

L'interpretazione semplice del referto: quali parametri chimico-clinici sono utili nei piccoli mammiferi?

Jana Liebscher, dott.ssa Jutta Hein



Immagine: envatoelements

I piccoli mammiferi sono animali da fuga e da preda. Le malattie gravi devono rimanere a lungo mascherate, altrimenti questi animali diventano facilmente vittime dei predatori! La diagnostica di laboratorio è quindi una componente importante per formulare una diagnosi, soprattutto nel caso di sintomi aspecifici come apatia, inappetenza e riluttanza a muoversi. Non sono solo i cambiamenti nella conta dei globuli rossi (anemia, disidratazione) e dei globuli bianchi (spostamento pseudo-sinistra, linfoma) che possono essere indicativi. I cambiamenti nell'attività e nella concentrazione dei parametri chimici clinici (enzimi, substrati, elettroliti) mostrano quali organi sono colpiti o quale tipo di cambiamento metabolico è presente. Per una rapida consultazione, i parametri più importanti sono elencati nella tab.1.

Metabolismo epatico

Anche nei piccoli mammiferi, gli enzimi GLDH, ALT, AST, γ -GT, AP e i substrati glucosio, albumina, urea, bilirubina, trigliceridi e acidi biliari sierici sono considerati parametri epatici. Sono misurati nel siero o nel plasma.

La **GLDH** (glutammato deidrogenasi) si trova nei mitocondri delle cellule epatiche (centrolobulari),

nonché nelle cellule cardiache e renali (Wesche 2014). È l'enzima epatico più sensibile e risponde anche a lievi danni cellulari (epatopatie acute dovute ad anoressia (accumulo di grasso) e/o intossicazione) ed è un buon indicatore di problemi epatici acuti e incipienti (Leban-Danzl et al.2016). La misurazione non è ancora disponibile per la diagnostica inhouse.

L'**ALT** (alanina aminotransferasi) è considerata fegato-specifica e si trova principalmente nel citoplasma delle cellule del fegato e del muscolo cardiaco (Hein 2014). È meno sensibile del GLDH e viene rilasciata solo quando il danno delle cellule epatiche progredisce e pertanto indica un danno epatico più grave e/o cronico (Leban-Danzl et al. 2016). È stata descritta una correlazione tra la morte delle cellule epatiche e l'attività dell'ALT (Jenkins 2000).

L'**AST** (aspartato aminotransferasi) è altrettanto sensibile quanto la ALT, ma non è specifica per il fegato poiché si trova anche nel cuore e nel muscolo scheletrico. Pertanto, un aumento dell'attività AST dovrebbe essere sempre interpretato insieme all'attività CK (enzima muscolare) e agli altri parametri epatici per poter differenziarlo da un aumento della concentrazione associato ai muscoli (Leban-Danzl et al. 2016). ALT e AST sono presenti in determinate

quantità anche negli eritrociti, ciò significa che vengono rilasciati in piccole quantità anche durante l'emolisi, senza che ci sia un problema al fegato.

AP (fosfatasi alcalina) e **γ-GT** (gamma-glutamyl transferasi) si trovano principalmente nei dotti biliari, ma non sono specifici del fegato e tendono a reagire lentamente (Hein 2014). Se la loro attività aumenta e aumenta anche la concentrazione di **bilirubina e di acidi biliari sierici** (SGS) nel siero/plasma, si può presumere una colestasi.

Nei conigli, l'AP reagisce particolarmente lentamente e in essi non è presente un isoenzima sensibile agli steroidi. In altri piccoli mammiferi la AP risulta aumentata, specialmente negli animali giovani, a causa dell'aumento del metabolismo osseo ed eventualmente anche in altre epatopatie, osteopatie, gravidanza e perdita ossea (Leban-Danzl et al. 2016).

Il metabolismo epatico viene utilmente valutato insieme ai **substrati glucosio, albumina, urea, bilirubina, trigliceridi e acidi biliari** per distinguere le cause pre e intraepatiche della colestasi (postepatica). I conigli hanno un metabolismo dei grassi particolarmente attivo. Durante le fasi di anoressia, il grasso si mobilita rapidamente e viene immagazzinato nel fegato (lipidosi epatica) (Hein 2014). Nella cirrosi epatica spesso non viene più rilevato un aumento degli enzimi perché la capacità delle cellule epatiche è esaurita. I parassiti ematici o le anemie emolitiche autoimmuni non sono ancora stati descritti nei piccoli mammiferi (Hein 2019).

