sangue dal paziente viene chiamato porta arteriosa, mentre il lume che restituisce il sangue trasformato al paziente è noto come porta venosa. Il lume arterioso si apre normalmente in una posizione più prossimale del catetere per ridurre la riaspirazione (ricircolo) del sangue purificato che torna al paziente attraverso il lume venoso. In alcuni casi, il grado di ricircolo può essere significativo, riducendo così drasticamente l'efficienza del trattamento. Spesso il catetere è dotato di più aperture per minimizzare i rischi di ostruzione e le possibilità che la parete vascolare si iriti a causa di lesioni da getto attraverso le porte (3).

Posizionamento del catetere

Per l'ERRT si usano solitamente le vene giugulari esterne per la loro accessibilità, le dimensioni e il flusso ematico. I cateteri possono essere temporanei o permanenti. I cateteri temporanei sono progettati con una punta conica, che facilita il posizionamento usando una tecnica di incanalazione percutanea (Seldinger). Anche se progettati per

un uso temporaneo, tali cateteri possono rimanere funzionali per diverse settimane, adottando rigorosa asepsi e manutenzione accurata. Il posizionamento richiede di solito la sedazione o l'anestesia generale ed è essenziale una tecnica asettica completa. Un catetere periferico standard *over-the-needle* introdotto nella vena permette l'introduzione di un filo guida. Durante l'avanzamento di quest'ultimo lungo la vena, viene monitorato l'elettrocardiogramma per rilevare eventuali alterazioni (ad esempio complessi prematuri) che possono verificarsi se il filo guida viene a contatto con il miocardio (**Figura 6**). Prima che il catetere venga fatto avanzare lungo il filo nella vena e suturato in sede, il vaso viene dilatato delicatamente. Si noti che il catetere deve essere preventivamente riempito prima del posizionamento con soluzione fisiologica eparinizzata. Se il paziente è gravemente iperidratato o se non è possibile visualizzare la vena giugulare, può essere necessaria una tecnica con venolisi (8).

I cateteri permanenti sono da preferire se è probabile che il paziente richieda una terapia cronica. Idealmente, il posizionamento di questi cateteri va eseguito sotto guida fluoroscopica e con tecnica sterile completa. Si usa una tecnica di tunnellizzazione, in modo che il punto di entrata nella vena sia ad alcuni centimetri dall'apertura cutanea. A metà strada tra la cute e la vena giugulare, in molti cateteri è posizionata una cuffia che funge, sia da barriera per minimizzare l'infezione, sia da dispositivo di ancoraggio. Anche se solitamente più costosi e difficili da inserire, i cateteri a lungo termine possono essere usati per mesi o addirittura per anni con le cure appropriate (8).

Gestione del catetere

I cateteri devono essere usati solo per l'emodialisi e non per altri scopi (ad esempio fluidi endovenosi, medicinali, prelievi di sangue, nutrizione parenterale) per ridurre al minimo il rischio di contaminazione. Tra un trattamento e l'altro, essi devono essere protetti con una medicazione sterile (**Figura 7**) e strettamente controllati prima dell'uso alla ricerca di difetti e infiammazione in sede di inserimento. All'inizio e alla fine di ogni trattamento dialitico è necessario impiegare un'asepsi rigorosa. Tra i trattamenti, il catetere viene riempito con una soluzione di blocco anticoagulante, generalmente eparina non frazionata (1000-5000 U/ml). A titolo precauzionale, è possibile aggiungere all'eparina antibiotici (ad esempio cefazolina 10 mg/ml) o usare sodio citrato (concentrazioni elevate di citrato > 30% hanno mostrato proprietà antimicrobiche) (9,10). Le soluzioni di blocco devono essere rimosse prima della dialisi e sebbene a volte la coagulazione o il malfunzionamento del catetere possano complicare tale

operazione, l'introduzione della soluzione nel paziente può provocare anticoagulazione profonda (con il citrato ad alta concentrazione) o ipocalcemia grave. La maggior parte dei pazienti sottoposti a emodialisi deve inoltre ricevere un'anticoagulazione sistemica tra i trattamenti, solitamente aspirina orale (0,5-2 mg/kg 1x/die), per minimizzare la trombosi catetere-associata (8).

■ Preparazione all'emodialisi

La finalità dei singoli trattamenti di emodialisi può variare significativamente a livello inter-paziente e intra-paziente. La scelta del dializzatore comporta la valutazione di fattori quali volume di innesco del circuito extracorporeo, taglia del paziente (espressa come superficie corporea totale), biocompatibilità e altre caratteristiche della membrana di filtrazione. I dializzatori più piccoli e a basso flusso sono più appropriati quando è necessario un trattamento a bassa efficienza (ad es. nell'azotemia grave, per evitare la sindrome da squilibrio dialitico) e per i pazienti di taglia inferiore. Viceversa, i dializzatori ad alto flusso sono generalmente preferiti se è richiesta un'elevata clearance convettiva o un trattamento più intenso.

L'intensità del trattamento è un altro fattore chiave. Essa è una funzione del volume totale di sangue da trattare durante la sessione di dialisi e viene espressa in modo diverso per IHD e CRRT. Nel caso della IHD, il volume totale di sangue trattato è correlato al rapporto di riduzione dell'urea (URR), in modo da poter usare il valore di URR come parametro operativo per guidare l'intensità del trattamento (1). Con la CRRT, la capacità di dialisi viene stimata usando il rapporto Kt/V, dove Kt è una

Figura 7. I cateteri permanenti devono essere protetti tra un trattamento e l'altro con una medicazione sterile e la sede di inserimento strettamente controllata prima dell'uso, alla ricerca di eventuali difetti e infiammazione.



© Dr. Ilaria Lippi

misura della clearance dell'urea istantanea, mentre V è il volume di distribuzione (6). Una volta determinato il volume di sangue totale da trattare, si stabiliscono le opportune combinazioni di flusso ematico e tempo di trattamento. In caso di azotemia moderata o grave, è consigliabile programmare una sessione di dialisi più lunga con flusso ematico più lento. Brevi periodi di trattamento e un flusso ematico rapido possono indurre cambiamenti drammatici nell'azoto ureico ematico nel siero e predisporre il paziente a condizioni potenzialmente mortali, come la sindrome da squilibrio dialitico. Nei pazienti di taglia piccola con azotemia grave può essere impossibile mantenere un flusso ematico abbastanza lento da ridurre l'azoto ureico ematico in sicurezza, a causa del rischio di coagulazione nel circuito extracorporeo. In questi pazienti si consiglia di prolungare il tempo di trattamento alternando la dialisi a periodi di bypass (dove il sangue continua a circolare nell'intero circuito ma con flusso del dialisato nullo).

Altri fattori importanti da considerare includono la composizione e la temperatura del dialisato. Le formulazioni convenzionali di dialisato per piccoli animali contengono una miscela di differenti elettroliti e la composizione può essere adattata durante il trattamento in base alle esigenze del paziente. Ad esempio, la concentrazione di sodio può essere aumentata o diminuita gradualmente. Solitamente si usa un profilo del sodio aumentato (da iposodiemico o isosodiemico a ipersodiemico) per minimizzare il rischio di sindrome da squilibrio dialitico nei pazienti gravemente azotemici ma concentrazioni elevate di sodio nel dialisato possono provocare sete post-dialisi e sovraccarico di volume. Un altro componente spesso manipolato è il bicarbonato. Nei pazienti con acidosi metabolica grave si preferisce generalmente una bassa concentrazione di bicarbonato nel dialisato (25 mmol/l) per evitare la rapida correzione dell'acidosi che potrebbe causare acidosi cerebrale paradossa.

Talvolta possono essere necessari determinati incrementi del dialisato. Ad esempio, nei pazienti con intossicazione da glicole etilenico, è possibile aggiungere etanolo (un inibitore competitivo per l'alcol deidrogenasi), al fine di rallentare il metabolismo del glicole etilenico e consentirne una rimozione più completa con la dialisi. La temperatura del dializzato viene regolata dalla macchina per dialisi e può avere un effetto significativo sulla stabilità emodinamica del paziente. Il dialisato riscaldato può promuovere la vasodilatazione e l'ipotensione, mentre una temperatura più fredda può provocare vasocostrizione e ipertensione (1).

■ Anticoagulazione

Durante l'ERRT il sangue viene a contatto con varie superfici (cioè catetere, sistema di perfusione ed altri componenti del dializzatore) che hanno gradi differenti di trombogenicità. In particolare, le camere pressurizzate arteriosa e venosa sono molto trombogeniche quando l'interfaccia aria-sangue è ampia. In questo caso, la turbolenza del sangue e lo sforzo di taglio durante la dialisi possono causare attivazione piastrinica. La coagulazione all'interno del circuito extracorporeo può ridurre significativamente l'efficacia del trattamento. L'ispezione visiva del circuito è il metodo più semplice per valutare la coagulazione e anche se non sono visibili coaguli, la loro presenza va sospettata se il sangue è molto scuro o c'è presenza di fibrina all'interfaccia aria-sangue.

Gli anticoagulanti sono quindi usati di routine durante la dialisi, solitamente l'eparina grazie al basso costo, all'emivita biologica breve e alla facilità di somministrazione. Nell'uomo, la somministrazione può causare una sindrome della trombocitopenia indotta dall'eparina (11) ma non sono disponibili dati in medicina veterinaria. Il protocollo standard dell'eparina per l'emodialisi prevede la somministrazione di un singolo bolo (10-50 U/kg) cinque minuti prima di iniziare il trattamento, seguita da un'infusione a velocità costante a 10-50 U/kg/ora nel lato arterioso del circuito extracorporeo, da interrompere 20-30 minuti prima di terminare la procedura. Come alternativa all'infusione a velocità costante, si possono somministrare boli di eparina (10-50 U/kg) ogni 30 minuti (12).

Il citrato può essere utile come alternativa all'eparina. Esso esercita il suo effetto chelando il calcio, così da prevenire la coagulazione e sebbene la maggior parte dei complessi calcio-citrato si perda nel dialisato effluente, una parte del citrato ritorna al paziente. Per prevenire l'ipocalcemia sistemica, è necessario somministrare calcio per infusione a velocità costante ed è indispensabile un attento monitoraggio per minimizzare il rischio di ipo o ipercalcemia significativa e alcalosi metabolica (6).

I fattori che possono contribuire alla coagulazione durante un trattamento dialitico sono generalmente classificati in base alla loro correlazione con il sangue, il circuito e l'anticoagulazione. Tra i fattori correlati al sangue, i più importanti sono bassa portata, interruzioni frequenti del flusso ematico a causa di allarmi della macchina per dialisi o malfunzionamento del catetere, velocità di ultrafiltrazione elevata, ematocrito del paziente elevato e

somministrazione di trasfusioni di sangue durante il trattamento. I fattori correlati al circuito comprendono la presenza di aria all'interno del dializzatore e la biocompatibilità della membrana del dializzatore. Infine, i fattori correlati all'anticoagulazione comprendono dosi di carico inadeguata dell'eparina oppure sottodosaggio o interruzione anticipata dell'infusione a velocità costante di eparina.

Alcuni pazienti possono essere a rischio aumentato di sanguinamento (ad esempio in conseguenza di emorragia gastrointestinale, sanguinamento attivo in altre sedi o esecuzione di altre procedure invasive quali chirurgia o biopsia nelle 48 ore precedenti la dialisi) e possono richiedere protocolli di anticoagulazione più complessi. In questo caso, per ridurre il rischio, è possibile usare l'anticoagulazione regionale del circuito extracorporeo. Ciò comporta l'infusione costante di eparina nel lato arterioso del circuito extracorporeo e l'infusione simultanea di protamina (per legare e neutralizzare l'eparina) nel lato venoso.

Esistono numerosi rischi associati a questo approccio, inclusi i possibili effetti indesiderati della protamina (dispnea, bradicardia e ipotensione) e l'anticoagulazione di rimbalzo (poiché eparina e protamina sono metabolizzate a velocità diverse). Un metodo più comune di anticoagulazione regionale prevede l'infusione continua di citrato trisodico nel circuito e l'aggiunta di calcio per neutralizzare il citrato subito prima che il sangue venga restituito al paziente (12). È stato segnalato che questo metodo riesce meglio a ridurre il rischio di sanguinamento (13), anche se possono verificarsi complicanze relative ai livelli di calcio ed eventuali disturbi metabolici concomitanti del paziente.

Il trattamento senza eparina è il protocollo più comune nei pazienti umani ad alto rischio e coinvolge il pretrattamento del circuito extracorporeo con eparina durante la fase di ricircolo, prima che il paziente venga sottoposto a dialisi. L'eparina viene quindi eliminata dal circuito prima di collegare il paziente. Durante il trattamento di emodialisi, sono necessari boli frequenti di soluzione fisiologica per lavare via i filamenti di fibrina dal circuito e minimizzare la coagulazione, con misurazioni del tempo di coagulazione attivata effettuate ogni 15-30 minuti per mantenere un'anticoagulazione adeguata (12).

■ Conclusione

Con la tecnologia moderna, l'emodialisi non solo è fattibile ma è sicura, efficace e persino indispensabile nel trattamento degli animali con azotemia potenzialmente fatale e permette spesso un trattamento salvavita nei pazienti con lesione renale, dove non esistono altre opzioni terapeutiche. È importante che i proprietari capiscano che la dialisi non ripara i reni danneggiati ma sostituisce molte delle funzioni renali normali, in modo che il paziente possa avere una buona qualità di vita. Non è generalmente possibile determinare in via preliminare per quanto tempo sarà necessaria una terapia dialitica. Di solito, in presenza di necrosi tubulare acuta grave, i clienti devono essere preparati (sia finanziariamente sia emotivamente) a sostenere 2-4 settimane di terapia, anche se alcuni pazienti possono recuperare più rapidamente.

Viceversa, alcuni pazienti recuperano la funzione renale solo dopo molti mesi di dialisi, mentre alcuni pazienti non si riprendono mai. Prognosi e durata della terapia variano enormemente da paziente a paziente e dipendono dall'eziologia e dal grado di danno renale, nonché delle condizioni del paziente e dalle comorbidità.

Riferimenti

1. Cowgill LD and Francey T. Hemodialysis and extracorporeal blood purification. In: Di Bartola SP, eds. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 4th ed. St Louis; Elsevier Saunders, 2012;680-719.
2. Cowgill LD and Langston C. Acute kidney insufficiency. In: Bartges J and Polzin DJ, eds. *Nephrology and Urology of Small Animals*. 1st ed. Ames; Wiley-Blackwell, 2011;472-523.
3. Langston C. Hemodialysis. In: Bartges J and Polzin DJ, eds. *Nephrology and Urology of Small Animals*. 1st ed. Ames; Wiley-Blackwell, 2011;255-285.
4. Daurgidas JT. Physiologic principles and urea kinetic modelling. In: Daurgidas JT, Blake PG and Ing TS, eds. *Handbook of Dialysis*. 4th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2007;25-58.
5. Depner TA. Hemodialysis adequacy: basic essentials and practical points for the nephrologist in training. *Hemodial Int* 2005;9:241-254.
6. Acierno MJ. Continuous renal replacement therapy. In: Bartges J and Polzin DJ, eds. *Nephrology and Urology of Small Animals*. 1st ed. Ames; Wiley-Blackwell, 2011;286-292.
7. www.renalpharmacyconsultants.com
8. Chalhoub S, Langston C and Poeppel K. Vascular access for extracorporeal renal replacement therapy in veterinary patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41:147-161.
9. Weijmer MC, Debets-Ossenkopp YJ, van de Vondervoort, et al. Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2189-2195.
10. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJG, et al. Randomized clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2769-2777.
11. Charif R and Davenport A. Heparin induced thrombocytopenia: an uncommon but serious complication of heparin use in renal replacement therapy. *Hemodial Int* 2006;10:235-240.
12. Ross S. Anticoagulation in intermittent hemodialysis: pathways, protocols and pitfalls. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41:163-175.
13. Janssen MJ, Huijgens PC, Bouman AA, et al. Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1228-1233.

Le patologie renali congenite ed ereditarie nel gatto



■ Maruska Suárez Rey, DVM, PhD

Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Santiago de Compostela (USC), Spagna

La Dr.ssa Suarez si è laureata nel 1991 presso la Facoltà di Veterinaria di Lugo, Università di Santiago de Compostela, e ha conseguito il titolo di Dottore in Medicina Veterinaria presso la stessa università nel 1997. Attualmente è professore ordinario di medicina interna presso il Department of Veterinary Clinical Sciences della Facoltà di Medicina Veterinaria all'USC, e svolge anche attività clinica presso l'Internal Medicine Service del "Rof Codina" University Veterinary Hospital.

■ Introduzione

Le malattie congenite sono di tipo strutturale o funzionale già presenti alla nascita, anche se possono diventare clinicamente evidenti solo nei primi anni di vita dell'animale. L'eziologia è variabile e lo sviluppo *in utero* può essere influenzato da una serie di fattori esterni oppure da anomalie genetiche casuali o ereditarie.

Alcune malattie congenite possono anche essere ereditarie (cioè trasmesse dai genitori alla prole attraverso una varietà di pattern di ereditarietà) come risultato di

mutazioni del DNA che alterano la struttura proteica, influenzando così la biologia funzionale (1,2).

Esiste un numero limitato di malattie ereditarie con schema di ereditarietà e mutazioni specifiche sottostanti ben noti. Con l'eccezione della malattia del rene policistico (PKD), i disturbi renali congeniti sono relativamente rari nel gatto, e sono fortunatamente disponibili test per l'identificazione precoce di questa malattia (3).

■ Caratteristiche cliniche

La frequenza reale delle malattie renali congenite e la loro gamma completa di segni clinici devono essere ancora chiariti del tutto ma le nefropatie familiari ed ereditarie riconosciute sono indicate nella **Tabella 1**. Ai fini pratici, la maggior parte dei disturbi congeniti è inclusa nella sindrome della malattia renale cronica (CKD), dove i tipici segni ematologici, biochimici, urinari e clinici corrispondono a quelli osservati nell'insufficienza renale.

L'età all'esordio e i segni clinici dei disturbi renali congeniti variano a seconda della gravità della malattia. I segni clinici tendono a comparire insidiosamente, sono progressivi, e possono sfuggono all'osservazione dei proprietari finché la malattia non è significativamente avanzata, anche se l'identificazione nell'ambito di un programma di allevamento può facilitare la diagnosi precoce. Alcune malattie possono causare il decesso anche solo a pochi mesi di età, dopo la comparsa di segni quali anoressia, poliuria/polidipsia (PU/PD), ritardo dell'accrescimento, osteodistrofia renale, anemia, letargia, e vari segni clinici gastrointestinali.

Con altre malattie, come ad esempio la malattia del rene policistico o amiloidosi, a causa della penetranza parziale o per le caratteristiche stesse della malattia, la funzione

PUNTI CHIAVE

- Con l'eccezione della malattia del rene policistico, i disturbi renali congeniti sono rari nel gatto.
- Esiste un numero limitato di malattie renali per le quali il pattern ereditario e le mutazioni specifiche sottostanti sono ben noti.
- La maggior parte delle malattie renali ereditarie colpisce gatti di razza pura, anche se può apparire sporadicamente in qualsiasi animale.
- È possibile che alcuni animali colpiti non sviluppino i segni clinici per anni, e possono esistere variazioni individuali in termini di gravità della malattia e velocità di progressione.
- La patologia clinica dei disturbi renali congeniti segue la sindrome generale della malattia renale cronica e le sue diverse fasi.

renale è inizialmente normale e i gatti colpiti possono vivere per anni. Tuttavia, alla fine, la malattia progredisce verso l'insufficienza renale e la comparsa di segni clinici come quelli della PU/PD (1,2).

L'insufficienza renale in età precoce tende a indicare un'eziologia congenita, sebbene gli animali giovani possano anche essere affetti da condizioni acquisite, e possano svilupparsi alterazioni terminali della struttura renale entro un periodo anche di soli due mesi. Inoltre, con molte malattie ereditarie, i reni possono essere normali alla nascita, e i segni manifestarsi solo nell'animale più maturo.

La diagnosi presuntiva può essere stabilita attraverso un'indagine clinica appropriata che include anamnesi, test di laboratorio e tecniche di diagnostica per immagini (**Tabella 2**). La diagnosi definitiva richiede generalmente il rilevamento delle caratteristiche lesioni renali, in campioni ottenuti mediante biopsia o autopsia. Idealmente, le biopsie devono essere eseguite su tutti gli animali con malattia renale, soprattutto dove sono previsti studi sulla famiglia ma questa misura potrebbe non essere giustificabile nei pazienti in stadio avanzato (poiché è indispensabile mantenere tutto il parenchima renale residuo funzionale), e la valutazione clinica consente generalmente

una diagnosi presuntiva e cure mediche appropriate. Inoltre, molti pazienti ricevono la diagnosi in una fase molto avanzata, quando le lesioni causali principali non sono più identificabili e tendono a predominare le alterazioni secondarie comuni alle fasi terminali, come ad esempio lesioni fibrotiche, degenerative e infiammatorie (1,2).

Le tecniche di diagnostica molecolare hanno permesso grandi progressi nello studio di queste malattie, ma non si possono eseguire test genetici specifici in tutti i casi, poiché spesso il gene responsabile di determinate condizioni è sconosciuto. Se disponibile, la diagnosi molecolare permette di confermare la malattia e identificare precocemente gli animali asintomatici affetti, in modo da poterli escludere da qualsiasi programma di allevamento (3).

Non esiste un trattamento efficace per le malattie renali congenite. Si possono ottenere gli stessi vantaggi offerti dalle strategie di trattamento della malattia renale cronica (riduzione dei segni clinici uremici e delle misure di protezione renale), ma esiste l'ulteriore problema che le diete renali specifiche non soddisfano tutti i requisiti nutrizionali per l'accrescimento negli animali molto giovani. Si raccomanda pertanto di consultare un nutrizionista. La somministrazione di chelanti il fosfato è forse un suggerimento più utile ed opportuno (2).

Tabella 1. Nefropatie familiari ed ereditarie nel gatto.

Malattia	Razze colpite
Amiloidosi	<ul style="list-style-type: none"> • Abissino • Siamese
Displasia renale	<ul style="list-style-type: none"> • Persiano • Gatto delle foreste norvegesi
Malattia policistica	<ul style="list-style-type: none"> • Persiano • American Shorthair • British Shorthair • Burmilla • Gatto Himalaiano • Incroci a pelo lungo (Persiano, Angora turco, Himalayano, Manx, Maine Coon)
Glomerulonefrite immunomediata	Abissino

Tabella 2. Strumenti diagnostici nella diagnostica per immagini renale standard.

Metodologia	Indicazioni
Radiografia	<ul style="list-style-type: none"> • Permette di stabilire la forma, le dimensioni e la posizione dei reni. • Permette di valutare le anomalie del profilo renale, ma non differenzia le strutture fluide da quelle solide. • Permette di rilevare i nefroliti radiopachi.
Ecografia	<ul style="list-style-type: none"> • Permette di stabilire le dimensioni renali. • Permette di valutare la struttura del parenchima renale. • Permette di identificare le condizioni ostruttive. • Permette di rilevare i nefroliti radiotrasparenti. • Consente di differenziare le lesioni solide da quelle fluide.

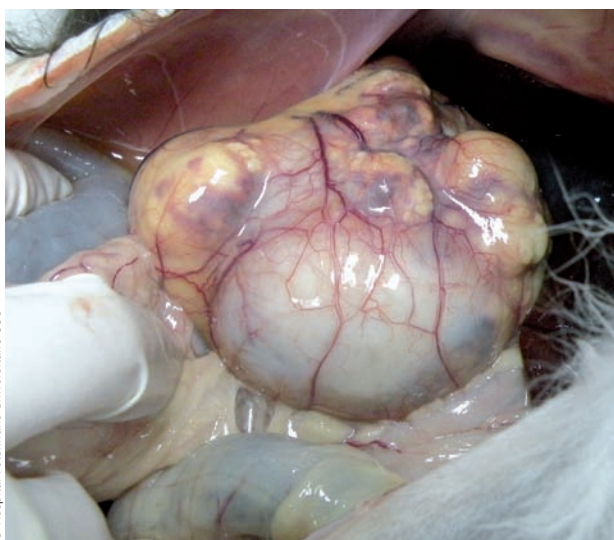


Figura 1. Aspetto macroscopico all'esame *post-mortem* di un rene ipertrofico in un gatto Persiano con malattia del rene policistico.

■ La malattia del rene policistico

La malattia del rene policistico, o malattia del rene policistico autosomica dominante, è la malattia renale ereditaria più comune nella specie felina (4). Si osserva soprattutto nei gatti Persiani e quando questi sono inclusi in un programma di allevamento per acquisire determinate caratteristiche. Tuttavia la malattia del rene policistico colpisce anche sporadicamente altre razze (5,6).

La malattia ha distribuzione mondiale, con una prevalenza stimata nel Persiano del 37-49% (7,8). Questa elevata incidenza, insieme con la popolarità della razza, la rende una delle malattie ereditarie più diffuse e conosciute nel gatto. In altre razze, come ad esempio l'American Shorthair, il Siamese, l'American Curl e lo Scottish Fold, è stata descritta una prevalenza fino al 16% (9).

La malattia del rene policistico è un disordine monogenico caratterizzato dalla presenza di cisti renali multiple (**Figura 1**) che causano la distruzione del parenchima renale (1-3), sebbene la progressione vari tra un soggetto e l'altro. Può anche causare occasionalmente la formazione di cisti in altri organi quali il fegato ma la percentuale di gatti interessati non è stata studiata a fondo. Una relazione ha suggerito che quasi il 48% dei gatti con malattia del rene policistico può avere cisti epatiche, ma la popolazione dello studio includeva appena 23 casi (4).

La malattia del rene policistico viene ereditata come tratto autosomico dominante a penetranza completa,

vale a dire che basta una sola mutazione genica per provocare la malattia, e poiché fino ad oggi non sono stati identificati gatti con due alleli, la combinazione omozigote è considerata letale. In termini di allevamento, questo significa che se un progenitore è colpito, i gattini avranno una probabilità del 50% di ereditare il gene mutato. Se entrambi i genitori hanno il gene mutato, la probabilità sale al 66% poiché gli embrioni omozigoti per il gene moriranno prima della nascita (4, 10).

La stessa mutazione, identificata in tutti i gatti Persiani colpiti, è semplice: una base citosina viene sostituita da una base adenina (mutazione di transversione). Questo cambiamento di una singola base rende insufficiente la produzione di policistina, che è vitale per la funzione renale normale (4). La policistina è una glicoproteina di membrana, situata nelle ciglia delle cellule epiteliali che rivestono i tubuli renali, e serve a controllare la proliferazione cellulare e mantenere le cellule tubulari in uno stato differenziato. Se i livelli di policistina cadono sotto un determinato punto critico, si sviluppano alterazioni cellulari come incapacità a mantenere la polarità cellulare, aumento della proliferazione cellulare e dell'apoptosi, espressione di un fenotipo secretorio, e rimodellamento della matrice extracellulare, avviando così lo sviluppo macroscopico delle cisti (11).

Lo sviluppo delle cisti renali inizia nell'embrione e continua per tutta la vita dell'animale. Come nel caso dell'uomo, è possibile avere varie fasi di cistogenesi: ad esempio una fase iniziale (che è mutazione-dipendente), e una fase di accrescimento (che è mutazione-indipendente). È stato suggerito che fattori genetici e fattori ambientali modificanti possano essere responsabili della variabilità individuale osservata in termini di gravità della condizione (10).

