

## Diagnosi di disfunzione renale in cane e gatto

### Informazioni generali

I parametri che utilizziamo per valutare la funzione renale sono i cosiddetti biomarcatori. Se i reni non funzionano come dovrebbero, rimangono nel sangue. Osservando i loro livelli, possiamo dedurre la gravità della disfunzione renale. Sembra semplice e in realtà lo è.

**Azotemia:** l'aumento delle sostanze urinarie escrete nel sangue è chiamato azotemia. I biomarcatori tipici sono urea e creatinina. Tuttavia, la presenza di azotemia non significa automaticamente che il rene sia colpito. Solo una volta che siamo sicuri che non vi sia né azoemia prerenale né postrenale, la chiamiamo malattia renale.

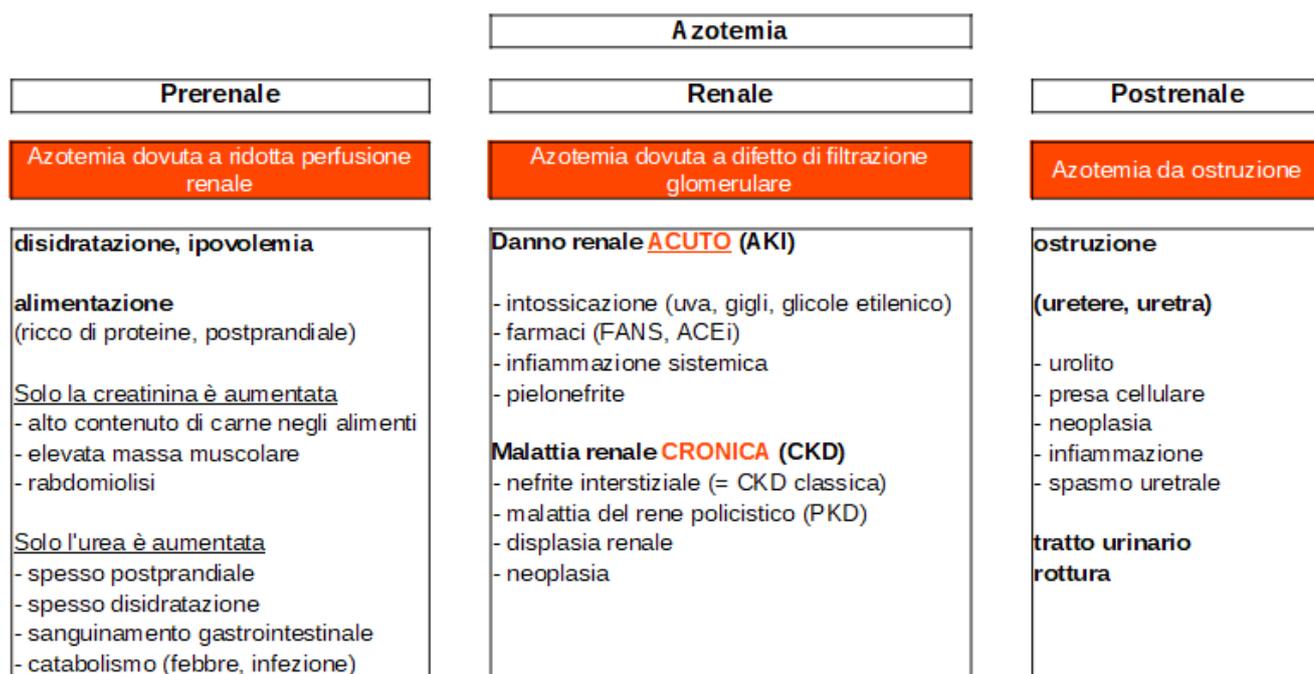


Fig. 1: Diagnosi differenziali di azotemia

Immagine: Dr. Jennifer von Luckner

**Uremia:** l'uremia è un termine usato per descrivere le conseguenze cliniche della disfunzione renale derivanti dalla ritenzione di metaboliti tossici, dalla disregolazione dell'equilibrio idrico ed elettrolitico e dagli squilibri ormonali. I segni associati all'uremia includono letargia, debolezza, disidratazione, inappetenza, vomito e perdita di peso.