Le epatopatie lievi iniziano con un aumento dell'attività della GLDH. A seconda della gravità e della durata del problema, l'attività di AST e ALT aumenta e solo in caso di danno massiccio cambiano tutti gli altri parametri epatici. Principalmente si verificano massicci cambiamenti dei parametri epatici per lo più durante RHD, coccidiosi epatica massiva, intossicazioni e/o torsioni dei lobi epatici.

Metabolismo renale

Le concentrazioni di urea e creatinina sono considerate parametri renali affidabili nei piccoli mammiferi. I dati disponibili per la misurazione della SDMA nei piccoli mammiferi sono attualmente ancora troppo limitati.

Nei piccoli mammiferi carnivori o insettivori, la **concentrazione di urea**, come nei cani e nei gatti, dipende dall'assunzione di cibo (cibo ricco di proteine) (Hein 2014). I piccoli mammiferi erbivori consumano poche proteine nella loro dieta. Pertanto, a differenza dei piccoli mammiferi carnivori o insettivori, la

concentrazione di urea nel loro sangue è indipendente dal cibo. Un aumento isolato della concentrazione di urea può essere indice di sanguinamento gastro-intestinale (riassorbimento del sangue) (Hein 2014). L'insufficienza epatica in stadio avanzato e/o il ridotto apporto proteico possono portare ad una diminuzione delle concentrazioni di urea.

La **creatinina** è un parametro muscolare aspecifico e, come prodotto finale del metabolismo muscolare endogeno, un parametro renale affidabile e nutrizionalmente indipendente. La concentrazione di creatinina è influenzata di conseguenza dalla massa muscolare, dall'attività fisica e dalla funzione renale (Hein 2014).

Se le concentrazioni di urea e creatinina aumentano contemporaneamente, si parla di **azotemia**. L'azotemia può manifestarsi come prerenale (disidratazione, ipovolemia, ipoperfusione renale), renale (insufficienza renale acuta o cronica) e/o postrenale (ostruzione delle vie urinarie).

Metabolismo pancreatico

Anche se negli erbivori ha poca importanza perché la digestione è prevalentemente batterica, è possibile misurare l'attività dell'**α-amilasi** e della **lipasi** anche nei piccoli mammiferi. I conigli hanno un'elevata attività della lipasi, il che spiega la loro rapida mobilitazione dei grassi e la loro tendenza alla lipidosi epatica durante le fasi di fame, mentre l'attività dell'α-amilasi è piuttosto bassa. A differenza di altri, i conigli hanno maggiori probabilità di avere concentrazioni persistentemente elevate di glucosio e fruttosamina.

Metabolismo degli zuccheri

I piccoli mammiferi erbivori non digiunano mai fisiologicamente!

Le concentrazioni di **glucosio e fruttosamina** forniscono informazioni sul metabolismo degli zuccheri. Le fruttosammine sono proteine sieriche glicosilate. La concentrazione di glucosio delle ultime 3 settimane si riflette nella concentrazione di fruttosamina. Le variazioni a lungo termine della concentrazione di glucosio (diabete, insulinoma) possono così essere rilevate più facilmente, mentre le variazioni a breve termine (ad es. fase di fame breve, somministrazione di glucosio) hanno poca influenza.

Entrambi i substrati vengono determinati da siero o plasma da eparina prontamente centrifugati e separati, indipendentemente dall'ora dell'ultimo consumo di cibo (ad eccezione dei furetti con un digiuno di 2-4 ore). In

caso contrario, si verificheranno concentrazioni di glucosio falsamente basse a causa della degradazione da parte degli eritrociti rimanenti e dei cambiamenti nella concentrazione di fruttosamina dovuti all'emolisi. L'ipoproteinemia di qualsiasi tipo porta anche a concentrazioni di fruttosamina falsamente basse e anche la lipemia influenza la concentrazione di fruttosamina. I risultati dovrebbero quindi essere sempre esaminati criticamente e, se necessario, ricontrollati.