Dal punto di vista istologico, le cisti nascono come dilatazioni focali dei tubuli renali, con perdita della loro interconnessione. Inizialmente il parenchima appare relativamente normale, ma alla fine i reni crescono di volume mostrando numerose cisti piene di fluido, e aree isolate di parenchima relativamente normale circondate da abbondante tessuto fibroso (4).

Una forma autosomica recessiva di malattia del rene policistico colpisce l'uomo causando gravi alterazioni a livello renale e biliare. Una malattia simile è stata segnalata come problema familiare nel gatto, dove i gattini colpiti mostrano distensione addominale evidente e muoiono prima di 7 settimane di età. L'istologia ha mostrato malattia del rene policistico e cisti nelle vie biliari (12).



Figura 2. Sezione del rene in **Figura 1** che dimostra la presenza di cisti multiple con dimensioni variabili, a livello sia corticale sia midollare, che alterano completamente l'architettura normale. Alcune delle cisti mostravano aree emorragiche.

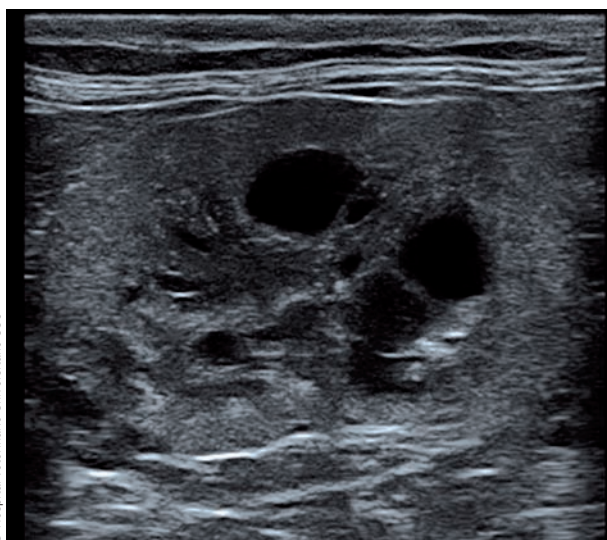


Figura 3. Immagini ecografiche della malattia del rene policistico, che mostrano strutture anecogene circolari multiple ben definite in tutto il parenchima renale, in coerenza con le cisti renali.

È possibile che i gatti con malattia del rene policistico non mostrino segni clinici correlati alla malattia, o presentino una varietà di segni. Le cisti renali sono responsabili di molte complicanze quali ematuria, infezioni del tratto urinario o sepsi (a causa dell'infezione secondaria delle cisti), ma l'insufficienza renale è il problema più grave, ed è causato dalla distruzione progressiva del parenchima, man mano che le cisti aumentano di volume (**Figura 2**) (13). La malattia renale può colpire a qualsiasi età, ma la maggior parte degli animali ha età compresa tra 3 e 7 anni. Molti pazienti umani con malattia del rene policistico hanno complicanze associate all'ipertensione, ma questa evenienza sembra rara nella specie felina (1-4, 13).

Diagnosi

In questo ambito si possono considerare due sottogruppi di pazienti: quelli presentati per il rilevamento precoce della malattia, e quelli in cui i segni clinici si sono già sviluppati.

I principali metodi impiegati per la diagnosi precoce sono l'ecografia e i test genetici. Gli studi indicano che l'esame ecografico per la malattia del rene policistico ha una sensibilità del 95% nel gatto a 10 mesi di età. I falsi negativi possono essere dovuti a cisti molto piccole, inesperienza dell'operatore, o (raramente) alla presenza di piccole cisti midollari con ecogenicità simile (7). Gli animali sono considerati positivi per la malattia del rene policistico quando in almeno uno dei reni si identifica una struttura anecogena

superiore a 2 mm di diametro (**Figura 3**). I progressi nelle apparecchiature hanno migliorato la sensibilità diagnostica, consentendo l'identificazione già a 6-8 settimane di età, ma persino quando non vi è alcuna evidenza di formazione di cisti la condizione può ancora svilupparsi in tempi successivi (8, 14-16).

Nonostante la sensibilità dell'ecografia e la sua utilità nel valutare la progressione negli animali affetti, gli studi genetici offrono maggiori vantaggi per stabilire una diagnosi precoce nella scelta dei gatti riproduttori, dato che i soggetti giovani possono essere facilmente controllati tramite un tampone boccale o un campione di sangue. Il gene responsabile della malattia del rene policistico nel gatto è stato identificato nel 2005 utilizzando tecniche di PCR, e poiché la mutazione è rimasta invariata, il gene può essere rilevato in tutti gli individui affetti (3). Tuttavia il test non può identificare tutte le forme di malattia del rene policistico. Studi recenti hanno documentato che una piccola percentuale di gatti con anomalie ecografiche e istologie compatibili con la malattia del rene policistico aveva un genotipo normale (6).

Indipendentemente dal fatto che un animale manifesti o meno segni clinici, una volta identificata la malattia del rene policistico il soggetto deve essere monitorato una o due volte l'anno (a seconda della gravità della malattia) per seguire la progressione della malattia, e questo si ottiene meglio con l'ecografia (10).

Nell'uomo, l'aumento delle dimensioni renali e il numero di cisti sono i fattori predittivi più significativi per il declino della funzione renale, sebbene in alcuni soggetti la resistenza vascolare sembra svolgere un ruolo significativo, spiegando così perché il deficit funzionale non è sempre proporzionale alla gravità della formazione di cisti (17).

Nel gatto, la rapida progressione delle cisti può accelerare lo sviluppo dei segni clinici e la gravità può essere aumentata sia per lo sviluppo di un numero maggiore di cisti in giovane età, sia per un tasso di crescita delle cisti più rapido. È stato stimato che se oltre il 75% del tessuto è cistico, la malattia del rene policistico può causare una patologia renale cronica, benché negli animali anziani esistano anche altri fattori che possono contribuire alla perdita di tessuto funzionale (10).

Inoltre, sia lo sviluppo dei segni caratteristici di malattia renale cronica (che può essere classificato tramite il sistema di stadiazione IRIS. Vedere la terza pagina di copertina per maggiori informazioni) che un aumento bilaterale nelle dimensioni renali rilevato alla palpazione addominale o per via radiografica (**Figura 4**), dovrebbero sollevare un sospetto di malattia del rene policistico in qualsiasi gatto malato (**Tabella 3**). L'identificazione ecografica delle strutture cistiche permette di formulare una diagnosi presuntiva, e sebbene le cisti renali possano avere altre cause, esse sono estremamente rare (**Figura 5**).

Trattamento

Il drenaggio delle cisti non rallenta la progressione verso l'insufficienza renale. Esistono pochi studi sull'efficacia degli ACE-inibitori in gatti con malattia del rene policistico (13) e non c'è un'evidenza concreta sull'uso di questi far-

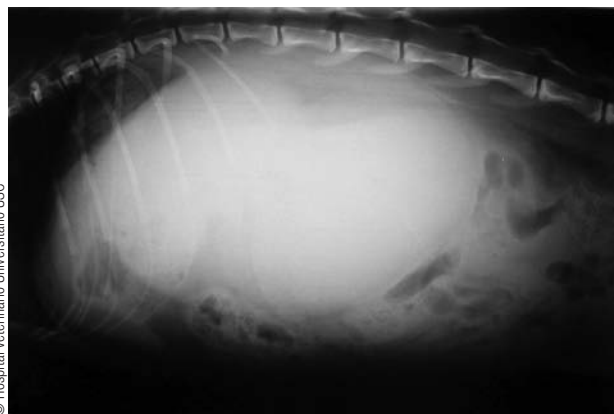


Figura 4. Radiografia addominale in proiezione laterale di un gatto con reni ipertrofici palpabili. All'interno dell'addome sono evidenti grosse opacità ovali sovrapposte con le caratteristiche dei tessuti molli che spostano l'intestino in direzione ventrale e caudale. Le diagnosi differenziali devono includere malattia del rene policistico, pseudocisti perirenale, idronefrosi grave, e (meno probabile) un processo neoplastico come ad esempio il linfoma.

maci in tutti i gatti affetti da malattia del rene policistico. L'uso di diete renali segue gli stessi principi del trattamento della nefropatia cronica, e deve essere iniziato non appena raggiunta la fase 2 (18). Gli episodi di ematuria possono risolversi spontaneamente, ma può essere necessaria l'analgesia per alleviare il dolore. Se si sospetta un'infezione, è raccomandabile sottoporre a coltura il contenuto della cisti, e basare il trattamento sui test di sensibilità, ma poiché non tutti gli antibiotici penetrano adeguatamente la struttura cistica, sono da preferire gli antibiotici lipofili (come i chinoloni, per esempio marbofloxacina 2,75-5,5 mg/kg PO una volta al giorno), prolungando il trattamento per 4-6 settimane. È inoltre indispensabile trattare l'eventuale infezione urinaria, dato il rischio di sepsi causato dall'infezione secondaria delle cisti.

Tabella 3. Principali diagnosi differenziali nei pazienti con renomegalia.

Unilaterali	Bilaterali
<ul style="list-style-type: none"> • Tumore renale primario • Ipertrofia compensatoria • Idronefrosi • Pielonefrite • Cisti perirenali 	<ul style="list-style-type: none"> • Acromegalia • Amiloidosi • Glomerulopatia • Idronefrosi • Linfoma renale • Nefrite granulomatosa (dovuta alla peritonite infettiva felina) • Pielonefrite • Cisti perirenali • Nefropatia policistica

Raccomandazioni sull'allevamento

La maggiore fattibilità dell'identificazione, a prescindere se attraverso test genetici o con l'ecografia, determina un dilemma significativo quando si affronta la riproduzione degli animali affetti. L'eliminazione completa di tutti i gatti Persiani colpiti dai programmi di allevamento ridurrebbe la diversità della razza di quasi il 40% e potrebbe portare alla comparsa di altre caratteristiche indesiderabili. Dato che il 50% dei discendenti dall'accoppiamento di un progenitore colpito con un animale sano è indenne dalla malattia, questo tipo di incrocio è un metodo per evitare di perdere una particolare linea genetica, pur conservando la diversità genetica della razza. Si tenga tuttavia presente che, solitamente, è affetto il 50% dei discendenti (10).

Il numero di pazienti per i quali la malattia del rene policistico è la vera causa di morte è sconosciuto. L'esperienza dimostra che alcuni gatti non sviluppano mai l'insufficienza renale (e muoiono infine per una malattia non correlata), per cui l'allevamento degli animali che rientrano in questa categoria può produrre discendenti minimamente interessati, evitando così una perdita di diversità genetica (10).

■ Amiloidosi

L'amiloidosi è caratterizzata dal deposito di proteine nello spazio extracellulare, specificamente mediante polimerizzazione di subunità proteiche in una specifica conformazione nota come foglietti β -ripiegati. L'amiloidosi reattiva è la forma più comune negli animali domestici, dove una proteina sierica di fase acuta (amiloide A) si deposita nei tessuti come risposta a malattie infiammatorie o neoplasie croniche. Non è tuttavia comune nel gatto, con la maggior parte dei casi che coinvolge gatti Abissini, Orientali e Siamesi, e si ritiene abbia una predisposizione familiare.

È verosimile che l'amiloidosi nei gatti Abissini abbia un'ereditarietà autosomica dominante, con penetranza variabile, senza predilezione di sesso (19). Nei pazienti gravemente colpiti, il deposito renale di amiloide avviene principalmente a livello della midollare a circa 9-24 mesi di età, causando necrosi papillare, mielofibrosi e malattia renale cronica. La mancanza di depositi corticali di amiloide spiega perché la proteinuria è rara e il segno patologico più comune è la renomegalia, accompagnata da una malattia renale progressiva che diventa rapida-

Figura 5. Grossa lesione piena di fluido pseudoemorragico che circonda il rene di un gatto: si trattava di una pseudocisti perirenale.



mente cronica. La maggior parte dei pazienti mostra segni clinici avanzati a partire da 3 anni di età. Alcuni animali possono mostrare penetranza incompleta e hanno un'aspettativa di vita normale (1,2,9,19).

Nei gatti Orientali e Siamesi con amiloidosi familiare, i depositi di amiloide tendono a interessare il fegato, e il segno principale può essere l'emorragia addominale dovuta a rottura dell'organo, anche se in alcuni soggetti si può sviluppare una malattia renale cronica (20). L'amiloide identificato in queste razze è leggermente diverso da quello del gatto Abissino, il che può spiegare i siti di deposito differenti.

Sebbene il veterinario possa sospettare l'amiloidosi alla visita clinica, la diagnosi può essere confermata solo mediante biopsia, con il campione colorato con rosso Congo ed esaminato al microscopio polarizzatore per identificare la tipica birifrangenza verde mela dell'amiloide. Il problema principale con la biopsia di questi pazienti è che l'amiloide mostra un deposito preferenziale a livello midollare, e poiché la biopsia raccoglie tessuto corticale non può rivelare alcuna alterazione istopatologica. L'amiloidosi è una malattia progressiva ed è improbabile, secondo l'Autore, che i trattamenti proposti con dimetilsulfossido e colchicina diano risultati validi. Una volta identificata la malattia, le uniche possibilità di trattamento sono le stesse della malattia renale cronica.

■ Altre malattie genetiche

In conclusione, a eccezione della malattia del rene policistico, i disturbi renali congeniti del gatto sono rari, ma sarà utile un breve cenno su altre anomalie insolite per completare l'argomento.

La displasia renale, caratterizzata dallo sviluppo disordinato del parenchima renale a causa di anomalie nella differenziazione, può causare un'insufficienza renale a esordio precoce. Alla nascita nei reni sono presenti tessuti indifferenziati immaturi (glomeruli, tubuli fetali, tessuto mesenchimale ed eventuale tessuto metaplastico cartilagineo) che completano il loro sviluppo normale nei primi due mesi di vita. Nei soggetti colpiti, tuttavia, i tessuti indifferenziati restano presenti per tutta la vita e gli animali affetti sviluppano insufficienza renale, generalmente prima di due anni di età. Le ragioni di quest'anomalia della nefrogenesi non sono del tutto definite. Le cause possono essere lesioni durante lo sviluppo fetale o nel periodo neonatale, ed è stata suggerita anche l'infezione da virus della panleucopenia (2). Un caso isolato è stato identificato in un Gatto delle foreste

norvegesi di 5 mesi che ha sviluppato poliuria, anoressia e anomalie di laboratorio indicative di malattia renale cronica (21). Una diagnosi definitiva è possibile solo per via istologica, e devono essere presenti almeno tre dei seguenti criteri: differenziazione asincrona dei nefroni, dotti metanefrici persistenti, tessuto mesenchimale, epitelio tubulare atipico e/o metaplasia disontogenetica (22). Le anomalie possono colpire l'intero rene o semplicemente una parte, il che significa che alcuni animali non mostrano segni clinici. Sebbene a volte possano essere macroscopicamente normali, i reni colpiti sono generalmente più piccoli della norma e hanno cisti distribuite segmentalmente o diffusamente in tutta la corticale (21).

In una famiglia di gatti Abissini è stata descritta una possibile nefrite glomerulare ereditaria. Tutti i gattini (di entrambi i sessi) hanno sviluppato livelli variabili di ematuria e proteinuria in età comprese tra 5 e 36 mesi (23). Solo un paziente aveva livelli di biomarcatori indicativi di insufficienza renale alla presentazione e sei degli otto animali colpiti hanno sviluppato una sindrome nefrosica con edema periferico. Anche se non sono stati effettuati studi genetici, l'analisi del pedigree suggerisce un'ereditarietà autosomica recessiva. L'istologia ha dimostrato alterazioni coerenti con una glomerulopatia proliferativa focale, anche se saranno necessarie indagini più approfondite (ad esempio studi di immunostochimica e ultrastrutturali) per descrivere meglio questo disturbo.

Riferimenti

1. Lees GE. Congenital renal diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26:1379-1399.
2. Greco DS. Congenital and inherited renal disease of small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001;31(2):393-399.
3. Lyons LA, Biller DS, Erdman CA, et al. Feline polycystic kidney disease mutation identified in PKD1. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(10):2548-2555.
4. Eaton KA, Biller DS, DiBartola SP, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian and Persian-cross cats. *Vet Pathol* 1997;34(2):117-126.
5. Volta A, Manfredi S, Gnudi G, et al. Polycystic kidney disease in a Chartreux cat. *J Feline Med Surg* 2010;12(2):138-140.
6. Lee YJ, Chen HY, Hsu WL, et al. Diagnosis of feline polycystic kidney disease by a combination of ultrasonographic examination and PKD1 gene analysis. *Vet Rec* 2010;167(16):614-618.
7. Barrs VR, Gunew M, Foster SF, et al. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats and related-breeds in Sydney and Brisbane. *Aust Vet J* 2001;79(4):257-259.
8. Barthez PY, Rivier P, Begon D. Prevalence of polycystic kidney disease in Persian and Persian related cats in France. *J Feline Med Surg* 2003;5(6):345-347.
9. Vaden SL. Familial renal disease of the dog and cat. In *Proceedings, BSAVA Congress, Birmingham 2007*;223-225.
10. Lyons L. Feline polycystic kidney disease. *VIN Rounds 4/9/06*. URL: <http://www.vin.com/doc/?id=2984582>.
11. Irazabal MV and Torres, VE. Poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(1):38-51.
12. Crowell WA, Hubbell JJ, Riley JC. Polycystic renal disease in related cats. *J Am Vet Med Assoc* 1979;175(3):286-288.
13. Miller RH, Lehmkuhl LB, Smeak DD, et al. Effect of enalapril on blood pressure, renal function, and the renin-angiotensin-aldosterone system in cats with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Vet Res* 1999;60:1516-1521.
14. Bonazzi M, Volta A, Gnudi G, et al. Prevalence of the polycystic kidney disease and renal and urinary bladder ultrasonographic abnormalities in Persian and exotic shorthair cats in Italy. *J Feline Med Surg* 2007;9(5):387-391.
15. Wills SJ, Barrett EL, Barr FJ, et al. Evaluation of the repeatability of ultrasound scanning for detection of feline polycystic kidney disease. *J Feline Med Surg* 2009;11(12):993-996.
16. Cannon M, Barr F. Screening for polycystic kidney disease in cats. *Vet Rec* 2000;147:639-640.
17. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(3):479-486.
18. Roudebush P, Polzin D, Ross S, et al. *J Feline Med Surg* 2009;11(3):195-210.
19. DiBartola SP, Hill RL, Fechtmeier NS, et al. Pedigree analysis of Abyssinian cats with familial amyloidosis. *Am J Vet Res* 1986;47(12):2666-2668.
20. Beatty JA, Barrs VR, Martin PA, et al. Spontaneous hepatic rupture in six cats with systemic amyloidosis. *J Small Anim Pract* 2002;43(8):355-363.
21. Aresu L, Zanatta R, Pregel P, et al. Bilateral juvenile renal dysplasia in a Norwegian Forest Cat. *J Feline Med Surg* 2009;11:326-329.
22. Chandler ML, Elwood C, Murphy KF, et al. Juvenile nephropathy in 37 boxer dogs. *J Small Anim Pract* 2007;48:690-694.
23. White JD, Norris JM, Bosward KL, et al. Persistent haematuria and proteinuria due to glomerular disease in related Abyssinian cats. *J Feline Med Surg* 2008;10:219-229.

QUALE APPROCCIO...

Le ostruzioni ureterali nel cane e nel gatto



■ **Allyson Berent, DVM, Dipl. ACVIM**
The Animal Medical Center (AMC), New York, Stati Uniti

La Dr.ssa Berent si è laureata presso la Cornell University nel 2002, quindi ha completato un internato a rotazione presso l'Università del Minnesota e un residency in Medicina Interna presso l'Ospedale Veterinario dell'University of Pennsylvania (VHUP). Dopo aver completato una borsa di studio in radiologia interventistica e endourologia, è rimasta al VHUP come Adjunct Assistant Professor, prima di passare alla sua posizione attuale presso l'AMC di New York come Director of Interventional Endoscopy Services. I suoi interessi includono l'endoscopia terapeutica e soprattutto l'endourologia e le malattie ureterali.

■ Introduzione

Negli ultimi dieci anni, la pratica veterinaria ha fatto registrare un'incidenza crescente di nefroliti e ureteroliti difficili (1-6). L'invasività e la morbilità associate alle tecniche chirurgiche tradizionali (ad esempio, nefrotomia, ureterotomia, reimpianto ureterale e resezione ureterale accompagnata da anastomosi) possono rappresentare un dilemma per il trattamento (2-4). Recentemente, le tecniche di radiologia interventistica (RI) e di endoscopia interventistica (EI)

hanno permesso ai clinici di diagnosticare, e curare al tempo stesso, la calcolosi delle vie superiori in modo molto più efficace e minimamente invasivo (1,5,6), anche se sono essenziali attrezzature speciali e formazione degli operatori. Gli sviluppi in endourologia umana hanno quasi eliminato la necessità della chirurgia a cielo aperto per le malattie delle vie urinarie superiori (ad esempio, calcoli, stenosi, tumori, anomalie congenite [7-10]), e la medicina veterinaria sta seguendo la stessa tendenza. Più del 98% dei calcoli delle vie superiori nel gatto, e più del 50% nel cane, sono composti da ossalato di calcio, il che significa che non si sciolgono per via farmacologica (2-5,11,12) e devono essere espulsi spontaneamente, rimossi, o bypassati per consentire un flusso urinario continuo. Questa panoramica verte sull'applicazione dell'endourologia per il trattamento dei nefroliti e ureteroliti difficili. Le opzioni terapeutiche tradizionali saranno descritte solo brevemente, poiché fornire maggiori dettagli sui metodi chirurgici andrebbe oltre lo scopo di questo articolo. Si noti che la maggior parte dei dati relativi al trattamento di RI/EI deriva unicamente dall'esperienza dell'Autore, e alcuni sono stati pubblicati e/o presentati solamente in forma di estratto.

PUNTI CHIAVE

- Le ostruzioni ureterali sono sottodiagnosticate, ma possono rappresentare un grande dilemma per i veterinari.
- Le opzioni di trattamento interventistico più recenti hanno ridotto la morbilità e la mortalità spesso osservate con gli interventi chirurgici più tradizionali.
- I nefroliti sono raramente un problema nel cane e nel gatto, e la maggior parte dei casi non richiede alcun intervento.
- L'inserimento endoscopico di uno stent ureterale per il trattamento delle ostruzioni ureterali nel cane è efficace in quasi tutti i pazienti ed è solitamente una procedura ambulatoriale.
- Le ostruzioni ureterali causano rapidamente un drammatico declino della funzione renale e devono essere trattate in modo rapido ed efficace.
- Tutti i gatti con azotemia a esordio acuto devono essere valutati alla ricerca di un'ostruzione ureterale, prima di emettere una diagnosi presuntiva di nefrite interstiziale cronica o di nefropatia cronica.

■ La nefrolitiasi

I nefroliti sono raramente un problema (<10%) nel cane e nel gatto, ma in situazioni complicate i nefroliti possono causare insufficienza renale progressiva, pielonefrite intrattabile, ostruzioni intermittenti del deflusso ureterale, idronefrosi progressiva, dolore cronico, o ematuria cronica. In caso di problemi, può essere indispensabile un intervento per evitare danni permanenti al nefrone, ma le nefrotomie, le pielotomie o l'ureteronefrectomia di salvataggio possono essere interventi chirurgici prolungati, invasivi, e complessi, con rischio di morbilità significativa e declino progressivo

della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) (13-15). Queste procedure non impediscono il riformarsi dell'ostruzione negli animali a rischio di calcolosi, ed è quindi sempre necessario discutere e tenere presente l'eventuale recidiva.

Le complicanze che seguono la chirurgia tradizionale possono essere gravi e mettere a rischio la vita. Queste includono condizioni come emorragia, compromissione della funzione renale, ostruzione ureterale postoperatoria a causa di frammenti residui, e sviluppo di uroaddome (14-15). Uno studio in gatti normali ha osservato che la VFG era diminuita del 10-20% dopo la nefrotomia, un dato considerato clinicamente irrilevante (16), ma in un paziente clinico con nefroni fortemente ipertrofici, il significato potrebbe essere drammatico. Gatti con VFG già compromessa da una calcolosi cronica e probabilità del 30% di sviluppare azotemia renale con l'età, possono quindi avere un declino significativo della funzione renale dopo la nefrotomia, e non possono tollerare un ulteriore calo del 10-20% nella VFG. È generalmente accettato che la nefrotomia debba essere evitata quando possibile, soprattutto negli animali con nefropatia preesistente o calcoli nel rene controlaterale (16).

Figura 1. Cane anestetizzato e sottoposto a litotripsia extracorporea a onde d'urto (ESWL) per il trattamento di un voluminoso nefrolita. Si noti che l'unità è del tipo a secco, e opera attraverso una sacca piena d'acqua posta direttamente sopra il rene.



© Dr. Allyson Berent

Nell'uomo, per la nefrolitiasi si usano varie opzioni minimamente invasive, inclusa la litotripsia extracorporea a onde d'urto (Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy, ESWL) per i nefroliti con dimensioni <1-2 cm e la nefrolitotomia percutanea (Per-Cutaneous Nephro-Lithotomy, PCNL) per i calcoli più grandi. La chirurgia a cielo aperto e la laparoscopia sono raramente necessarie e sono generalmente prese in considerazione solo dopo l'insuccesso o l'inadeguatezza delle opzioni meno invasive. Gli studi hanno mostrato che la ESWL e la PCNL possono avere effetti minimi sulla VFG di pazienti umani con tendenza alla calcolosi clinica, in particolare se confrontate con la nefrotomia (11-13), ed entrambi i metodi (in particolare la PCNL) sono molto efficaci nella rimozione di tutti i frammenti dei calcoli. L'ispezione endoscopica dei calici associata alla PCNL è superiore a tutte le altre procedure per la visualizzazione e il recupero dei frammenti (17).

Nel cane, la ESWL può essere considerata per rimuovere i calcoli delle vie superiori nella pelvi renale o negli ureteri. La tecnica usa onde d'urto esterne che passano attraverso un mezzo acquoso e sono indirizzate sotto guida fluoroscopica (**Figura 1**). Il calcolo viene sollecitato 1000-3500 volte a diversi livelli di energia e si frammenta in detriti più piccoli (solitamente circa 1 mm), che possono quindi passare attraverso l'uretere e finire nella vescica nel giro di 1-2 settimane, anche se possono essere necessari tre mesi per la clearance completa del calcolo. Questa procedura può essere eseguita in modo sicuro per nefroliti <10 mm e ureteroliti <5 mm. Tuttavia, considerato che i frammenti sono raramente inferiori a 1 mm, e che l'uretere felino ha un diametro di 0,3 mm, il trattamento è inefficace nel gatto.

Con calcoli di maggiori dimensioni, prima della ESWL si inserisce solitamente uno stent ureterale a doppia "j" o a "coda di maiale" permanente (vedere paragrafo "Opzioni minimamente invasive" a Pagina 22) per aiutare a prevenire l'ostruzione ureterale durante il passaggio del calcolo (10). Questa procedura può tuttavia ostacolare la peristalsi ureterale, con conseguente rallentamento nell'uscita dei frammenti (18).

