

CLINICA MEDICA

I

Nefrologia 2

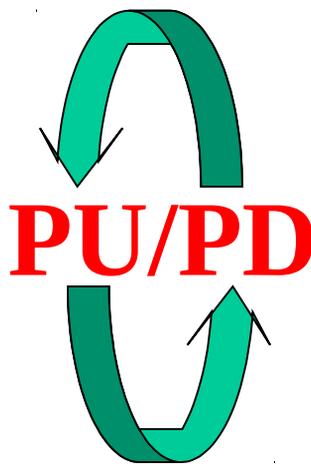
N.B.: il file è stato modificato il 9 agosto 2017 unicamente nella slide n. 19 e solo nella tabella che riporta la fosforemia ottimale nella CKD

AA 2016-17

Prof. Alberto Tarducci

N.B.: solo le slide che riportano la parola “Nuova”, sono state aggiunte rispetto al mat. Didattico 2014-15

Solo quelle che riportano la parola “Modificata” sono state variate in alcune parti



POLIDIPSIA (PD): assunzione di quantità di H₂O nelle 24 h, superiore alla norma

Nessun autore riporta un consumo massimo fisiologico superiore a 100 ml/kg in cane e gatto (+ reale: non > 40 gatto e > 80 cane)

POLIURIA (PU): emissione di quantità di urina nelle 24 h, superiore a 50 ml/kg

DD: incontinenza, pollachiuria

(perdite non urinarie H₂O: 20-25 ml/Kg/24h)

SETE: risposta ad informazioni provenienti da baro ed osmocettori e da rec sensoriali

Aumento Osm plasmatica e rid perfusione tissutale => produzione **ADH** => aumento permeabilità all'H₂O dei dotti collettori => passaggio nell'interstizio per grad osmotico

Stabilire effettiva presenza di PU/PD:

- ***cambiamento*** abitudini idriche?
- ***quantificare*** assunzione H₂O

Segnalamento:

specie, razza, sesso (sterilizzazione), età

Anamnesi:

Eventi precedenti la PU/PD (ultimo estro; malattie + recenti e terapie; variazioni appetito e peso; problemi associati: vomito, diarrea, febbre; mutamenti nella famiglia)

Tipo di insorgenza (graduale- improvvisa)

Durata del problema

EOG: anche l'assenza di segni clinici di rilievo può essere significativa

Esame urine completo

Esami sangue: emocromo, glicemia, BUN, creatinina, ALT, ALP, Na, K, Ca, P

RX - ECO

Test: su anim non iperazotemici o disidratati, con PS urine costantemente < 1012, possono essere indicati il test di privazione dell'H₂O seguito dalla somministrazione di ADH

PS URINA (+ determinazioni)

Aumento:

Fisiologico

- ridotta assunzione di H₂O
- iperventilazione
- elevata temperatura ambientale

Patologico

- disidratazione (diarrea - vomito)
- shock ipovolemico (se funzione rene norm)
- edema associato ad IC
- ustioni con perdita liquidi extracell.
- febbre elevata
- grandi quantità di soluti (glucosio, proteine, sangue-Hb) (soglia renale)

PS URINA (+ determinazioni)

Diminuzione:

Fisiologica

- aumentata assunzione di H₂O
- Paura

Patologica

- perdita di almeno **2/3** nefroni (cane)
- // // **3/4** // (gatto)
- piometra
- iperadrenocorticismo (Cushing)
- diabete insipido (centrale- nefrogeno)
- malattie epatiche

PS urina > 1030 nel cane e

> 1035-1040 nel gatto: esclusione

disfunzione tubulare clinicamente

significativa

PU/PD

- malattia o insufficienza tubuli renali
CKD (insufficienza renale cronica)
- iperadrenocorticismo (Cushing)
- diabete mellito
- piometra
- diabete insipido (centrale - nefrogeno)
- ipercalcemia (linfosarcoma e carcinoma gh apocrine sacchi anali)
- pielonefrite batterica
- ipoadrenocorticismo (Addison)
- insufficienza cardiaca congestizia
- diuresi post - ostruttiva
- ipertiroidismo (gatto)
- iatrogena (diuretici, corticosteroidi, (anche topici) fenobarbital, terapia idratante (PU), progestinici e megestrolo acetato, orm tiroidei, dieta ricca sale
- malattie epatiche
- polidipsia psicogena
- glicosuria renale primaria
- feocromocitoma

- CKD (ex insuff renale cronica)

Causa + freq. PU/PD in cane e gatto
(+ dei 2/3 cane e 3/4 gt nefroni non funz.)

PU per: diuresi osmotica dei soluti nefr. residui
alterazione ipertonicità midollare
minor risposta all'ADH

- Iperadrenocorticism (Cushing)

PU/PD 80% casi, (talvolta unico segno clinico)

PU x interferenza del cortisolo su azione ADH

- Diabete mellito

PU per diuresi osmotica

- Piometra

PU (non sempre presente, spt gatto)

reversibile; inibizione attività ADH causata da
deposizione tubulare di endotossine (E.coli)

- Diabete insipido centrale

Carente produzione ADH

- Diabete insipido nefrogeno

Insensibilità tubuli all'azione dell'ADH

- Congenito (molto raro)
- Acquisito (parziale)

- Ipertiroidismo (gatto)
 - PU per: - aumentata perfusione midollare con > eliminazione di soluti
 - alterazione comportamento con ↑ sete
- Ipercalcemia
 - PU per: - insensibilità tubuli all'ADH
 - effetto tossico Ca su cell tubuli → malattia renale
- Ipoadrenocortismo (Addison)
 - PU per: - ↓ ipertonicità midollare (perdita Na)
 - ipercalcemia (20%) (poco importante)
- Malattie epatiche
 - PU per: - ↓ azotemia con ↓ ipertonicità midollare
 - ↓ eliminazione cortisolo
 - deficit osmocettori epatici (ADH)
- Diuresi post-ostruttiva (osmotica, autolimit.)
- Polidipsia psicogena
- Glicosuria renale primaria
- Feocromocitoma
- Insufficienza cardiaca congestizia