Il diabete mellito è piuttosto raro nei piccoli mammiferi ed è per lo più correlato all'alimentazione. Le diagnosi differenziali per l'**iperglicemia** sono: stress, assunzione iatrogena, influenza ormonale (glucocorticoidi, progesterone) (piuttosto lieve) e, nei conigli, ileo (grave). Nei conigli, la concentrazione di glucosio e fruttosamine è permanentemente elevata perché scompongono i carboidrati lentamente ma passano rapidamente alla gluconeogenesi (Harcourt-Brown e Harcourt-Brown 2012). Determinare la concentrazione di glucosio può quindi essere utile nei conigli con **sospetto ileo**. Quanto più elevata è la concentrazione di glucosio, tanto più probabile è l'ileo in un coniglio inappetente, e quanto più a lungo persiste, tanto peggiore è la prognosi (Harcourt-Brown e Harcourt-Brown 2012). Se iperglicemia e iponatremia (sodio < 129 mmol/l) si verificano insieme in conigli gravemente malati, il tasso di mortalità è 2,3 volte più elevato (Bonvehi et al. 2014).

Metabolismo dei grassi

Il metabolismo dei grassi comprende trigliceridi, colesterolo e acidi biliari sierici. Gli aumenti delle concentrazioni di trigliceridi si verificano rapidamente nei conigli durante i periodi di anoressia e sono la prima indicazione di un'imminente lipidosi epatica. Le ipercolesterolemie sono principalmente descritte nelle cavie e sono associate a infiltrazioni di grasso nel fegato e in altri tessuti (Hein 2014).

Metabolismo delle proteine

La concentrazione totale di proteine e albumina può essere misurata fotometricamente e le frazioni di albumina e globulina possono essere misurate mediante elettroforesi. Le misurazioni sono importanti per i sintomi associati a un disturbo dell'equilibrio idrico e proteico, come diarrea, PD/PU, perdita di peso, ecc. Le proteine della fase acuta hanno finora svolto solo un ruolo subordinato nei piccoli mammiferi.

Metabolismo degli elettroliti

Anche i piccoli mammiferi vengono misurate principalmente le concentrazioni di sodio, potassio, calcio e fosfato. È possibile anche la determinazione di altri elettroliti come cloruro, magnesio, ferro ecc..

I piccoli mammiferi erbivori non assorbono il **calcio** in base al fabbisogno, ma in funzione del cibo e – tranne in caso di carenza di calcio – anche indipendentemente dalla vitamina D attraverso l'assorbimento intestinale. Il risultato sono fluttuazioni fisiologiche del livello sierico di calcio. Nei conigli, porcellini d'India e degus, fino al 65% del calcio in eccesso viene escreto attraverso le vie urinarie (rispetto al <2% nella maggior parte degli altri animali domestici) (Hein 2014). Il risultato dell'eccesso è la presenza di sabbia urinaria e uroliti nel tratto urinario. I cincillà espellono in gran parte il calcio in eccesso nelle loro feci. Gli uroliti sono quindi rari in essi, ma sono ancora più comuni le calcificazioni tissutali ed eventualmente aortiche. Non esistono ancora studi significativi sulle relazioni tra le concentrazioni di calcio e fosfato nei piccoli mammiferi.

Il **potassio** svolge un ruolo simile nei piccoli mammiferi come nei cani e nei gatti, ma la loro tolleranza alle fluttuazioni della concentrazione di potassio, ad es. nelle neoplasie, sembra più grande. L'iperkaliemia si verifica nei campioni di sangue intero a seguito dell'emolisi (rilascio da piastrine, leucociti ed eritrociti).

Conclusioni

Con l'aiuto dei parametri clinico-chimici è possibile valutare facilmente lo stato metabolico dei piccoli mammiferi e diagnosticare le malattie in modo rapido e semplice.