Si ritiene che la ESWL sia sicura e ben tollerata dai reni del cane (13), con riduzioni minime della VFG e ripristino dei valori iniziali entro 1 settimana (13,19) di trattamento. Il tasso di successo segnalato è di circa l'85% nei cani con nefroureteroliti contenenti calcio (14). La frammentazione completa dei calcoli renali è stata ottenuta nel 90% dei cani, sebbene alcuni animali abbiano richiesto più di un trattamento (13). Le unità a secco più recenti sono più potenti, producono un fascio più focalizzato, e riducono di

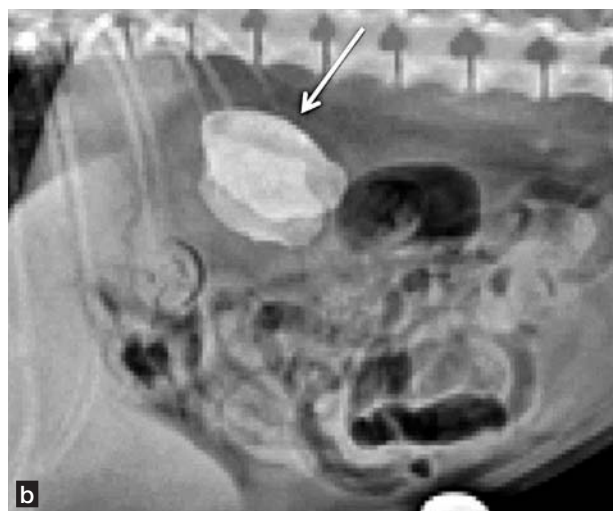
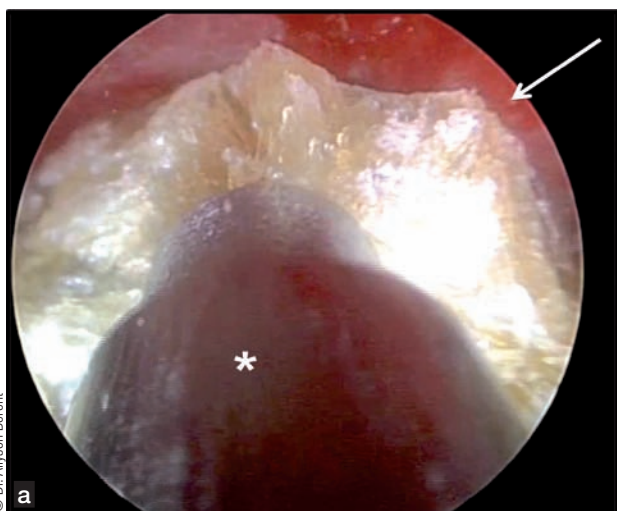


Figura 2. Nefrolitotomia percutanea (PCNL) in un cane.
(a) Immagine endoscopica durante la nefroscopia: un litotritore (indicato dall'asterisco) è stato inserito nel canale di lavoro e sta frantumando il calcolo (indicato dalla freccia) all'interno della pelvi renale.
(b) Una radiografia addominale in proiezione laterale permette di visualizzare, prima della PCNL, i nefroliti di ossalato di calcio bilaterali voluminosi (indicati dalla freccia).

conseguenza la necessità di ripetere i trattamenti (15-20% secondo l'esperienza dell'Autore) quando usate correttamente. Il successo della ESWL dipende fortemente dal calcolo e dal paziente. Le dimensioni e la composizione del calcolo sembrano giocare un ruolo importante, con i calcoli di struvite, urato e ossalato di calcio considerati più sensibili alla ESWL rispetto ai calcoli di cistina.

Nell'uomo, la PCNL è presa solitamente in considerazione per i nefroliti voluminosi o impattati (>15-30 mm) (20). Nei piccoli animali, l'autrice valuta la PCNL o la nefrolitotomia endoscopica chirurgicamente assistita (SENL, Surgically-assisted Endoscopic Nephro-Lithotomy) se la ESWL non ha successo, in presenza di calcoli di cistina o se il calcolo ha dimensioni >15 mm (**Figura 2**) (10, 21). Una combinazione di ecografia, nefroscopia, e fluoroscopia permette di accedere alla pelvi renale e guida la litotripsia intracorporea nefroscopica (con mezzi elettroidraulici, ultrasonici, e/o laser). La taglia del paziente non è solitamente un fattore discriminante per la PCNL: questa tecnica è stata usata dall'autrice in un cane di 3,1 kg, mentre la PCNL/SENL viene oggi eseguita di routine all'Animal Medical Center nei cani con nefroliti difficili.

■ Ureterolitiasi

Gli ureteroliti sono la causa più comune di ostruzioni ureterali, sia nel cane sia nel gatto (2-5), sebbene siano state segnalate anche stenosi ureterali (22) e neoplasie trigonali (23). La risposta fisiologica all'ostruzione ureterale è notoriamente molto complessa. Una volta avvenuta

l'ostruzione ureterale completa, la pressione della pelvi renale aumenta immediatamente, mentre il flusso sanguigno renale diminuisce del 60% nelle prime 24 ore, e dell'80% entro 2 settimane (24,25). Questa eccessiva pressione diminuisce la VFG (24) e il rene controlaterale (se è normale e possiede capacità di compensazione ipertrofica) aumenterà la propria VFG in risposta. Più a lungo dura l'ostruzione ureterale, più progressivo sarà il danno. Gli studi mostrano che dopo 7 giorni la VFG può diminuire in modo permanente del 35%, e del 54% dopo 2 settimane (24,25), ma questi valori sono applicabili ai cani normali, mentre è prevedibile un esito peggiore nel paziente in cui i meccanismi di crescita ipertrofica compensativa hanno raggiunto i livelli massimi. Inoltre, poiché oltre il 30% di tutti i gatti adulti finisce per sviluppare un'azotemia renale (26), lasciando meno del 25% della funzione renale, è indispensabile prevenire qualsiasi perdita evitabile nella VFG. Si noti che le ostruzioni parziali hanno mostrato di provocare una distruzione del nefrone meno grave e più lenta, concedendo più tempo per l'intervento, quando necessario (24). Tuttavia, sia nelle situazioni di ostruzione completa, sia in quelle di ostruzione parziale, si raccomanda di adottare quanto prima un trattamento aggressivo e la risoluzione dell'ostruzione.

In medicina umana, l'ureterosopia è la prima scelta per la valutazione e il trattamento dei calcoli ureterali di dimensioni >5 mm. I calcoli piccoli (<5 mm) hanno una probabilità di emissione spontanea del 98% con il solo trattamento medico (ad esempio, agenti alfa-bloccanti), mentre

per i calcoli più grandi, o quelli che non escono spontaneamente, la ESWL è efficace nel 50-67% dei casi. Nell'uomo, quando accompagnata dalla litotripsia laser, l'ureteroscopia ha quasi sempre successo, ma secondo l'Autore può essere usata solo nei cani di oltre 18-20 kg, e poiché quasi tutti i cani con ureterolitiasi sono piccoli terrier o razze toy, si tratta di una procedura non comune.

L'impianto di stent ureterale è stato introdotto la prima volta come trattamento di pazienti umani con ostruzioni ureterali maligne (8), ed è ancora ampiamente usato in una varietà di situazioni. In medicina veterinaria, gli stent sono considerati una soluzione a lungo termine, e sono tollerati molto meglio rispetto all'uomo. All'AMC si usano oggi varie modalità endourologiche minimamente invasive per il trattamento delle ostruzioni ureterali (1,5,6).

I pazienti felini con ostruzione ureterale si presentano solitamente con vaghi segni associati, quali vomito, letargia, dimagrimento e inappetenza (4). A meno che non si abbia la presenza contemporanea di calcoli vescicali e uretrali, la disuria è rara. Si noti che i gatti con ostruzione ureterale unilaterale possono essere asintomatici e continuare a urinare normalmente, poiché hanno ancora un uretere non ostruito e un'uretra normale. Per questa ragione, il monitoraggio dei progressi in base ai soli segni clinici è difficile. Infezioni delle vie urinarie (UTI) concomitanti sono documentate in circa il 33% dei gatti e il 77% dei cani (2-4), quando è presente un'ostruzione ureterale. Il dolore alla palpazione del rene interessato si osserva più comunemente nelle ostruzioni acute e nei cani con pielonefrite grave, ma l'assenza del dolore non significa che non sia presente un'ostruzione ureterale.

Parametri biochimici

I gatti sono spesso anemici (48%) al momento della diagnosi e le possibili ragioni sono nefropatia cronica concomitante, malattia cronica, o prelievo eccessivo di sangue durante precedenti ricoveri (2). I cani hanno spesso una neutrofilia moderata o grave associata a pielonefrite concomitante, e nel 44% dei cani con ostruzioni indotte dall'ureterolitiasi è stato segnalato un certo grado di trombocitopenia (che può essere grave, cioè $<40\ 000$ piastrine/ μL), dovuta a sepsi o malattia immunomediata (4). L'azotemia è comune al momento della diagnosi, anche nel caso di un'ostruzione unilaterale (l'83-95% dei gatti e il 50% dei cani [2-5]), ma il grado di azotemia non sembra associato con l'esito se la decompressione ha successo (27). In un'ampia serie di casi di gatti con ostruzioni ureterali (2) sono state segnalate iperfosfatemia (54%), iperpotassiemia (35%), ipercalcemia (14%), e ipocalcemia (22%). All'analisi delle urine il 29% dei gatti aveva una cristalluria, più

comunemente costituita da ossalato di calcio o da materiale amorfo.

Diagnostica per immagini

Le ostruzioni ureterali bilaterali colpiscono circa il 20-25% dei gatti (1-3,5,6) e il 12% dei cani (4). La valutazione radiografica è obbligatoria durante gli accertamenti diagnostici, dato che i calcoli radiopachi vengono solitamente identificati, ed è possibile documentarne le dimensioni, il numero, e la posizione, oltre a stabilire la presenza dell'eventuale nefrolitiasi concomitante (riscontrata nel 60-86% di casi nei gatti e nel 50% per i cani [1-6]). Tuttavia, è anche essenziale l'ecografia per individuare eventuali condizioni di idrouretere e idronefrosi, e la posizione esatta dell'ostruzione più prossimale. In caso di idrouretere molto prossimale, senza alcuna evidenza di calcoli alla giunzione tra uretere normale e anormale, può essere presente una stenosi. In uno studio recente, il 60% dei gatti con stenosi ureterale aveva un'evidenza ecografica di tessuto iperecogeno periureterale nella sede di stenosi, più comunemente osservata sul lato destro e associata a un uretere circumcavale (22). Conoscere l'esatto diametro della pelvi renale dilatata (per via ecografica) e identificare i nefroliti/ureteroliti concomitanti è di vitale importanza per il processo decisionale terapeutico.

La localizzazione dell'idrouretere e dell'idronefrosi in una determinata area dell'uretere, indica la presenza di un'ostruzione ureterale (parziale o completa). Conoscere la causa dell'ostruzione è molto importante se si sceglie un metodo chirurgico tradizionale: nessun calcolo deve restare nell'uretere, e in presenza di una stenosi è possibile anticipare la resezione e l'anastomosi. Se è previsto un trattamento interventistico (ad esempio impianto di stent o dispositivo di bypass), questi dettagli sono utili per decidere il dispositivo e l'approccio migliori, ma entrambe le opzioni possono trattare in modo sicuro la maggior parte delle ostruzioni ureterali. I trattamenti interventistici rendono solitamente inutili la pielografia endovenosa preoperatoria, la pielografia anterograda o la pielografia TC-guidata.

La maggior parte degli ureteroliti nel cane (circa il 50%) e nel gatto (>98%) è costituita da ossalato di calcio (11,12). Dato che questi calcoli non possono essere sciolti per via medica, è necessario attendere che escano spontaneamente, lasciarli in sede, rimuoverli, o deviare il flusso urinario. La dissoluzione degli ureteroliti ostruttivi è controindicata, indipendentemente dalla composizione, perché il tempo richiesto determina danni renali eccessivi. L'approccio tradizionale all'ostruzione ureterale parziale è stato il trattamento medico, come descritto di seguito nel

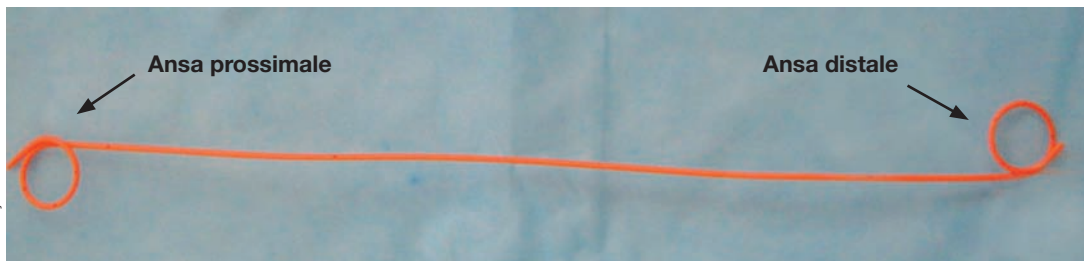


Figura 3.
Stent ureterale
a doppia "j"
o "coda di
maiale".

dettaglio. Se questo approccio non ha successo, molti clinici optavano un tempo per il monitoraggio conservativo, nella presunzione che il rapporto rischi/benefici della rimozione chirurgica fosse sfavorevole. Ora, sebbene la letteratura indichi che nel gatto l'intervento chirurgico fornisce un tasso di successo superiore rispetto al solo trattamento medico (2,3) i tassi di morbilità e mortalità associati alla chirurgia tradizionale restano ancora elevati.

Le opzioni meno invasive che producono decompressione ureterale immediata, un numero inferiore di complicanze gravi e ridotta recidiva delle ostruzioni ureterali sono molto promettenti. Considerato che il trattamento medico è efficace in alcuni casi nei gatti (8-17%) e che la chirurgia tradizionale è associata a tassi relativamente alti di complicanze postoperatorie (circa il 20-40%) e di mortalità (circa il 20-30%) (2-4), la terapia medica deve essere considerata per 24-48 ore prima di ogni intervento, ma nell'esperienza dell'Autore le opzioni interventistiche (come discusso di seguito) hanno un tasso minore di morbilità e mortalità. Oltre questo periodo, è opinione dell'Autore che la possibilità di uscita del calcolo sia bassa, mentre il rischio di danno renale permanente è alto.

Trattamento

Il trattamento medico dipende molto dal clinico e deve includere la fluidoterapia e.v. (4 ml/kg/ora), monitorando al tempo stesso la pressione venosa centrale, il peso corporeo, le concentrazioni elettrolitiche e lo stato di idratazione. Nei pazienti senza compromissione cardiaca, si può considerare la somministrazione di mannitolo (come bolo a 0,25-0,5 g/kg entro 20-30 minuti, seguita dall'infusione a velocità costante a 1 mg/kg/minuto per 24 ore) e di prazosina a basso dosaggio per via orale (0,25 mg/gatto BID, e 1 mg/15 kg BID nel cane). Se dopo 24 ore non vi è alcuna evidenza di miglioramento basata sulla diagnostica per immagini e su serie di test ematologici, questa terapia viene interrotta.

Le opzioni mediche includono una terapia con amitriptilina o glucagone, ma secondo l'esperienza dell'Autore la loro efficacia è inferiore. Se il trattamento medico non ha successo, se il paziente è instabile (ad esempio, iperpotassie-

mico, iperidratato, oligurico/anurico, o sta evolvendo verso l'idronefrosi), deve essere considerata la decompressione renale immediata che coinvolge un'opzione chirurgica o interventistica. Se questo non è possibile, o il paziente è troppo instabile, deve essere considerata l'emodialisi intermittente (IHD, Intermittent Hemo-Dialysis) o la terapia di sostituzione renale continua (CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy), quando disponibile. Durante questi pochi giorni di stabilizzazione, esiste la possibilità che il calcolo renale esca spontaneamente, rendendo inutile l'intervento. Si noti che molti pazienti con ostruzioni ureterali hanno una UTI concomitante, per cui si raccomanda una terapia antimicrobica ad ampio spettro per tutti i pazienti, accompagnata dall'urocoltura e dai test di sensibilità come parte degli accertamenti diagnostici.

L'intervento chirurgico includeva tradizionalmente l'ureterotomia, la neoureterocistostomia, l'ureteronefrectomia, o il trapianto renale (2-4). In un piccolo studio sul cane, i risultati dopo un'ureterotomia per la calcolosi sono stati associati con un tasso di mortalità del 25%, e il 17% degli animali ha richiesto un ulteriore intervento chirurgico per la recidiva dell'ostruzione entro 4 mesi (4). Nei gatti sono stati segnalati tassi di complicanza e di mortalità associati alla procedura oltre il 30% e il 18%, rispettivamente. I tassi di complicanze possono essere più alti dove non sono disponibili microscopi operatori e competenze in microchirurgia. Molte delle complicanze chirurgiche sono dovute a edema locale, ricomparsa dei calcoli che passano dalla pelvi renale alla sede chirurgica, formazione di stenosi, ostruzione persistente, ureteroliti sfuggiti all'identificazione e fuoruscita di urina associata alla chirurgia o alla sonda da nefrostomia.

È importante rendersi conto che l'ureteronefrectomia non è ideale in qualsiasi paziente con calcolosi, soprattutto negli animali con azotemia renale concomitante (2-6). Un recente studio ha osservato che il 97% dei gatti era azotemico al momento della diagnosi di ostruzione ureterale, anche quando questa era unilaterale (5). L'azotemia persistente è un problema comune, persino dopo un intervento riuscito (40-70% dei gatti), ma è spesso minore e rimane stabile per molti anni (2-6). In uno studio, il 40% dei gatti ha

sviluppato una seconda ostruzione ureterale dopo la rimozione del calcolo con metodo tradizionale (3) e l'85% aveva un'evidenza di nefrolitiasi documentata al momento del primo intervento chirurgico. I nefroliti hanno la capacità di passare nell'uretere determinandone l'ostruzione durante la diuresi post-ostruttiva, e questo può avvenire subito dopo l'intervento chirurgico, ma una nefrotomia concomitante aumenta il rischio di complicanze post-operatorie e peggiora verosimilmente la funzione renale. A causa di questi tassi elevati di morbilità, mortalità e recidiva dell'ostruzione, sono state studiate varie opzioni che sono considerate sicure e molto efficaci.

■ Opzioni minimamente invasive Stent ureterali

Oggi sono disponibili stent ureterali a doppia "J" o "coda di maiale" adatti per uso veterinario (**Figura 3**) che offrono molti vantaggi: consentono la decompressione immediata della pelvi renale e la dilatazione ureterale passiva

per consentire il passaggio dell'urina e del calcolo attorno allo stent. Inoltre, l'impianto di stent evita le complicanze che possono svilupparsi con altre forme di trattamento, e previene anche l'ostruzione ureterale dopo la ESWL (1,5,22,23,27).

L'inserimento di uno stent, che si ottiene generalmente mediante fluoroscopia e assistenza chirurgica nel gatto (**Figura 4**) o endoscopia e fluoroscopia nel cane (**Figura 5**) evita molte delle complicanze chirurgiche perioperatorie e accelera la stabilizzazione. Prima di considerare questa alternativa, i rischi devono essere compresi e discussi con i proprietari, sebbene nelle mani di un operatore esperto l'inserimento dello stent abbia grande successo. Le complicanze principali, solitamente osservate mesi o anni dopo l'inserimento, comprendono disuria, migrazione dello stent, occlusione dello stent (più comunemente nelle stenosi ureterali del gatto), e incrostazione dello stent, ma queste condizioni non sono generalmente pericolose

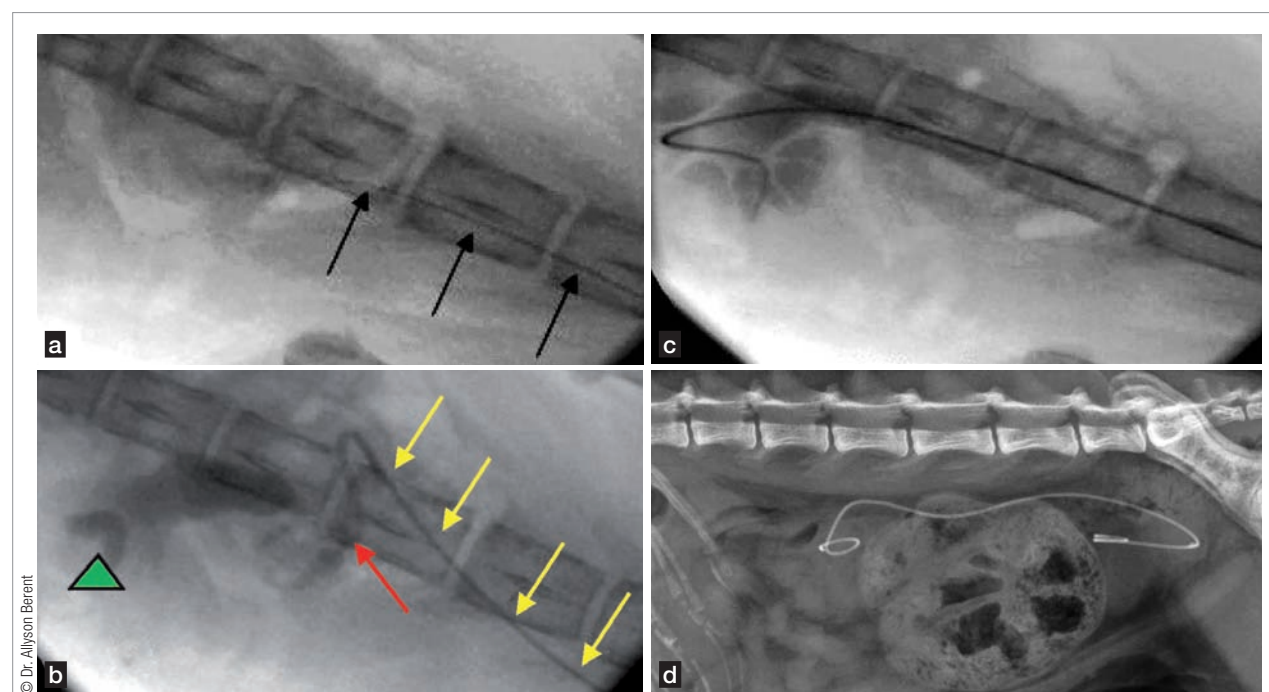


Figura 4. Inserimento per via retrograda di uno stent ureterale sotto guida fluoroscopica in una gatta in anestesia generale. Le immagini fluoroscopiche (a, b, c) mostrano la procedura:

- (a) Un filo guida (freccie nere) viene spinto sotto guida endoscopica fino al lume ureterale attraverso la giunzione ureterovesicale.
- (b) Un catetere/dilatatore ureterale ad estremità distale aperta (freccie gialle) viene spinto sopra il filo guida fino a raggiungere i calcoli (freccia rossa). Il filo guida viene quindi rimosso per poter eseguire un ureteropielogramma retrogrado. La presenza del mezzo di contrasto (punta di freccia verde) permette di visualizzare la pelvi renale.
- (c) Il filo guida viene quindi spinto nuovamente attraverso il catetere fin dentro la pelvi renale. Infine, il catetere ureterale viene spinto sopra il filo guida fino a raggiungere la stessa sede.
- (d) Una radiografia in proiezione laterale mostra lo stent ureterale in sede: si noti come un'ansa è all'interno della pelvi renale mentre l'altra risiede nella vescica urinaria.

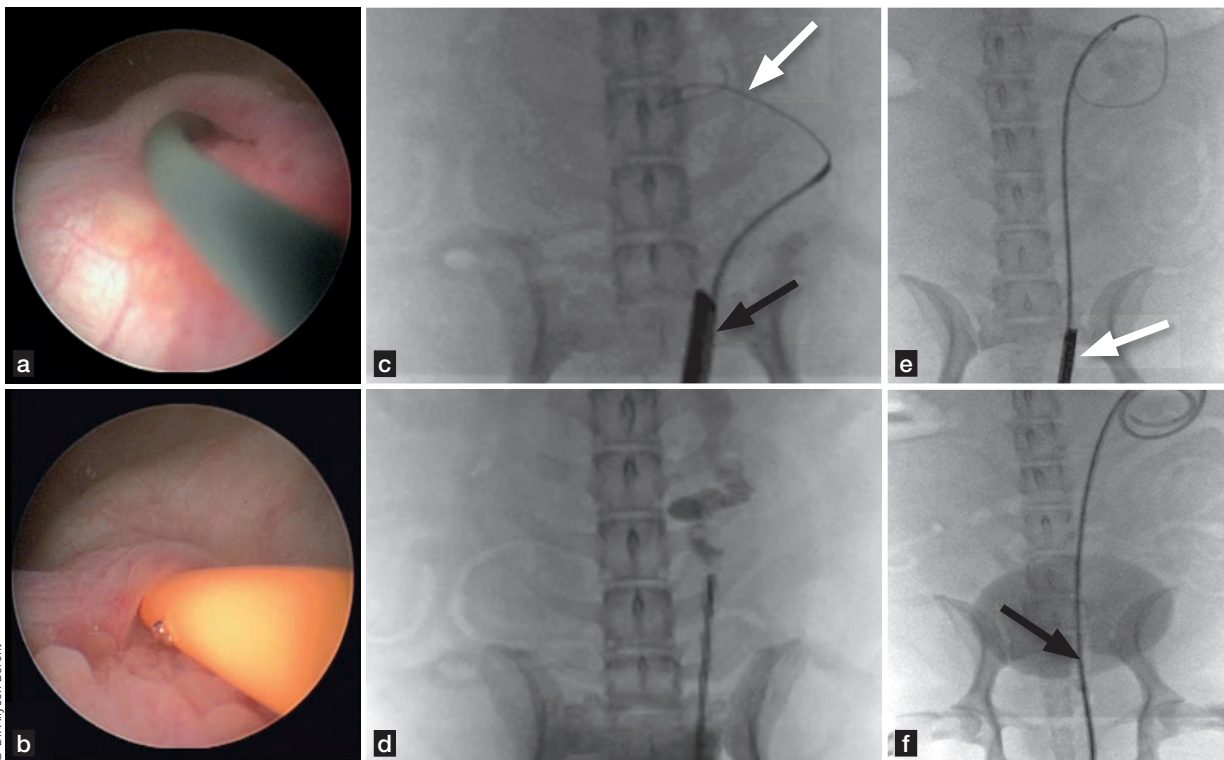


Figura 5. Inserimento per via retrograda di uno stent ureterale sotto guida cistoscopica e fluoroscopica in una cagna.