Pertanto, azotemia e uremia non sono la stessa cosa. L'azotemia renale indica disfunzione renale. L'uremia implica che la qualità della vita del paziente ne è influenzata. Il primo parametro è quindi importante per la diagnosi della malattia renale, il secondo per valutare la gravità clinicamente rilevante della malattia. La differenza tra azotemia e uremia spiega, tra l'altro, perché alcuni pazienti con malattia renale cronica (CKD) hanno ancora una condizione generale piuttosto buona anche con valori renali elevati, mentre altri con valori più bassi si sentono già peggio.

I tradizionali biomarcatori possono essere indicatori del grado di disfunzione renale, ma non indicano necessariamente quale impatto questo ha sul singolo paziente. Per la maggior parte delle tossine uremiche che complicano la vita dei nostri pazienti non ci sono test disponibili in commercio. Un'eccezione a questo è l'indossilsolfato (vedi pagina 3).

Nel rene, il sangue passa attraverso il glomerulo per essere pulito. Lì, l'ultrafiltrato viene espulso (filtrazione glomerulare). Questo ultrafiltrato viene ulteriormente processato nel tubulo, dove vengono riassorbite le sostanze che l'organismo non vuole perdere (es. acqua, proteine, glucosio, elettroliti).

I biomarcatori determinati nel profilo renale tradizionale (soprattutto creatinina e SDMA) riflettono principalmente la velocità di filtrazione glomerulare (GFR). Tuttavia, il GFR ridotto, da solo non definisce la disfunzione renale. I

processi tubolari svolgono un ruolo essenziale. Sono questi processi che portano a problemi tipici come poliuria/polidipsia, disidratazione e squilibrio elettrolitico negli animali con malattie renali. Inoltre, molte tossine uremiche non solo vengono escrete nelle urine mediante filtrazione glomerulare, ma devono essere secrete in aggiunta - o talvolta anche principalmente - attraverso il tubulo. Soprattutto negli stadi avanzati di nefrite interstiziale, la causa più comune di malattia renale cronica nel cane e nel gatto, la funzione tubulare diventa sempre più scarsa e quindi clinicamente rilevante per noi.

## **Biomarcatori per il test di funzionalità renale**

### **Urea**

L'urea è un prodotto di scarto del metabolismo delle proteine. Viene filtrata liberamente attraverso il glomerulo, ma viene parzialmente riassorbita nel tubulo. L'urea non è quindi un marcatore preciso di GFR. Durante la diuresi, l'urea nel sangue diminuisce a causa del ridotto riassorbimento. In caso di disidratazione o altri disturbi della perfusione, il suo aumento in concentrazione è più forte di quello degli altri parametri renali. Inoltre, il livello di urea nel sangue è notevolmente influenzato dalla quantità di proteine ingerite con il cibo (aumento con un'alimentazione ricca di proteine, diminuisce negli animali inappetenti). Il sanguinamento gastrointestinale porta anche ad un aumento delle concentrazioni di urea. Ciò rende l'urea un parametro piuttosto difficile quando si tratta di valutare la GFR. Tuttavia, c'è un vantaggio nell'urea: anche se di per sé non è tossica, un livello elevato spesso si correla bene con l'uremia. Idealmente, l'urea è determinata dal siero. Il sangue deve essere centrifugato e pipettato. In caso contrario, potrebbero essere misurati risultati errati a causa di una possibile emolisi durante il trasporto. Oltre all'emolisi, anche l'iperbilirubinemia può portare ad un aumento delle concentrazioni di urea. Il sangue lipemico può ridurre il valore misurato. I termini UREA e BUN (azoto ureico nel sangue) creano spesso confusione. Questi parametri non sono esattamente equivalenti. Solo l'urea viene misurata direttamente. La BUN viene determinata tramite un metodo di misurazione indiretta, che non rileva l'intera molecola di urea, ma solo l'azoto in essa contenuto. Questo è tipico per i macchinari degli ambulatori. Se si vogliono confrontare questi due valori (UREA e BUN), è necessario utilizzare formule di correzione.