Tabella 1: Parametri clinico-chimici con riferimenti organo/metabolici

Esame	Organo / metabolismo	Annotazione
Enzimi		
α-Amylase	Metabolismo pancreatico	bassa attività negli erbivori e qui soprattutto nei conigli
ALT	Metabolismo epatico	specifico per il fegato (citoplasma)
AP	Metabolismo epatico	non specifico per il fegato (cellule del dotto biliare, nessun isoenzima indotto dai corticosteroidi), lento a reagire; intestino, rene, midollo osseo, placenta
AST	Metabolismo epatico	non specifico per il fegato (danno cellule epatiche), muscolare (valutare con CK)
CK	Metabolismo epatico	muscoli (per lo più scheletrici)
GLDH	Metabolismo epatico	specifico per il fegato, il più sensibile (mitocondriale, centrolobulare)
γ-GT	Metabolismo epatico	non specifico per il fegato (legato alla membrana, dotti biliari), lento a reagire
Lipasi	Metabolismo pancreatico	elevata attività nei conigli (tendenza alla lipidosi epatica)
Substrati		
Albumina	Metabolismo delle proteine	sintesi nel fegato
Bilirubina (tot.)	Metabolismo epatico	prodotto di degradazione dell'emoglobina
Colesterolo	Metabolismo dei grassi	importante per lo più nelle cavie
Prot. Tot.	Metabolismo delle proteine	legame con l'acqua, trasporto, coagulazione, sistema immunitario
Fruttosamine	Metabolismo degli zuccheri	legata alle proteine, riflette i livelli di glucosio nelle ultime 3 settimane; influenzata da emolisi, ittero, lipemia e ipoproteinemia
Acidi biliari	Metabolismo dei grassi	prodotto di degradazione del colesterolo dal fegato, che indica colestasi
Globuline	Metabolismo delle proteine	elettroforesi sierica
Glucosio	Metabolismo degli zuccheri	l'attesa del sangue intero è cruciale per la misurazione (consumo da parte degli eritrociti)
Urea	Metabolismo renale	erbivori: indipendente dall'assunzione di cibo - carnivori: dipendente dal cibo
Creatinina	Metabolismo renale	dipende dalla massa muscolare
Acidi biliari sierici	Metabolismo dei grassi	indicazione di colestasi
Trigliceridi	Metabolismo dei grassi	causa di lipidosi epatica per lo più nei conigli
Elettroliti		
Calcio	Metabolismo degli elettroliti	catione; coinvolgimento nella conduzione, nella contrazione muscolare, nella coagulazione del sangue, nella formazione ossea (> 90% nell'osso, il resto legato principalmente all'albumina); influenza dell'ipoalbuminemia
Potassio	Metabolismo degli elettroliti	il catione intracellulare più importante; coinvolto per lo più nell'inoltro di input; viene rilasciato durante l'emolisi
Sodio	Metabolismo degli elettroliti	il catione extracellulare più importante; importante per l'equilibrio idrico; eliminazione per lo più tramite i reni
Fosforo	Metabolismo degli elettroliti	anione; importante nel metabolismo energetico e per il rimodellamento osseo; aumenta se emolisi

Approfondimenti

Bonvehí C, Ardiaca M, Barrera S, Cuesta M, Montesinos A. Prevalence and types of hyponatraemia, its relationship with hyperglycaemia and mortality in ill pet rabbits. *Vet Rec* 2014; 174(22): 554. doi:10.1136/vr.102054

Harcourt-Brown FM, Harcourt-Brown SF. Clinical value of blood glucose measurement in pet rabbits. *Vet Rec* 2012; 170(26): 674. doi:10.1136/vr.100321

Hein J. Labordiagnostik bei Kaninchen, Meerschweinchen, Chinchilla und Frettchen. In: Moritz A, Hrsg. *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. 7. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2014. S. 784-803.

Hein J. Labordiagnostik bei Kleinsäugern: Präanalytik und tierartspezifische Befundung. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft; 2019.

Leban-Danzl A, Hartmann K, Majzoub-Altwecker M, Hermanns W, Sauter-Louis C, Hein J. Sensitivity of liver parameters in diagnosing liver diseases in rabbits. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2016; 11/12(129): 518-26.

Jenkins JR. Rabbit and ferret liver and gastrointestinal testing. In: Fudge AM, ed. *Laboratory medicine. Avian and exotic pets*. Philadelphia: Saunders; 2000. S. 291-304.

Wesche P. Clinical pathology. In: Meredith A, Lord B, eds. *BSAVA Manual of Rabbit Medicine*. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2014. S. 124-37.