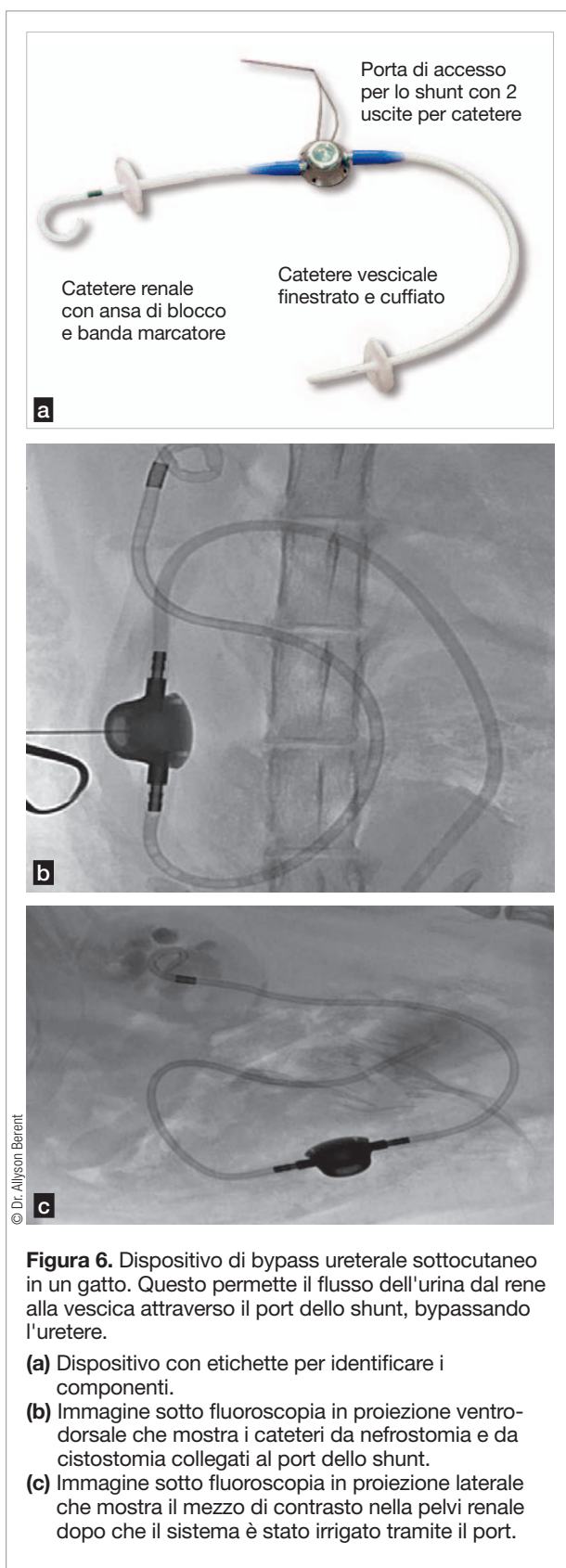
- (a)** Un filo guida viene spinto nel lume ureterale dalla giunzione ureterovesicale sotto guida endoscopica.
(b) Un catetere ureterale ad estremità distale aperta viene quindi spinto sopra il filo guida fino a raggiungere il lume ureterale.
(c) Sotto fluoroscopia è possibile visualizzare l'avanzamento per via retrograda del filo guida (freccia bianca) e del catetere ureterale ad estremità distale aperta (freccia nera) fino all'uretere.
(d) Il filo guida viene quindi rimosso lasciando il catetere nell'uretere, e si esegue un ureteropielogramma retrogrado per delineare l'ostruzione ureterale.
(e) Il filo guida viene quindi spinto nuovamente attraverso il catetere ureterale (freccia bianca) e nella pelvi renale.
(f) La vescica viene riempita con il mezzo di contrasto per poter identificare la giunzione ureterovesicale sotto fluoroscopia, quindi lo stent supportato da un catetere (freccia nera) viene spinto lungo il filo guida nella pelvi renale. Il filo guida viene quindi ritirato, mentre l'estremità distale dello stent viene spinta nella vescica urinaria. Una volta che lo stent è nella vescica, il catetere e il filo guida vengono rimossi. La pervietà è considerata valida se è possibile visualizzare del fluido che fuoriesce dalle fenestrazioni dello stent.

per la vita e la maggior parte può essere affrontata a livello ambulatoriale.

Nel gatto, l'accesso avviene sia tramite cistoscopia retrograda (successo in <20% dei gatti di sesso femminile), sia con un intervento chirurgico sotto fluoroscopia con inserimento anterogrado di un ago da nefrostomia (successo >95% di tutti i gatti). Anche in questo caso, è necessaria una formazione approfondita, e sebbene questa procedura non sia raccomandata in tutti i pazienti con ostruzione, si ottiene oggi un tasso di successo del 95%, nonostante il fatto che molti casi siano considerati candidati chirurgici inadeguati (dati il numero di calcoli, la

sede di stenosi, la presenza contemporanea di più nefroliti e la stabilità del paziente).

Una revisione della casistica dell'Autore rivela un valore mediano di 4 calcoli per uretere, con la maggior parte degli animali (86%) che aveva più nefroliti concomitanti. Circa il 25% dei gatti aveva una stenosi ureterale (con o senza calcolo). Il 95% dei casi ha avuto un miglioramento significativo dell'azotemia dopo il trattamento, e sebbene la mortalità perioperatoria fosse del 7,5%, nessuno dei decessi è stato causato dalle complicanze chirurgiche o dall'ostruzione ureterale. Il tasso di complicanze a breve termine (<1 mese) è stato del 9% (per esempio, posizionamento



errato dello stent, lacerazione ureterale, e fuoriuscita di urina nella sede di ureterotomia concomitante), mentre le complicanze a lungo termine (>1 mese) sono state meno gravi e rappresentate da disuria (35%, con il 4% della forma persistente), migrazione dello stent (6%), reazione nei confronti dello stent ureterale (3%), e formazione di tessuto cicatriziale intorno allo stent (11%). Il tessuto cicatriziale è solitamente associato a un'ureterotomia concomitante o una precedente stenosi e può verificarsi 3-6 mesi dopo l'inserimento. Il 57% di tutti i casi con sviluppo di tessuto cicatriziale aveva avuto una precedente stenosi ureterale associata all'inserimento dello stent. Queste stenosi sono state inoltre associate all'uretere circumcavale (1,5,22). Per i gatti con stenosi, si consiglia solitamente il posizionamento di un dispositivo di bypass ureterale sottocutaneo, piuttosto che uno stent ureterale, perché evita il rischio di recidiva dell'ostruzione (1,5,6,27).

Nei cani con ureterolitiasi, l'impianto di stent avviene quasi sempre in modalità retrograda sotto guida endoscopica e fluoroscopica (**Figura 5**), ed è considerata una procedura ambulatoriale. Nella clinica dell'Autore, il tasso di successo è di circa il 98%, con meno complicanze rispetto ai gatti per tutti i periodi temporali (perioperatorio, a breve e a lungo termine). Queste hanno incluso UTI ricorrente (<20%, con oltre il 75% con segni di infezione presenti prima dell'impianto dello stent), crescita di tessuto proliferativo attorno all'anello distale dello stent, a livello della giunzione ureterovesicale (circa il 15%), migrazione dello stent (<5%), occlusione (<5%), e incrostazione (<5%). Dopo l'inserimento di uno stent, la disuria è molto meno comune nel cane rispetto al gatto (<1%), e le due specie sono solitamente reattive ai glucocorticoidi se la risoluzione non avviene spontaneamente.

I dati preliminari (1,5,6,22,27) suggeriscono che l'impianto di stent ureterale, sia nel cane sia nel gatto, è sicuro ed efficace, e produce la decompressione immediata del sistema di raccolta renale. Sono state segnalate poche complicanze procedurali o perioperatorie gravi, la maggior parte non pericolose per la vita e trattabili per via medica, ma i proprietari devono essere preparati alla necessità di "manutenzione dello stent". Le attrezzature sono migliorate moltissimo negli ultimi tempi, rendendo l'impianto di stent meno complicato e più veloce, sebbene resti ancora tecnicamente impegnativo. Nel gatto, se si sviluppa una complicanza, può essere necessario sostituire o spostare lo stent e per questo l'Autore preferisce i dispositivi di bypass ureterale sottocutaneo nella maggior parte dei gatti, e gli stent per la maggior parte dei cani.

Dispositivo di bypass ureterale sottocutaneo

Recentemente è stato descritto l'uso di un dispositivo di bypass ureterale sottocutaneo (**Figura 6**) (6). Questo implica

l'uso di un catetere da nefrostomia permanente inserito nella pelvi renale e collegato tramite un port a un catetere da cistostomia inserito nella vescica. In questo modo, l'ostruzione ureterale viene bypassata efficacemente, e il dispositivo resta completamente intracorporeo. Il port dello shunt, fissato a livello sottocutaneo alla parete addominale ventrale, permette di irrigare il dispositivo ogni 3 mesi per prevenire l'occlusione e consente anche la raccolta di campioni di urina per la coltura. Per questi motivi, il dispositivo ha riscosso un notevole successo (28).

Presso l'AMC questa procedura è stata eseguita finora in oltre 100 ureteri (95% nei gatti), per una varietà di condizioni: inizialmente per le stenosi ureterali prossimali o per insuccesso dello stent ureterale, ma più di recente come prima scelta per le ostruzioni ureterali feline. Effettuata con assistenza chirurgica e guida fluoroscopica mostra risultati a lungo termine eccellenti, associati a buona tolleranza del dispositivo e pervietà mantenuta in circa il 94% dei gatti e il 90% dei cani, per un periodo medio di 2 anni. Sei dispositivi sono risultati ostruiti a causa di frammenti di calcoli, e di questi 4 hanno dovuto essere sostituiti, mentre gli altri sono

stati trattati con irrigazioni seriali. La complicità principale era una fuoriuscita nella sede d'inserimento della sonda da nefrostomia, ma i recenti sviluppi progettuali hanno portato al 97% di sopravvivenza per i pazienti alla dimissione (essendo i decessi non correlati all'ostruzione ureterale o una complicità chirurgica). Il rischio postoperatorio peggiore in tutti i gatti con ostruzioni ureterali è lo sviluppo di una pancreatite o di complicanze legate al sovraccarico fluidico.

■ Conclusione

In generale, in medicina veterinaria, il trattamento minimamente invasivo dell'urolitiasi delle vie urinarie superiori segue l'andamento osservato nella medicina umana. Negli ultimi 5-10 anni sono stati fatti notevoli progressi nell'adattare la tecnologia umana ai pazienti veterinari. Piccoli aggiustamenti ai vari dispositivi hanno permesso il superamento di molti ostacoli, e così oggi si possono trattare pazienti che in passato non sarebbero stati considerati idonei per l'intervento chirurgico. Le opzioni di trattamento più recenti sono ancora considerate sperimentali, e la maggior parte di esse è oggi disponibile solo presso pochi istituti al mondo, ma gli esiti sono promettenti e l'uso di tali dispositivi è in crescita.

Riferimenti

1. Berent A. Ureteral obstructions in dogs and cats: a review of traditional and new interventional diagnostic and therapeutic options. *J Vet Emerg Crit Care* 2011;21(2):86-103.
2. Kyles A, Hardie EM, Wooden BG, et al. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in cats with ureteral calculi: 163 cases (1984-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2005;226(6):932-936.
3. Kyles A, Hardie E, Wooden E, et al. Management and outcome of cats with ureteral calculi: 153 cases (1984-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2005;226(6):937-944.
4. Snyder DM, Steffery MA, Mehler SJ, et al. Diagnosis and surgical management of ureteral calculi in dogs: 16 cases (1990-2003). *N Z Vet J* 2004;53(1):19-25.
5. Berent AC, Weisse C, Letezia C, et al. Ureteral stenting for feline ureteral obstructions: technical and clinical outcomes: 74 ureters (2006-2011) (abstract). *J Vet Intern Med* 2011;25:1505.
6. Berent AC. The use of subcutaneous ureteral bypass for the treatment of feline ureteral obstructions (abstract). *J Vet Intern Med* 2010;25(6):1470.
7. Al-Shammari AM, Al-Otaibi K, Leonard MP, et al. Percutaneous nephrolithotomy in the pediatric population. *J Urol* 1999;162:1721-1724.
8. Zimskind PD. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. *J Urol* 1967;97:840-844.
9. Haleblan G, Kijivikai K, de la Rosette J, et al. Ureteral stenting and urinary stone management: a systemic review. *J Urol* 2008;179(2): 424-430.
10. Hubert KC, Palmar JS. Passive dilation by ureteral stenting before ureteroscopy: eliminating the need for active dilation. *J Urol* 2005;174(3):1079-1080.
11. Cannon AB, Westropp JL, Ruby AL, et al. Evaluation of trends in urolith composition in cats: 5,230 cases (1985-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2007;231(4):570-576.
12. Low WW, Uhl JM, Kass PH, et al. Evaluation of trends in urolith composition and characteristic of dogs with urolithiasis: 25,499 cases (1985-2006). *J Am Vet Med Assoc* 2010;236(2):193-200.
13. Lulich JP, Adams LG, Grant D, et al. Changing paradigms in the treatment of uroliths by lithotripsy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009;39:143-160.
14. Gookin JL, Stone EA, Spaulding KA, et al. Unilateral nephrectomy in dogs with renal disease: 30 cases (1985-1994). *J Am Vet Med Assoc* 1996;208:2020-2026.
15. Stone EA, Gookin J. Indications for nephrectomy and nephrotomy. In: Bonagura J, ed. *Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 2000;866-867.
16. King MD, Waldron DR, Barber DL, et al. Effect of nephrotomy on renal function and morphology in normal cats. *Vet Surg* 2006;35:749-758.
17. Meretyk S, Gofrit ON, Gafni O, et al. Complete staghorn calculi: random prospective comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy and combined with percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol* 1997;157:780-786.
18. Donner GS, Ellison GW, et al. Percutaneous nephrolithotomy in the dog: an experimental study. *Vet Surg* 1987;16(6):411-417.
19. Hill DE, McDougal WS, Stephens H, et al. Physiologic and pathologic alterations associated with ultrasonically generated shock waves. *J Urol* 1990;144:1531-1534.
20. Sofikerim M. Percutaneous nephrolithotomy: indications and technique. *Erciyes Med J* 2008;30:30-36.
21. Berent A, Weisse C, Bagley D, et al. Intrarenal endoscopic nephrolithotomy for complicated nephrolithiasis in 9 dogs and 1 cat (abstract). *J Vet Int Med* 2012;26:1536.
22. Zaid M, Berent A, Weisse C, et al. Feline ureteral strictures: 10 cases (2007-2009). *J Vet Intern Med* 2011;25(2):222-229.
23. Berent A, Weisse C, Beal M, et al. Use of indwelling, double-pigtail stents for treatment of malignant ureteral obstruction in dogs: 12 cases (2006-2009). *J Am Vet Med Assoc* 2011;238(8):1017-1025.
24. Wen JG, Frokiaer J, Jorgensen TM, et al. Obstructive nephropathy: an update of the experimental research. *Urol Res* 1999;27:29-39.
25. Coroneos E, Assouad M, Krishnan B, et al. Urinary obstruction causes irreversible renal failure by inducing chronic tubulointerstitial nephritis. *Clin Nephrol* 1997;48:125-128.
26. Boyd L, Langston C, Thompson K, et al. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med* 2008;22(5):1111-1117.
27. Horowitz, C, Berent A, Weisse C, et al. Prognostic indicators of short and long-term outcome in cats with interventional management of ureteral obstructions. *J Fel Med Surg*, Epub May 30, 2013, doi: 10.1177/1098612X13489055.
28. Berent A, Weisse C, Todd K, et al. The use of locking-loop nephrostomy tubes in dogs and cats: 20 cases (2004-2009). *J Am Vet Med Assoc* 2012;241(3):348-357.

Riscontri clinici nel gatto e nel cane con malattia renale cronica



■ **Sandi Lefebvre, DVM, PhD**
Banfield Pet Hospital, Portland, Oregon, Stati Uniti



La Dott.ssa Lefebvre è entrata al Banfield nel 2011 come Associate Medical Advisor-Researcher per il team Banfield Applied Research and Knowledge (BARK). Laureata nel 2003 all'Ontario Veterinary College, ha conseguito il dottorato di ricerca in epidemiologia attraverso la ricerca e lo sviluppo di linee guida per la visita degli animali da compagnia negli ospedali umani. Il suo ruolo professionale più recente è stato di redattore scientifico per le riviste *JAVMA* e *AJVR*.

■ Introduzione

La malattia renale cronica, precedentemente denominata insufficienza renale cronica, è comune negli animali da compagnia anziani. Il 7,9% dei gatti e l'1,5% dei cani >10 anni di età visitati nelle cliniche Banfield Pet Hospital nel 2012 hanno ricevuto una diagnosi per questa malattia: la natura progressiva e irreversibile del danno renale minaccia la longevità e la qualità di vita degli animali da compagnia colpiti. È quindi importante, nell'ambito professionale veterinario, capire le caratteristiche demografiche e clinico-patologiche tipiche degli animali da compagnia che ricevono la prima diagnosi di malattia renale cronica.

■ Metodo di analisi

I pazienti canini e felini visitati in 815 cliniche Banfield Pet Hospital sono stati considerati idonei per lo studio dopo aver ricevuto la prima diagnosi di malattia renale cronica tra il 2011 e il 2012. I pazienti inclusi dovevano aver avuto almeno un'altra visita documentata prima di quella in cui è stata formulata la diagnosi di malattia renale cronica. Le variabili registrate al momento della diagnosi di malattia renale cronica includevano età e peso corporeo, sesso, stato riproduttivo e taglia (solo cani). Altre variabili ottenute il più vicino possibile (prima o dopo) alla diagnosi di malattia renale cronica erano: concentrazioni di creatinina sierica, fosforo, calcio e potassio; peso specifico delle urine; diagnosi di sovrappeso, obesità o sottopeso; tipo di dieta fornita (umida, secca o mista). È stata inoltre registrata l'eventuale esistenza di una diagnosi precedente o corrente di malattia periodontale, cistite, ipertiroidismo, ipertensione o diabete mellito.

È stato prodotto un riepilogo dei dati statistici calcolati, espressi come percentuali e valori medi \pm DS, quando distribuiti normalmente o come valori mediani (intervalli) quando non distribuiti normalmente. Per confrontare le percentuali degli animali da compagnia affetti da malattia

renale cronica con le percentuali nella popolazione generale, in termini di stato riproduttivo, taglia e tipi di dieta e con le percentuali della popolazione generale di animali da compagnia geriatrici (cioè ≥ 10 anni di età), in termini di prevalenza delle varie malattie, è stato usato il test del chi quadro. Valori di $P < 0,01$ sono stati considerati significativi.

■ Risultati

In totale, 11.752 cani e 7.293 gatti hanno soddisfatto i criteri di inclusione dello studio. L'età media \pm DS dei gatti con malattia renale cronica era di $13,5 \pm 4,2$ anni, con l'81,0% dei soggetti (9516/11 752) ≥ 10 anni di età. L'età media dei cani era di $10,9 \pm 4,1$ anni, con il 65,3% dei soggetti (4762/7293) ≥ 10 anni di età.

I confronti con la popolazione generale di pazienti hanno mostrato che tra i gatti con malattia renale cronica (valori della popolazione generale 36,6% e 36,5%, rispettivamente), le gatte sterilizzate (6022/11 752, 51,3%) e i gatti maschi castrati (5266/11 752, 44,8%) erano sovrarappresentati ($P < 0,001$). Lo stesso valeva per le cagne sterilizzate (3630/7293, 49,8% contro il 36,5% nella popolazione generale), ma non per i cani maschi castrati (2590/7293, 35,5% contro il 36,6% nella popolazione generale). Maschi e femmine non sterilizzati erano sottorappresentati in entrambe le specie con malattia renale rispetto alla distribuzione nella popolazione generale e non esistevano differenze significative tra cani e gatti con nefropatia cronica e la popolazione generale per quanto riguarda il tipo di cibo consumato.

La prevalenza dei gatti e dei cani con nefropatia cronica che erano anche sottopeso e avevano una malattia periodontale è stata molto maggiore rispetto alla popolazione generale >10 anni di età (**Tabella 1**). I gatti e i cani con malattia renale cronica avevano inoltre un rischio maggiore di cistite, ipertiroidismo, diabete mellito e/o ipertensione.

Tabella 1. Distribuzione delle comorbidità nel gatto e nel cane con malattia renale cronica.

Diagnosi	N. (%) di tutti i gatti con malattia renale cronica (n=11.752)	% nella popolazione generale di pazienti felini geriatrici (n=162.102)	N. (%) di tutti i cani con malattia renale cronica (n=11.7293)	% nella popolazione generale di pazienti canini geriatrici (n=420.203)
Sovrappeso	813 (6,9) ^a	23,5	705 (9,7) ^a	26,0
Sottopeso	1212 (10,3) ^b	5,5	396 (5,4) ^b	1,8
Malattia periodontale	3312 (28,2) ^b	19,6	3006 (41,2) ^b	27,4
Cistite	1838 (15,6) ^b	6,8	1081 (14,8) ^b	3,7
Ipertiroidismo	1081 (9,2) ^b	6,3	13 (0,2) ^b	0,1
Diabete mellito	406 (3,5) ^b	3,2	120 (1,7) ^b	1,1
Ipertensione	122 (1,0) ^b	0,3	81 (1,1) ^b	0,2

^a Valore significativamente inferiore ($P < 0,01$) rispetto alla popolazione generale. ^b Valore significativamente superiore rispetto alla popolazione generale.

Tabella 2. Valori delle variabili clinico-patologiche nel gatto e nel cane con malattia renale cronica.

Variabile	N. di gatti con risultati	Valore	Intervallo di riferimento (2)	N. di cani con risultati	Valore	Intervallo di riferimento (2)
Creatinina sierica (mg/dl)	9285	3,2 (0,4-33,6)	0,9-2,2	6372	2,6 (0,4-36,0)	0,5-1,7
Peso specifico dell'urina	6046	1,019 ± 0,038	1,020-1,040	3804	1,018 ± 0,010	1,016-1,060
Potassio sierico (mEq/l)	6106	4,3 ± 1,0	3,7-6,1	3939	5,0 ± 1,8	3,9-5,1
Calcio totale (mmol/l)	9302	10,3 ± 1,0	8,7-11,7	6432	10,8 ± 1,3	9,1-11,7
Fosforo sierico (mg/dl)	9316	5,3 (0,1-32,2)	3,0-6,1	6435	5,9 (0,2-30,4)	2,9-5,3

I dati distribuiti normalmente sono indicati come valori medi ± DS, mentre i dati non distribuiti normalmente sono riassunti come valori mediani (intervalli).

Secondo il sistema di stadiazione IRIS (1) (per altre informazioni, vedere copertina e quarta di copertina), che raccomanda l'uso dei valori della creatinina plasmatica per stadiazione della progressione della malattia, la distribuzione dei gatti con nuova diagnosi di malattia renale cronica in ogni stadio di malattia per cui erano disponibili valori della creatinina (n=9285) era la seguente: non azotemici (<1,6 mg/dl), 366 casi (3,9%), azotemia renale lieve (1,6-2,8 mg/dl), 3121 casi (33,6%), azotemia renale moderata (2,9-5,0 mg/dl), 3403 casi (36,7%) e azotemia renale grave (>5,0 mg/dl), 2395 casi (25,8%). La distribuzione dei cani con valori disponibili della creatinina (n=6372) era la seguente: non azotemici (<1,4 mg/dl), 506 casi (7,9%), azotemia lieve (1,4-2,0 mg/dl), 1492 casi (23,4%), azotemia moderata (2,1-5,0 mg/dl), 3221 casi (50,5%) e azotemia grave (>5,0 mg/dl), 1153 casi (18,1%). La **Tabella 2** riassume questi valori, più quelli di altre variabili clinico-patologiche dei gatti e dei cani.

■ Discussione

L'analisi di base ha rivelato alcuni riscontri interessanti che possono aiutare i clinici a formulare il proprio indice di sospetto per la malattia renale cronica nei gatti e nei cani, in particolare quelli ≥10 anni che sono sottopeso e hanno altre malattie. I segni clinici associati alla malattia renale (ad esempio, letargia, disidratazione, vomito o poliuria/polidipsia), anche se aspecifici, sono utili anche per sollevare il sospetto di malattia renale cronica. L'intervallo di valori per la concentrazione della creatinina sierica e l'alta prevalenza di gatti con valori apparentemente normali nei primi stadi della malattia renale, rinforza il rischio di errori nel caso si usino i limiti di riferimento per escludere la malattia. Saranno dunque necessarie altre ricerche per comprendere meglio l'anamnesi naturale della malattia renale cronica e la variazione percentuale negli animali prevedibile per gli animali da compagnia durante gli stadi iniziali, quando interventi appropriati possono rallentare la progressione della malattia e aumentare il comfort nei pazienti.

Riferimenti

1. Iris 2009 staging of CKD. Available at: www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKD.pdf. Accessed May 13, 2013.
2. Reference Guides. In: Aiello SE, Moses MA, eds. *The Merck Veterinary Manual*. 8th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp, 2012.

Available at: http://www.merckmanuals.com/vet/appendixes/reference_guides/normal_rectal_temperature_ranges.html?WT.z_resource=Reference%20Guides. Accessed May 15, 2013.

Le malattie renali infettive nel cane



■ Gilad Segev, BSc, DVM, Dipl. ECVIM-CA (medicina interna)

Koret School of Veterinary Medicine, Rehovot, Israele

Il Dr. Segev si è laureato nel 2000 alla Koret School of Veterinary Medicine, dell'Hebrew University di Gerusalemme e ha seguito un internato a rotazione e un periodo di formazione in Medicina Interna dei Piccoli Animali presso la stessa Università. Nel 2005 ha ricevuto il diploma ECVIM-CA, quindi ha ottenuto una borsa di studio in nefrologia ed emodialisi presso l'University of California, Davis, prima di tornare alla Koret School, dove oggi è direttore di dipartimento dell'unità di Medicina Interna dei Piccoli Animali.

■ Introduzione

La lesione renale acuta, che esita nell'uremia grave, è associata a tassi elevati di morbilità e mortalità (1,2). La lesione renale acuta ha diverse eziologie, inclusi agenti infettivi, nefrotossicità, ischemia e altre. Le malattie infettive sono cause importanti e al tempo stesso comuni di danno renale, poiché i reni possono essere danneggiati direttamente dall'agente infettante stesso (come nella leptospirosi o nella pielonefrite) o secondariamente a malattie o complicanze sistemiche (ad esempio, a seguito

di sepsi o piometra) (3-6). Il deposito renale di immunocomplessi conseguente alla stimolazione del sistema immunitario da parte di un agente infettivo è un'altra causa intrinseca del danno renale glomerulare acuto o, più spesso, di quello cronico (ad es. leishmaniosi). La prevalenza degli agenti infettivi come causa di danno renale non varia tra le diverse aree geografiche, ma in uno studio retrospettivo recente le malattie infettive sono state identificate come causa eziologica in circa un terzo dei cani con lesione renale acuta (1).

PUNTI CHIAVE

- Le malattie infettive sono cause importanti e comuni di lesione renale. Un agente infettivo può danneggiare direttamente i reni o essere secondario a malattie o complicanze sistemiche. Inoltre il danno può essere causato da reazioni immunomediate.
- La prevalenza del danno renale dovuto a cause infettive varia tra le diverse aree geografiche.
- La leptospirosi è una malattia riemergente, diagnosticata con crescente frequenza negli ultimi dieci anni, sia nell'uomo sia negli animali. Qualsiasi cane con lesione renale acuta di causa sconosciuta dovrebbe essere testato per la leptospirosi.
- Molti agenti infettivi sono stati associati alla stimolazione del sistema immunitario con conseguenti glomerulopatie causate dal deposito renale di immunocomplessi.

■ La leptospirosi

La leptospirosi è una zoonosi mondiale derivante dall'infezione con specie e sierotipi patogeni del batterio *Leptospira interrogans* spp. (Figura 1). Questo batterio è una spirocheta aerobia obbligata che condivide le caratteristiche dei batteri sia Gram-negativi sia Gram-positivi. Ogni sierotipo di *Leptospira* ha un ospite primario specifico che serve anche come suo serbatoio. Il batterio rimane nella specie ospite all'interno dei tubuli renali e viene disseminato nell'ambiente principalmente tramite l'urina. Il cane è l'ospite serbatoio per il patogeno *Leptospira interrogans* sierotipo Canicola.

La leptospirosi è una malattia riemergente, diagnosticata con crescente frequenza negli ultimi dieci anni, sia nell'uomo sia negli animali (3,4). In passato, i sierotipi Canicola e Icterohaemorrhagiae di *Leptospira interrogans* erano responsabili per la maggior parte delle leptosirosi del cane, ma con l'introduzione dei vaccini bivalenti l'incidenza di questi sierotipi come agenti causali della leptospirosi canina è diminuita. Studi recenti suggeriscono che i sierotipi più comuni attualmente diagnosticati nei cani con leptospirosi siano Grippotyphosa, Pomona, Autumnalis, e Bratislava (5-7). Di conseguenza, in molti Paesi sono stati introdotti nuovi vaccini contenenti i sierotipi Grippotyphosa e Pomona.