### **Creatinina**

La creatinina è prodotta dal metabolismo muscolare e quindi dipende dalla massa muscolare. Viene filtrata

attraverso il glomerulo ma non viene riassorbita nei tubuli. Pertanto si correla molto bene con la GFR. Contrariamente alla credenza diffusa, le concentrazioni di creatinina iniziano ad aumentare relativamente presto nella malattia renale, ma solo se la GFR si riduce del 70-85%, la creatinina aumenta al di sopra dell'intervallo di riferimento. Si consiglia di dare un'occhiata più da vicino a questo valore nel profilo renale. Se è superiore a quanto ci si aspetterebbe per il paziente (ad es. in un paziente con poca massa muscolare) o se aumenta nel tempo, può essere una prima indicazione di disfunzione renale. Sebbene la creatinina sia generalmente un buon parametro per la valutazione della GFR, va notato che non sempre aumenta in proporzione allo stadio della malattia renale. Negli animali anziani con poca massa muscolare così come nei casi di iperfiltrazione dovuta all'ipertensione sistemica o all'ipertiroidismo, la creatinina può essere inferiore a quanto la funzionalità renale potrebbe effettivamente suggerire.

Oltre che nella malattia renale, livelli elevati si osservano nei disturbi della disidratazione e della perfusione (azotemia prerenale), nell'ostruzione/rottura del tratto urinario (azotemia postrenale), nei cani molto muscolosi e addestrati, nonché nei gatti birmani e quando si usa una dieta ricca di carne.

L'IRIS (International Renal Interest Society) si concentra principalmente sulla creatinina per classificare le malattie renali. La classificazione della CKD negli stadi 1 – 4 è particolarmente rilevante nella pratica quotidiana. Nello stadio 1 (stadio iniziale), non c'è azotemia. Lo stadio 2 è definito da un basso grado di azotemia, in cui spesso non sono presenti segni clinici o questi sono solo lievi. Lo stadio 3 è caratterizzato da un'azotemia moderata e da problemi clinici più evidenti. La fase 4 viene spesso definita come la fase finale; l'azotemia è grave.

### **SDMA**

La dimetilarginina simmetrica (SDMA) è un derivato dell'amminoacido che viene rilasciato durante la degradazione delle proteine. L'SDMA viene filtrata attraverso il glomerulo e non viene praticamente riassorbita. Questo la rende un altro parametro per la GFR. Il vantaggio rispetto alla creatinina, è che la concentrazione di SDMA è meno dipendente dalla massa muscolare e quindi la SDMA è diagnosticamente conclusiva anche negli animali cachettici. La SDMA può essere utilizzata per la diagnosi precoce delle malattie renali. Le concentrazioni possono essere aumentate anche se c'è solo una lieve diminuzione della GFR.

Tuttavia, questo non è sempre il caso. All'interno della variabilità biologica, in alcuni pazienti la SDMA può anche aumentare più tardivamente rispetto alla creatinina. Va tenuto presente che la SDMA, proprio come la creatinina, è influenzata da fattori che influenzano la GFR indipendentemente dallo stato di salute del rene. Aumenta in conseguenza della disidratazione e della ridotta perfusione renale (azotemia prerenale) così come nei casi di ostruzione urinaria (azotemia postrenale) e diminuisce in presenza di iperfiltrazione (ipertiroidismo, ipertensione sistemica). È spesso elevata negli animali in crescita e in quelli con un aumentato turnover proteico.

In generale, un singolo aumento della concentrazione di SDMA deve essere controllato più volte se il profilo renale è in generale normale. Solo se c'è un aumento permanente, questo indica una malattia renale.

L'IRIS ha incluso la SDMA nella sua stadiazione della malattia renale cronica.

IRIS stadi	Creatinine [ $\mu\text{mol/l}$ ]		SDMA [ $\mu\text{mol/l}$ ]	
	Cane	Gatto	Cane	Gatto
1	< 125	< 140	< 0.89	< 0.89
2	125 - 250	140 - 250	0.89 - 1.73	0.89 - 1.24
3	251 - 440	251 - 440	1.78 - 2.67	1.29 - 1.88
4	> 440	> 440	> 2.67	> 1.88

Tab. 1: Stadiazione IRIS della CKD, adattata al test SDMA usato in Laboklin (unità SI) Fonte: Laboklin

### Cistatina C

La cistatina C viene utilizzata per una diagnosi precoce nell'uomo e alcuni autori la considerano superiore alla determinazione della creatinina nei cani. Tuttavia, uno studio recente ha rilevato che la sensibilità e la specificità della cistatina C è inferiore rispetto a creatinina e SDMA. Inoltre, occorre prestare attenzione se i cani soffrono di diabete mellito o di iperadrenocorticismo. Nell'insufficienza renale cronica felina è stata riscontrata una sovrapposizione di valori abbastanza forte tra gatti sani e affetti. di conseguenza, la cistatina C è un parametro inaffidabile nei gatti.

### Indossilsolfato

L'indossilsolfato è una delle tossine uremiche più importanti. È un prodotto di degradazione dell'indolo prodotto durante il metabolismo del triptofano. Il 90% della tossina legata alle proteine viene secreta nelle urine da trasportatori tubolari e il 10% viene filtrato attraverso il glomerulo. Se non viene escreto adeguatamente a causa di un malfunzionamento combinato del glomerulo e del tubulo, induce stress ossidativo, che porta a ulteriori danni e quindi alla progressione della malattia renale. È anche probabile che abbia un effetto negativo sull'equilibrio del fosfato, che è importante per la progressione renale.

L'indossil solfato è correlato al GFR e alle concentrazioni sieriche di urea, creatinina e fosfato in cani e gatti con malattie renali.

Aumenta leggermente già nelle prime fasi della malattia (stadio IRIS 2) ed è più alto negli animali con disfunzione renale avanzata (stadio IRIS 4). Poiché l'indossilsolfato è una tossina uremica, non solo indica il grado di riduzione della GFR, ma fornisce anche informazioni sulla condizione clinicamente rilevante del paziente. Pertanto, l'indossilsolfato può essere un aiuto pratico per il processo decisionale terapeutico e per valutare l'efficacia delle misure terapeutiche attuate. Inoltre, sembra promettente come un prezioso marker prognostico. Più alto è il valore, più è necessario lavorare su misure terapeutiche per ridurre le tossine uremiche. Il sangue deve essere raccolto quando l'animale è a digiuno, poiché l'indossilsolfato aumenta dopo un'alimentazione ricca di proteine. Questo test richiede siero (centrifugato + pipettato) che deve essere inviato refrigerato. La determinazione del parametro viene eseguita utilizzando il metodo HPLC piuttosto complesso ed è attualmente offerto solo da Laboklin.

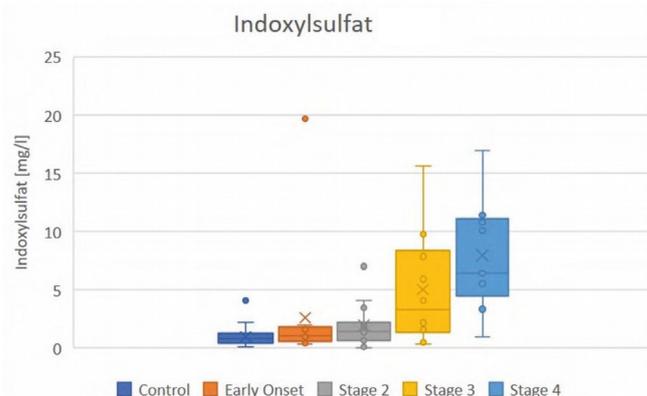


Fig. 2a - cane

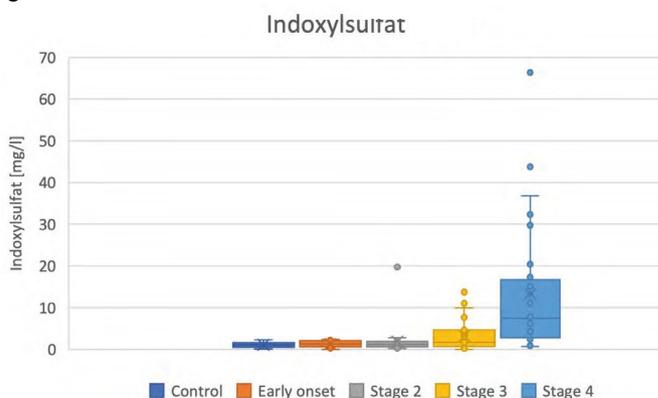


Fig. 2a - cane, 2b - gatto: Concentrazione di indossil solfato in cane e gatto con CKD, collegata al grado IRIS

Fonte: Laboklin, dati non pubblicati

**Fosfati**

Il fosfato viene escreto dai reni ed è quindi anche un marker di compromissione della funzionalità renale. Tuttavia, i pazienti nelle prime fasi di CKD (IRIS 1 + 2) di solito hanno concentrazioni di fosfato all'interno dell'intervallo di riferimento a causa di una controregolazione che viene avviata quando il fosfato viene trattenuto. Questa controregolazione è controllata principalmente dall'ormone paratiroideo e porta ad un ridotto riassorbimento del fosfato nel tubulo. Di conseguenza, il corpo può mantenere in equilibrio il livello di fosfato nel sangue. Tuttavia, questo funziona solo se c'è abbastanza tempo per attivare questo meccanismo compensativo e se la quantità di fosfato riassorbito non supera la quantità compensabile. Nelle fasi successive dell'insufficienza renale cronica (di solito dallo stadio IRIS 3 in poi), la ridotta filtrazione del fosfato non può più essere compensata da una minore velocità di riassorbimento nel tubulo. Solo allora i livelli di fosfato salgono al di sopra dell'intervallo di riferimento nella CKD. Dovrebbe essere osservato che non solo il fosfato stesso, ma soprattutto i meccanismi compensatori sono considerati responsabili della progressione della malattia renale. Si raccomanda pertanto di mantenere il livello di fosfato al di sotto di un determinato valore. Questo valore è diverso dal valore di riferimento. Ad esempio, IRIS raccomanda un livello di fosfato compreso tra 0,9 e 1,5 mmol/l (2,7 – 4,6 mg/dl) per cani e gatti con insufficienza renale cronica (soprattutto negli stadi iniziali di IRIS). Il limite massimo raccomandato per la concentrazione di fosfato è inferiore al valore di riferimento superiore normalmente utilizzato.

**Ricordati di fare un'analisi delle urine**

Un parametro semplice ma spesso sottovalutato per la funzionalità renale è il peso specifico delle urine (USG). Si determina con un rifrattometro. Il valore del USG, che può essere letto su alcune strisce reattive per le urine, non fornisce risultati corretti per gli animali. Il USG è un parametro utilizzato per valutare la funzione tubulare. Se la capacità del rene di concentrare l'urina è compromessa, indica che il tubulo non svolge sufficientemente la sua funzione di riassorbimento dell'acqua. I valori di USG più bassi possono già essere visti prima dell'inizio dell'azotemia. I valori tipici per le malattie renali vanno da 1008 a 1025 nei cani e da 1008 a 1035 nei gatti. Tuttavia, devono essere esclusi altri fattori che possono portare a una diminuzione dell'USG (ad es. infezioni batteriche, disturbi ormonali, ipercalcemia).

La proteinuria può anche indicare una malattia renale. Simile alla diminuzione dell'USG, questo è già possibile prima dell'inizio dell'azotemia. Va tenuto presente che la striscia reattiva delle urine nei gatti tende a mostrare valori sia falsamente aumentati che falsamente diminuiti. Per questa specie, un risultato affidabile può essere ottenuto solo attraverso il rapporto proteine-creatinina nelle urine (PU/CU). Il PU/CU dovrebbe quindi essere determinato nei gatti anche se la striscia reattiva delle urine non mostra alcuna proteina. Nei cani, si raccomanda la determinazione del PU/CU per quantificare correttamente la proteinuria se la striscia reattiva delle urine dà un risultato positivo o se l'USG è molto basso (< 1012). La proteinuria è indicativa di malattia renale solo se non ci sono segni di infiammazione nelle urine. Si consiglia pertanto di eseguire sempre contemporaneamente un'analisi dei sedimenti. Altri fattori che possono portare a proteinuria (non renale) includono principalmente: ipertensione sistemica, ipertiroidismo, iperadrenocorticismo, febbre e iperproteinemia. Per gli esami di follow-up, va tenuto presente che la diminuzione del PU/CU può essere considerata un miglioramento solo se la funzione renale è stabile. Se la funzione renale si deteriora (indicata dall'aumento delle concentrazioni di creatinina nel sangue), ci sono meno glomeruli disponibili attraverso i quali le proteine possono essere perse. Il PU/CU può diminuire anche se la malattia renale è progressiva.

**CONCLUSIONI**

Il profilo renale standard comprende biomarcatori che riflettono principalmente la GFR. La SDMA è adatta per la diagnosi precoce di malattie renali.

L'importanza dell'analisi delle urine non deve essere sottovalutata. Il peso spec. urinario e il rapporto PU/CU possono indicare una disfunzione renale molto precocemente.

Nelle fasi avanzate dell'insufficienza renale cronica, l'urea e in particolare l'indossilolfato possono aiutare a valutare le conseguenze della malattia per il paziente.

*Dott.ssa Jennifer von Luckner,  
Dott.ssa Corinna Weber*

La bibliografia è disponibile su richiesta.