Test di privazione idrica

Cosa valuta: capacità di concentrazione dell'urina ad opera del rene e risposta alla somministrazione di ADH esogeno (*Desmopressina: Minirin®*)

Quando farlo: PU/PD non chiarita con esami di routine

Eseguibile in animali:

non disidratati

non iperazotemici

Test di privazione idrica graduale

Necessario per ristabilire l'ipertonicità della midollare che può essere marcatamente ridotta *in caso di PD cronica per:* *dilavamento soluti midollare (medullary washout)* (spt Na e urea)

(Minirin®. 1-4 mcg IM o 20ug della soluzione endonasale. Oppure somm 1-4 gtt soluz endonasale (nella congiuntiva) 1-2 volte die; entro 5-7 gg, se diab ins centrale, aumenta la concentrazione dell'urina di + del 50%)

UREMIA

Insieme di segni clinici ed anomalie biochimiche conseguenti ad una perdita critica di nefroni funzionanti →

Intossicazione: ritenzione di metaboliti non più eliminati per la perdita della funzione escrettrice

Disturbi endocrini e metabolici:

- perdita funzioni sintetiche e cataboliche
- attivazione meccanismi compensatori renali

Tossine uremiche

Insieme di sostanze responsabili della complessità delle manifestazioni cliniche



- urea e creatinina: indicazioni su GFR, ma NON sono importanti tossine uremiche (alte conc urea: *fatica, nausea, vomito, tendenza al sanguinamento*)

- Composti guanidina: dal metabolismo dell'azoto; perdita peso, alterazione rilascio PF_3
- Ac urico: accumulo nell'uomo, nel cane è metabolizzato ad allantoina (no dalmata)
- ossalati: accumulo in miocardio e reni, è improbabile che tali depositi abbiano sign. funzionale
- amine alifatiche: odore di pesce ed alteraz del comportamento
- mioinositolo: possibile intervento nella neuropatia uremica
- poliamine: suggerita riduzione eritropoiesi
- cAMP: rid aggregazione piastrine (plt)

- PTH (paratormone): tossina uremica,

Aumenta in conseguenza della diminuzione del Ca^{2+}
± e per ↓ della Vit. D

Difetti emostasi

Difetto qualitativo delle piastrine (plt) =>

predisposizione alle emorragie (spt gastroenteriche)

diagnosi clinica => prolungamento del *tempo di sanguinamento (BMBT)*

La tendenza al sanguinamento è scarsamente correlata con la gravità dell'azotemia

Alterazioni sistema immunitario

↓ Funzionalità neutrofili con immunità cellulo-mediata > compromessa rispetto umorale (linfopenia con B↓e T; leucocitosi neutrofila con ipersegmentazione indipendentemente da presenza infezioni, attività battericida normale)

Infezioni sono comune causa morte in animali uremici

29% gt con CKD: UTI non manifesta

Anemia

Normocitica normocromica

NON rigenerativa

Origine **multifattoriale**:

1) inadeguata produzione di **eritropoietina**

2) **↑PTH** =>

a) **fibrosi MO**

b) aumento **fragilità osmotica** dei GR,

c) sanguinamento per alteraz.

aggregaz. plt

3) **Carenza Fe** per emorragie GI croniche

4) **vita GR dimezzata** (anche quelli trasfusi, se, al contrario, trasfusi da malato a sano, durata normale)

5) **↑P plasmatico** ==> ↑ 2-3 difosfo- glicerato eritrocitario (DPG) ==> ↓ affinità per l'O₂ dell'Hb ==> **↑ cessione O₂ ai tessuti** ==> **↓ ipossia tissutale** ==> ridotto stimolo per l'eritropoiesi **a parità Ht anemia meglio tollerata in sogg uremici**

Complicazioni GI

Stomatite e G.E. emorragica per aum escrez urea dalle mucose => degradazione in NH₃ (ureasi batteriche) => danno tissutale

Gastropatia uremica:

- escrez urea da mucosa gastrica => prolif. batteri => alteraz muco protettivo;
- sanguinamento per alteraz plt;
- ischemia per lesioni vascolari;
- aum gastrina (escreta per filtraz glom)
→ iperacidità

Vomito + freq cani che gatti per stim CRTZ

- Antiacidi H₂ bloccanti (ranitidina)
- Antiemetici: metoclopramide, maropitant (Cerenia), ondansetron (Zofran)
- Sucralfato (Antepsin)

Complicazioni neurologiche

Encefalopatia e neuropatie uremiche

(+ comuni) solo se GFR < 10%;

encefalopatia + freq con AKI

Complicazioni cardiopolmonari

Ben documentate uomo, meno importanti nei nostri animali

- pericardite (molto rara)
- **IPERTENSIONE** (70-80%) ischemia rene => attivazione SRAA e SN simpatico
- riduzione compliance polmonare

ACE inibitori; amlodipina

Complicazioni metaboliche

- **Resistenza periferica all'insulina** ==> moderata iperglicemia a digiuno → insulinemia
- **Ridotto catabolismo glucagone** => aum gluconeogenesi epatica (alanina muscolare come substrato => catabolismo muscolare)
- Rid T₄ per ridotta conversione periferica dal T₃ (eutiroid sick syndrome)
- **Cortisolo** ed ACTH norm o lievem aum

(ricordare che **amilasi e lipasi** sono elim. per via renale → aumentate)

CKD chronic kidney disease (exIRC)

Risultato finale di danni glomerulari o tubulari IRREVERSIBILI e progressivi

- Perdita funzione escrettrice: ritenzione soluti eliminati per f. glomerulare (urea, creatinina e tossine uremiche)

- Alterazione f. regolatrici: disturbi H₂O, elettroliti, eq acido-basico

- Perdita f. endocrina o sintetica:

1) ↓ Eritropoietina (EPO)

2) ↓ Idrossilaz 25 idrossicolecalcif =>

↓ 1,25 diidrossicolecalcif (vit D₃) =>

↓ assorbimento Ca dall'intestino =>



IPERPARATIROIDISMO renale secondario

- Rid f. metabolica con < degradazione di gastrina, insulina, glucagone

Normale conc Na e K mantenuta anche se $GFR \leq 5\%$ (tranne *gatti, spesso ipo k_{spt}* *IRIS 2 e 3*) (attenzione a eliminaz K con amlodipina)

Fasi iniziali, idratazione generalmente mantenuta per meccanismo sete (spt. C)

Eq acido-basico: quando $GFR < 20\% \Rightarrow$

↓ conc bicarbonato e pur con ↑ escrezione netta acidi dai reni \Rightarrow acidosi metabolica

(compensazione respiratoria). 50% gatti uremici.

Effetti negativi cronici: anoressia, letargia, debolezza, nausea, vomito, perdita massa muscol.

Acidosi generalmente non è progressiva

per eff. tampone Ca rilasciato dalle ossa, però se malattia concomitante (diarrea) \Rightarrow rottura equilibrio precario.

Effetti non negativi dell'acidosi:

- conservazione Ca ionizzato

- spostamento curva dissociazione Hb a dx \Rightarrow miglioramento disponibilità O_2 ai tessuti

In caso di perdita progressiva di nefroni funzionanti:

→ Aum GFR (iperfiltrazione) nefroni residui grazie a:

vasodilatazione A. aff (++) ed A. eff(+)

Ma....

→ Alterazioni funzionali e strutturali di tali nefroni non dipendenti dal danno iniziale: → proteinuria e sclerosi glomerulare

Implicazioni terapeutiche:

- Riduzione proteine dieta: riduzione uremia, ma probabilmente non influenzata la progressione della m. glomerulare

- Riduzione P (dieta o leganti) (vedi P ottimale):

→ aum Vit D3

→ feed-back negativo su produz PTH

→ rallentata progressione m. renale riducendo iperparatiroidismo renale secondario

Fosforemia ottimale in CKD

(Aggiornato IRIS 2015)

Stadio IRIS	P sierico (mg/Dl)
2	>2,7 <4,6
3	>2,7 <4,6 (5.0)
4	>2,7 <4,6 (6.0)

Dieta renale: (introduz. graduale)

Nessuna altra singola terapia migliora la prognosi a lungo termine come la dieta. (indicata per stadio 3-4, considerare di iniziarla già nel 2, prima comparsa di inappetenza)

- Riduz proteine (ma alto val. biologico), Na, K.
- Aumento Vit. B, fibra solubile, calorie.
- Supplemento di omega-3, antiossidanti (K gatti).
- Effetto neutro su eq. Ac. Base.

LEGANTI DEL P: Lanthanum carbonate;
composti dell'Al; composti del Ca.

peggioramento della funzione renale è strettamente legato all'entità della albuminuria

Proteinuria is a strong, independent risk factor for progression to end-stage CKD in humans. It has also been shown to be related to progression of renal disease in dogs and cats. It is unclear whether proteinuria itself contributes to progressive renal injury or is just a marker of the process leading to progression.

Proteinuria may promote progressive renal injury in several ways.

Iperparatiroidismo renale secondario:

Normale omeostasi Ca - P dipende da:

PTH: stimolato da rid Ca sierico determina:

Sul rene: **↑** escrez P e **↓** escrez Ca

Sull'osso: rimodellamento e riassorb Ca-P

Sull'intestino: **↑** assorbimento Ca. ...**Ma se**

↓ GFR (<20%): **↓** eliminazione P => l'aum del
PTH insuff per eliminazione P → iper P

Se **↓** apporto dietetico di P: → tempi
sopravvivenza + lunghi

Eccesso PTH: =>

- demineralizzazione ossa (ma i tempi + brevi di sopravv in C e G con IRC limitano osteodistrofia renale);
- mielosoppressione
- calcificazione tess molli (quando Ca x P > 50-70 mg/dl)

Iperparatiroidismo renale secondario:

Normale omeostasi Ca-P dipende anche da:

Rene:

- 1α idrossilasi (ridotta nell'Insuff. Renale) converte 25 idrossi- colecalciferolo in 1,25 idrossicolecalcif. (forma attiva vit [D3 o calcitriolo](#))
- metabolismo ed escrezione PTH

Calcitriolo (vit [D3](#)):

- **↑** assorbim intestinale Ca
- feedback neg secrez PTH da paratiroidi

Cani stadio 3 e 4, aumento sopravvivenza

Cause CKD

Difficili da determinare, risultato finale di danni glomerulari o tubulari

irreversibili e progressivi

Alterazioni istopatologiche non specifiche: da grave atrofia con tessuto cicatriziale di sostituzione a marcata ipertrofia

Disordini immunologici (LES, FIP, GN)

Amiloidosi

Neoplasie

Nefrotossici

Ischemia renale

Infiammazioni o infezioni (pielonefriti, leptospirosi, calcoli renali)

Malattie congenite ed ereditarie (PKD)

Ostruzioni deflusso

Idiopatiche

Malattie glomerulari:

Glomerulonefriti (GN)

Immuno mediate per formazione di immuno-complessi (IC) Ag-Ac a livello renale o deposito di IC circolanti

Livello costantemente elevato di *Ag*:

- infezioni croniche (*esogeni*);
- neoplasie, mal immuno-mediate (*endogeni*)

Attacco Ac:

aum permeabilità glomerulare (senza infiammazione) o attrazione cell infiammatorie (N, macrofagi)

➔ danno glom. per enzimi proteolitici, composti dell'O₂ e attivazione Complemento

Adesione piastrine all'endotelio danneggiato => attivaz. coagulazione => deposito fibrina nei glomeruli

Malattie glomerulari:

Amiloidosi

Gruppo di malattie che hanno in comune la deposizione **extracellulare** di proteine fibrillari (+ freq nel cane)

- Localizzata (un solo organo), rara

- Sistemica: a) reattiva secondaria

b) ereditaria (rara: gatti abissini e Shar-pei)

A. reattiva sistemica: produz. epatica proteina fase acuta (amiloide A) (nel corso di infezioni o neoplasie croniche per stim da citochine rilasciate da macrofagi durante danno tissutale). -

Localizzazione renale => ins renale. -

Localizzazioni altri organi (fegato, milza, surreni, app GI), in genere no segni

Colpiti in genere animali mezza età

Proteinuria, isostenuria, iperazotemia, ipercolesterolemia (90%),

UP/C in gen > 10 (m renali interst in gen < 10)

CKD : segni clinici - diagnosi



Comparsa lenta (mesi – anni)

Non specifici: **perdita peso cronica**, **PU/PD**, **anemia**, letargia, depressione, **anoressia**, diarrea, **disidratazione**, respiro uremico, **ulcere orali**, reni piccoli ed irregolari alla palpazione, **vomito**:

1) stimolazione CRTZ;

2) ipergastrinemia (5 volte C e 20 volte G)
=> aumento acidità gastrica;

3) irritazione GI per vasculite uremica

↑BUN, CRE, P, colesterolo, ↓ albumina,
anemia (non rigenerativa)

PS urina isostenurico, proteinuria (può essere assente)

- Misurazione della **pressione!**

- Rx: reni in gen piccoli

- Ecografia: corticale in genere iperecogena per tessuto fibroso; NO indicazioni funzionali

Danno renale acuto (AKI – Acute Kidney Injury) - ex INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA)
(potenzialmente reversibile)

↓ (± improvvisa) funzione renale =>

iperazotemia e mancata regolazione bilancio soluti ed H₂O

Origine: pre, post, o renale (AKI-intrinseca)

Comparsa: reni sani o con malattia cronica preesistente

Incidenza molto inferiore rispetto CKD

Disfunzione e ↓ filtrazione glomerulare per:

- ostruzione tubulare (detriti cellulari o edema interstiz)
- anormale passaggio del filtrato dai tubuli all'interstizio (tubular backleak)
- vasocostrizione A afferente
- ↓ permeabilità glomerulare

OLIGURIA ± o – (urina < 0,5 ml/Kg/ora;)

(si ritiene che anuria stadi terminali IRA sia dovuta a diffusione di tutto il filtrato glom attraverso i tubuli (backleak), piuttosto che mancata filtraz. glomerul.)

AKI-i associata a:

1. malattia glomerulare
2. nefrite tubulointerstiziale
3. nefrotossine
4. ischemia

1) AKI-i associata a mal.

glomerulari e vascolari, cause:

- Glomerulonefrite acuta
 - Vasculite
 - CID
 - Ipertensione maligna/glomerulosclerosi
-

(molto rare)

- Ostruzione bilaterale vena renale
 - trombosi
 - compressione
- Ostruzione bilaterale arteria renale
 - trombosi
 - embolizzazione
 - vasculite
 - aterosclerosi (ipotiroidismo)

2) AKI-i associata a nefriti tubulointerstiziali

Nefriti tubulointerstiziali acute associate a **infiltrati** di cell infiammatorie (N, E, L e/o plasmacellule), con **necrosi glomerulare e tubulare** di diversa entità.

- Infiltrato infiammatorio =>

↓ GFR e RBF

per compressione vascolare

- Necrosi epitelio tubulare =>

ostruzione tubulare con oliguria per

passaggio liquido tubulare nell'interstizio (tubular backleak)

2)AKI-i associata a nefriti tubulointerstiziali, cause:

- Pielonefrite batterica
- Nefrite embolica (settica o non settica)
- Leptosirosi
- Farmaco-indotta (allergica)
meticillina, cimetidina, penicillamina
- Herpes canis
- Necrosi papille renali (anche x CKD)
 - amiloidosi midollare renale (gatti)
 - infezioni tratto urinario superiore
 - diabete mellito
 - basenji con sindrome di Fanconi
 - rigetto di trapianti di rene

AKI-i da NEFROSI:

Si intende lesione **degenerativa o necrotica tubuli** renali post danno ischemico o nefrotossico con minimo infiltrato infiammatorio interstiziale

3) nefrotossiche colpiscono di + t. prossimale; se le m. basali sono preservate →
→ possibile riepitelizzazione

4) ischemiche colpiscono in modo più irregolare, lesioni t. prossimali e distali con maggiore distruzione m. basali

Perdita capacità concentrazione: è la alterazione più consistente e precoce in AKI-i nefrotossica od ischemica;

non dipende dal fatto che sia oligurica o no

FA SI: 1) induzione
2) mantenimento
3) recupero

1) INDUZIONE: AKI-i precoce/latente

Tra l'inizio del danno renale e comparsa di iperazotemia, ridotta capacità concentraz. urina, oliguria o poliuria (C non G)

Diagnosi difficile per

scarse manifestazioni cliniche;

se riconosciuta → prevenzione scomparsa manifestazioni cliniche con la terapia (eliminazione sost. tossica o correzione dell'ischemia renale)

2) MANTENIMENTO: AKI-i fissa/stabile

In genere: oliguria: danno renale più grave

non oliguria: meno grave

Con terapia (dialisi) possibile ritorno a normalità, altrimenti morte anche se lesioni potenzialmente reversibili

3) RECUPERO: (guarigione)

↑ GFR fino a ↓ azotemia.

(Generalmente GFR rimane ↓ pur se sufficiente per funzione adeguata)

- Nell'IRA-i oligurica → ricomparsa diuresi
(attenzione che il solo aum della produz urina può non indicare un aum del GFR, ma riflettere solo una riduzione del riassorbimento tubulare)

- Nell'IRAi non oligurica → risoluzione azotemia

Durata: mesi

(N.B.: induzione: max 10 gg,

mantenimento: max 4 settimane

→ IRA acuta non indica una patologia con durata inferiore ai 4-7 giorni!!!)

Biopsia: utile per prognosi più che per DD tossiche vs ischemiche (possibilità di rigenerazione delle cell tubulari, ma solo se m. basale è integra)

AKI-i associata a nefrotossine

Danno cell tubulari per azione diretta o per ipoperfusione da vasocostrizione

Fattori predisponenti ischemia o tossicità:

- 1) Flusso renale > rispetto ad ogni altro organo, nonostante piccole dimensioni => maggior esposizione a sost. tossiche (il rene riceve il 20% gittata cardiaca, di questo il 90% è diretto alla corticale renale)
- 2) Capillari glomerulari: grande superficie endotelio
- 3) Possibile concentrazione sost. tossica nella midollare (sistema controcorrente)

AKI-i associata a nefrotossine

4) Cell. tubuli concentrazioni crescenti s. tossica per il riassorbimento dell'H₂O

→ **a)** nefrotossicità aum in animali disidratati per riduz flusso tubulare e vasocostrizione,

inoltre...

studio effettuato con dieta ad elevato tenore proteico (27,3%) => 21 gg prima e durante somministrazione di gentamicina => riduzione nefrotossicità →



b) animali anoressici rischio > AKI-i
per ↓ apporto proteico

5) Metabolizzazione sostanze tossiche
(glicole etilenico ossidato con formazione ossalati → deposito Ca)_

IRAi associata a nefrotossine

Glycols

Ethylene glycol, diethylene glycol

Antimicrobials

Aminoglycosides (Importanti negli equini)

Amphotericin B

Cephaloridine

Sulfonamides

Tetracyclines

Polymyxin B

Colistin

Cancer chemotherapeutic agents

Cisplatin

High-dose methotrexate

High-dose doxorubicin

High-dose cyclophosphamide

Mithramycin

Streptozotocin

Hypercalcemia/hypercalciuria

Humoral hypercalcemia of malignancy

Hypervitaminosis D (iatrogenic, new-generation rodenticide)

Heavy metals

Arsenic, mercury, thallium, cadmium

Hydrocarbons

Methanol

Carbon tetrachloride—solvent

Toluene—solvent

Chlordane—insecticide

Paraquat—herbicide

Intravenous radiocontrast agents

Fluorinated inhalational anesthetics

Methoxyflurane/enflurane

Miscellaneous

Thiacetarsamide (organic arsenical)

Cyclosporin

Elemental phosphorus—rodenticide

EDTA

Mushroom poisoning

Mycotoxins

Hemoglobinuria/myoglobinuria Equini tying-up

Snake bite/bee sting (may involve significant hypoperfusion also)

AKI-i da ISCHEMIA (ipoperfusione):

Azotemia pre-renale,

se grave e prolungata, → AKI-i

- Iperperfusion renale possibile con sommi di FANS (az antiprostaglandinica);

(cani particolarmente sensibili a ibuprofene e naprossene)

- nel corso di ipotensione sistemica (prodotta sost vasoattive) a causa di emorragie, anestesia, ICC ed in genere in presenza di fattori concomitanti (farmaci nefrotossici, sepsi)

→ ridotta capacità del rene di opporsi alla vasocostrizione A.

↓ flusso > a livello corticale

Danno delle cell. porzione spessa ansa Henle (mantenimento dell'iperosmolarità interstizio)

→ **perdita precoce capacità concentrazione dopo ischemia**

AKI-i associata a ischemia - ipoperfusione

Intravascular Volume Depletion

Dehydration

Vomiting

Diarrhea

Sequestration

Blood loss

Hypoalbuminemia

Trauma

Hypoadrenocorticism (Addison)

Hyponatremias (nondilutional)

Decreased Cardiac Output

Congestive heart failure

Low output without overt failure

Restrictive pericardial disease

Tamponade

Arrhythmias

Positive pressure ventilation

Prolonged resuscitation following cardiac arrest

Altered Renal and Systemic Vascular Resistances

Renal vasoconstriction

Catecholamines (epinephrine, norepinephrine, ergotamine)

Sympathetic nervous stimulation

Vasopressin

Angiotensin II

Hypercalcemia

Amphotericin B

Hypothermia

Myoglobinuria

Hemoglobinuria

Systemic vasodilation

Arteriolar vasodilator treatment

Anaphylaxis

Inhalational anesthesia (Durante anestesia urina 2 ml/kg/h)

Sepsis

Heatstroke

Increased Blood Viscosity

Multiple myeloma

Polycythemia (absolute or severe dehydration)

Interference with Renal Autoregulation During Hypotension

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (**FANS**)

Inhibition of renal prostaglandin synthesis

Following Renal Transplantation (warm or cold ischemia)

AKI-i : segni clinici - diagnosi

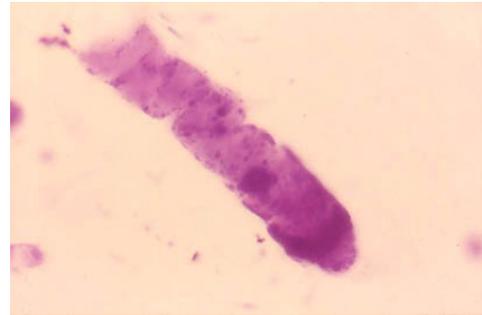
Comparsa rapida (ore – giorni)

Non specifici: letargia, depressione, anoressia, vomito, diarrea, disidratazione, respiro uremico, ulcere orali

OLIGURIA-ANURIA!!!!

- **↑** BUN, CRE, K

- PS urina isostenurico



Nell'AKI i reni sono in gen ingrossati o edematosi, c'è emoconcentrazione, buone condizioni corporee, sedimento urina con cilindri granulosi e cell epiteliali renali; iperK con acidosi metabolica (spt se oliguria)

Segni più gravi, a parità di azotemia, rispetto ad animali con CKD

Ecografia: corticale norm o iperecogena

Diagnosi Differenziali

	<u>Prerenale</u>	<u>Renale-i acuta</u>	<u>Renale-i cronica</u>	<u>Ostruzione postrenale</u>	<u>Uroperitoneo postrenale</u>
BUN	↑	↑	↑	↑	↑
CRE	↑	↑	↑	↑	↑
Urina					
-PS	>1030	<1030	<1030	variabile	variabile
-Sedim.	-	+, -, cilindri	-	GR, GB, epi	GR, GB, epi
-Proteine	-	+, -	+, -	+	+
Dimensioni reni	N	↑, o N	↓, o N	↑, o N	N
Ematocrito (anemia)	N	N (inizio)	↓, o N	N (inizio)	N
BUN/CRE dopo EV	rapida ↓	piccole variaz	piccole variaz	piccole variaz	piccole variaz
PU/PD (cronica)	-	-	+	- (acuta)	-
Oliguria	+	+, -	-, o + (terminale)	variabile	variabile
Dolore Reni	-	+, -	-	+, -	-, + se rottura rene
Episodio ischemico	+	+	-	-	+
Esposizione nefrotossine	-	+	-	-	-
Ca	N	↓, o N	N, ↓, o ↑(raro)	N, o ↓	N, o ↓
P	N, o ↑	↑	↑	↑	↑
K	N	↑, o N	N, o ↓, o ↑ (terminale)	N, o ↑	N, o ↑
Acidosi metabolica	-	moderata/grave	lieve/moderata	-inizio, +tardiva	-inizio, +tardiva
Pressione sistemica	↓, o N	N, o ↑	↑, o N	N, o ↑(cronica)	↓, o N
Ascite	assente	+	-	assente	+
		(se overidration)			
Biopsia renale	N	anormale	anormale	N (inizio)	N

FLUTD Feline Lower Urinary Tract Disease
(Insieme di condizioni a diversa eziologia)

FUS SINDROME UROLOGICA FELINA

FIC CISTITE IDIOPATICA FELINA

è la causa più frequente (75%) di FLUTD

Anche definita

“malattia idiopatica delle basse vie urinarie”

(*iLUTD*)

Patologia del tratto urinario inferiore ad eziologia sconosciuta (idiopatica) (diagnosi per esclusione)

Studio su 141 gatti con LUTD, (ostruttiva o non), non determinata causa specifica in 77(55%);

studio su 109 con LUTD non ostruttiva causa sconosciuta nel 64%

Cristalluria (in particolare struvite),

NO fattore significativo nell'eziopatogenesi di

TUTTI i casi di *iLUTD* non ostruttiva

*(su 62 gatti con *iLUTD* non ostruttiva, la presenza di cristalluria nei gatti malati **non** era diversa da quella dei controlli sani)*

Sembra che sia uomini che gatti con **FIC** producano **minor quantità di glicosaminoglicani (GAG) totali** (GAG contribuiscono a strato di copertura a protezione dell'urotelio vescicale)

→ Inibizione aderenza batterica

→ inibizione danni causati da costituenti urina

FIC/FUS

Causa più frequente di disuria, ematuria, pollakiuria, stranguria, periuria (urinaz. in luoghi inappropriati) nel gatto (M e F)

Ematuria

- macroscopica 81% casi

- microscopica 95%

Sintomatologia

Regredisce senza terapia in 5-7 giorni nel 92% casi con la forma NON ostruttiva

Può nuovamente ripresentarsi dopo un periodo di tempo variabile, ma gli episodi tendono a diminuire di frequenza e gravità con il tempo

Nel 39%-65% dei gatti con cistite idiopatica acuta si ha un nuovo episodio dopo 1 o 2 anni.

FLUTD non ostruttiva:

2% infezioni (50% iatrogene), **65% idiopatica**

FLUTD ostruttiva:

2% infezioni 29% idiopatiche, 59% plug uretrali
(nelle idiopatiche l'ostruzione è data da spasmo uretrale → il catetere può passare!!!)

Urine del gatto, con elevato PS “salvano” da cistiti batteriche perché contengono molta urea

Infezione Batterica ?

Sulla base delle osservazioni dei meccanismi di difesa delle vie urinarie del gatto si è scoperto che questo ha una resistenza innata alle infezioni urinarie, e molti gatti con sospetta UTI “rispondono” all’antibiotico perché hanno in realtà una forma auto-limitante di cistite idiopatica

Lees GE, “Epidemiology of naturally occurring bacterial urinary tract infections”, *Vet. Clin. North Am. Small Anim.Pract.*, 1984;14;471.

•Bartges et al. , “Bacterial urinary tract infection in cats”, *Kirk’s XIII*, ed. Saunders.

Infezioni:

✓ Rare

✓ Se presenti considerare sempre

✓ Iatrogene (ex. il cateterismo)

✓ Litiasi

✓ Difetti anatomici (diverticolo uraco-vescicale)

✓ Neoplasie

✓ Nefropatie e ridotto PS urinario

(utilizzare catetere
con sistema di raccolta chiuso)

DIVERTICOLO URACO-VESCICALE

Comune anomalia congenita della vescica: si verifica quando la porzione di uraco non si chiude completamente. Il risultato è un diverticolo cieco di varia dimensione localizzato nella cupola vescicale.

D. CONGENITO MICROSCOPICO:

persistenza di un cordoncino con urotelio che può estendersi dalla sottomucosa alla sierosa. In uno studio riscontrato nel 40% dei gatti analizzati. *Asintomatico*

D. ACQUISITO MACROSCOPICO:

può svilupparsi nei gatti con uraco microscopico persistente a seguito di ricorrenti, ma **NON CORRELATE**, LUTD.

Regredisce spontaneamente

D. CONGENITO MACROSCOPICO:

Si sviluppa prima della nascita o nel periodo neonatale.

Spesso causa alterazioni

DIVERTICOLO URACO-VESCICALE

Primi anni '90 consigliato **trattamento chirurgico**.

La tesi dell'escissione era rafforzata dal fatto che i segni clinici diminuivano o sparivano dopo la diverticolectomia, ma non vi erano casi di gestione del diverticolo senza chirurgia.

Studi clinici hanno poi dimostrato che **nei gatti adulti con diverticolo acquisito** questo regrediva in **2-3 settimane** dal miglioramento della sintomatologia di LUTD

Quindi, molti diverticoli uraco-vescicali associati a sintomi delle basse vie urinarie sono il **RISULTATO, NON LA CAUSA, della patologia.**

cistite idiopatica cronica?

Secondo dati non pubblicati

“piccola” percentuale (15%) di gatti ritenuta affetta da cistite idiopatica acuta ha sintomi che persistono per settimane/mesi o che si ripresentano frequentemente
→ (cistite idiopatica cronica)

Rimane da scoprire se la **cistite idiopatica cronica** rappresenti:

- un caso estremo nello spettro delle manifestazioni dovute a tale patologia
- un differente meccanismo patologico quando associato ad episodi idiopatici, acuti ed auto-limitanti.

FIC

- Più freq giovani - mezza età (media 3,5 aa)
(range 0,5-17,5 aa); (rara < 1 e > 10 anni)
- Sovrappeso, poco attivi, (castrati)
- vita in appartamento, con lettiera in casa,
ristretto accesso al giardino
- alimentazione secca
- no predisposizione di razza
- M e F ugualmente rappresentati, ma i maschi sono più predisposti all'ostruzione
- Segni clinici spesso stagionali (autunno e inizio primavera)

FIC

SEGNI CLINICI:

spesso precedono la forma ostruttiva

- Disuria
- ematuria
- pollakiuria
- stranguria
- periuria

Palpazione addome:

vescica **piccola** oppure **distesa**,
le **pareti** possono essere percepite **ispessite**;
(dopo tale manovra possibili vocalizzi e urinazione)

LABORATORIO:

Emocromo e profilo biochimico:

normali se assenti complicanze

Urina: in genere **concentrata** e con **pH acido**,
ematuria e **proteinuria** senza batteriuria

Attenzione a **cartine** spesso nei **gatti** (talvolta nei cani)
falsamente positive per **leucociti**.

Attenzione a **batteri** nel sedimento a seconda del
prelievo: possibile origine dalle porzioni distali del
tratto urinario.

Possibili **falsi negativi** in quanto taluni batteri sono
difficili da evidenziare al m. o., in campioni non
colorati, se a concentraz. inferiori a 10.000 o
100.000 /ml → colture urina quantitative;

(date le > proprietà antibatteriche dell'urina di
gatto rispetto al cane, è + probabile che anche basse
concentrazioni di batteri siano di importanza clinica)

Cristalluria: prevalenza, quantità e tipo variabili,

tipo e quantità cristalli: non diversa
nei gatti non affetti da FIC

Ematuria: per il follow-up si consiglia prelievo per minzione spontanea (poiché non differenziabile da ematuria presente in seguito a cistocentesi)

Diagnosi differenziali (segnalamento ed analisi urine) per le più comuni patologie del tratto urinario inferiore del gatto

	<u>iLUTD</u>	<u>struvite</u>	<u>Ca Ox</u>	<u>UTI</u>
Pred. Razza	nessuna	nessuna	Persiano Himalaiano Burmese	nessuna
Pred. Sesso	nessuna	F > M	M > F	nessuna
Età media	4.4	7.2±3.5	7.3±3.4	8.2
PS medio	>1035	>1035	>1035	>1035
pH	acido	> 6.5	6.3-6.7	variabile
Sangue occ	+++	+++	+++	+++
Proteine	+	+	+	+
Sedimento:				
eritrociti	+++	+++	+++	+++
leucociti	-	+	+	+++
cristalli	-/+	struvite	Ca Ox	-/+
batteri	-	-/+	-	++

(Comp. Cont. Ed. 21,387,1999)

LEGENDA

- UTI: urinary tract infection
- LUTD: lower urinary tract disease
- iLUTD: idiopathic ...
- FLUTD: feline ...
- FUS: feline urologic syndrome
- FIC: feline idiopathic cystitis
- PKD: Polycystic Kidney disease

Aspetti peculiari app. urinario animali reddito

Cavalli: reni vie molto importanti per escrezione Ca, → la rid del GFR può dare iper Ca se [] elevata nella dieta

Ruminanti: grave meteorismo > interferenza con gittata cardiaca => ischemia renale

Urina fortemente alcalina *erbivori* può determinare reaz falsamente + per le proteine (cartine per urine).

(inoltre eventuali Cilindri si sciolgono + facilmente in urine alcaline)

Bovini con pat prerenale (acuta), → **BUN** più alta che in CKD perché il metab ruminale può ridurre l'urea plasmatica (patologia cronica)

Patologie app. urinario animali reddito

Infezioni tratto urinario (UTI):

disuria, pollachiuria, ematuria, batteriuria, piuria, proteinuria

(+ segni generalizzati se colpite vie sup.)

- *Superiore* (UTIs): reni e ureteri

- *Inferiore* (UTIi): vescica e uretra

Ruminanti: cistiti, ureteriti e pielonefriti originano in genere per **via ascendente**, da infezioni *Corynebacterium renale*

(patogeno facoltativo, presente tratto iniziale app urogenitale bv sani, m&f, resiste fino a 56 g nel terreno)

Malattia più freq femmine,

2/3 nei primi 90 gg dopo il parto;

Oppure, meno freq *E. coli*

Infezioni tratto urinario (UTI):

Infez **ascendente**: può essere colpito **1 solo rene (15-20% casi)**

più raram. via ematogena x batteriemia
(*Salmonella spp*, *A. pyogenes*, o, nei piccoli rum, *C. pseudo-tuberculosis*)

Maiali

Eubacterium (Corynebacterium) suis

Presente nei maschi e nell'ambiente,
trasmissione venerea,

malattia nelle femmine

Sintomatologia:

Forme croniche: stranguria, ematuria, piuria,
scolo vaginale

Forme acute: morte senza segni premonitori

Patologie app. urinario animali reddito

Infezioni tratto urinario (UTI):

Equini:

UTi spesso secondarie e complicanze di alterazioni meccaniche o funzionali del flusso urinario (pat neurologiche, urolitiasi, traumi uretrali)

Più freq femmine

E. Coli

Staph. spp.

Corynebact. Spp.

P. aeruginosa (uretra cavalli asintomatici)

Patologie app. urinario *animali reddito*

Pielonefrite: infezione bacinetto renale

Forma **ascendente**: risalita batteri favorita da:

- *stasi urinaria*

-ostruz ureteri per detriti infiammatori

-compressione dall'utero nelle f. gravide

-urolitiasi ostruttiva

-*reflusso di urina dalla vescica*

Inizialmente coinvolte pelvi e midollare, poi l'infezione può estendersi alla corticale

Pielonefrite bovina

Sporadica, (morbilità max 6-7%)

Vacche da latte

- **ad alta produzione**
- **3-7 aa**
- **stagione invernale**

75% episodio aborto, distocia, inf. puerper.

Portatori sani: diffusione e malattia per traumatismi (cateterismi, monta naturale)

Pielonefrite bovina

Decorso acuto:

brusca riduzione assunzione cibo e calo prod latte

Sintomo iniziale potrebbe essere episodio **colico** acuto, (coda sferzante, calci addome, dolore urinaz.), che in genere passano dopo poche ore, causati da ostruz. ureterale da pus o detriti cell.

Febbre (fluttuante), depressione, atonia rumine

rene/i ingrossati e **dolenti** a palpaz rettale (sx) (DD con cistite), associati a segni UTIi: disuria, pollachiuria, piuria, ematuria

Decorso cronico:

segni vaghi: perdita peso, anoressia, calo prod latte, **no dolore**

Esami ematochimici

Leucocitosi neutrofila, ↑ fibrinogeno, iperglobulinemia, ipoalbuminemia, anemia, iperazotemia

Esame urine

Attenzione a infezioni basse vie (metriti, vaginiti) => campione urina metà o fine urinazione): ematuria, batteriuria, piuria, proteinuria, pH alcalino (>8,5), PS urina basso se bilaterale, cilindri leucocitari (se presenti) altamente indicativi pielonefrite.

C. renale: **aderenza** aumentata nell'urina con pH alcalino e ridotta con pH acido. Difficile eradicare l'infezione una volta che compare nell'allevamento, soprattutto in caso di sovraffollamento.

Terapia: durata minima 3 settimane

Prognosi: in genere sfavorevole, difficoltà guarigione e recidive frequenti

Diagnosi Differenziali:

Urolitiasi:

Malattia metabolica subclinica, (tecnopatia) comune se razione composta da grandi quantità di *cereali* (e poca fibra) o pascolo su terreni con piante ricche di *ossalati*, *estrogeni* o *silice*

-Eccesso P e Mg → Alterato rapporto Ca-P → struvite / fosfato di calcio

-Fibra ridotta: → minore (<) stimolo masticazione
→ < salivazione → < eliminaz salivare di P

-Eccesso Bicarbonato Na (x tamponare acidosi ruminale) → urine alcaline (sali di struvite si formano a $\text{pH} > 6.8$)

-Estrogeni determinano **desquamazione** → formazione del “**nido**” di **aggregazione** attorno al quale possono depositarsi cristalli

importante clinicamente nei vitelli e negli agnelli *maschi castrati* → uretra significativamente con diametro minore → ostruzione uretrale (i tori possono permettere il passaggio di calcoli che hanno diametro doppio di quello che determina ostruz nei vitelli castrati precocemente)

Maggior frequenza malattia nei **mesi invernali** (< assunzione di H₂O → urina + concentrata)

Tentativi frequenti e infruttuosi ad urinare con **stranguria**

Espl rettale: vescica distesa (prima dell'eventuale rottura)

Complicanze comuni: **rottura** della vescica o dell'uretra → uroperitoneo (dopo 48h circa di ostruzione).

Mortalità elevata → prevenzione (dieta, acqua)

Diagnosi Differenziali:



Ematuria enzootica

Eziologia incerta, colpisce bovini e pecore in alcune aree, (alpeggio) con assunzione cronica di *felce maschio* (*Pteridium aquilinum*) pianta infestante su terreni di scarsa qualità.

La malattia si manifesta con *cistite emorragica*

Con l'**assunzione cronica** di felce maschio possono svilupparsi **tumori** della vescica (90% dei casi).

Eziopatogenesi **plurifattoriale**: probabile azione congiunta tra sostanze carcinogenetiche contenute nella felce e proteine virali del papillomavirus bovino tipo 2 (BPV-2)

Bovini > 4 aa, che presentano **ematuria cronica o intermittente** (da poche settimane di intervallo ad alcuni mesi). Possono essere espulsi anche coaguli. Talvolta ostruzione uretrale.

Perdita di sangue cronica può determinare pallore delle mucose e calo produzioni.

Anemia grave senza piuria o batteriuria

La durata della malattia è di alcuni *anni*.

Ingestione acuta di felce maschio in grande quantità (il peso dell'animale in 1-3 mesi) → coagulopatia acuta

- crisi setticemica fulminante associata a grave depr. midollo osseo. Febbre, profonda debolezza, epistassi, ifema, dissenteria, petecchie.

“Malattie” renali del puledro neonato

- Prime 24-72 h di vita creatinina sierica > del 30-40% rispetto a quella materna (incapacità della crea di raggiungere un equilibrio attraverso la membrana placentare)

I nati prematuro hanno conc molto + alte e talvolta anche puledri a termine possono avere valori tra i 5 e i 14 mg/dl: **↓lineare con valori norm in 3 gg** se puledro sano

- Proteinuria marcata 1-2 gg dopo nascita associata all'assunzione del **colostro**
- **Urea plasmatica valori molto bassi (<10 mg/ dl)** dal 2° giorno e per alcuni mesi
- **Urine pH acido**

Cause AKI cavallo

- Tossiche:

aminoglicosidi: (neo-genta-kana-amika-streptomicina) + freq. nel caso di diarrea-setticemia (disidratati) più che per iperdosaggio. IRA anche 2-4 gg dalla fine terapia. In genere poliurica

mioglobina – emoglobina: (rare) 3-7gg dopo tying-up o durante crisi emolitica acuta

FANS: se anim non disidratato difficilmente ci sono problemi

Vit. D₃: (inutile se foraggio verde + sole). Effetto cumulativo della supplementazione

(Metalli pesanti)

- Ischemiche: + comuni (perdita sangue, shock, coagulopatie, trombosi)

- (Glomerulopatie acute): rare

- (Nefriti interstiziali acute)

Cause CKD cavallo

Nefriti interstiziali croniche (causa + freq).

Risultato finale necrosi tub acuta e/o nefrite interstiz da farmaci, ostruz urinaria, pielonefrite, ipoplasia, displasia renale

GN proliferative: deposito immuno complessi. Infezioni streptococchi, (adenite equina)

Pielonefriti croniche raram causa di CKD

In gen infez ascendenti, + freq G -
Uroliti o incontinenza urinaria possono essere fattori predisponenti

(Amiloidosi, neoplasie, PKD)

Segni clinici

Perdita peso, edema, (PU/PD), disuria (in caso di pielonefrite x coinvolgimento basse vie)