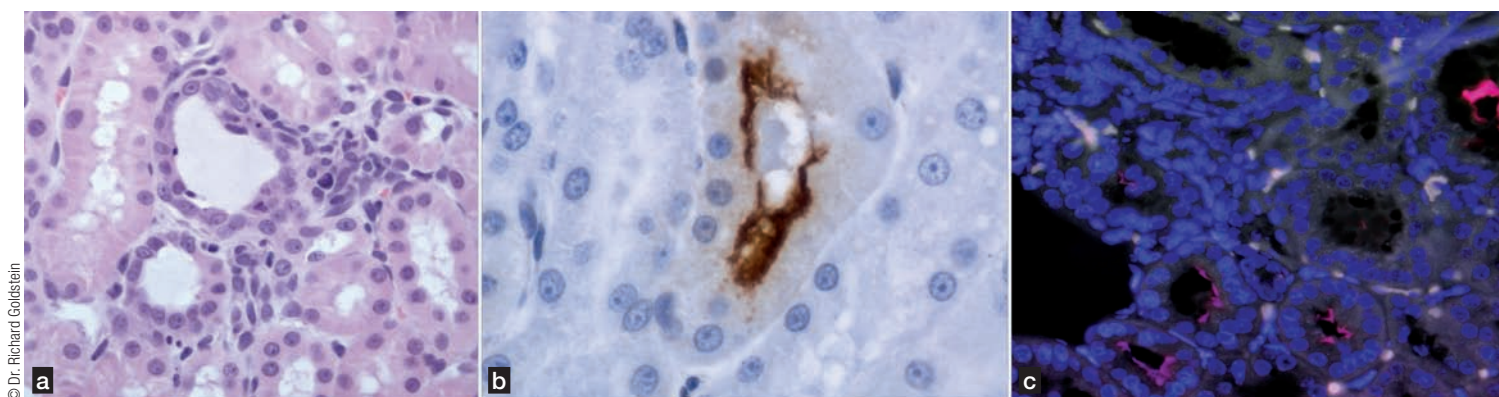


Figura 1. Sezioni istologiche prelevate da un cane con infezione da *Leptospira*: (a) microscopia ottica, (b) immunistochemica e (c) ibridazione *in situ* con fluorescenza (FISH, Fluorescence *In Situ* Hybridization). I batteri possono essere identificati dalla colorazione marrone in (b) e dalla colorazione rosa in (c).

I cani possono essere infettati dai microrganismi *Leptospira* quando esposti ad ambienti contaminati o, meno spesso, attraverso l'accoppiamento, il trasferimento placentare, le ferite da morso o l'ingestione di tessuti infetti. Sia l'incidenza della leptospirosi sia la distribuzione dei diversi sierotipi variano tra le differenti aree geografiche (5, 8-12). I fattori di rischio per l'infezione nel cane, come identificato da una recente rassegna, includono il contatto con i roditori o con acqua calda quasi o del tutto stagnante, il vagabondaggio libero in zone rurali, la residenza in paesi in via di sviluppo, e l'ingestione di carne cruda. I cani da lavoro maschi non sterilizzati sono ad alto rischio (13), anche se la leptospirosi può colpire qualsiasi cane.

I segni clinici della malattia possono essere lievi o gravi, e sono spesso aspecifici. La gravità può variare parecchio, dalle infezioni subcliniche all'infezione iperacuta che esita nel decesso. I segni comuni includono vomito, letargia, anoressia e la sintomatologia clinica è spesso simile a quella della lesione renale acuta. Il coinvolgimento del fegato o l'insufficienza epatica sono segnalati meno spesso, data l'incidenza decrescente dell'infezione dovuta al sierotipo *Icterohaemorrhagiae*. È possibile il coinvolgimento di altri organi e sistemi, compresi i polmoni, il sistema di coagulazione del sangue, e (meno spesso) il sistema nervoso centrale. Alcune evidenze suggeriscono che la gravità della malattia sia influenzata dal sierotipo infettante, per esempio il sierotipo *Pomona* è responsabile della malattia più grave e associato al tasso di mortalità più elevato (5).

La diagnosi di leptospirosi si basa sulla sintomatologia clinica ed è confermata dai test di laboratorio. Qualsiasi

cane con lesione renale acuta di causa sconosciuta dovrebbe essere testato per la leptospirosi e si raccomanda di arrivare sempre alla diagnosi definitiva, dato il rischio di zoonosi della malattia, e la possibilità che il cane infetto possa agire da serbatoio. Il metodo diagnostico più comune per la leptospirosi è il test di microagglutinazione (MAT, Micro-Agglutination Test), anche se la PCR sta diventando facilmente disponibile ed è facile che sarà impiegata più spesso in futuro. Nonostante il suo uso diffuso, il test sierologico MAT ha molti svantaggi: è soggettivo, i risultati tra i diversi laboratori sono discordanti (14), manca di sensibilità (poiché è possibile che nella fase precoce della malattia non ci sia stato tempo sufficiente per lo sviluppo della risposta immunitaria) e la sua specificità è ostacolata dagli anticorpi vaccinali.

Sono pertanto necessari titoli elevati, o preferibilmente titoli tipici da convalescenza (cioè aumenti di 4 volte nei titoli MAT) per confermare la diagnosi. Un singolo titolo può essere affidabile quando superiore a 1:3200 per un sierotipo vaccinale, o superiore a 1:1600 per un sierotipo non vaccinale. È stato precedentemente suggerito che il sierotipo infettante sia quello con il titolo MAT più alto ma nel decorso della malattia singoli cani possono mostrare titoli variabili nei confronti di vari sierotipi, rendendo difficile predire quale sia l'effettivo sierotipo infettante (14). Fortunatamente e nonostante la sua importanza dal punto di vista epidemiologico, questo fatto non influenza la terapia che non varia tra i sierotipi. La PCR può essere utile per identificare il microrganismo nel sangue o nell'urina nelle fasi iniziali della malattia, e in anticipo rispetto al test MAT (15) ma è fondamentale che i campioni siano ottenuti prima di avviare la terapia antibiotica.

Il trattamento della leptospirosi punta all'eradicazione batterica con gli antimicrobici, assieme alla terapia di supporto per il controllo dei segni clinici e delle anomalie clinico-patologiche associate alla lesione renale. L'identificazione precoce della malattia e l'inizio anticipato del trattamento riducono il rischio di zoonosi. Nei casi sospetti quindi, la terapia antimicrobica dovrebbe iniziare il più presto possibile, anche prima di ricevere i risultati dei test di laboratorio. La diffusione termina generalmente entro 24 ore dall'inizio della terapia antibiotica, ma i proprietari e il personale devono essere cauti nel maneggiare cani con sospetto di leptospirosi.

Per la fase acuta, si usano spesso le penicilline (per esempio, ampicillina, 20 mg/kg e.v. ogni 8 ore). Per ottenere la clearance batterica dai tessuti ed evitare lo stato di portatore si raccomanda l'uso della doxiciclina (10 mg/kg ogni 24 ore PO) per 3 settimane. Con il recente spostamento nell'incidenza dei diversi sierotipi di *Leptospira*, la caratteristica clinica principale è generalmente la lesione renale acuta, piuttosto che la lesione epatica grave, e il trattamento di supporto dovrebbe includere la rapida reidratazione, la promozione della produzione di urina con i diuretici (ad esempio, mannitolo, furosemide), il mantenimento dell'omeostasi (cioè correggere la pressione ematica, l'equilibrio elettrolitico e quello acido-base, se necessario) e il controllo degli altri segni clinici fino alla guarigione.

La leptospirosi è associata con la lesione renale reversibile e possiede un tasso di sopravvivenza relativamente alto (circa l'80%) rispetto ad altre eziologie della lesione renale acuta (16). Tuttavia, e nonostante il potenziale di guarigione, i cani possono morire per le conseguenze dell'uremia o altre complicanze associate alla malattia. Quando il trattamento medico non ha successo, è indicato l'intervento dialitico per controllare i segni clinici e le anomalie clinico-patologiche. Si è visto che persino quando la lesione è abbastanza grave da richiedere la dialisi, i tassi di guarigione si avvicinano ancora all'80% (1). Data la guarigione relativamente rapida, possono essere necessari circa quattro trattamenti di emodialisi prima che i cani diventino indipendenti dalla dialisi.

■ Pielonefrite

La pielonefrite è definita come un'infezione della pelvi renale, ed è più spesso causata da un'infezione batterica ascendente delle vie urinarie inferiori.

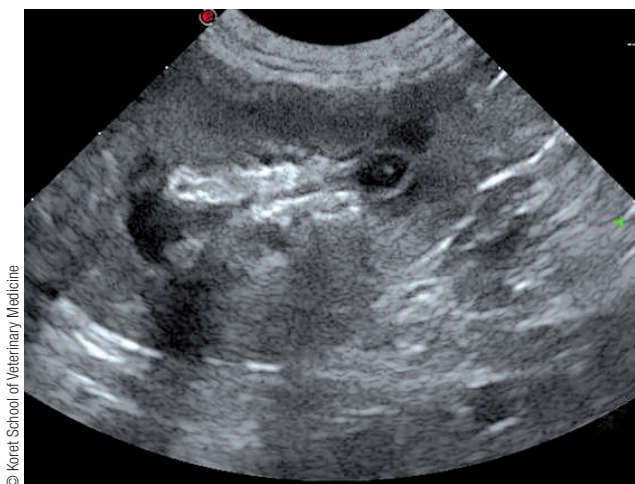
Quando la pressione intravesicale supera la pressione intraureterale, si ha un reflusso vescico-ureterale che

predisporre alla pielonefrite. Normalmente, non appena la vescica urinaria si riempie, la pressione intravesicale comprime gli ureteri, dato il loro percorso obliquo attraverso la parete della vescica (la cosiddetta valvola vescico-ureterale), impedendo così il reflusso dell'urina. La lunghezza e il diametro della porzione sottomucosale dell'uretere, la sua azione peristaltica, il gradiente di pressione tra vescica urinaria e ureteri, e l'integrità del muscolo detrusore, sono tutti fattori che influenzano la funzione della valvola vescico-ureterale. Il reflusso vescico-ureterale è documentato nel 10% dei cani adulti clinicamente normali (più spesso nelle femmine) ed è generalmente bilaterale (17).

A parte il reflusso vescico-ureterale, altri fattori predisponenti per la pielonefrite comprendono la compromissione dello stato immunitario (ad esempio, diabete mellito, iperadrenocorticismo) e la patologia renale cronica. Poiché la maggior parte delle infezioni delle vie urinarie inferiori (con l'eccezione dell'infezione prostatica) non è causa di malattia sistemica, la pielonefrite dovrebbe essere sospettata in ogni cane che presenti un'infezione delle vie urinarie e segni sistemici (ad esempio, febbre, letargia, anoressia). La pielonefrite dovrebbe essere inoltre considerata in ogni cane con lesione renale acuta e urinocoltura positiva. Tuttavia, in uno studio condotto su 182 cani con lesione renale acuta che richiedevano l'emodialisi, la pielonefrite era rara, interessando solo il 2% circa dei casi (16).

Viceversa, la pielonefrite è un'eziologia relativamente comune per l'esacerbazione acuta della patologia renale cronica statica (cioè, "acuta su cronica"). Per questa ragione dovrebbe essere presa in considerazione quando un cane con patologia renale cronica stabile presenta un improvviso e inaspettato peggioramento dell'azotemia. Inoltre, l'urinocoltura andrebbe eseguita di routine nei cani con patologia renale cronica, poiché in questi casi l'infezione limitata alla vescica urinaria è spesso asintomatica, e se non trattata può ascendere alla pelvi renale. Questo approccio dovrebbe essere adottato anche nei cani con diabete mellito o iperadrenocorticismo, poiché la cistite batterica è comune, ma spesso asintomatica in questi casi.

È possibile che la pielonefrite sia sottodiagnosticata, perché i clinici spesso si aspettano che la malattia sia accompagnata da segni clinici gravi. Ciò nonostante, è importante essere consapevoli del fatto che la pielonefrite può non essere sempre accompagnata da una malattia sistemica, e che l'assenza dei segni clinici non



© Koret School of Veterinary Medicine

Figura 2. I segni ecografici compatibili con la pielonefrite includono una pelvi dilatata, iperecogena, e l'appiattimento della papilla della pelvi renale.

esclude necessariamente la presenza della malattia. La pielonefrite dovrebbe essere anche sospettata nei cani con infezioni croniche persistenti o recidivanti delle vie urinarie. La diagnosi definitiva di pielonefrite è impegnativa, e si basa sui segni clinici compatibili, sulle modalità di diagnostica per immagini, e sull'urinocoltura positiva. I segni ecografici compatibili con la pielonefrite includono una pelvi dilatata, iperecogena, e l'appiattimento della papilla della pelvi renale (**Figura 2**). Tuttavia, queste alterazioni sono variabili e non devono essere considerate patognomiche.

Il trattamento della pielonefrite varia in base alla gravità della malattia. La pielonefrite acuta richiede spesso il ricovero per il trattamento antimicrobico parenterale, e per la terapia di supporto in caso di azotemia. La scelta dell'antimicrobico dovrebbe basarsi sulla coltura e sui risultati dei test di sensibilità e il trattamento dovrebbe continuare per un minimo di 4-8 settimane. È anche importante scegliere un antibiotico dotato di buona penetrazione nel parenchima renale (come i chinoloni), ma se il farmaco scelto viene escreto per via renale il dosaggio deve essere regolato se il cane è azotemico. L'urinocoltura dovrebbe essere eseguita prima di avviare la terapia antibiotica, durante il trattamento (per assicurare l'efficacia *in vivo* ed escludere l'infezione persistente), prima di interrompere la terapia (per escludere la superinfezione), e diversi giorni dopo la fine del trattamento (per escludere l'eventuale ricaduta). In presenza di una pielonefrite associata a ostruzione ureterale, il trattamento deve essere aggressivo e immediato, al fine di

rimuovere l'ostruzione od ottenere la diversione del flusso di urina, poiché in questi casi può verificarsi molto rapidamente un danno renale grave.

La prognosi della lesione renale acuta dovuta alla pielonefrite è favorevole, dato che i risultati della coltura e dei test di sensibilità permettono di applicare una terapia specifica. Il tasso di sopravvivenza dei cani con pielonefrite è probabilmente alto, come si è visto nei gatti con pielonefrite acuta (18), ma i dati disponibili sono limitati.

■ Le più comuni infezioni sistemiche con riscontro renale

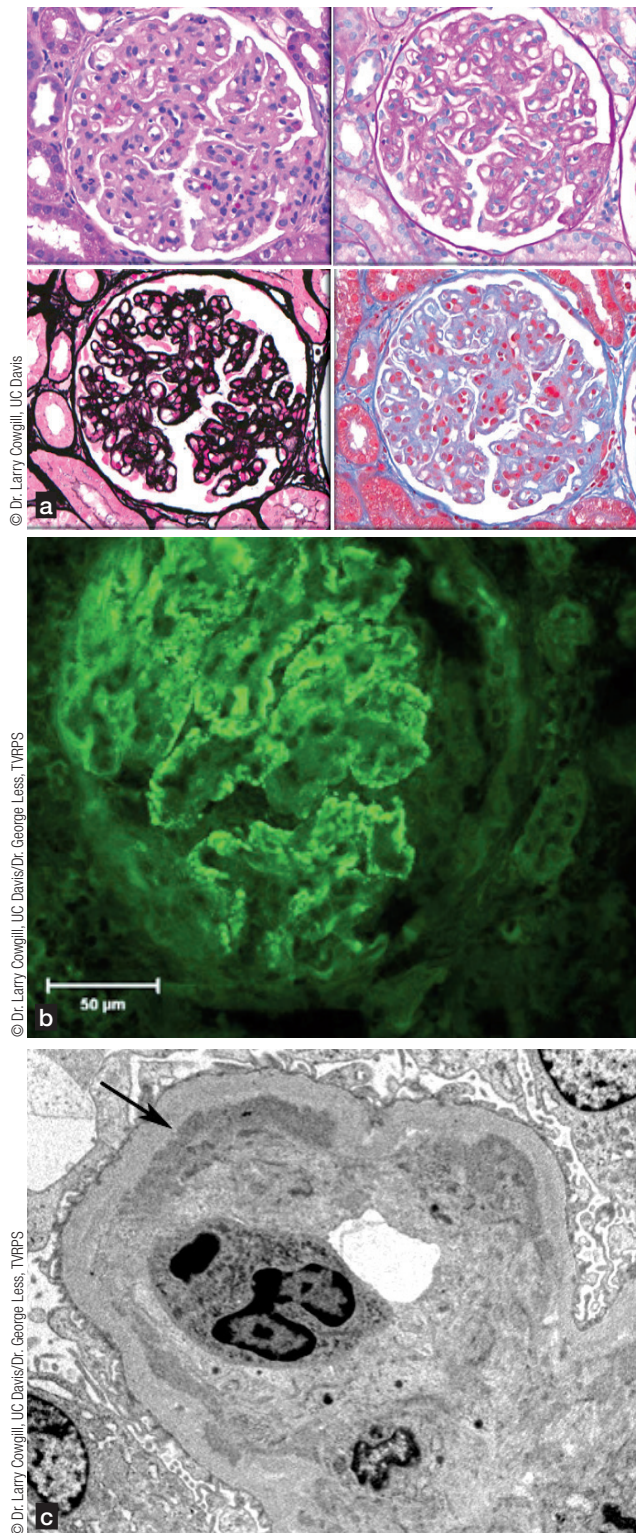
Alcune malattie batteriche del cane, tra cui piometra e sepsi, colpiscono spesso i reni. La piometra è stata associata alla disfunzione renale nel cane attraverso una varietà di meccanismi, tra cui la formazione di immunocomplessi circolanti e danno tubulare diretto.

Un recente studio di valutazione del danno renale in cani affetti da piometra mediante l'uso di biomarcatori suggerisce che la prevalenza della lesione renale associata alla piometra sia nettamente superiore a quanto suggerito dalle stime precedenti (19). In questo studio, un terzo dei cani aveva una concentrazione di creatinina sierica aumentata alla presentazione, e 2 cani su 25 hanno sviluppato una lesione renale acuta manifesta, in base ai biomarcatori di routine. Tuttavia, il 68% dei cani non azotemici aveva inoltre un'evidenza di danno renale, indicata dall'aumento di altri biomarcatori, e ciò suggerisce che la lesione renale debba essere considerata in qualsiasi cane con piometra, anche se i marcatori di routine (ad esempio, creatinina e urea sieriche) rientrano negli intervalli di riferimento (19).

Questo studio ha inoltre dimostrato che, verosimilmente, la valutazione del danno renale con i biomarcatori di routine sottovaluta la prevalenza reale in una varietà di condizioni sistemiche (per maggiori informazioni, vedere l'articolo "I biomarcatori per la diagnosi precoce della patologia renale cronica del gatto" a pagina 34).

La sepsi è una delle cause più comuni di lesione renale acuta tra i pazienti umani ricoverati nei reparti di terapia intensiva, e questo può valere anche nel cane, sebbene la reale prevalenza in questa specie sia tuttora sconosciuta. La fisiopatologia della lesione renale acuta associata alla sepsi è probabilmente multifattoriale e comprende ischemia, vasocostrizione, danno da ri-perfusione, apoptosi, e presenza di specie reattive dell'ossigeno.

Figura 3. La presenza intrarenale di immunocomplessi può essere dimostrata con la microscopia ottica grazie a: (a) una varietà di colorazioni, (b) una tecnica anticorpale di immunofluorescenza, (c) la microscopia elettronica. La freccia nell'ultima immagine indica un immunocomplesso.



© Dr. Larry Cowgill, UC Davis

© Dr. Larry Cowgill, UC Davis/Dr. George Less, TVRPS

© Dr. Larry Cowgill, UC Davis/Dr. George Less, TVRPS

Il trattamento della lesione renale acuta associata alla sepsi deve essere aggressivo e puntare all'eliminazione della causa sottostante, oltre a fornire un adeguato trattamento di supporto per le conseguenze cliniche dell'uremia. Non esistono dati riguardanti la prognosi della lesione renale acuta associata alla sepsi nel cane, ma nei pazienti umani i tassi di mortalità arrivano anche al 70%.

■ Infezioni fungine

Le infezioni fungine del sistema urinario sono state segnalate raramente nei cani. Le infezioni fungine primarie delle vie urinarie sono causate più spesso da *Candida spp.* (20). Gli animali colpiti hanno solitamente uno stato immunitario locale o sistemico compromesso, che li predispone all'infezione. Altri agenti che possono causare pielonefrite fungina includono *Aspergillus* e *Cryptococcus spp.* (21). L'infezione fungina può essere sospettata in base all'esame di routine del sedimento urinario, ma la conferma della diagnosi richiede la coltura. Il trattamento consiste nella somministrazione di agenti antifungini escreti per via renale (ad esempio, fluconazolo), e nell'eliminazione della causa sottostante, ove possibile.

Il trattamento dovrebbe essere continuato per almeno 4-6 settimane, ripetendo gli esami del sedimento urinario per confermare l'eliminazione.

■ Malattie immunomediate

Molti agenti infettivi sono stati associati alla stimolazione del sistema immunitario, con conseguente deposito renale di immunocomplessi e glomerulopatie (**Figura 3**). Queste lesioni immunomediate possono manifestarsi come una lesione renale acuta, ma più spesso inducono un danno renale cronico progressivo. Il segno distintivo della glomerulopatia è la proteinuria, e pertanto la persistenza di quest'ultima deve sollevare il sospetto di glomerulopatia, ed eventualmente di una causa infettiva sottostante. Esiste una crescente evidenza, sia nella letteratura veterinaria sia in quella umana, che suggerisce come la proteinuria sia accompagnata da una progressione più rapida della patologia renale cronica, una frequenza maggiore delle crisi uremiche e un aumento del tasso di mortalità (22). Si è visto inoltre che la prognosi per un esito favorevole a lungo termine diminuisce in presenza di proteinuria marcata (23).

In caso di sospetta glomerulopatia, sono necessari accertamenti diagnostici diretti a identificare l'origine della proteinuria e la malattia sottostante, compresi i possibili agenti infettivi. Gli accertamenti diagnostici

comprendono la raccolta completa dell'anamnesi e l'esecuzione di un esame obiettivo approfondito, unitamente a indagini diagnostiche quali test sierologici e PCR per identificare l'eventuale malattia infettiva. È importante escludere la presenza di un agente infettivo, poiché alcuni tipi di glomerulopatia richiedono una terapia immunosoppressiva che può peggiorare qualsiasi infezione non diagnosticata.

La nefrite associata alla malattia di Lyme è un esempio di malattia con presumibile eziologia infettiva (*Borrelia burgdorferi*) che è stata associata a una glomerulonefrite membranoproliferativa rapidamente progressiva accompagnata da necrosi tubulare grave, infiammazione cortico-interstiziale, e uremia acuta. È stato suggerito che la patogenesi principale della malattia sia la formazione di immunocomplessi. La prognosi in questi casi è considerata

grave, a causa della natura progressiva e rapida della malattia, anche se potrebbe essere utile un ulteriore intervento con la terapia immunosoppressiva (24).

■ Conclusione

In sintesi, le malattie infettive possono colpire il rene attraverso una varietà di meccanismi. In alcuni casi, il rene è l'obiettivo primario dell'agente infettante, mentre in altre situazioni i reni possono essere colpiti da un'infezione sistemica o danneggiati a seguito di una risposta immunitaria anomala. In molti casi di lesione renale acuta di origine infettiva, è possibile usare una terapia antimicrobica specifica per eliminare la causa. Questa situazione offre una prognosi più favorevole rispetto ad altre forme di patologia renale cronica o acuta, che hanno spesso natura progressiva, e un'eziologia sconosciuta che non può essere eliminata.

Riferimenti

1. Segev G. Use of hemodialysis in acute renal failure of infectious origin in the dog. In *Proceedings*, 17th ECVIM-CA Congress, Budapest, Hungary 2007. www.vin.com/doc/?id=3861165.
2. Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med* 1997;11:58-64.
3. Langston CE, Heuter KJ. Leptospirosis. A re-emerging zoonotic disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003;33:791-807.
4. Meites E, Jay MT, Deresinski S, et al. Re-emerging leptospirosis, California. *Emerg Infect Dis* 2004;10:406-412.
5. Goldstein RE, Lin RC, Langston CE, et al. Influence of infecting serogroup on clinical features of leptospirosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2006;20:489-494.
6. Prescott JF, McEwen B, Taylor J, et al. Resurgence of leptospirosis in dogs in Ontario: recent findings. *Can Vet J* 2002;43:955-961.
7. Ward MP. Clustering of reported cases of leptospirosis among dogs in the United States and Canada. *Prev Vet Med* 2002;56:215-226.
8. Birnbaum N, Barr SC, Center SA, et al. Naturally acquired leptospirosis in 36 dogs: serological and clinicopathological features. *J Small Anim Pract* 1998;39:231-236.
9. Brown CA, Roberts AW, Miller MA, et al. *Leptospira interrogans* serovar *grippityphosa* infection in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209:1265-1267.
10. Geisen V, Stengel C, Brem S, et al. Canine leptospirosis infections - clinical signs and outcome with different suspected *Leptospira* serogroups (42 cases). *J Small Anim Pract* 2007;48:324-328.
11. Harkin KR, Gartrell CL. Canine leptospirosis in New Jersey and Michigan: 17 cases (1990-1995). *J Am Anim Hosp Assoc* 1996;32:495-501.
12. Rentko VT, Clark N, Ross LA, et al. Canine leptospirosis; a retrospective study of 17 cases. *J Vet Intern Med* 1992;6:235-244.
13. Sykes JE, Hartmann K, Lunn KF, et al. 2010 ACVIM small animal consensus statement on leptospirosis: diagnosis, epidemiology, treatment, and prevention. *J Vet Intern Med* 2011;25:1-13.
14. Miller MD, Annis KM, Lappin MR, et al. Variability in results of the microscopic agglutination test in dogs with clinical leptospirosis and dogs vaccinated against leptospirosis. *J Vet Intern Med* 2011;25:426-432.
15. Bal AE, Gravekamp C, Hartskeerl RA, et al. Detection of leptospires in urine by PCR for early diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 1994;32:1894-1898.
16. Segev G, Kass HP, Francey T, et al. Novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *J Vet Intern Med* 2008;22:301-308.
17. Christie BA. Vesicoureteral reflux in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1973;162:772-775.
18. Langston CE, Cowgill LD, Spano JA. Applications and outcome of hemodialysis in cats: a review of 29 cases. *J Vet Intern Med* 1997;11:348-355.
19. Maddens B, Heiene R, Smets P, et al. Evaluation of kidney injury in dogs with pyometra based on proteinuria, renal histomorphology, and urinary biomarkers. *J Vet Intern Med* 2011;25:1075-1083.
20. Pressler BM, Vaden SL, Lane IF, et al. *Candida spp.* urinary tract infections in 13 dogs and seven cats: predisposing factors, treatment, and outcome. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003;39:263-270.
21. Newman SJ, Langston CE, Scase TJ. Cryptococcal pyelonephritis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2003;222:180-183.
22. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 2005;226:393-400.
23. Cook AK, Cowgill LD. Clinical and pathological features of protein-losing glomerular disease in the dog: a review of 137 cases (1985-1992). *J Am Anim Hosp Assoc* 1996;32:313-322.
24. Dambach DM, Smith CA, Lewis RM, et al. Morphologic, immunohistochemical and ultrastructural characterization of a distinctive renal lesion in dogs putatively associated with *Borrelia burgdorferi* infection: 49 cases (1987-1992). *Vet Pathol* 1997;34:85-96.

I biomarcatori per la diagnosi precoce della malattia renale cronica del gatto



■ **Rebecca Geddes, MA, VetMB, GPCert(FelP), MRCVS**

Royal Veterinary College, Londra, Regno Unito

Rebecca Geddes si è laureata in medicina veterinaria nel 2007 presso l'University of Cambridge, Regno Unito. Ha quindi lavorato in una struttura privata per piccoli animali per 3 anni, durante i quali ha completato il diploma ESVPS in medicina felina, prima di entrare al Royal Veterinary College nel 2010 per intraprendere un dottorato di ricerca focalizzato sulla malattia renale cronica e le alterazioni del metabolismo calcio-fosforo nei gatti geriatrici. Ha un particolare interesse per la nefrologia e l'endocrinologia.

■ Introduzione

La malattia renale cronica ha un'elevata prevalenza nei gatti e aumenta con l'avanzare dell'età, con oltre il 30% dei gatti >15 anni di età colpiti (1). Può essere una causa significativa di morbilità e mortalità e uno studio condotto su gatti con malattia renale cronica in cui non era stato fatto alcun tentativo di controllare la malattia, ha indicato un tempo di sopravvivenza mediano di soli 233 giorni (2). La diagnosi di routine della malattia renale cronica felina si basa sulle seguenti misure: raccolta dell'anamnesi del paziente, visita clinica, misurazioni dell'urea e della creatinina nel plasma o nel siero, valutazione del peso specifico

dell'urina e quantificazione della proteinuria. È spesso segnalato che il 75% della funzione del nefrone viene perso prima che si sviluppi l'azotemia ma molti gatti non mostrano segni clinici evidenti di malattia renale cronica, neppure quando l'azotemia si è già sviluppata. La diagnosi tempestiva di malattia renale cronica consente al clinico di avviare strategie di trattamento come ad esempio una dieta renale, che ha mostrato di migliorare il tempo di sopravvivenza nei pazienti azotemici (3,4). La capacità di identificare i gatti nelle prime fasi della malattia renale cronica consentirebbe ai clinici di monitorare strettamente questi casi e rilevare l'azotemia non appena si sviluppa. Essa potrebbe inoltre facilitare l'intervento precoce per trattare l'eventuale causa sottostante la malattia renale cronica, se identificabile.

PUNTI CHIAVE

- La malattia renale cronica ha un'elevata prevalenza nei gatti anziani e causa morbilità e mortalità significative.
- La diagnosi tempestiva permette un intervento precoce e il trattamento della malattia, nel tentativo di migliorare il tempo di sopravvivenza.
- I biomarcatori per la diagnosi precoce non invasiva della malattia renale cronica non sono ancora stati trovati e questa è un'area attiva della ricerca attuale.
- Sono stati esplorati tutti i biomarcatori del danno o disfunzione tubulare, i marcatori endogeni della VFG e i biomarcatori ormonali ma non è stato ancora identificato il biomarcatore "perfetto" per la malattia renale cronica felina.
- Le attuali raccomandazioni per il rilevamento precoce della malattia renale cronica comprendono misurazioni seriali della creatinina sierica, peso specifico dell'urina e rapporto proteine/creatinina nelle urine da eseguire durante lo screening di gatti apparentemente sani, in una fascia di età compresa tra quella media e quella geriatrica.

La malattia renale cronica può essere il risultato di condizioni infiammatorie, infettive, neoplastiche o genetiche. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, la malattia renale cronica felina deriva da una nefrite tubulo-interstiziale cronica di causa sconosciuta, caratterizzata da dilatazione e atrofia tubulare con infiammazione e fibrosi interstiziale (5). Indipendentemente dall'eziologia sottostante, la perdita di nefroni determina una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (VFG), che porta infine all'incapacità di concentrare l'urina e allo sviluppo dell'azotemia.

Gli strumenti che aiutano a diagnosticare la malattia renale cronica nei suoi primi stadi, senza impiegare biopsie renali invasive, non sono ancora stati trovati e anche questa è un'area attiva di ricerca. Le tecniche già indagate o sotto esame oggi, includono quelle focalizzate sulla stima o misurazione della VFG e quelle che cercano i marcatori del danno/lesione renale. I biomarcatori possono essere misurati e valutati oggettivamente come indicatori dei processi biologici normali, dei processi patogeni o delle risposte farmacologiche a un intervento terapeutico (6). Questo

articolo analizzerà i biomarcatori che sono già stati indagati e quelli che sono oggi in fase di studio per facilitare la diagnosi precoce della malattia renale cronica felina e passerà in rassegna le attuali raccomandazioni per i veterinari che usano i biomarcatori nella pratica. Le tecniche per la misurazione della VFG esulano dal campo di applicazione di questo articolo ma sono state coperte altrove (7).

■ Marcatori endogeni di VFG

È universalmente accettato che la misurazione della VFG è lo strumento più utile per l'identificazione e la stadiazione della malattia renale cronica e nell'uomo si usa a questo scopo una formula della VFG stimata (eVFG), che prende in considerazione la concentrazione di creatinina plasmatica e una serie di altri fattori, tra cui età, sesso e razza. Nonostante i numerosi marcatori e metodi di campionamento esplorati per la misurazione della VFG nel gatto, non esiste oggi un consenso sul protocollo ottimale da seguire, né una formula VFG specifica per il gatto. Il risultato è che in medicina veterinaria il sistema di stadiazione IRIS (per altre informazioni, vedere la terza di copertina) usa la creatinina sierica come marcatore surrogato della VFG.

Per azotemia s'intende un aumento nelle concentrazioni ematiche di rifiuti azotati non proteici, quali l'urea e la creatinina. La creatinina è un biomarcatore idoneo per la VFG, perché prodotta a un tasso costante nell'organismo dalla degradazione della fosfocreatina nei tessuti muscolari, viene ampiamente filtrata a livello del glomerulo e non è riassorbita dai tubuli renali. Il rapporto tra creatinina e VFG è esponenziale: la creatinina raddoppia quando la VFG diminuisce della metà e non sale sopra l'intervallo di riferimento finché la VFG non cala del 75%. La creatinina sierica aumenta non appena la VFG declina nelle prime fasi della malattia renale cronica ma dato il rapporto esponenziale, questo cambiamento è piccolo e solitamente "nascosto" nell'intervallo di riferimento, limitando così l'uso della creatinina come biomarcatore per la malattia renale precoce. Un'ulteriore limitazione nell'uso della creatinina sierica come biomarcatore per la malattia renale cronica precoce è l'incoerenza negli intervalli di riferimento dei laboratori, che variano notevolmente. Tuttavia, nel gatto, la creatinina sierica è un fattore predittivo indipendente per lo sviluppo dell'azotemia entro 12 mesi (8).

Bisogna fare attenzione quando si interpretano le misurazioni della creatinina sierica nel gatto: i pazienti devono essere a digiuno e ben idratati prima del prelievo di sangue, le misurazioni devono essere ripetute per confermare il risultato prima della stadiazione con il sistema IRIS e occorre tenere presenti le variazioni della massa muscolare corporea. Va notato che i casi non devono essere stadiati con il sistema IRIS solo dopo aver formulato una diagnosi di malattia renale cronica (cioè, dopo aver documentato che la

creatinina è costantemente superiore all'intervallo di riferimento del laboratorio in un gatto ben idratato, idealmente aggiungendo la dimostrazione che il peso specifico dell'urina è $<1,035$) o se è stata rilevata un'anomalia che mette un gatto ad alto rischio per lo sviluppo dell'azotemia, come ad esempio proteinuria persistente o biopsia renale anormale.

L'urea è prodotta nel fegato dalla degradazione dell'ammoniaca. La concentrazione di urea nel siero è un altro marcatore endogeno della VFG ma è un indicatore molto più inadeguato della creatinina. L'urea viene ampiamente filtrata nel glomerulo ma viene anche riassorbita dal dotto collettore sotto il controllo dell'ormone antidiuretico. Viene intrappolata nell'interstizio midollare per formare parte del meccanismo di concentrazione del rene per cui, in caso di disidratazione, l'urea sierica aumenta in assenza di una nefropatia anche se la VFG non varia. L'urea sierica aumenta anche quando si induce il catabolismo proteico, può aumentare dopo l'assunzione di cibo e può diminuire con l'insufficienza epatica grave. La concentrazione sierica dell'urea può quindi essere interpretata solo assieme alla concentrazione della creatinina sierica nella valutazione della funzione renale. Mancano tuttora studi sui marcatori endogeni alternativi della VFG nel gatto.

■ Biomarcatori urinari

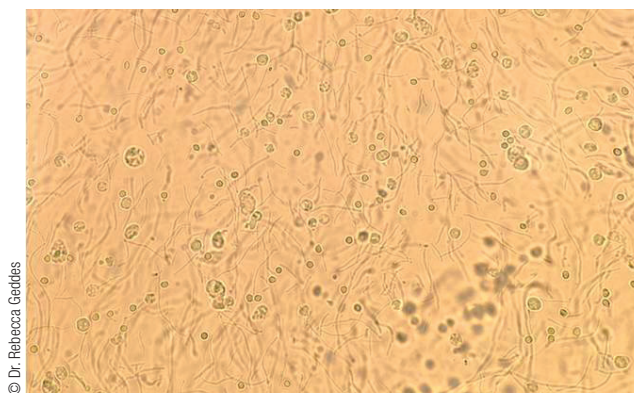
L'urina è un fluido corporeo facilmente ottenibile che può essere di grande utilità per il clinico nella valutazione di un paziente con possibile malattia renale. Poiché la maggior parte dei casi di malattia renale cronica felina è dovuta alla nefrite tubulo-interstiziale, i biomarcatori più utili per identificare tempestivamente la malattia renale cronica felina sono quelli che indicano danno o disfunzione tubulare.

Anche il peso specifico dell'urina fornisce un'indicazione della funzione tubulare ed è facilmente misurabile nella pratica usando un rifrattometro (**Figura 1**). Nel gatto una misurazione del peso specifico dell'urina $\geq 1,035$ suggerisce che

Figura 1. Il peso specifico dell'urina fornisce un'indicazione della funzione tubulare ed è facilmente misurabile nella pratica usando un rifrattometro.



© Dr. Rebecca Geddes



© Dr. Rebecca Gebler

Figura 2. Campione di urina prelevato mediante cistocentesi che contiene *E. coli* e numerosi globuli bianchi (ingrandimento 40x). Prima di interpretare il rapporto proteine/creatinina nelle urine, è sempre necessario escludere la presenza di un'infezione delle vie urinarie.

reni hanno una capacità di concentrazione dell'urina adeguata. Uno studio ha mostrato come i gatti che sviluppano un'azotemia entro 12 mesi hanno un peso specifico dell'urina significativamente inferiore rispetto a quelli che rimangono non azotemici (8). Tuttavia in questo studio più della metà dei gatti che hanno sviluppato un'azotemia entro 12 mesi, aveva un peso specifico dell'urina iniziale $\geq 1,035$, per cui la documentazione di un'urina concentrata nel gatto non esclude la presenza della nefropatia cronica precoce.

Una misurazione del peso specifico dell'urina $< 1,035$ può essere indicativa di danno renale nel gatto non azotemico, soprattutto se disidratato (si noti che i gatti nutriti esclusivamente con alimenti umidi possono avere un basso peso specifico dell'urina) ma occorre cautela per escludere altre cause di riduzione della capacità di concentrazione dell'urina (per esempio, diabete mellito o uso di diuretici). Di seguito sono discussi i biomarcatori del danno o disfunzione tubulare che sono stati studiati nel gatto.

Proteinuria

Nel rene sano, le proteine a basso e medio peso molecolare sono ampiamente filtrate a livello del glomerulo e riassorbite dalle cellule dei tubuli prossimali: per questo la concentrazione proteica urinaria è bassa. Le cause di aumento della proteinuria possono essere prerenali, renali (funzionali o patologiche) e post-renali (per altre informazioni, vedere "La guida da ritagliare e conservare..." a pagina 47). Sono stati pubblicati i passaggi sequenziali per contribuire a identificare l'origine della proteinuria (9) e seguendo questi ultimi, la diagnosi di proteinuria renale persistente indica la presenza di una malattia renale cronica.

La proteinuria può essere misurata in modo semi-quantitativo durante l'analisi delle urine di routine, sia determinando il

rapporto proteine/creatinina nelle urine, sia con il dosaggio dell'albumina urinaria che può anche essere corretto mediante la concentrazione di creatinina per fornire il rapporto albumina/creatinina. La misurazione del rapporto proteine/creatinina nelle urine è prontamente disponibile nella pratica ma queste misurazioni non sono valide se è presente un'infezione delle vie urinarie (UTI) (**Figura 2**). Va inoltre notato che il rapporto proteine/creatinina nelle urine può essere influenzato da una grave emorragia e dall'infiammazione. Una proteinuria lieve può essere il risultato di una proteinuria glomerulare o tubulare ma le cause tubulari sono più frequenti nel gatto. Le cause di proteinuria moderata o grave associate a misurazioni nel rapporto proteine/creatinina nelle urine $\geq 1,0$ non sono comuni nei gatti ma una volta esclusa la UTI devono far nascere nel clinico un sospetto di glomerulopatia. Si consiglia di indagare le cause della proteinuria in qualsiasi paziente non azotemico con rapporto proteine/creatinina nelle urine $\geq 1,0$ (9).

Nei gatti geriatrici, basse concentrazioni della proteinuria sono predittive per lo sviluppo dell'azotemia entro 12 mesi (8). In questo studio, i gatti sani che hanno sviluppato un'azotemia entro 12 mesi avevano valori iniziali del rapporto albumina/creatinina e del rapporto proteine/creatinina nelle urine significativamente maggiori rispetto ai gatti rimasti non azotemici. Nell'analisi multivariata, che includeva l'età e le misurazioni di peso specifico dell'urina, pressione arteriosa sistolica, creatinina, attività dell'enzima N-acetil-glucosaminidasi (NAG) (vedere sotto) e rapporto proteine/creatinina nelle urine o rapporto albumina/creatinina, solo la creatinina e il rapporto proteine/creatinina nelle urine o il rapporto albumina/creatinina erano fattori predittivi indipendenti per lo sviluppo dell'azotemia. L'uso del rapporto albumina/creatinina non ha fornito alcun beneficio aggiuntivo nel predire lo sviluppo dell'azotemia rispetto al rapporto proteine/creatinina nelle urine, che è più prontamente disponibile nella pratica. Questo studio non è riuscito a chiarire se la proteinuria fosse una causa di lesione renale o semplicemente un marcatore di azotemia imminente.

Attività del NAG

Il NAG è un enzima lisosomiale presente nelle cellule epiteliali del tubulo contorto prossimale. Viene rilasciato nelle urine dopo un danno tubulare ed è quindi un possibile biomarcatore della lesione tubulare.

Esistono due diversi isoenzimi: NAG A e NAG B. NAG A viene escreto continuamente e può essere sovraregolato durante il metabolismo proteico, mentre NAG B viene rilasciato solo in caso di danno della cellula tubulare prossimale. Il NAG può essere misurato usando un dosaggio enzimatico, che consente un adattamento più facile alle diverse specie rispetto a molti test immunologici che richiedono

l'uso di anticorpi specie-specifici. Nei gatti con e senza nefropatia cronica è stato convalidato l'uso di una tecnica colorimetrica non automatizzata (10). Una volta misurata l'attività del NAG, questa può essere convertita nel cosiddetto indice NAG calcolando il rapporto fra attività NAG urinaria e creatinina urinaria espressa in grammi. Non è stata trovata alcuna correlazione tra indice NAG felino e concentrazione di creatinina plasmatica ma l'indice NAG è correlato alla gravità della proteinuria (10) ed è un fattore predittivo per lo sviluppo dell'azotemia entro 12 mesi nei gatti geriatrici (8). Questa correlazione si perde una volta corretto il modello in base al rapporto proteine/creatinina nelle urine, quindi la misurazione dell'indice NAG non offre oggi alcun beneficio rispetto alla misurazione del rapporto proteine/creatinina nelle urine per predire l'azotemia imminente. Saranno dunque necessari altri studi per accertare se le attività degli isoenzimi NAG A e NAG B possano essere misurate separatamente per facilitare l'uso del NAG come biomarcatore del danno tubulare nella nefropatia cronica precoce.

Cauxina

La cauxina è una proteina urinaria felina prodotta nei tubuli prossimali ed è presente in concentrazioni particolarmente elevate nei gatti maschi non sterilizzati (11). La funzione della cauxina non è stata completamente chiarita ma si conosce il suo coinvolgimento nella produzione di un feromone felino, la felinina. È stato dimostrato che l'espressione di cauxina è ridotta nei reni dei felini con nefrite tubulo-interstiziale e azotemia (12). È stato convalidato un immunodosaggio per la misurazione della cauxina nelle urine del gatto ma questo dosaggio sembra misurare solo la cauxina denaturata, per cui tutti i campioni devono essere conservati per un minimo di 7 giorni a -20 °C prima di poter eseguire le misurazioni (13). Usando questo dosaggio, si è visto che il rapporto urinario cauxina/creatinina è significativamente diverso tra i gatti geriatrici con vari livelli di gravità della proteinuria ed è significativamente più alto nei gatti geriatrici sani che hanno sviluppato un'azotemia entro 12 mesi, rispetto ai gatti che sono rimasti non azotemici (13). Tuttavia, la sovrapposizione nei valori del rapporto urinario cauxina/creatinina tra i gatti che sono rimasti non azotemici e quelli che sono diventati azotemici entro 12 mesi è stata notevole, per cui la cauxina, se usata da sola, risulta essere un biomarcatore inadeguato per predire lo sviluppo dell'azotemia (13). Saranno necessari altri studi per confermare se questo marcatore possa essere utile, quando combinato con la misurazione di altri biomarcatori.

Proteina legante il retinolo

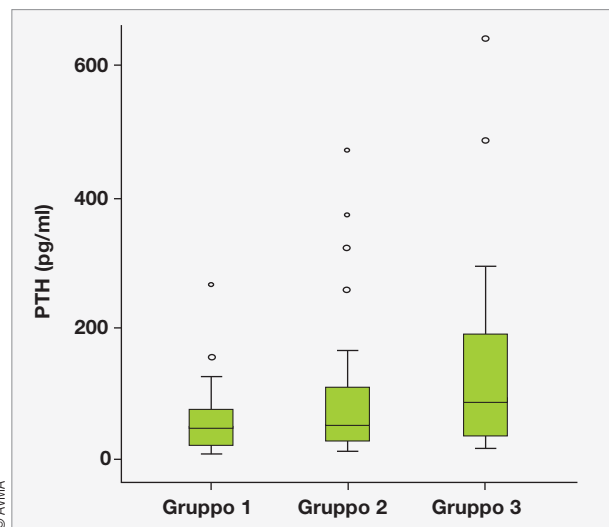
La proteina legante il retinolo è una proteina a basso peso molecolare prodotta nel fegato, che funge da vettore per la vitamina A lipofila (retinolo). La proteina legante il retinolo non legata può essere filtrata a livello del glomerulo e viene completamente riassorbita dai tubuli prossimali. Al diminuire della

funzione tubulare diminuisce anche il riassorbimento della proteina legante il retinolo, causando un aumento nelle concentrazioni urinarie di questa molecola. Questo fa sì che la proteina legante il retinolo sia un biomarcatore della disfunzione tubulare. È stato dimostrato che la proteina legante il retinolo è aumentata nei gatti con malattia renale cronica e ipertiroidismo (14). La proteina legante il retinolo urinaria cala dopo il trattamento con iodio radioattivo dei gatti ipertiroidici, a meno che questi non diventino poi azotemici. Non ha tuttavia alcun valore predittivo per capire quali gatti svilupperanno un'azotemia dopo il trattamento (15). Nessuno studio ha indagato finora il valore predittivo della proteina legante il retinolo per lo sviluppo dell'azotemia nei gatti geriatrici sani.

Proteomica

La proteomica è l'analisi delle proteine espresse in tessuti, cellule o fluidi biologici. Questa tecnica usa la spettrometria di massa per identificare allo stesso tempo possibili biomarcatori multipli che potrebbero poi essere usati per contribuire a individuare i gatti a rischio di sviluppare azotemia su base individuale. Uno studio molto recente ha indagato la

Figura 3. Diagramma "box and whisker plot" (a scatola e baffi) che illustra le concentrazioni di PTH in gatti geriatrici con vari gradi di funzione renale, all'arruolamento prima del follow-up di 12 mesi (17). Tutti i gatti erano inizialmente non azotemici, quindi sono stati raggruppati in base alla funzione renale al termine dello studio di 12 mesi: il Gruppo 1 (n=35) aveva una concentrazione di creatinina plasmatica $\leq 1,6$ mg/dl (≤ 140 $\mu\text{mol/l}$), il Gruppo 2 (n=52) aveva una concentrazione di creatinina plasmatica $>1,6$ mg/dl (>140 $\mu\text{mol/l}$), ma non aveva ricevuto una diagnosi di malattia renale cronica azotemica, mentre il Gruppo 3 (n=31) aveva ricevuto una diagnosi di malattia renale cronica azotemica. Le concentrazioni di PTH nel Gruppo 3 erano significativamente superiori al Gruppo 1 ($p < 0,017$) ma non al Gruppo 2. Tuttavia, le concentrazioni di PTH erano molto sovrapposte tra il Gruppo 3 e i Gruppi 1 e 2, il che limita l'utilità di PTH come biomarcatore per predire lo sviluppo dell'azotemia.



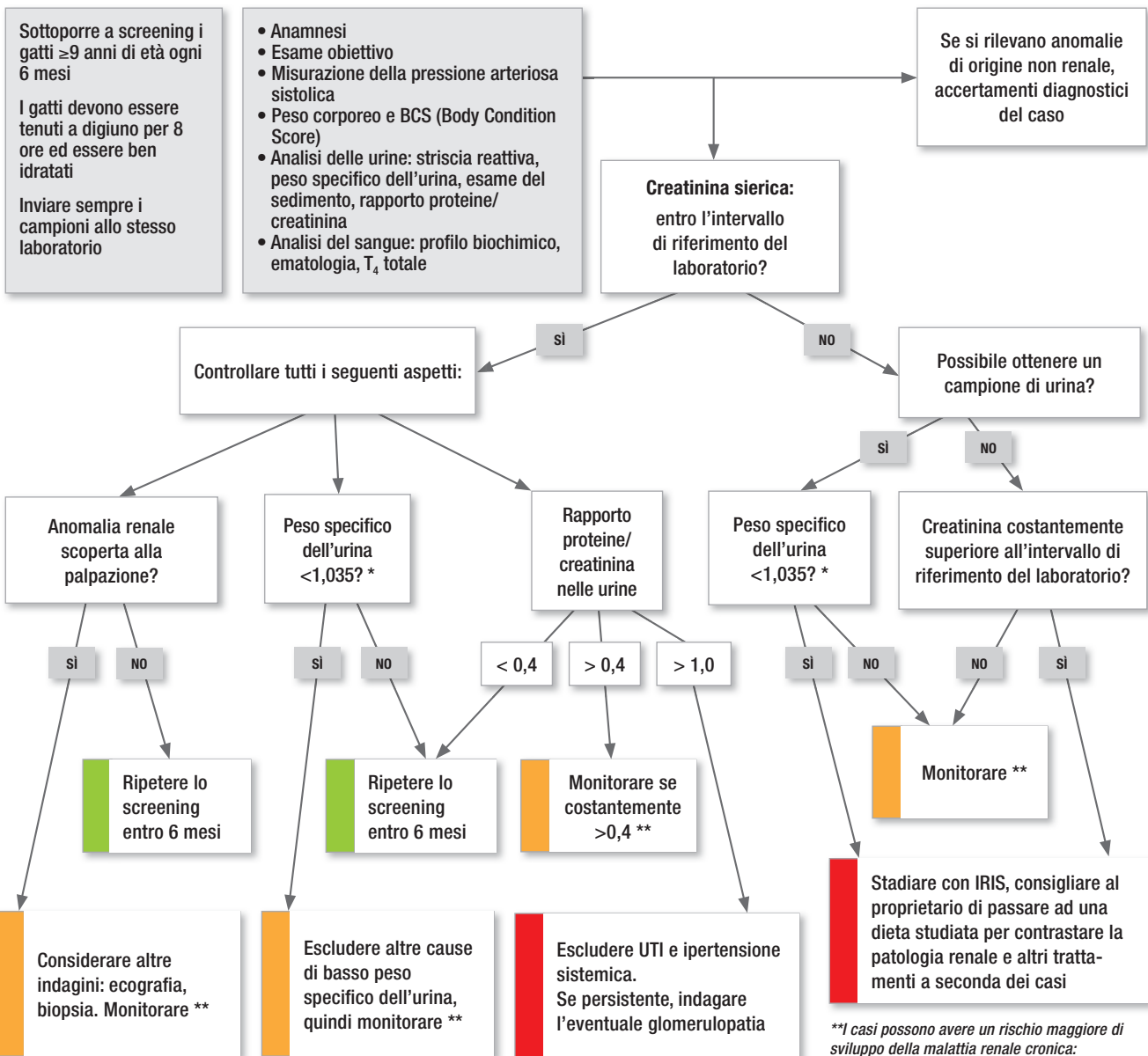
© AVMA

proteomica felina prelevando campioni di urina da 10 gatti rimasti non azotemici dopo 12 mesi e 10 gatti che avevano sviluppato un'azotemia entro 12 mesi. Questo studio ha identificato 6 "cluster" sulle tracce di uscita, che potrebbero rappresentare 6 possibili biomarcatori, forse capaci di facilitare l'identificazione dei gatti a rischio per lo sviluppo dell'azotemia (16). Questa tecnica è oggi agli albori e saranno necessari altri studi per identificare questi possibili biomarcatori e valutarne l'utilità nella diagnosi precoce della nefropatia cronica nel gatto.

■ Biomarcatori ormonali plasmatici

L'ormone paratiroideo (PTH) viene secreto dalla ghiandola paratiroide, soprattutto in risposta all'ipocalcemia ionizzata plasmatica e agisce incrementando la concentrazione plasmatica del calcio grazie all'aumento del suo assorbimento da parte dell'intestino e delle ossa e alla diminuzione del riassorbimento renale del fosfato plasmatico. Numerosi dosaggi del PTH sono stati convalidati e usati nei precedenti studi che hanno indagato il PTH nel gatto ma purtroppo molti di questi dosaggi non sono più disponibili. Uno studio ha scoperto che,

Figura 4. Approccio logico che usa i biomarcatori per identificare più precocemente possibile la malattia renale cronica felina.



*I gatti alimentati esclusivamente con cibo umido possono avere un peso specifico dell'urina basso.

rispetto ai gatti rimasti non azotemici, il PTH è aumentato nei gatti non azotemici che hanno sviluppato un'azotemia entro 12 mesi (17) (**Figura 3**). Purtroppo, le misurazioni del PTH sono molto sovrapposte tra i gatti diventati azotemici, rispetto a quelli rimasti non azotemici, il che limita il suo uso come biomarcatore per l'azotemia imminente nei singoli gatti. Inoltre, il dosaggio impiegato in questo studio non è più disponibile.

Il fattore di crescita dei fibroblasti numero 23 (FGF-23) è un ormone che agisce sui co-trasportatori sodio-fosfato nei tubuli prossimali dei reni, per ridurre il riassorbimento del fosfato dalle urine. Viene secreto da osteociti e osteoblasti come risposta all'aumento della concentrazione plasmatica di fosfato, ma essendo una proteina a basso peso molecolare viene anche ampiamente filtrata dal glomerulo, per cui aumenta alla diminuzione della VFG (18). Un test ELISA umano è stato convalidato per l'uso con campioni di plasma felini (19), ma la misurazione del FGF-23 non è oggi disponibile nei laboratori commerciali. Gli studi iniziali su questo ormone indicano che è aumentato nei gatti azotemici (19), è correlato alla VFG (20), ed è ancora più aumentato nei gatti con concentrazioni plasmatiche più elevate di fosfato (19). Inoltre, FGF-23 è aumentato nei gatti non azotemici che sviluppano un'azotemia entro 12 mesi, rispetto ai gatti rimasti non azotemici che rispetto ai gatti rimasti non azotemici (20), ma esiste ancora una volta una notevole sovrapposizione nelle misurazioni di FGF-23 tra questi diversi gruppi di gatti. Al momento, l'uso di FGF-23 come biomarcatore per i gatti a rischio per lo sviluppo dell'azotemia è quindi limitato.

■ Migliore prassi corrente

Diversi biomarcatori sono stati indagati come indicazione della malattia renale cronica azotemica imminente nel gatto ma non vi è attualmente alcun biomarcatore "perfetto" che possa essere usato per la diagnosi precoce di questa malattia in un singolo gatto. Emerge che alcuni dei biomarcatori discussi in questo articolo sono fattori predittivi per lo sviluppo della patologia renale cronica azotemica nel gatto a livello di popolazione e sono quindi utili per provare a diagnosticare i pazienti felini nelle fasi iniziali della patologia. L'uso dei biomarcatori tradizionalmente disponibili in combinazione, soprattutto con misurazioni ripetute nel tempo, è oggi il modo migliore per valutare la funzione renale senza misurare direttamente la VFG. La **Figura 4** mostra un approccio logico all'uso dei biomarcatori oggi disponibili nella pratica generale per facilitare l'identificazione più precoce possibile dei pazienti felini con malattia renale cronica.

■ Conclusione

La diagnosi tempestiva della malattia renale cronica nel gatto permette di rallentare la sua progressione, migliorando il tempo di sopravvivenza. I biomarcatori della malattia renale cronica precoce del gatto sono un'area attiva di ricerca e sebbene nel gatto non sia stato ancora identificato un biomarcatore ideale, grazie all'uso della proteomica nel prossimo futuro potranno essere identificati nuovi biomarcatori. I biomarcatori oggi più utili nella pratica per identificare la malattia renale cronica felina precoce sono la misurazione seriale della concentrazione di creatinina sierica, in combinazione con la misurazione del peso specifico dell'urina e del rapporto proteine/creatinina nelle urine.

Riferimenti

1. Lulich JP. Feline renal failure: questions, answers, questions. *Comp Cont Ed Prac Vet* 1992;14:127-152.
2. Elliott J, Barber PJ. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract* 1998;39:78-85.
3. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract* 2000;41:235-242.
4. Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229:949-957.
5. DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, et al. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc* 1987;190:1196-1202.
6. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
7. Von Hendy-Willson VE, Pressler BM. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. *Vet J* 2011;188:156-165.
8. Jepson RE, Brodbelt D, Vallance C, et al. Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *J Vet Int Med* 2009;23:806-813.
9. Lees GE. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). *J Vet Int Med* 2005;19:377-385.
10. Jepson RE, Vallance C, Syme HM, et al. Assessment of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations with and without azotemia. *Am J Vet Res* 2010;71:241-247.
11. Miyazaki M, Yamashita T, Hosokawa M, et al. Species-, sex-, and age-dependent urinary excretion of cauxin, a mammalian carboxylesterase. *Comp Biochem Physiol Part B Biochem Mol Biol* 2006;145:270-277.
12. Miyazaki M, Soeta S, Yamagishi N, et al. Tubulointerstitial nephritis causes decreased renal expression and urinary excretion of cauxin, a major urinary protein of the domestic cat. *Res Vet Sci* 2007;82:76-79.
13. Jepson RE, Syme HM, Markwell P, et al. Measurement of urinary cauxin in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations and proteinuria and evaluation of urine cauxin-to-creatinine concentration ratio as a predictor of developing azotemia. *Am J Vet Res* 2010;71:982-987.
14. van Hoek I, Daminet S, Notebaert S, et al. Immunoassay of urinary retinol binding protein as a putative renal marker in cats. *J Immunol Meth* 2008;329:208-213.
15. van Hoek I, Lefebvre HP, Peremans K, et al. Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. *Dom Anim Endocrinol* 2009;36:45-56.
16. Jepson RE, Coulton GR, Cowan ML, et al. Evaluation of mass spectrometry of urinary proteins and peptides as biomarkers for cats at risk of developing azotemia. *Am J Vet Res* 2013;74:333-342.
17. Finch NC, Syme HM, Elliott J. Parathyroid hormone concentration in geriatric cats with various degrees of renal function. *J Am Vet Med Assoc* 2012;241:1326-1335.
18. Filler G, Liu D, Huang SH, et al. Impaired GFR is the most important determinant for FGF-23 increase in chronic kidney disease. *Clin Biochem* 2011;44:435-437.
19. Geddes RF, Finch NC, Elliott J, et al. Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2013;27:234-241.
20. Finch NC, Geddes RF, Syme HM, et al. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (CKD) and in healthy geriatric cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:227-233.

Trattamento nutrizionale della patologia renale cronica nel gatto



■ **Yann Quéau, DVM, Dipl. ACVN**
Centro ricerche Royal Canin, Aimargues, Francia

Il Dr. Quéau si è laureato alla Ecole Nationale Vétérinaire di Tolosa (Francia) nel 2007, dopo aver completato una tesi relativa all'effetto dell'invecchiamento sulla velocità di filtrazione glomerulare nei cani. Dopo la laurea ha completato un internato in nefrologia ed emodialisi e una residenza in nutrizione clinica dei piccoli animali presso l'University of California, Davis. Nel 2011 ha ottenuto il diploma dell'American College of Veterinary Nutrition e oggi lavora presso il centro ricerche Royal Canin ad Aimargues, Francia.

■ Introduzione

La malattia renale cronica è una malattia frequente nei gatti anziani, anche se può colpire gli animali più giovani nei quali può essere congenita (ad esempio, displasia renale) o acquisita (ad esempio, conseguenza di lesione renale acuta). In uno studio recente, il 26% dei gatti >9 anni di età che erano sani alla valutazione iniziale hanno sviluppato un'azotemia entro un anno (1). Sebbene la nefropatia cronica finisca per essere progressiva, il veterinario svolge un ruolo chiave nel ritardare l'inevitabile. In primo luogo individuando precocemente la malattia, in secondo luogo istituendo opportune modifiche dietetiche (insieme a fluidoterapia e terapia medica), che possono migliorare la qualità e l'aspettativa di vita dei gatti affetti da patologia renale cronica.

PUNTI CHIAVE

- Le modifiche dietetiche sono la chiave per rallentare la progressione della patologia renale e alleviarne le conseguenze metaboliche.
- I quattro obiettivi del trattamento nutrizionale sono: fornire energia sufficiente per mantenere buone condizioni fisiche, alleviare le manifestazioni cliniche dell'uremia, minimizzare i disturbi fluidici, elettrolitici e acido-base, e rallentare la progressione della malattia.
- La dieta renale deve essere adottata fin dalle prime fasi della malattia per massimizzare sia i suoi benefici sia l'accettazione da parte del gatto.
- L'alimentazione enterale assistita aiuta a fornire la dieta appropriata e mantenere le condizioni corporee nei pazienti disoressici.

Il trattamento nutrizionale ha quattro obiettivi: fornire energia sufficiente per mantenere buone condizioni fisiche, alleviare le manifestazioni cliniche dell'uremia, minimizzare i disturbi fluidici, elettrolitici e acido-base, e rallentare la progressione della malattia. Questi obiettivi sono più o meno critici e stimolanti da raggiungere a seconda dello stadio della patologia cronica, e possono essere conseguiti fornendo la dieta appropriata, e impiegando una terapia adiuvante, come ad esempio agenti chelanti il fosfato, se necessario.

■ Modifiche ai nutrienti fondamentali: perché e quando?

L'intera serie di modifiche ai nutrienti generalmente applicate nelle cosiddette "diete renali" serve scopi diversi (i quattro obiettivi di cui sopra) nei diversi stadi della malattia renale cronica (**Figura 1**). Sebbene rallentare la malattia sia importante fino dagli stadi IRIS* 1 e 2, alleviare i segni clinici e i disturbi metabolici è più critico negli stadi 3 e 4, quando il rischio di questi disturbi è maggiore. Allo stesso modo, soddisfare i fabbisogni energetici diventa più impegnativo con il progredire della malattia.

Rallentare la progressione della malattia renale cronica

Proteine

Storicamente livelli elevati delle proteine alimentari sono stati legati alla progressione più rapida della nefropatia indotta sperimentalmente nel ratto, nonché nel gatto (2). Tuttavia, l'effetto delle proteine in questi studi è stato confuso con quello dell'apporto calorico, poiché le diete ipoproteiche venivano consumate di meno, probabilmente a causa dell'appetibilità inferiore. Gli studi succes-

*IRIS, International Renal Interest Society. Per altre informazioni sulla stadiazione della nefropatia nel gatto, vedere l'interno della quarta di copertina.

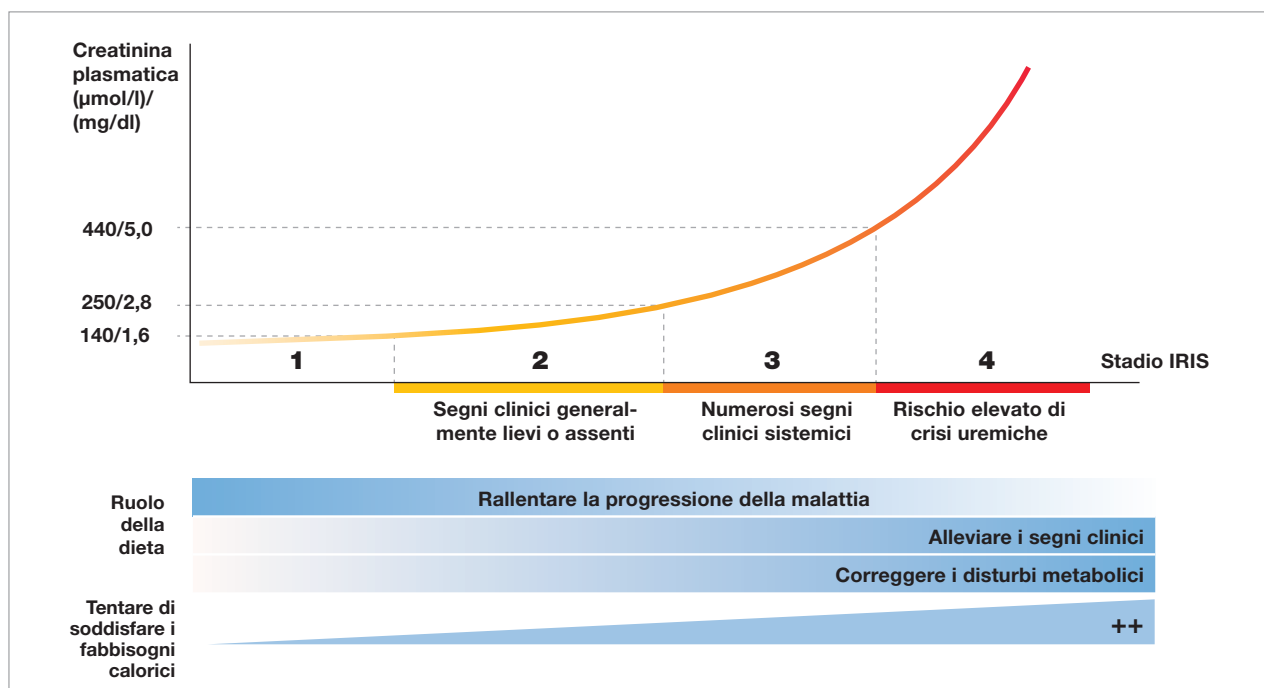


Figura 1. Il ruolo della nutrizione nella malattia renale cronica felina in base alla stadiazione IRIS.

sivi nel gatto, per indagare il ruolo della restrizione proteica rispetto a quella calorica, hanno mostrato che l'effetto protettivo sulla morfologia renale e sulla proteinuria era dato dalla limitazione delle calorie, non da quella delle proteine (3). Pertanto, la restrizione proteica non serve a rallentare la progressione della nefropatia tubulo-interstiziale nel gatto. Piuttosto, può essere utile per limitare la proteinuria nella glomerulopatia grave, come mostrato nel cane, sebbene questo disturbo renale sia più raro nel gatto.

Fosforo

La ritenzione del fosforo (secondaria alla riduzione della filtrazione glomerulare) e la conseguente iperfosfatemia producono un iperparatiroidismo secondario renale, la cui prevalenza aumenta al passaggio verso gli stadi successivi della nefropatia cronica (1). Questa, a sua volta, può causare osteodistrofia renale o calcificazione dei tessuti molli. Alte concentrazioni di fosfato plasmatico sono state associate a tempi di sopravvivenza inferiori nei gatti con malattia renale cronica (4,5). È ormai ben stabilito che la restrizione del fosforo alimentare è la chiave per rallentare la progressione della nefropatia, poiché riduce il livello plasmatico di ormone paratiroideo (PTH) (6) e previene le lesioni renali (quali mineralizzazione e fibrosi) (7). Si raccomanda tale restrizione nei primi stadi della malattia poiché il livello di PTH può già essere elevato.

EPA e DHA

L'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA) sono acidi grassi polinsaturi a catena lunga (LC-PUFA, Long Chain Poly-Unsaturated Fatty Acids) omega-3, presenti solo in fonti marine (pesce). Una volta incorporati nelle membrane cellulari, competono con l'acido arachidonico LC-PUFA omega-6 per la degradazione enzimatica, determinando la produzione di una classe di eicosanoidi (leucotrieni, prostaglandine, trombossani) che sono meno infiammatori e promuovono la vasodilatazione. La maggior parte degli studi mostra che EPA e DHA hanno un effetto benefico, poiché rallentano il declino della funzione renale. La ricerca è stata condotta nel ratto e nel cane, ma non c'è ragione di credere che questo effetto sia diverso nel gatto.

Antiossidanti

Uno studio recente ha mostrato che, come nell'uomo, lo stress ossidativo colpisce i gatti con malattia renale cronica (8). Si ritiene che il danno ossidativo svolga un ruolo importante nella progressione della patologia renale, innescando glomerulosclerosi e fibrosi interstiziale. Le specie reattive dell'ossigeno possono essere generate dall'iperfiltrazione glomerulare e dall'ipermetabolismo tubulare che seguono la perdita di nefroni funzionanti, da cui la base razionale per integrare le diete renali con antiossidanti.

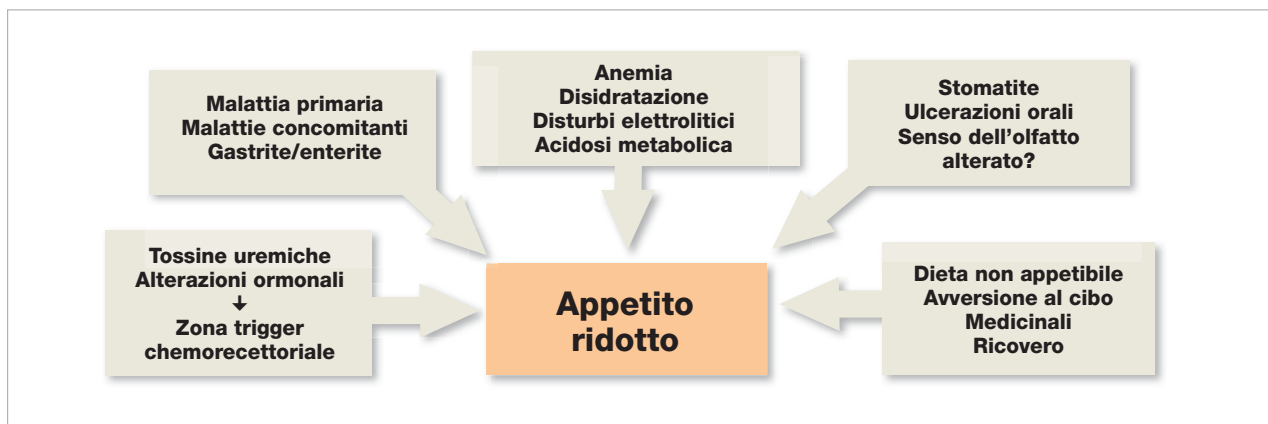


Figura 2. La riduzione dell'assunzione di cibo è un processo multifattoriale nella malattia renale cronica. È indispensabile affrontare tutte le cause succitate per massimizzare le possibilità di migliorare l'appetito del gatto.

Alleviare le conseguenze cliniche della malattia renale cronica

Proteine

Sebbene il ruolo delle proteine alimentari nella progressione della patologia renale sia controverso (vedere sopra), è stato invece chiaramente stabilito che limitare l'apporto delle proteine allevia alcuni dei segni clinici correlati all'uremia. Fornire proteine ben oltre i requisiti minimi causa la generazione di prodotti di rifiuto azotati che, in presenza di capacità di escrezione renale ridotte, si accumulano nei fluidi corporei. Esistono migliaia di tossine uremiche differenti, ma si ritiene che misurare la concentrazione di azoto ureico ematico (BUN), una forma innocua di escrezione azotata, offra una valida stima dei livelli di tossine.

BUN e rapporto BUN/creatinina aumentano entrambi al crescere dell'apporto proteico alimentare (tra le altre cause), e un apporto elevato di proteine nei gatti con patologia renale cronica è correlato a maggiore morbilità e frequenza delle crisi uremiche (9). La questione centrale è fino a che punto limitare le proteine. I gatti con malattia renale cronica in stadio iniziale (1 e 2) tollerano verosimilmente quantità maggiori rispetto a quelli negli stadi più avanzati (3 e 4). La maggior parte delle diete commerciali di mantenimento fornisce proteine ben oltre i requisiti minimi. Tuttavia, questi requisiti minimi sono stati determinati per gli animali sani, e possono essere più alti nei pazienti con nefropatia cronica (10). L'importanza del problema sta dunque nel fatto che una restrizione proteica eccessiva può determinare malnutrizione proteica e morbilità. Anche la qualità delle proteine (profilo degli aminoacidi essenziali e digeribilità) è importante per evitare carenze di aminoacidi essenziali o carichi di azoto non necessari.

Sodio

L'ipertensione sistemica è comune nei gatti con malattia renale cronica e contribuisce alla progressione della malattia. È stato suggerito che nei gatti allo stadio iniziale della patologia renale cronica, un apporto elevato di sodio alimentare (>1,5 g/1000 kcal) potrebbe favorire la progressione della nefropatia senza alcun effetto sulla pressione arteriosa (11). In un altro studio, livelli di sodio fino a 2,0 g/1000 kcal non hanno influenzato la pressione arteriosa o la VFG nei gatti con nefropatia indotta chirurgicamente, anche se il test è stato breve (7 giorni) (12). D'altra parte, una restrizione eccessiva del sodio in questi gatti ha causato l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'opinione attuale è quindi di evitare nella patologia renale, sia le diete a basso contenuto sia quelle ad alto contenuto di sodio. Il passaggio dei pazienti con malattia renale cronica avanzata a una dieta renale (generalmente leggermente iposodica) deve essere progressivo, poiché la loro capacità di regolare l'escrezione di sodio in risposta all'apporto diventa gravemente compromessa.

Potassio

I gatti con malattia renale cronica possono diventare ipopotassiemici e avere una deplezione totale del potassio corporeo a causa dell'apporto ridotto e della diuresi aumentata (13). In questo caso è giustificata l'integrazione con potassio per evitare i segni carenziali associati (ad esempio debolezza muscolare generalizzata). Come regola generale, tutti i pazienti con malattia renale cronica devono ricevere un monitoraggio regolare del potassio sierico, al fine di regolarne di conseguenza la prescrizione dietetica. Le diete renali commerciali possono avere un contenuto di potassio variabile. È necessario considerare anche i farmaci che possono influenzare

l'escrezione di potassio (ad esempio, gli ACE-inibitori capaci di causare ritenzione di potassio).

Equilibrio acido-base

I reni svolgono un ruolo importante nel mantenimento del pH del sangue, in particolare attraverso il riassorbimento netto del bicarbonato e l'escrezione di ioni idrogeno. La malattia renale cronica può quindi causare acidosi metabolica, generalmente negli stadi avanzati (14). Questo aumenta il catabolismo proteico del muscolo scheletrico, sconvolge il metabolismo intracellulare, e promuove la dissoluzione a lungo termine della componente minerale ossea. Si raccomanda pertanto di garantire la somministrazione di agenti alcalinizzanti nella dieta (bicarbonato, carbonato, citrato), al fine di correggere o prevenire l'acidosi metabolica.

Vitamine del gruppo B

Le perdite di vitamine idrosolubili del gruppo B possono derivare da un aumento della diuresi nei pazienti con nefropatia cronica. Sebbene non vi sia una robusta evidenza a sostegno della loro necessità, le vitamine del gruppo B mostrano tossicità nulle (o marginali), per cui sono spesso integrate in eccesso rispetto ai requisiti nelle diete renali.

In sintesi, gli studi (per lo più in animali con nefropatia indotta sperimentalmente), hanno mostrato che le seguenti modifiche nutrizionali sono state utili nel ritardare la progressione della malattia e ridurre le conseguenze cliniche della malattia renale cronica: restrizione di proteine e fosforo, integrazione con EPA/DHA, restrizione moderata del sodio, integrazione con potassio, e alcalinizzazione. La combinazione di tutte queste strategie dietetiche è stata convalidata in alcuni studi clinici su gatti con malattia renale insorta spontaneamente (9,15), dove i pazienti che ricevevano una "dieta renale" hanno avuto un miglioramento della qualità e della durata di vita.

■ Attuazione pratica del trattamento nutrizionale

Prima di avviare la terapia nutrizionale, se il paziente ha una crisi uremica è necessario correggere con mezzi farmacologici qualsiasi disturbo fluidico, elettrolitico e acido-base, per massimizzare le possibilità di accettazione della dieta renale.

Soddisfare i requisiti energetici

Il dimagrimento nei gatti con malattia renale cronica è guidato dall'apporto calorico insufficiente, che è multifattoriale (**Figura 2**). Le cause includono: nausea dovuta all'accu-

mulo di prodotti di rifiuto azotati, anemia, disidratazione, disturbi elettrolitici e acido-base, ulcerazioni orali e della mucosa gastrointestinale (negli stadi avanzati della malattia), possibile alterazione del senso dell'olfatto, e appetibilità inferiore delle diete a basso contenuto di proteine e fosforo.

L'obiettivo è fornire calorie sufficienti perché il gatto possa raggiungere e mantenere il BCS ideale (5/9). Sebbene le equazioni predittive possano essere utili come punto di partenza per determinare l'apporto calorico giornaliero, il valore ammesso deve essere costantemente aggiornato in base alle variazioni del peso e del punteggio BCS, data l'elevata variabilità dei fabbisogni energetici nella popolazione. Allo stesso modo, l'obiettivo per i gatti ricoverati è raggiungere i requisiti energetici a riposo (RER, Resting Energy Requirement) pari a $70 \text{ kcal} \times \text{peso} [\text{kg}]^{0,75}$, ripetendo successivamente la valutazione del peso.

Scegliere la via di somministrazione

La nutrizione parenterale, disponibile in alcune cliniche veterinarie, può essere usata nei gatti che non tollerano l'alimentazione enterale (ad esempio, vomito intrattabile nell'uremia grave), ma la formula nutrizionale va discussa con un nutrizionista per garantire che i livelli forniti di aminoacidi, elettroliti e fluidi siano adeguati per i pazienti uremici.

La via preferita e più comune per nutrire i pazienti con malattia renale cronica è quella enterale. La maggior parte dei gatti con patologia renale cronica in stadio 3 e 4 non riesce a consumare abbastanza calorie per mantenere il proprio peso. Le diete renali commercialmente disponibili sono generalmente ricche di grassi, il che ne aumenta la densità calorica e riduce il volume da assumere, e tuttavia questo non è sempre sufficiente. L'alimentazione forzata deve essere evitata, poiché aumenta il rischio di avversione al cibo e crea stress che compromette il benessere del gatto. È possibile provare a somministrare farmaci che stimolano l'appetito, ma questi non riescono generalmente a fornire l'apporto calorico sufficiente a mantenere il peso corporeo nel lungo termine. L'antidepressivo mirtazapina ha mostrato di aumentare l'assunzione di cibo in gatti giovani sani alla dose di 1,88 mg/die PO (16), ma è possibile occorra somministrarla a giorni alterni nei gatti con malattia renale cronica, a causa dell'emivita più lunga del farmaco in questi pazienti (17).

L'alimentazione enterale assistita va presa in considerazione nei casi documentati di dimagrimento persistente (anche prima nei gatti sottopeso), dopo l'insuccesso di

Tabella 1. Caratteristiche nutrizionali chiave delle diete renali feline rispetto alle diete di mantenimento.

Si noti che la composizione delle diete commerciali può variare ampiamente, e che singoli pazienti possono trarre beneficio da livelli diversi di nutrienti.

	La maggior parte delle diete renali	La maggior parte delle diete di mantenimento
Proteine	20-27% EM*	>27% EM
Fosforo	<1,2 g/Mcal**	>1,3 g/Mcal
Sodio	<1,0 g/Mcal	>1,0 g/Mcal
Potassio	>2,0 g/Mcal	Variabili
EPA+DHA	Aumentati	Variabili
Equilibrio acido-base	Neutre o alcalizzanti	Acidificanti

*% EM = % di energia metabolizzabile (% di energia fornita da proteine, grassi e carboidrati). È un modo per confrontare le diete, migliore rispetto all'utilizzo della % di energia calcolata sul prodotto tal quale (% EM tq - valore influenzato dal contenuto di umidità, fibra e ceneri) o rispetto all'utilizzo della % di energia calcolata sulla sostanza secca del prodotto (% EM ss - valore influenzato dal contenuto di fibra e ceneri). Questi dati possono essere forniti dal produttore. **1 Mcal = 1000 kcal

più diete renali. Considerato che, in definitiva, la malattia renale cronica è una malattia progressiva, è improbabile un miglioramento repentino nell'apporto calorico degli animali con malattia renale cronica in stadio 3 o 4 (a meno che non sia presente un disturbo metabolico importante che può essere prontamente corretto).

Tabella 2. Adozione di un piano nutrizionale in un gatto con sondino di alimentazione.

<ul style="list-style-type: none"> • Selezionare la dieta renale appropriata per il paziente, e determinare il contenuto calorico di una lattina o una busta (informazioni fornite dal produttore). Ad esempio, 200 kcal/lattina.
<ul style="list-style-type: none"> • Mettere una data quantità di dieta nel frullatore (ad esempio, 1 lattina) e aggiungere acqua sufficiente per ottenere una miscela di consistenza tale da essere facilmente spinta attraverso il sondino di alimentazione del paziente. Il volume di acqua da aggiungere deve basarsi sulla quantità complessiva di fluidi pianificata.
<ul style="list-style-type: none"> • Misurare il volume finale della miscela e calcolare la densità energetica della miscela finale. Ad esempio 50 ml di acqua aggiunti a 1 lattina (200 kcal) per ottenere una consistenza adeguata per il passaggio attraverso una sonda E da 14 F. Se il volume totale è 220 ml e la densità calorica è 200 kcal/220 ml, il valore sarà di 0,9 kcal/ml.
<ul style="list-style-type: none"> • In base al calcolo del RER e al piano di alimentazione, calcolare il volume che il paziente deve ricevere al giorno, e per ogni pasto. Ad esempio, il RER di un gatto di 3,0 kg ricoverato è pari a 160 kcal/die, equivalenti a 160/0,9 cioè circa 180 ml/giorno di pappa liquida, oppure 45 ml per pasto se l'animale viene alimentato 4 volte al giorno.
<ul style="list-style-type: none"> • Dopo ogni pasto, il sondino deve essere lavato con acqua sufficiente (pochi ml) per evitare intasamenti.
<ul style="list-style-type: none"> • Il cibo miscelato deve essere conservato in frigorifero (per un massimo di 24 ore). Mescolare e scaldare a temperatura corporea prima di somministrare un nuovo pasto.

Le sonde rinoesofagee, da esofagostomia (sonde E) o da gastrostomia (sonde G) hanno tutte vantaggi e svantaggi che non saranno discussi in questa sede. Tuttavia, le ultime due possono essere usate con successo nel lungo termine per migliorare il punteggio BCS e le condizioni cliniche del gatto, poiché questi dispositivi permettono di somministrare la dieta appropriata, fluidi e terapie mediche con un addestramento minimo del cliente (**Figure 3 e 4**).

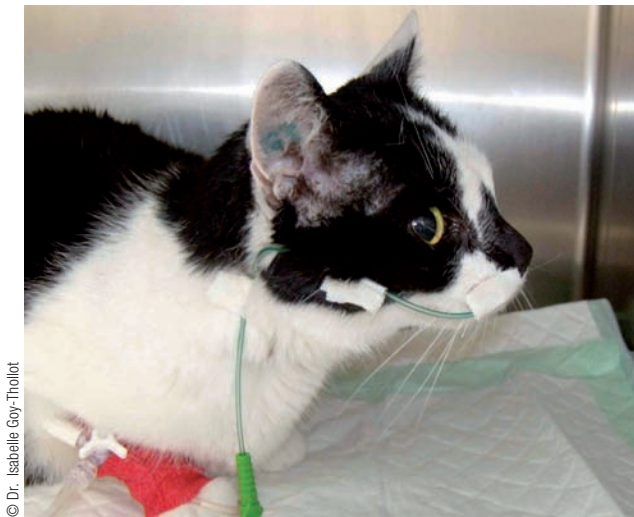
Scelta della dieta

Sono disponibili numerose diete commerciali formulate per la malattia renale, e queste sono vendute in vari formati (secco, umido, bocconcini in salsa, ecc.) Sebbene la maggior parte abbia un contenuto limitato in proteine e fosforo, sotto ai livelli presenti nelle diete di mantenimento (comprese quelle senior) (**Tabella 1**), i livelli di restrizione e di appetibilità variano, così come altri fattori nutrizionali che possono essere importanti per il paziente. Per le informazioni nutrizionali aggiornate occorre rivolgersi ai

Figura 3. Gatto con una sonda E in sede.



© Nutrition Support Service, UC Davis



© Dr. Isabelle Goy-Thollot

Figura 4. Le sonde rinoesofagee consentono di somministrare diete liquide specificamente formulate per la nefropatia, ma sono generalmente concepite per l'uso a breve termine (giorni).



© Dr. Isabelle Goy-Thollot

Figura 5. L'inserimento corretto di una sonda rinoesofagea può essere confermato radiograficamente.

produttori poiché queste diete vengono riformulate nel corso del tempo.

Per i gatti ricoverati con sonde rinoesofagee in sede (**Figure 4 e 5**), in alcuni Paesi possono essere disponibili diete liquide specificamente formulate per i gatti con patologia renale. Qualsiasi dieta commerciale in scatola può essere frullata e somministrata attraverso sonde di grande diametro (sonde E o G), come descritto nella **Tabella 2**.

La transizione dei pazienti dalla dieta corrente a quella renale terapeutica può essere effettuata gradualmente (per settimane o mesi, a casa) al fine di limitare il rischio di rifiuto. L'adozione della nuova dieta in uno stadio precoce della malattia ha probabilità di successo ancora maggiori, poiché i gatti in stadio 3 o 4 hanno livelli superiori di nausea e avversione al cibo.

Negli animali che rifiutano tutte le diete commerciali disponibili si possono usare diete casalinghe, in caso di specifiche condizioni aggiuntive (ad esempio, reazione avversa al cibo), o quando il proprietario preferisce questa alternativa. Tuttavia, le diete devono essere formulate da nutrizionisti veterinari poiché le ricette generiche reperibili nei libri oppure online sono spesso inadeguate (18), e l'accettazione da parte del gatto può essere davvero una sfida, secondo l'esperienza dell'autore.

Uso di chelanti dei fosfati intestinali

Il mantenimento dei livelli sierici di fosfato entro un intervallo

di riferimento (disponibile nelle linee guida IRIS) è un obiettivo del trattamento della malattia renale cronica. Se la sola restrizione del fosforo alimentare non è sufficiente, occorre aggiungere agenti chelanti del fosfato, con la dose titolata a effetto. Questi chelanti, per essere efficaci, devono essere somministrati con il pasto (o molto vicino), il che può diminuire l'appetibilità, ma questo problema può essere aggirato usando un sondino di alimentazione. Il catione contenuto in questi agenti lega il fosfato nel lume

Tabella 3. Elenco degli agenti chelanti il fosforo intestinale con le dosi tipiche raccomandate.

Per limitare i possibili effetti avversi di alcuni di questi agenti (ad esempio, ipercalcemia, tossicità dell'alluminio), è possibile somministrare una combinazione di agenti con un livello di dosaggio più basso. La dose deve essere suddivisa, fornita con i pasti, e titolata a effetto.

Idrossido di alluminio	60-90 mg/kg al giorno
Acetato di calcio	60-90 mg/kg al giorno
Carbonato di calcio	60-90 mg/kg al giorno
Carbonato di calcio + chitosano	200 mg/kg due volte al giorno
Sevelamer cloridrato	50-160 mg/kg al giorno
Carbonato di lantanio	12,5-25 mg/kg al giorno
Carbonato di lantanio octaidrato	400 mg/gatto, una o due volte al giorno

intestinale, producendo un complesso insolubile, non riassorbibile, che viene eliminato nelle feci.

Gli agenti chelanti il fosfato disponibili sono numerosi (**Tabella 3**), ma esistono poche informazioni in letteratura sull'efficacia clinica e la sicurezza nei gatti. Gli agenti chelanti contenenti alluminio (ad esempio, idrossido di alluminio) sono economici, efficaci e sembrano relativamente sicuri nei gatti, anche se dosi elevate di alluminio nel cane sono state associate a una tossicità caratterizzata da segni neurologici. L'idrossido di alluminio liquido può essere molto sgradevole al palato, ma è accettato molto più facilmente quando formulato da alcune farmacie sotto forma di polvere, che può essere quindi miscelata con una dieta secca o in lattina.

Si possono inoltre usare agenti a base di calcio (acetato di calcio, carbonato di calcio), ma la loro capacità chelante ottimale può dipendere dal pH. Inoltre, richiedono generalmente dosi maggiori per essere efficaci, il che mette alcuni gatti a rischio di ipercalcemia, soprattutto in caso di terapia concomitante con calcitriolo. Un chelante contenente carbonato di calcio e chitosano ha mostrato di essere efficace nel ridurre fosforo sierico e PTH nei gatti con massa renale ridotta e alimentati con una dieta di mantenimento, anche se questo beneficio sembrava scomparire dopo 9 mesi (19). Altri agenti privi di alluminio e di calcio includono sevelamer cloridrato e carbonato di lantanio. Quest'ultimo ha mostrato di essere sicuro ed

efficace nel ridurre l'assorbimento di fosforo in gatti sani alimentati con una dieta di mantenimento per un periodo di due settimane (20).

■ Monitoraggio

Una volta avviato il piano nutrizionale, il paziente deve essere rivalutato dopo 2-3 settimane, quindi da due a quattro volte l'anno (a seconda dello stadio della malattia) per regolare di nuovo la terapia medica e nutrizionale, se necessario, e verificare la compliance del proprietario. È indispensabile documentare la quantità di cibo realmente assunta, piuttosto che quella offerta, e qualsiasi bocconcino o integratore fornito. Le curve del peso corporeo e del punteggio BCS sono strumenti semplici e preziosi per il follow-up, poiché possono aiutare a determinare il momento di adottare nuove strategie di alimentazione (ad esempio, inserimento di un sondino di alimentazione). L'analisi del sangue (ad esempio fosforo o potassio sierico, stato acido-base, azoto ureico ematico, ecc.) permette di comprendere l'adeguatezza del piano dietetico.

■ Conclusione

Una nutrizione adeguata è il fondamento nel trattamento della malattia renale cronica felina: ritarda la progressione della malattia e migliora la qualità di vita dei pazienti. Le modifiche nutrizionali devono essere avviate precocemente durante la malattia, e successivamente adeguate alle esigenze del singolo paziente, sulla base di un attento monitoraggio dei parametri fisici e di laboratorio.

Riferimenti

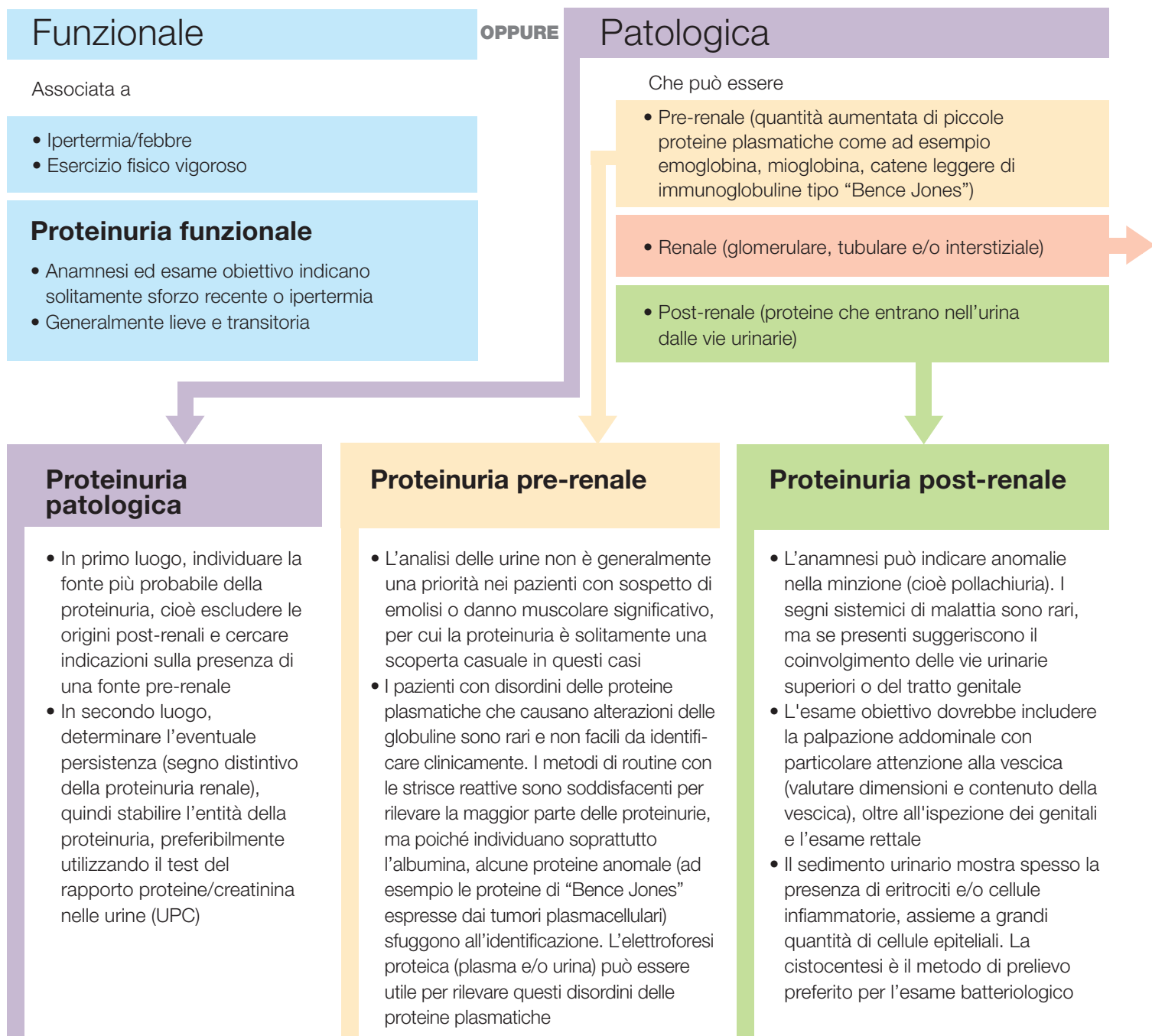
1. Finch NC, Syme HM, Elliott J. Parathyroid hormone concentration in geriatric cats with various degrees of renal function. *J Am Vet Med Assoc* 2012;241:1326-1335.
2. Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Influence of dietary protein/calorie intake on renal morphology and function in cats with 5/6 nephrectomy. *Lab Invest* 1994;70:347-357.
3. Finco DR, Brown SA, Brown CA, et al. Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. *Am J Vet Res* 1998;59:575-582.
4. King JN, Tasker S, Gunn-Moore DA, et al. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2007;21:906-916.
5. Boyd LM, Langston C, Thompson K, et al. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med* 2008;22:1111-1117.
6. Barber PJ, Rawlings JM, Markwell PJ, et al. Effect of dietary phosphate restriction on renal secondary hyperparathyroidism in the cat. *J Small Anim Pract* 1999;40:62-70.
7. Ross LA, Finco DR, Crowell WA. Effect of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass. *Am J Vet Res* 1982;43:1023-1026.
8. Keegan RF, Webb CB. Oxidative stress and neutrophil function in cats with chronic renal failure. *J Vet Intern Med* 2010;24:514-519.
9. Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229:949-957.
10. Elliott DA. Nutritional considerations for the dialytic patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41:239-250.
11. Kirk CA, Jewell DE, Lowry SR. Effects of sodium chloride on selected parameters in cats. *Vet Ther* 2006;7:333-346.
12. Buranakarl C, Mathur S, Brown SA. Effects of dietary sodium chloride intake on renal function and blood pressure in cats with normal and reduced renal function. *Am J Vet Res* 2004;65:620-627.
13. Dow SW, Fettman MJ, LeCouteur RA, et al. Potassium depletion in cats: renal and dietary influences. *J Am Vet Med Assoc* 1987;191:1569-1575.
14. Elliott J, Syme HM, Reubens E, et al. Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *J Small Anim Pract* 2003;44:65-70.
15. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract* 2000;41:235-242.
16. Quimby JM, Gustafson DL, Samber BJ, et al. Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2011;34:388-396.
17. Quimby JM, Gustafson DL, Lunn KF. The pharmacokinetics of mirtazapine in cats with chronic kidney disease and in age-matched control cats. *J Vet Intern Med* 2011;25:985-989.
18. Larsen JA, Parks EM, Heinze CR, et al. Evaluation of recipes for home-prepared diets for dogs and cats with chronic kidney disease. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240:532-538.
19. Brown SA, Rickertsen M, Sheldon S. Effects of an intestinal phosphorus binder on serum phosphorus and parathyroid hormone concentration in cats with reduced renal function. *Int J Appl Res Vet Med* 2008;6:155-160.
20. Schmidt BH, Dribusch U, Delpont PC, et al. Tolerability and efficacy of the intestinal phosphate binder Lantharenol® in cats. *BMC Vet Res* 2012;8:14.

Implicazioni diagnostiche della proteinuria

■ **Astrid van Dongen**, DVM, Dipl. RNVA (Medicina Interna degli Animali da Compagnia)

Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, Paesi Bassi

La proteinuria può essere:



Proteinuria renale

Le considerazioni principali nel paziente con proteinuria renale persistente documentata sono:

- Identificare una causa (trattabile), come ad esempio disturbi infettivi, endocrini o neoplastici
- Valutare le conseguenze, soprattutto azotemia, ipoalbuminemia e ipertensione
- Bilanciare il costo e i rischi delle diverse procedure diagnostiche rispetto ai possibili benefici per il paziente

Approccio

- Segnalamento, che deve considerare le predisposizioni di razza
- L'anamnesi può essere indicativa dei fattori predisponenti (ad esempio, viaggi all'estero) e della malattia sottostante, oltre a essere utile per valutare la durata e l'estensione della malattia
- L'esame obiettivo deve includere come minimo una valutazione delle vie urogenitali, misurazioni della pressione ematica, e preferibilmente anche l'esame della retina
- L'analisi delle urine mostra costantemente un UPC >0,5. L'esame batteriologico è generalmente negativo. Il peso specifico, il sedimento e il profilo biochimico possono variare, ma possono dare informazioni sul coinvolgimento, ad esempio, del sistema tubulare
- Esame del sangue: l'esame emocromocitometrico

completo fornisce indizi sulla causa e sulle conseguenze. Il profilo biochimico include generalmente valori renali, elettroliti e albumina, ma può essere personalizzato per adattarsi ad anamnesi, esame obiettivo e analisi delle urine. Si possono prendere in considerazione altri test, ad esempio per malattie infettive, altri disturbi immuno-mediati, mutazioni del DNA e/o valutazione dei disturbi della coagulazione e del rischio di trombosi, e in effetti questi possono essere essenziali in alcuni casi

- Le tecniche di diagnostica per immagini come la radiografia e l'ecografia possono fornire informazioni strutturali sui reni e altri organi addominali (fegato, ghiandole surrenali, tratto gastrointestinale), e possono anche identificare le anomalie cardiache, ma da sole permettono raramente di diagnosticare le nefropatie proteino-disperdenti

Biopsia renale

- È essenziale per la diagnosi di sospetta glomerulopatia primaria
- Aiuta a prendere una decisione sulle alternative terapeutiche
- Può non essere essenziale per valutare la prognosi. Ad esempio, è improbabile che un animale con patologia renale cronica in fase terminale (stadio CKD IRIS 4) possa trarne vantaggio
- Deve includere campioni di corticale opportunamente trattati per la microscopia ottica, per l'esame ultrastrutturale e per l'immunocolorazione (sono disponibili kit specifici per la biopsia renale)
- La tecnica richiede personale esperto per minimizzare il

rischio per il paziente e comporta costi notevoli

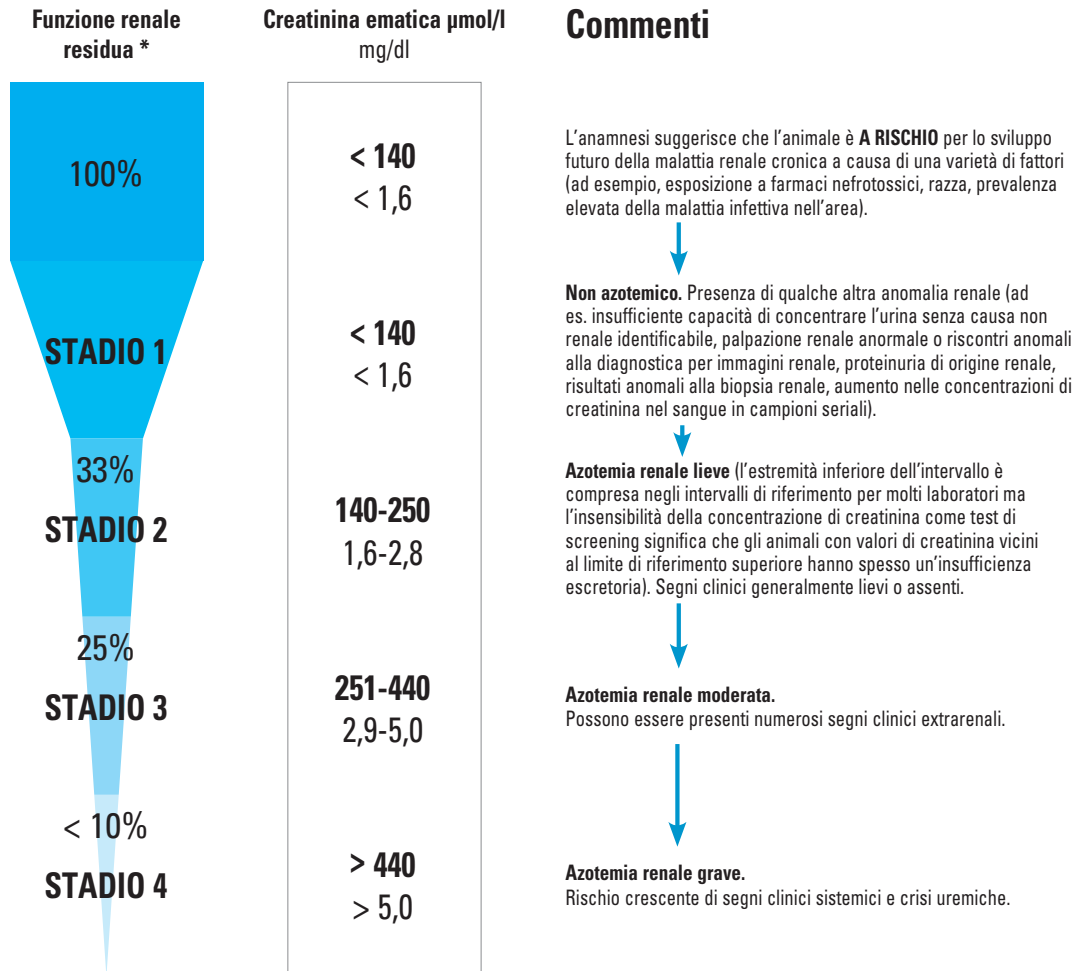
- Prendere in considerazione la biopsia se:
 - Gli accertamenti diagnostici non indicano una patologia renale in fase terminale
 - La proteinuria renale resta elevata nonostante la terapia convenzionale
 - L'ipertensione è controllata e l'emostasi è adeguata
 - Costi e tempo non sono fattori limitanti. In particolare, l'esame ultrastrutturale con la microscopia elettronica richiede molto tempo, e la biopsia può indicare la necessità di un trattamento immunosoppressivo, che è generalmente continuo e costoso per quanto riguarda i fabbisogni di medicinali e il follow-up

Altre letture e siti web utili

- Lees GE, Brown SA, Elliott J, *et al.* Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med* 2005;19:377-385.
- Brown S, Atkins C, Bagley R, *et al.* ACVIM Consensus Statement on Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med* 2007;21(3):542-558.
- Nabity MB, Boggess MM, Kashtan CE, *et al.* Day-to-day variation of the urine protein:creatinine ratio in female dogs with stable glomerular proteinuria caused by X-linked hereditary nephropathy. *J Vet Intern Med* 2007;21:425-430.
- LeVine DN, Zhang DW, Harris T, *et al.* The use of pooled vs serial urine samples to measure urine protein:creatinine ratios. *Vet Clin Pathol* 2010;39:53-56.
- Lees GE, Cianciolo RE, Clubb FJ. Renal biopsy and pathologic evaluation of glomerular disease. *Topics in Comp Animal Med* 2011;26(3):143-153.
- Littman MP. Diagnosis of infectious diseases of the urinary tract. In Bartges J and Polzin DJ, eds: *Nephrology and Urology of Small Animals*. Ames, Blackwell Publishing Ltd, 2011;241-252.
- www.iris-kidney.com
- www.wsava.org/educational/renal-standardization-project
- <http://research.vet.upenn.edu/WSAVA-LabSearch>

Sistema di stadiazione per la malattia renale cronica (CKD)

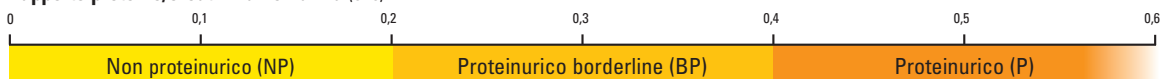
PASSAGGIO 1. La stadiazione si basa inizialmente sulla valutazione della creatinina plasmatica a digiuno in almeno due occasioni nel paziente stabile.



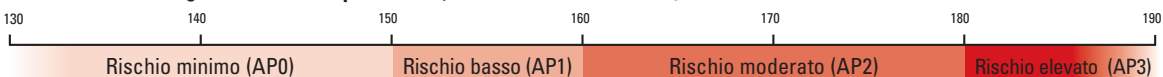
PASSAGGIO 2. I casi vengono quindi sub-stadiati in base alla proteinuria e alla pressione sanguigna.

Si noti che il rapporto proteine/creatinina nell'urina (UPC) e il valore della pressione sanguigna variano in modo indipendente l'uno dall'altro e dallo stadio della malattia renale cronica. Per questa ragione, in qualsiasi stadio della malattia renale cronica, cioè con qualsiasi livello di azotemia, si può avere qualsiasi livello di proteinuria o ipertensione.

Rapporto proteine/creatinina nell'urina (UPC)



Rischio di lesione organica terminale ipertensiva (pressione arteriosa sistolica in mmHg)



Adattato dal Manual of Canine & Feline Nephrology & Urology (Fig: 5.5) 2nd Edition a cura di J. Elliott & G. Grauer (2006) in conformità con la stadiazione IRIS della malattia renale cronica, 2013.

* Le percentuali relative della funzione residua sono semplici stime teoriche.

Sponsorizzato da Novartis Animal Health Inc.

In base alla stadiazione IRIS 2013 della nefropatia cronica.

www.iris-kidney.com

20070002.01

Saranno accolte con interesse tutte le offerte di collaborazione, le idee per i lavori e i suggerimenti su argomenti ed autori indirizzati alla redazione. Veterinary Focus è interamente protetto da copyright. Nessuna parte di esso può essere riprodotta, copiata o trasmessa in alcun modo o con qualsiasi mezzo (anche grafico, elettronico o meccanico) senza l'autorizzazione scritta dell'editore © Royal Canin 2013. I nomi depositati (marchi commerciali) non sono stati identificati in modo specifico. Dall'omissione di tali informazioni non si può concludere, tuttavia, che questi non siano depositati e che, come tali, possano essere usati da chiunque. L'editore non si assume alcuna responsabilità per le informazioni riguardanti i dosaggi e metodi di somministrazione. L'esattezza di tali dettagli deve essere controllata dal singolo utente nella letteratura appropriata. Nonostante i traduttori abbiano fatto tutto il possibile per assicurare l'accuratezza delle proprie traduzioni, in relazione a ciò non si accetta alcuna responsabilità per la correttezza degli articoli originali e non si accettano quindi eventuali rivendicazioni per negligenza professionale. Le opinioni espresse dagli autori o da coloro che inviano il proprio contributo non riflettono necessariamente le opinioni dell'editore, dei redattori o dei consulenti redazionali.

EVECCS
2014
congress
June 13 - 15



EVECCS CONGRESS 2014

The 13th Congress of the European Veterinary Emergency and Critical Care Society.

12 - 15 June 2014. Prague, Czech Republic.

Pre-Congress: 12 June 2014

"What can I do with my pediatric patient?"

Main Programme: 13 - 15 June 2014

"Quick guide to success"

- Latest approaches to diagnostic procedures and therapy in common emergency cases

4 Streams: refresher, advanced, equine and veterinary nurses.

Workshops, posters, exhibition.

Visit www.eveccs2014.org for details.

Supported by:

