



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TERAMO

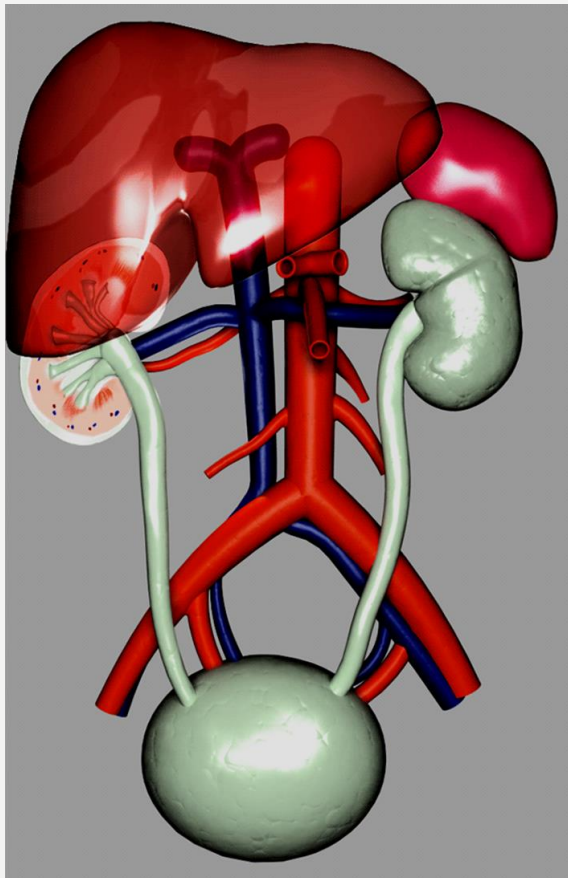
UROPOIETICO

APPROCCIO CLINICO ALLA MALATTIA RENALE

Unità 2.0

RENI

- Regolare volume e composizione dei fluidi extracellulari mediante la formazione di urina



Malattia renale

Diagnosticata quando la **GFR** diminuisce

AZOTEMIA → perdita di funzionalità

PROTEINURIA → danno funzionale della barriera glomerulare

Danno tubulare → alterazione della composizione delle urine, del plasma

Urolitiasi

Mantenimento della **pressione sistemica**

Funzioni **endocrine**

APPROCCIO CLINICO

- **ANAMNESI**

- Anamnesi ambientale/anamnesi clinica
- Comportamento legato all'assunzione di acqua: **polidipsia** → **poliuria**
- Spesso difficile calcolare la quantità di acqua bevuta
- Disuria, pollachiuria → urine diluite, volume urinario aumentato (atteggiamenti del cane durante la minzione)
- Alterazione dell'appetito (riduzione), perdita di massa muscolare, di peso
- Segni relativi ad aumento della pressione sistemica (ifema, midriasi, cecità)
- Alterazione vivacità, tendenza alla letargia
- Presenza di condizioni cliniche croniche che possono causare AKI (e che confondono CKD/AKI)

ANAMNESI



- **Acqua** (comportamento), consumo 5 – 30 ml/Kg giorno
- *Polidipsia > 100ml/kg giorno (90 ml/Kg/die, cane; 50 ml/Kg/die gatto)*
- **Urina** (frequenza e volume): normali 10 - 50 ml /kg giorno (gatto 5 – 10ml/Kg), poliuria >50 ml/kg giorno,
- pollachiuria, nocturia. Disuria, ematuria.



- **Esame clinico**
- **Condizioni generali, mantello ... stato di nutrizione**
- presenza di edema – ascite (gatto – dispnea)
- Mucose apparenti (pallide, ... ulcerate)
- mandibola di gomma (osteodistrofia fibrosa)
- **Reni, palpazione (cane/gatto)**
- **Vescica (!!)**
- **Stato di idratazione ... polso arterioso**
- → **pressione arteriosa sistemica (!!)**

CHRONIC KIDNEY DISEASE/ ACUTE KIDNEY INJURY



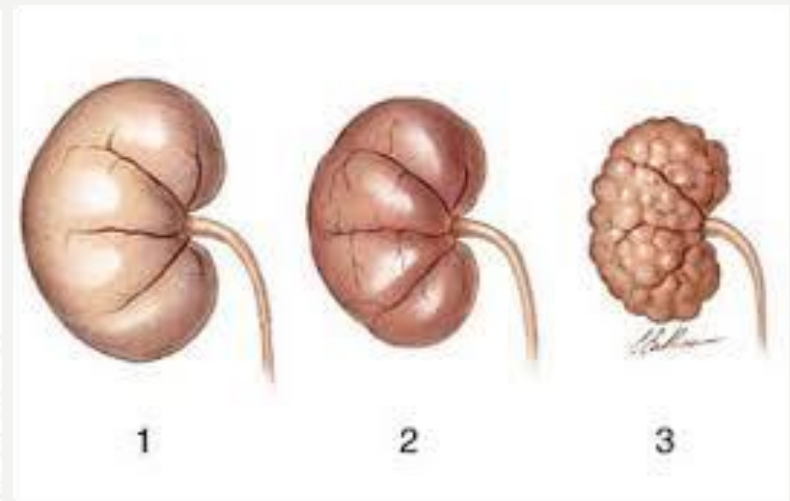
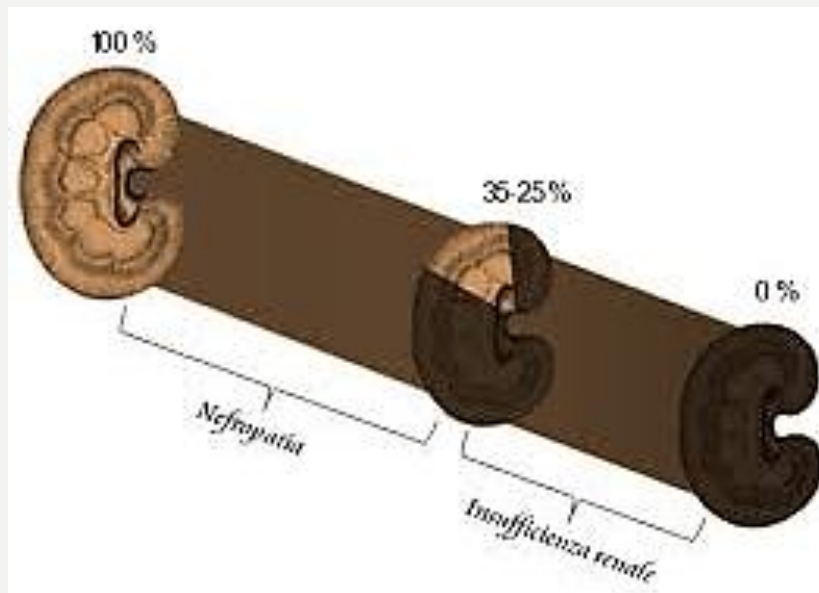
- **CKD** → patologia presente per un determinato periodo di tempo (più di 2-3 mesi)
- → condizione cronica caratterizzata dalla permanente perdita di funzionalità dei nefroni
- Condizione **irreversibile**, impossibilità dei ripristino funzionale dei nefroni danneggiati e → **ipertrofia ed iperfiltrazione** dei nefroni rimasti integri
- **AKI** danno acuto, **reversibile**, possibile il ripristino della funzionalità

CKD / AKI

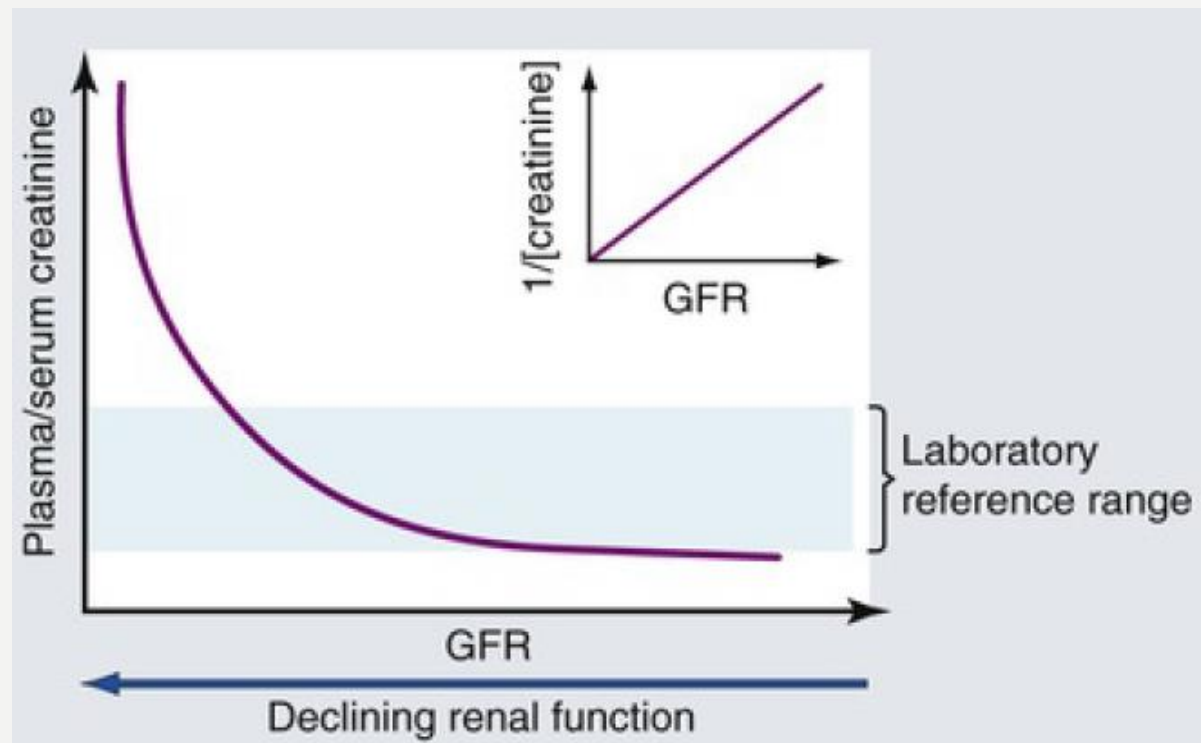
- Anamnesi/ Esame clinico: PU/PD (spesso tardivo il riconoscimento),
- Perdita di Peso, Perdita di massa muscolare → malattia CRONICA (di molte malattie croniche)
- **reni**: palpazione → diagnostica per immagini (dimensioni e caratteristiche strutturali (forma, struttura, ecogenicità, presenza di lesioni, calcificazioni etc..))
- Anemia NON-rigenerativa → CKD (eritropoietina) → AKI (iperidratazione, leptospirosi, ipoadenocorticismo...) Rigenerativa (ma...) emolisi, emorragia...ipossiemia, ipotensione → AKI
- Azotemia (valori e comportamento nel tempo)
- IperKalemia → azotemia POST-renale, ma in CKD → dieta renale, uso di ACE-inibitori
- Esame urine (!!): piuria-batteriuria, ossalato di calcio monoidrato (glicole etilnico), glucosuria. Cilindri tubulari, granulari– necrosi tubulare acuta
- **Emoglobina carbamidata**: urea → Ac. Isocianico + valina residuo terminale di emoglobina: indice di azotemia persistente
- Diagnostica per immagini !! (...gh. Paratoroidi)

AZOTEMIA

- PRE – RENALE
- RENALE
- POST RENALE
- Peso specifico urine... frazione escreta del Na...
- Diagnostica collaterale
- Risposta al ripristino del volume



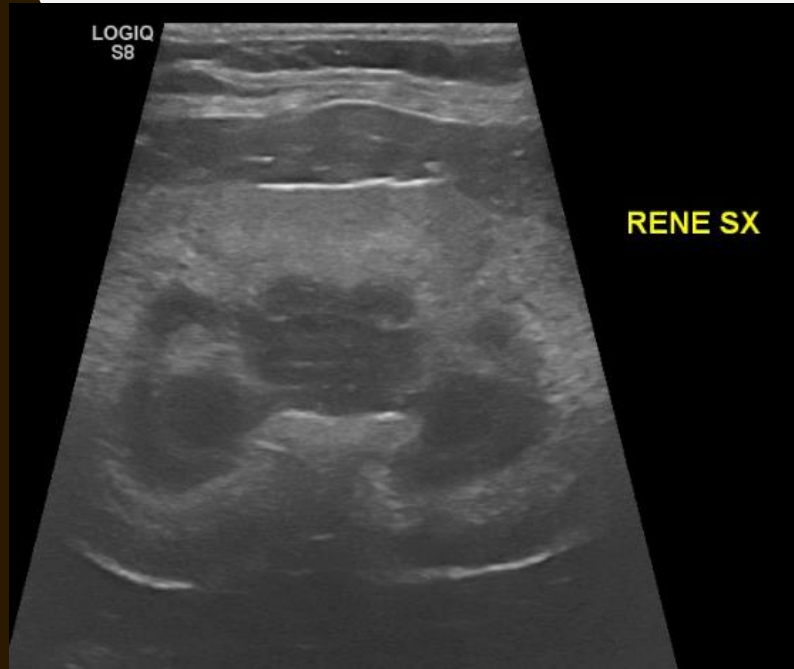
- **Creatinina** sierica
- Prodotto non enzimatico fosfocreatina (creatina \rightarrow arginina, sAME, glicina) muscolare, è determinata dalla massa muscolare individuale
- Non risente in maniera apprezzabile della composizione dietetica
- Viene filtrata interamente dal glomerulo
- Ha escrezione **costante**



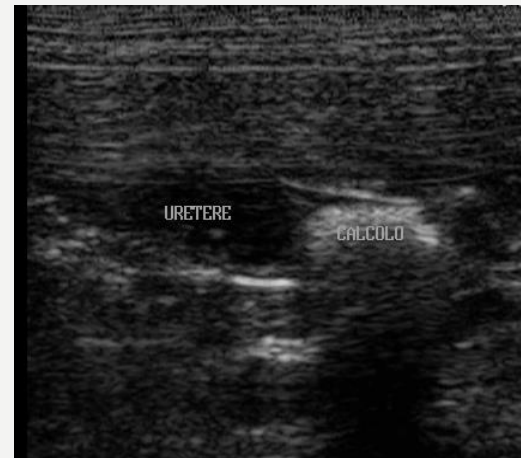
- **BUN**

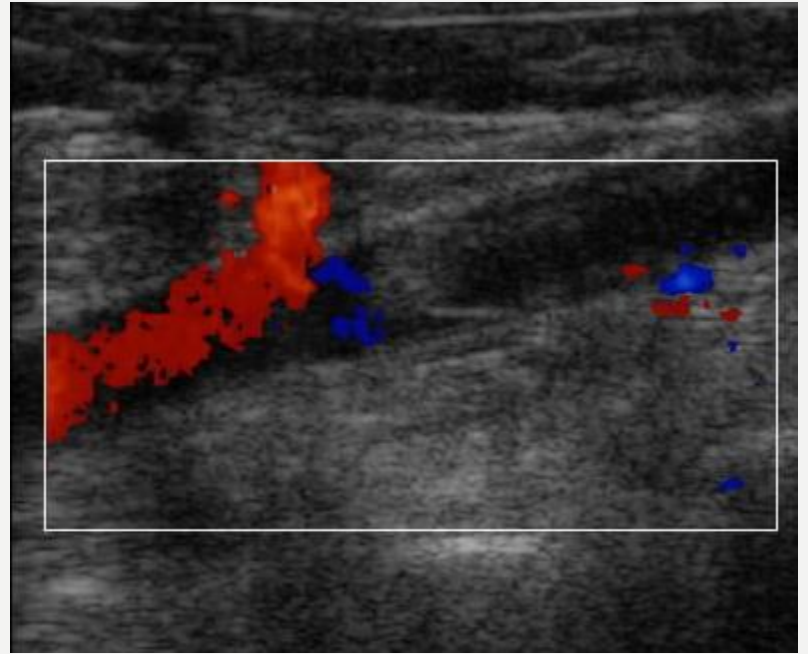
- Sintesi epatica, ciclo dell'ornitina, derivata dall'ammoniaca dal catabolismo degli **aminoacidi proteici**
- Inversamente proporzionale al GFR
- **Riassorbimento tubulare**, maggiore quando il flusso tubulare è lento
- La produzione non è costante nel tempo
- Pasto proteico
- Emorragie GE
- Aumentato catabolismo (infezioni, febbre, cachessia; glucocorticoidi, azatioprina)
- Tetracicline
- (8-25 mg/dL cane; 15-35 mg/dL gatto)





idronefrosi





• **Insufficienza Renale**

- Sindrome che occorre quando i reni non sono più in grado di mantenere le loro funzioni:

- **Regolatoria**
- **Escretoria**
- **Endocrina**

→ Ritenzione dei componenti azotati ed alterazione fluidica, elettrolitica e dell'equilibrio acido-base

→ **75%** o più della popolazione di nefroni non è più funzionante
(500000 cane; 200000 gatto)

- **Malattia renale**

presenza di lesioni morfologiche o funzionali in uno od in entrambi i reni, in rapporto all'entità del danno

Uremia

Molteplicità di aspetti clinici ed alterazioni biochimiche associate alla perdita della funzionalità dei nefroni e comprensiva delle manifestazioni cliniche extra - renali sistemiche

Gastroenterico (*anoressia, alitosi, ulcere GI, nausea- vomito*)

Ematopoetico (*coagulopatie, anemia, neutrofilia, deficit piastrinico, alterazione della funzionalità leucociti*)

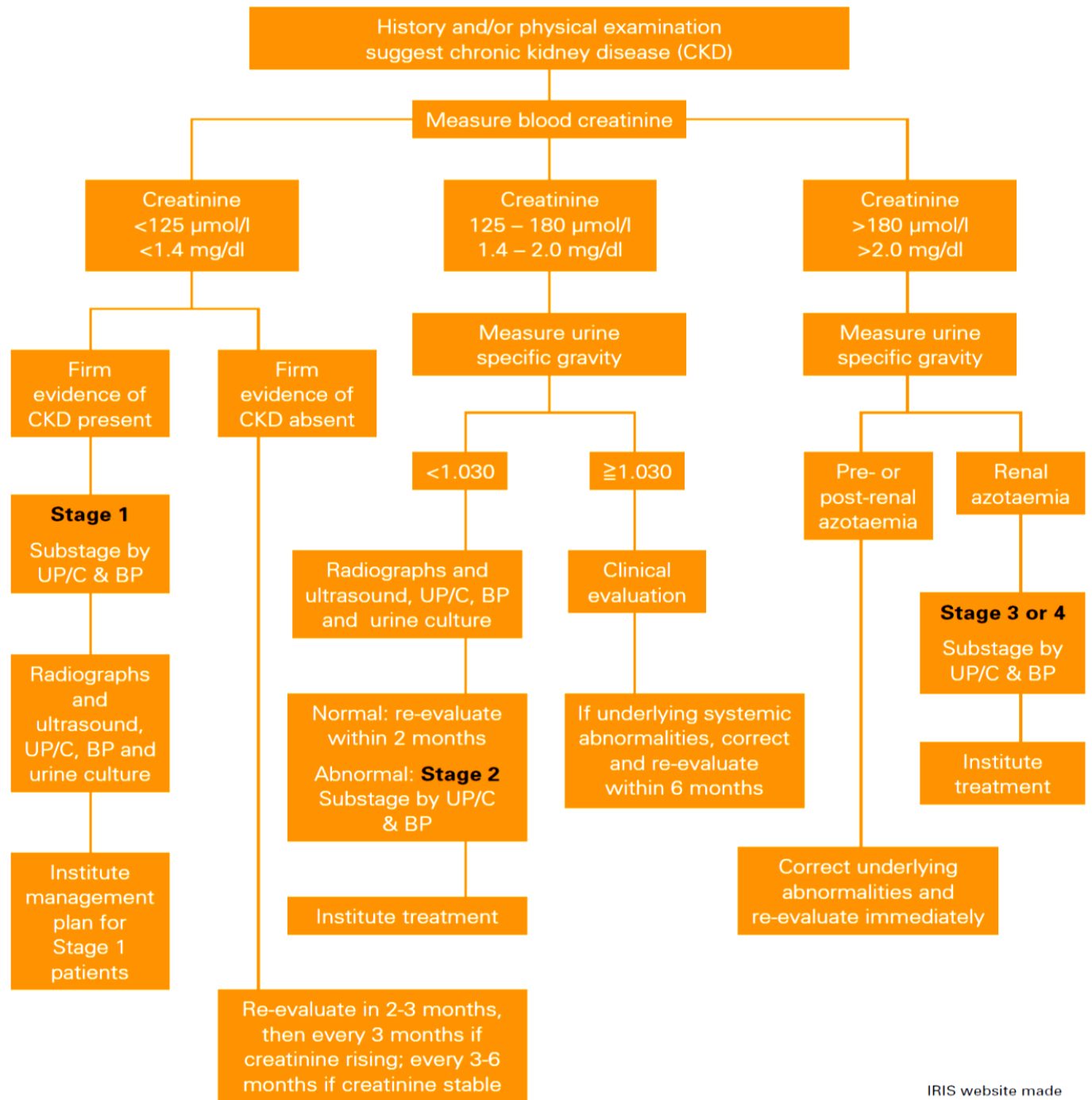
Cardio-polmonare (*ipertensione, cardiomiopatia, pericardite, pleurite, edema polmonare*)

Scheletrico (*osteodistrofia, osteoporosi, alterazione del calcitriolo, amiloidosi*)

Nervoso (*depressione, fatica, tremori muscolari, polineuropatia periferica, encefalopatia*)

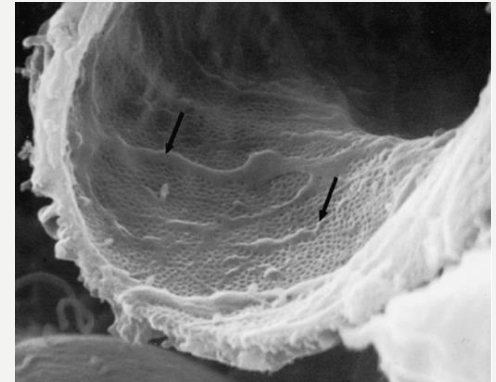
Endocrino (*dislipidemia, insulino resistenza, iperparatiroidismo secondario*)

Immunitario (*incompetenza anticorpale, suscettibilità infezioni etc..*)



VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE RENALE

- **Funzione Glomerulare**
- **GFR** direttamente correlata alla massa renale
- Misura la filtrazione e la capacità di escrezione renale
- $K_f[(P_{GC}-P_b) - (p_{iGC}-p_{ib})]$ (Kf coefficiente di ultrafiltrazione)
- Pressione idrostatica glomerulare capillare, capsula di Bowman, p.colloido-osmotica glomerulare capillare, capsula di Bowman
- Superficie capillare e permeabilità
- 3,5-4,5 ml/min/Kg nel cane
- 2,5-3,5 ml/min/Kg nel gatto



CLEARANCE RENALE - URINARIA

- Volume plasmatico di una sostanza filtrato dal glomerulo ogni minuto in rapporto alla quantità della sostanza stessa nelle urine al minuto
- $C = (U_v \times U_c) P_c$
- mL/min
- Inulina
- Creatinina endogena
- metodo Jaffe, reazione picrato alcalina cromogeni non-creatinina → falsi positivi
- → raccolta delle urine

CREATININA STIMA

- **Reazione picrato - alcalina**
- Cromogeni non-creatinina (50% del siero normale)
- Alla diminuzione del GFR → i cromogeni contribuiscono **sempre meno** alla determinazione della concentrazione sierica, non aumentando.
- 0,3 - 1,3 mg/dL cane (Greyhound...)
- 0,8- 1,8 mg/dL gatto

- La magnitudo dell'aumento non da informazioni se renale, post-renale o pre-renale

CLEARANCE PLASMATICA

- Metodo più utilizzato, più accurato (AUC)
- **Inulina** (G.S. , ma nel cane 40% segue un'escrezione extrarenale !!
Nel gatto ?)
- **Iohexolo...**Radioisotopi (sodio iodioippurato, ^{51}Cr EDTA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA)
- $C_{\text{plasma}} = D/AUC$
- D= dose di sostanza somministrata, AUC = Area sottesa dalla concentrazione plasmatica /tempo

- *Clearance= dose somministrata/ l'area sottesa dalla curva di "scomparsa" dal plasma*
- Modello a due scomparti (10 prelievi):
- 30-60 minuti, scomparsa dal plasma
- 6 – 8 ore dai liquidi interstiziali
- Uso clinico: 2 prelievi
- 5 minuti e 120 minuti cane
- 20 minuti e 180 minuti gatto
- Farmacocinetica e modello usato per il calcolo della clearance, metodo laboratoristico per la determinazione plasmatica

1,7 – 4,1 ML/MIN/KG O 44-96ML/MIN/M2 CANE
1,3-4,2 ML/MIN/KG O 22-65 ML/MIN/M2 GATTO

CREATININA-CLEARANCE PL

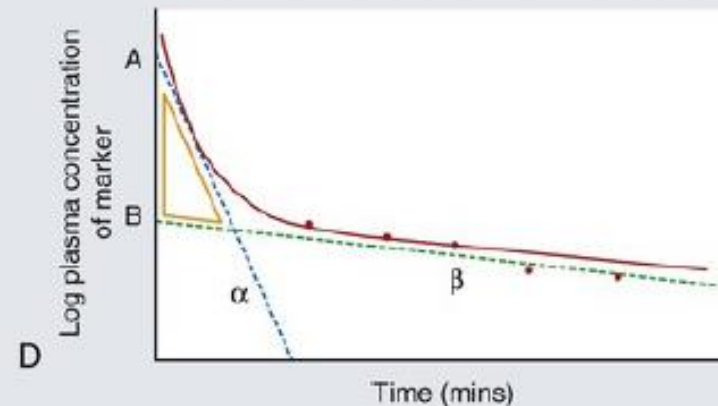
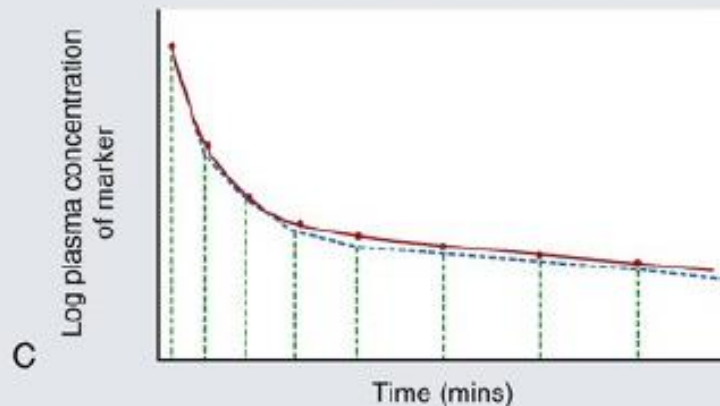
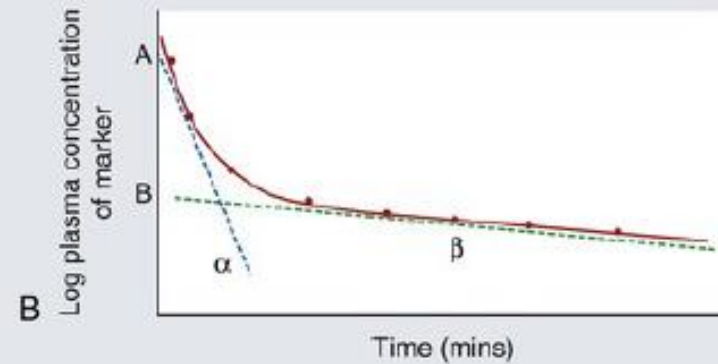
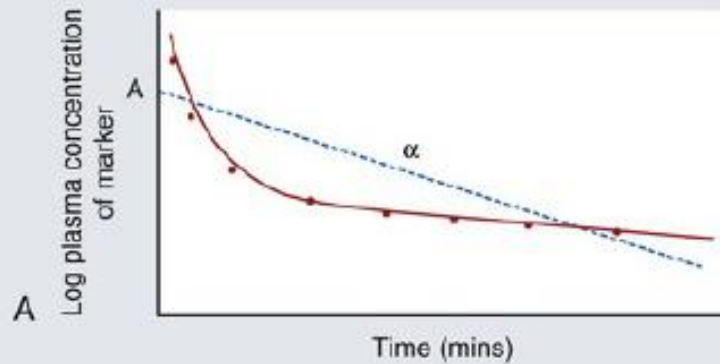
- Nei cani maschi escrezione tubulare → sovrastima GFR
- Creatinina ESOGENA
- Grande volume di distribuzione → lunghezza eccessiva del test, più vasta la regione AUC da estrapolare → inaccuratezza della valutazione della stima del GFR
- Cani → vie di eliminazione extrarenale (!) → falso aumento GFR
- Gatto ?

AGENTI DI RADIO-CONTRASTO

- **IOHEXOLO**
- Composto **iodinato** a basso peso specifico, non-ionico e solubile in acqua
- **Non tossico, non metabolizzato**, confinato allo spazio extracellulare, non si lega alle proteine plasmatiche
- Due isomeri endo- eso- entrambi efficaci (HPLC, high performance liquid chromatography; HPCE high performance capillary electrophoresis) Non Iohexolo totale !!
- Il metodo più utilizzato nel cane e nel gatto nella stima del GFR
- **100%** si ritrova nelle urine
- **Stabile nel plasma**
- Non è radioattivo, viene misurato con tecniche di fluorescenza-Rx
- 300mg /Kg

CAMPIONAMENTO: LIMITARE I CAMPIONI

- Stima del GFR considerando sola la fase di eliminazione
- Slope-intercept technique



METODI ALTERNATIVI

- Scintigrafia – radiosiotopi (^{51}Cr - EDTA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA)
- TC e Iohexolo (simile alla scintigrafia)
- Fluorescenza – markers Sinistrina (polimero del fruttosio) (Steinbach et al 2015), utilizzo transcutaneo.
- (Uomo) Stima GFR mediante la concentrazione plasmatica della creatinina o della cistatina C \rightarrow un'equazione che prende in considerazione fattori quale età, genere, razza, massa muscolare e massa corporea.
- Studi simili nel gatto

MARKERS SURROGATI: CISTATINA C

- Proteina a basso peso specifico 13 KDa (Inibitore delle proteasi) (PETIA – particle enhanced turbidimetric immunoassay, PENIA ...nephelometric ..)
- prodotto in maniera costante (gene «costitutivo» intracellulare, housekeeping gene),
- **NON** si lega alle proteine plasmatiche → viene filtrato liberamente dal glomerulo.
- **riassorbita** mediante endocitosi (megalina-mediata) e catabolizzato nei suoi costituenti aminoacidici → **tubulo prossimale**
- Nessuna secrezione tubulare (!!) → marker sensibile della **GFR**
- Nelle **Urine**: bassissime concentrazioni, se presente → **disfunzione tubulare**
- sensibilità simile alla creatinina, forse maggiore nella determinazione pre-renale
- Problemi nel gatto (!) e nel cane legati alla presenza di fattori di «confusione» (pasto, infiammazione, neoplasia, pasto,

SDMA

Symmetric Dimethylarginine

- Prodotta dalla metilazione intranucleare dei residui di L-arginine (arginine-metiltransferasi) insieme alla asymmetric-dimetilarginina (ADMA).
- E' escreta primariamente dal rene e è fortemente correlate alla concentrazione di creatinine ($r=0,95$) e inversamente al GFR (Iohexolo) ($r= - 0,95$)
- Meno influenzata dalla massa muscolare
- Più sensibile della creatinine nelle fasi iniziali del declino funzionale
- NON risente della supplementazione di carnitine o di olio di pesce nella dieta

**Symmetric dimethylarginine (SDMA): new biomarker
of renal function in cats and dogs (2015)**

Journal of Veterinary Internal Medicine

Open Access



J Vet Intern Med 2015;29:1036–1044

**Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and
Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney
Disease in Dogs**

M.B. Nabity, G.E. Lees, M.M. Boggess, M. Yerramilli, E. Obare, M. Yerramilli, A. Rakitin, J. Aguiar,
and R. Relford

Background: Symmetric dimethylarginine (SDMA) is a small molecule formed by methylation of arginine, and released into blood during protein degradation. SDMA is primarily eliminated by renal excretion and is a promising endogenous marker of glomerular filtration rate (GFR).

Objectives: To validate an assay for SDMA measurement, determine stability of SDMA in blood, and compare SDMA with serum creatinine concentration (sCr) and GFR for early detection of decreasing kidney function in dogs with chronic kidney disease (CKD).

Animals: Eight male dogs affected with X-linked hereditary nephropathy and 4 unaffected male littermates.

Methods: Prospective study validating SDMA measurement using liquid chromatography-mass spectrometry, assessing stability of SDMA in serum and plasma, and serially determining sCr, SDMA, and GFR (using iohexol clearance) in dogs during progression from preclinical disease to end-stage renal failure. Correlations were determined using linear regression. Timepoints at which sCr, SDMA, and GFR identified decreased renal function were compared using defined cutoffs, trending in an individual dog, and comparison with unaffected littermates.

Results: Symmetric dimethylarginine was highly stable in serum and plasma, and the assay demonstrated excellent analytical performance. In unaffected dogs, SDMA remained unchanged whereas in affected dogs, SDMA increased during disease progression, correlating strongly with an increase in sCr ($r = 0.95$) and decrease in GFR ($r = -0.95$). Although trending improved sCr's sensitivity, SDMA identified, on average, <20% decrease in GFR, which was earlier than sCr using any comparison method.

Conclusions and Clinical Importance: Symmetric dimethylarginine is useful for both early identification and monitoring of decreased renal function in dogs with CKD.

Key words: canine; glomerular filtration rate; serum creatinine; X-linked hereditary nephropathy.

Correlation of Urine and Serum Biomarkers with Renal Damage and Survival in Dogs with Naturally Occurring Proteinuric Chronic Kidney Disease

J.A. Hokamp, R.E. Cianciolo, M. Boggess, G.E. Lees, S.L. Benali, M. Kovarsky, and M.B. Nabity

Background: Urine protein loss is common in dogs with chronic kidney disease (CKD).

Hypothesis/Objectives: To evaluate new biomarkers of glomerular and tubulointerstitial (TI) damage compared with histology and as survival indicators in dogs with naturally occurring, proteinuric CKD.

Animals: One hundred and eighty dogs with naturally occurring kidney disease.

Methods: Retrospective study using urine, serum, and renal biopsies from dogs with kidney disease, 91% of which had proteinuric CKD. Biomarkers were evaluated and correlated with pathologic renal damage, and significant associations, sensitivities, and specificities of biomarkers for renal disease type were determined.

Results: Fractional excretions of immunoglobulin M (IgM_{FE}) and immunoglobulin G (IgG_{FE}) correlated most strongly with glomerular damage based on light microscopy ($r = 0.58$ and 0.56 , respectively; $P < .01$). Serum creatinine (SCr) correlated most strongly with TI damage ($r = 0.70$, $P < .01$). Urine IgM/creatinine and urine NAG/creatinine had the highest sensitivity (75%) and specificity (78%) for detection of immune complex-mediated glomerulonephritis. Although individually most biomarkers were significantly associated with decreased survival time ($P < .05$), in a multivariate analysis, SCr, IgM_{FE} and glomerular damage based on transmission electron microscopy (TEM) were the only biomarkers significantly associated with survival time (SCr: $P = .001$; IgM_{FE}: $P = .008$; TEM: $P = .017$).

Conclusions and Clinical Importance: Novel urine biomarkers and FEs are useful for detection of glomerular and TI damage in dogs with proteinuric CKD and might predict specific disease types and survival.

Key words: Immunoglobulin G; Immunoglobulin M; N-acetyl- β -D-glucosaminidase; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Retinol binding protein.

	N	HR for Biomarker/Damage Score		HR for Age	
		HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
Biomarker + Age (1 year)					
SCr (1 mg/dL)	82	1.40 (1.26–1.56)	<.001	1.10 (0.99–1.22)	.072
IgM _{FE} (0.01%)	66	1.45 (1.25–1.69)	<.001	1.15 (1.00–1.32)	.047
uRBP/c (10 μ g/mg)	83	1.07 (1.03–1.10)	<.001	1.07 (0.98–1.18)	.14
RBP _{FE} (1%)	66	1.17 (1.07–1.28)	.001	1.16 (1.01–1.33)	.034
NGAL _{FE} (25%)	59	1.23 (1.07–1.41)	.003	1.09 (0.95–1.25)	.20
IgG _{FE} (1%)	66	1.47 (1.11–1.95)	.007	1.15 (1.00–1.31)	.044
Damage score + Age (1 year)					
TI damage score (1 score point)	82	2.60 (1.59–4.24)	<.001	1.07 (0.97–1.17)	.17
LM glomerular damage score (1 score point)	82	1.60 (1.12–2.29)	.009	1.08 (0.98–1.20)	.13
TEM glomerular damage score (0/1 versus 2/3)	72	2.58 (1.03–6.44)	.042	1.05 (0.94–1.18)	.37

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; LM, light microscopy; TEM, transmission electron microscopy; TI, tubulointerstitial; SCr, serum creatinine; IgG_{FE}, fractional excretion of immunoglobulin G; IgM_{FE}, fractional excretion of immunoglobulin M; uRBP/c, urine retinol binding protein/urine creatinine; RBP_{FE}, fractional excretion of retinol binding protein; NGAL_{FE}, fractional excretion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

NGAL

neutrophil gelatinase-associated lipocalin

J Vet Intern Med 2014;28:264–269

Plasma and Urine Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin (NGAL) in Dogs with Acute Kidney Injury or Chronic Kidney Disease

S. Steinbach, J. Weis, A. Schweighauser, T. Francey, and R. Neiger

Parameter [reference range]	Healthy Median (range) n	Chronic Kidney Disease Median (range) n	Acute Kidney Injury Median (range) n
Age (years)	3.5 (1.0–11) n = 18	8.5 (1.0–15) n = 16	7.0 (1.0–12.0) n = 46
Body weight (kg)	27.5 (8.1–58) n = 18	15.4 (2.4–43.0) n = 16	22.4 (1.9–64.0) n = 47
Urea (mg/dL) [19.82–58.96]	40.7 (25.0–75.6) n = 18	117.9 (54.1–701.9) n = 17	305.9 (67.1–656.5) n = 48
Creatinine (mg/dL) [0.60–1.38]	0.94 (0.58–1.18) n = 18	2.3 (1.1–12.7) n = 17	7.3 (2.3–22.9) n = 48
Potassium (mEq/L) [3.35–4.37]	4.02 (3.70–4.66) n = 18	4.13 (3.40–5.8) n = 17	4.6 (2.9–7.87) n = 48
Phosphorus (mg/dL) [2.45–6.50]	4.15 (2.57–5.42) n = 18	5.14 (1.92–19.76) n = 17	11.86 (1.83–30.32) n = 48
USG	1.038 (1.021–1.050) n = 18	1.014 (1.006–1.024) n = 14	1.016 (1.008–1.035) n = 24
UPC	0.1 (0.0–0.4) n = 11	2.5 (0.0–7.7) n = 10	2.3 (0.1–23) n = 13
Plasma NGAL (ng/mL)	10.7 (2.5–21.2) n = 18	22.0 (7.7–62.3) n = 17	48.3 (5.7–469.0) n = 48
UNCR ($\times 10^{-8}$)	2.1 (1–46) n = 18	1,424 (385–18,347) n = 9	2,366 (36–994,864) n = 17
Urine NGAL (ng/mL)	0.4 (0.4–11.7) n = 18	43.6 (7.2–256.2) n = 9	59.8 (0.4–1,026.7) n = 17

UNCR, urine NGAL-to-creatinine ratio; USG, urine specific gravity; UPC, urine protein-to-creatinine ratio.

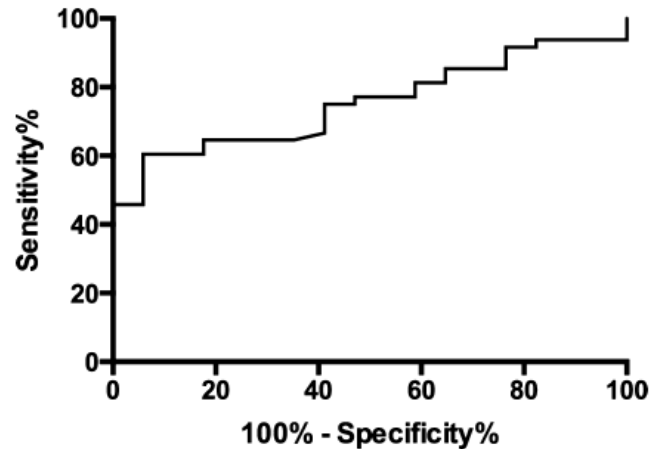


Fig 3. Receiving operator characteristic curve of plasma NGAL in dogs with chronic kidney disease compared against dogs with acute kidney injury (AKI). An NGAL value >37.4 ng/mL had a sensitivity of 65% and a specificity of 82% to diagnose AKI.

NGAL < 7,4ng/ml
 Sensibilità del 65%
 Specificità del 82%

Marker per danno renale ATTIVO
 NO correlazione con GFR o Creatinina
 nei cani sani

- biomarker per AKI/CKD
- Azotemia pre-renale /renale
- Indicatore prognostico

FGF-23: a new player in the regulation of phosphate (2015)

Fibroblast growth factor 23 and 25-hydroxyvitamin D levels are associated with estimated glomerular filtration rate decline

European Journal of Endocrinology (2010) 162 1–10

ISSN 0804-4643

REVIEW

Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis

State of the Art Review

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 23(2) 2013, pp 122–133
doi: 10.1111/vec.12032

The role of phosphorus in the pathophysiology of chronic kidney disease

Rebecca F. Geddes, MA, VetMB, MRCVS; Natalie C. Finch, BVSc, PhD, MRCVS; Harriet M. Syme, BSc, BVetMed, PhD, DACVIM, DECVIM-CA, MRCVS and Jonathan Elliott, MA, VetMB, PhD, DECVPT, MRCVS

PROTEINURIA

- Dip-stick biochimico-colorimetrico, sensibilità 80%, scarsa specificità, limite 30mg/dl
- Acido Sulfo-salicilico (SSA) limite 5 mg/dL, globuline e Proteine di Bence-Jones 63% sensibilità, 96% specificità per albumina (gatto)

MICROALBUMINURIA

- Uomo 30 – 300 mg/die → danno vascolare-interstiziale
- 1-30 mg/dL cane e gatto metodo ELISA
- 10% - 20 % animali sani, prevalenza maggiore all'aumentare dell'**età**
- **Metodo immuno-turbidimetrico**
- → presenza di neoplasia (linfosarcoma, osteosarcoma), filariosi cardio-polmonare, malattie glomerulari congenite

PROTEINA URINARIA/CREATININA URINARIA

- Escrezione urinaria delle 24 ore (< 20 mg/kg/die)
- $U_p/U_c \rightarrow$
- concentrazione urinaria (Peso specifico)
- 0,2 cane-gatto
- Piuria, ematuria marcata \rightarrow esame del sedimento urinario
- Variabilità giornaliera
- >4 campionamento multiplo (min 2 – 3... pooled)

Tabella 1. Schema adattato da DiBartola et al da Lees et al 2005

<p>Prerenale</p> <p>Anomala concentrazione di proteine plasmatiche Permeabilità glomerulare normale</p>	<p>Proteine normalmente presenti nel plasma es emoglobina, mioglobina, Proteine anomale es Bence-Jones</p>
<p>Renale</p> <p>Anormale manipolazione delle normali proteine plasmatiche</p>	<p>Funzionale</p> <p>Dovuta ad un'alterata fisiologia renale dovuta a fenomeni transitori es esercizio strenuo, febbre...</p>
	<p>Patologica</p> <p>Dovuta alla presenza di lesioni strutturali o funzionali a carico dei reni, e distinta in:</p> <p>Glomerulare: alterazioni della permeabilità della parete capillare glomerulare</p> <p>Tubulare: alterazione all'assorbimento tubulare. Proteine a basso-moderato peso molecolare.</p> <p>Interstiziali: lesioni infiammatorie o processi patologici che causano essudazione di proteine nello spazio urinario dai capillari peritubulari.</p>
<p>Postrenale</p> <p>Anomala presenza di proteine di provenienza dalle basse vie urinarie</p>	<p>Urinaria</p> <p>Proteine provenienti da processi emorragici, essudativi della parete delle vie escretorie urinarie, bacinetto renale, uretere, uretra, vescica</p> <p>Extraurinaria processi essudativo-emorragici a carico delle vie genitali/genitali esterni</p>

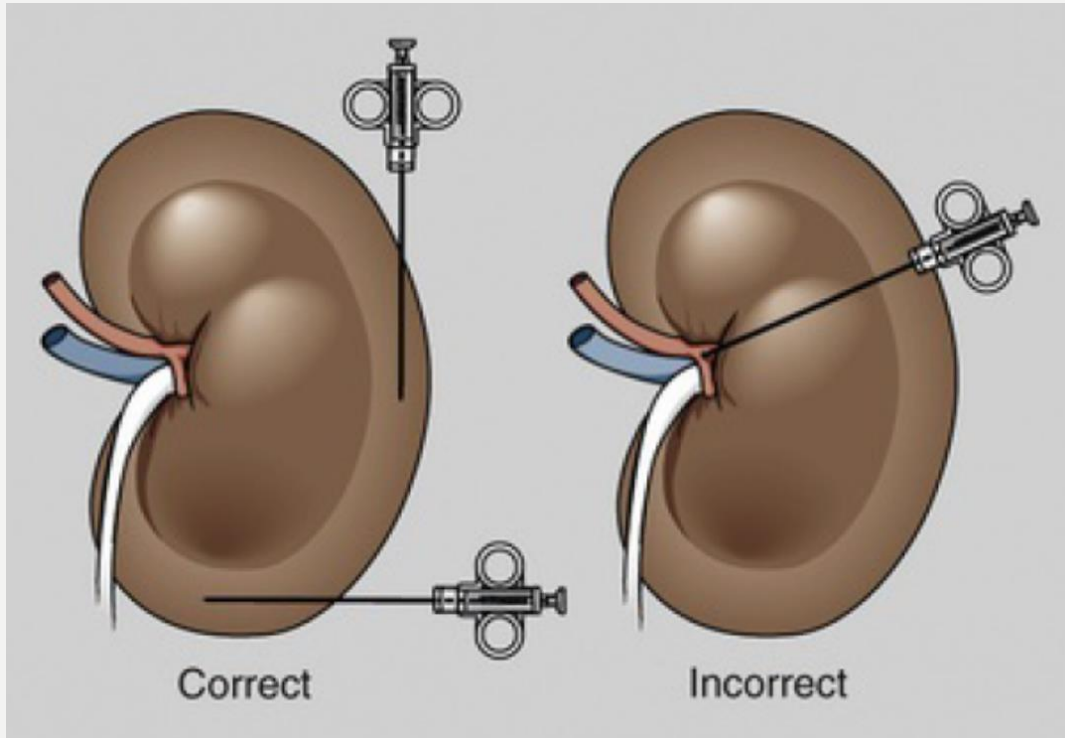
Tabella 2 Principali steps diagnostici per la localizzazione della proteinuria (Lees et al 2005)

- **Step 1.** R/O le cause extra-urinarie post-renali (valutazione delle urine ottenute per cistocentesi)
- **Step 2.** R/O le cause pre-renali: valutare le proteine plasmatiche.
Se le proteine sono urinarie valutare il sedimento per evidenziare emorragie o infiammazione.
- **Step 3.** R/In le cause urinarie-post-renale: infiammazione/emorragia con o senza segni clinici
- **Step 4.** R/In cause patologiche, renali interstiziali: segni clinici di nefrite attiva
- **Step 5.** R/In cause patologiche renali glomerulari: magnitudo di proteinuria elevata, rapporto Pu/Cu ≥ 2
- **Step 6.** cause funzionali renali: proteinuria lieve, che migliora nella magnitudo o è transitoria
- **Step 7.** R/In cause patologiche renali tubulari o glomerulari (con rapporto Pu/Cu di bassa magnitudo) proteinuria anche lieve ma persistente.

IPERCOAGULABILITÀ

- Ipoalbuminemia → sindrome nefrotica (ipercolesterolemia, iperlipemia) → Glomerulonefrite
- Tromboelastografia (TEG) → diminuzione dell'antitrombina, aumento della proteina C,
- → nessun significato predittivo tra intensità dell'ipoalbuminemia, valore UPC e concentrazione dell'antitrombina e rischio di tromboembolismo e delle sue complicazioni

BIOPSIA RENALE



- UPC > 3, non responsivo a terapia
- Glomerulonefriti
- AKI in determinate situazioni
- Controindicata
- CDK 4, patologie infettive – ascessuali, turbe coagulative, malattie tubulo interstiziali responsive al trattamento (no GN), idronefrosi ...

FUNZIONE TUBULARE

ESAME DELLE URINE

- Capacità di concentrazione
- Peso specifico urinario – osmolalità
- 1001 – 1007 → *ipostenurica*

Diabete insipido, iperadrenocorticismo, piometra, ipercalcemia, ipokalemia, epatopatia, polidipsia psicogena

- 1007-10017 → *isostenurica*
nefropatia primaria in fase avanzata
- >1040 → *iperstenurica (barurica)*

Colloidi, manitolo, iohexolo etc...

- Test di privazione dell'acqua

- PS dopo 5% disidratazione 1.050 – 1060 (cane); 1047 – 1087 (gatto)

Osmolalità dopo 5% disidratazione : 1787-2791 (cane); 1581-2984 (gatto)

Rapporto osmolalità plasma/urine dopo 5% disidratazione: 5,7 – 8.9 (cane)

- pH – acido-base

- Clearance frazionata degli elettroliti

- $$FE \% = (U_{Ex} P_{creat}) / (U_{Cr} V / PE) \times 100$$

- Sodio = <1

- Potassio < 24

- Cloro < 1 <1,3

- Fosfato < 39 < 73

- **Glicosuria** acquisita-congenita, artefatti (ciprofloxacina, cefalosporine, penicillina...)

- **Aminoaciduria**

- Riassorbimento del 99% → epitelio del tubulo prossimale
- Eccessivo carico... difetti di assorbimento, meccanismi di trasporto (superficie della membrana basolaterale)

Cistinuria (individuale)

multipla (lisina, glicina, ornitina, arginina) → Iperuricosuria

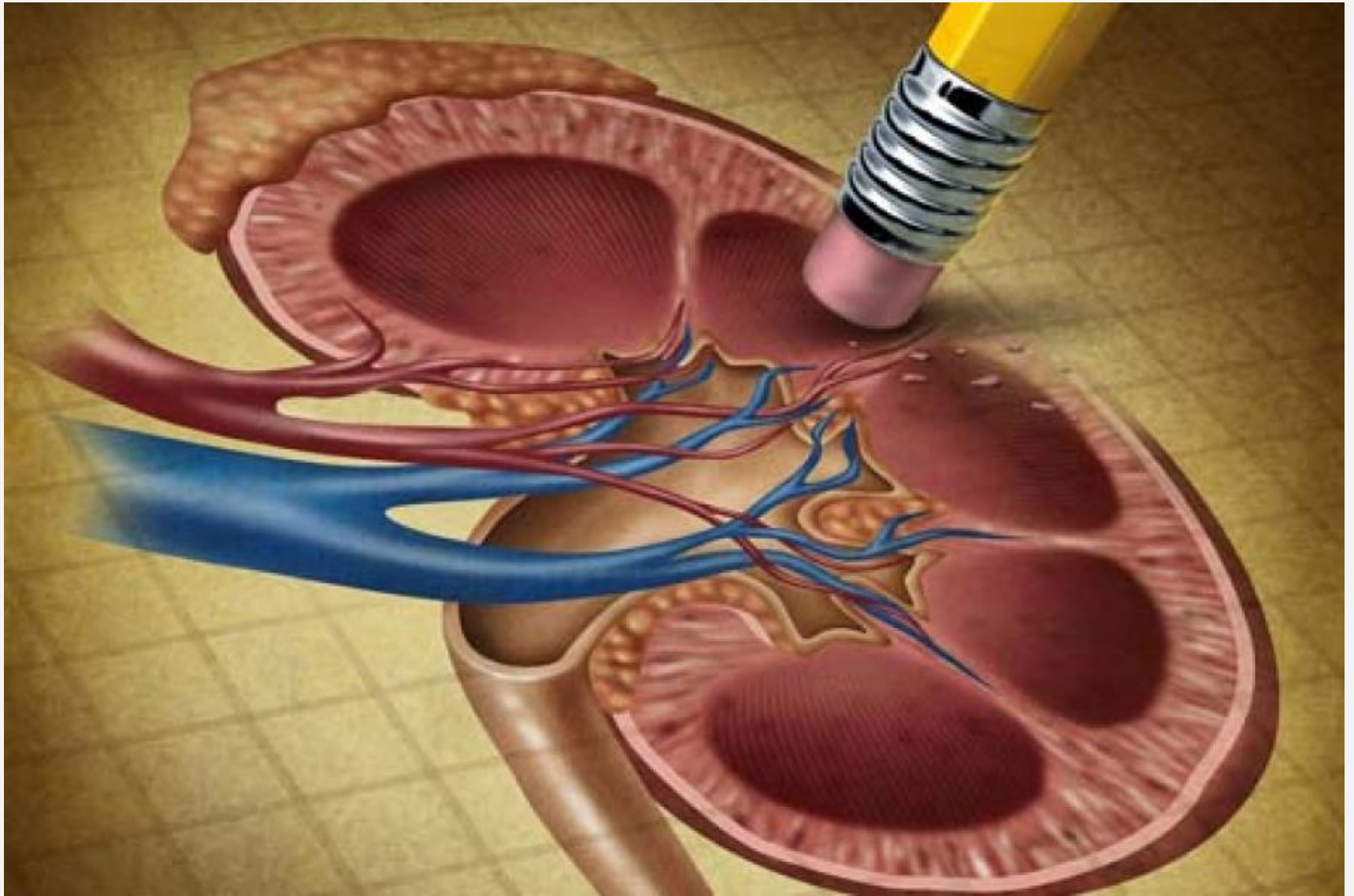
Sindrome di Fanconi (Basenji)... acquisita (AKI)

Primaria o secondaria danno tubulare

MARKERS DI DANNO TUBULARE

Biomarkers di danno tubulare per diagnosi di AKI, CKD prima dello sviluppo di azotemia → concentrazione urinaria

- **Enzimi urinari: GGT-(AKI), N-acetyl-beta-glucosaminidase**, lattato deidrogenasi, fosfatasi alcalina, alanina amino-peptidase e nel gatto la **cauxina**-(carbossiesterasi feromone felino) → la presenza nelle urine indica un danno tubulare (enzimi intracellulari o del brush border)
- **Proteine a basso peso molecolare** (< 35KDa, Retinol-binding-protein, alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin): passano il filtro glomerulare e vengono riassorbite per endocitosi (megalin, cubulina) a livello del tubulo prossimale
- **Proteine tubulari** (NGAL, Kidney injury -1, clusterin)
- **Markers di infiammazione** (IL-8)
- Marker **profibrotici** (growth factor beta), marker di **ipossia** (vascular endothelial growth factor) - gatto
- Necessario il rapporto con creatinina ed il valore del **peso specifico** per correlare la concentrazione dei marker al volume urinario



SEDIMENTO

- Esame del sedimento a fresco
- Esame del sedimento colorato

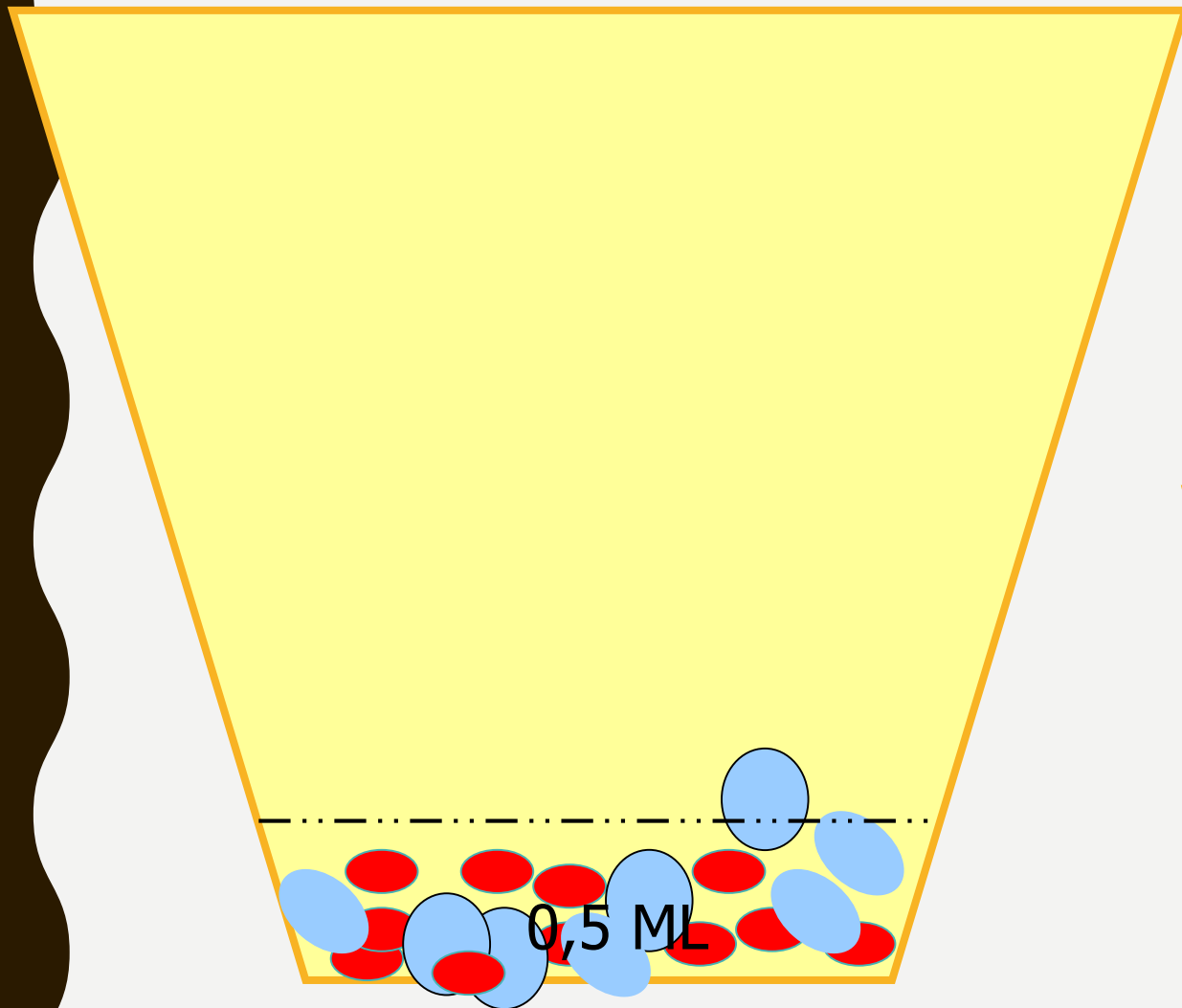
Colorazioni sopravitali

Sternheimer-Malbin (Sedi-Stain)

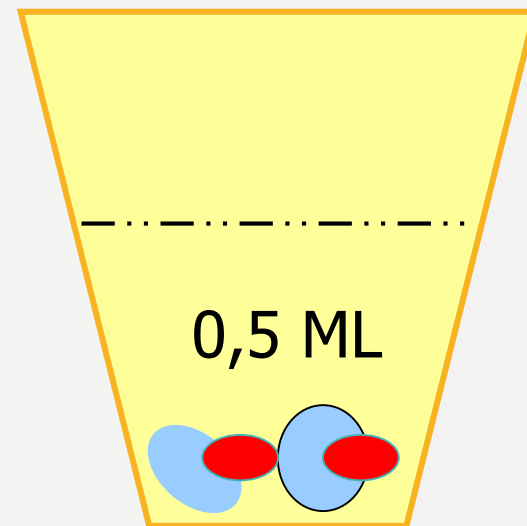
Nuovo Blu di Metilene

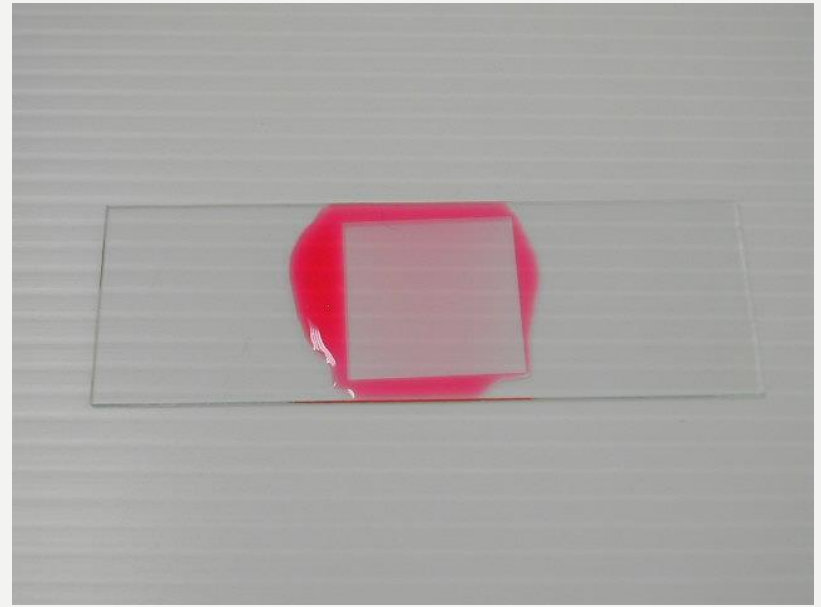
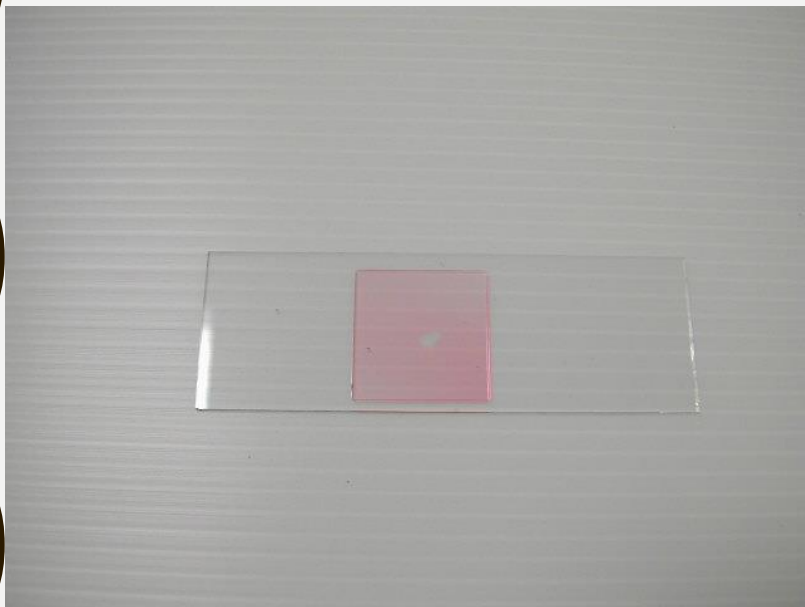
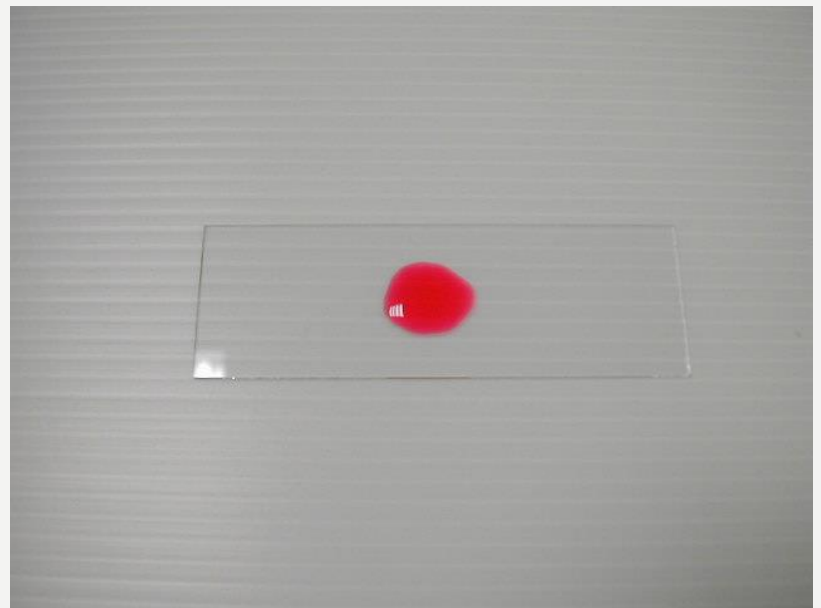
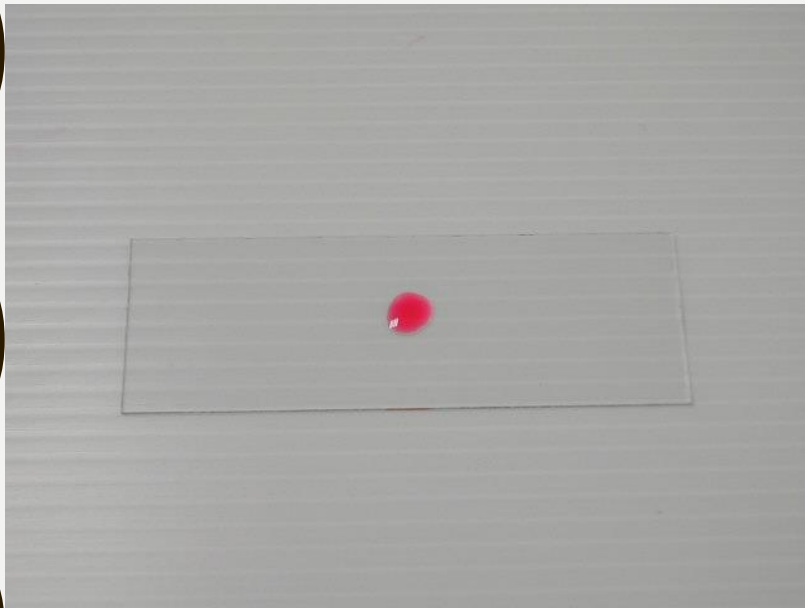
Volume di colorante uguale a quello del materiale
In provetta (0,5 mL=1-2 gocce)

5 ML



1 ML







Sedimento nefritico

- Ematuria moderata o severa
- Leucocituria
- Cilindruria eritrocitaria, granulosa, cerea, epiteliale
leucocitaria

Sedimento nefrosico

- Lipiduria (goccioline lipidiche, cellule tubulari ripiene di lipidi, cilindri lipidici, cristalli di colesterolo)
- Cilindri granulosi ed epiteliali

SEDIMENTO

- Corretta Miscelazione del campione prima della centrifugazione
- **Peso Specifico** condiziona il contenuto del sedimento

PS 1014 → 10 eritrociti

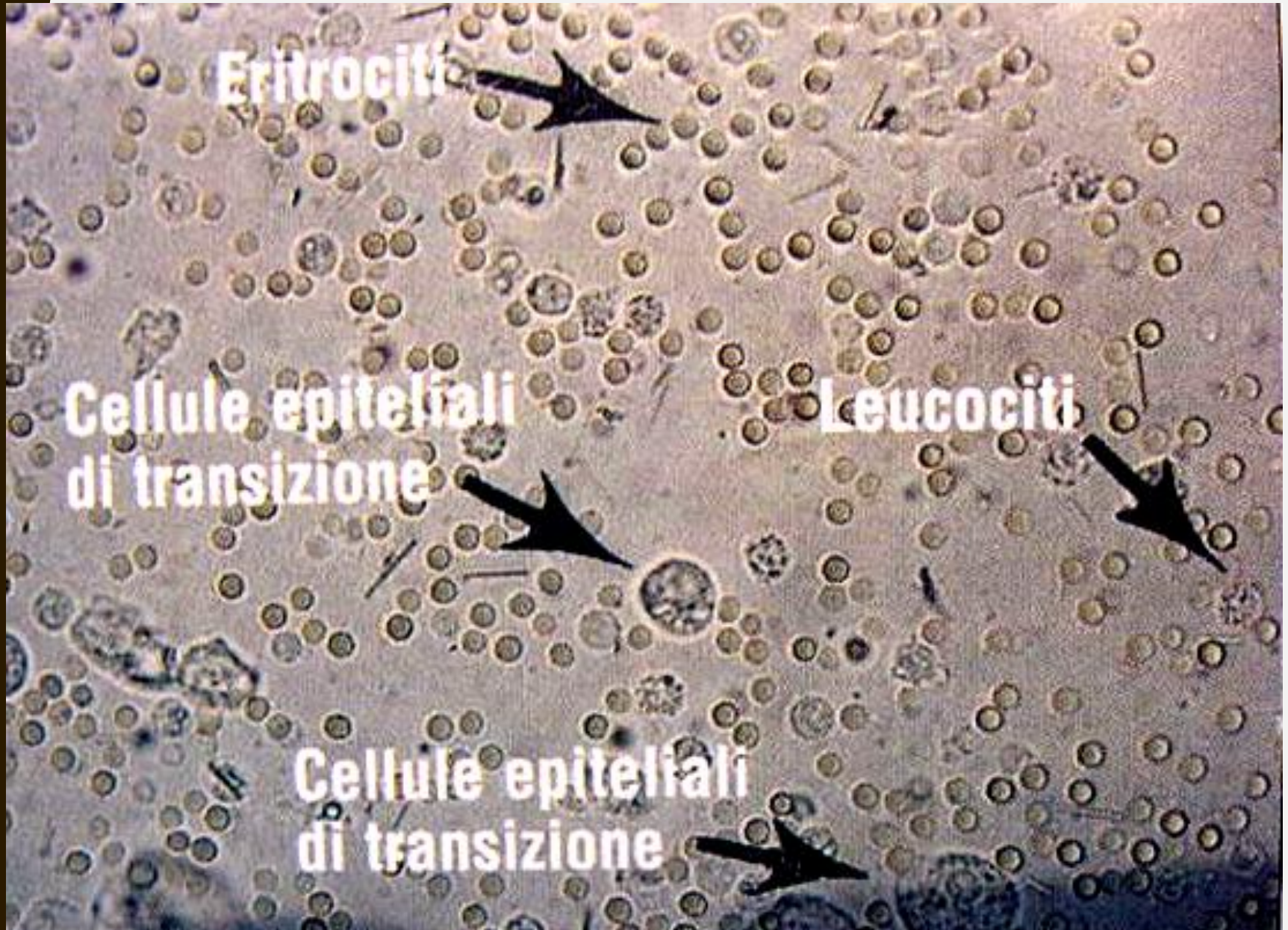
PS 1050 → 20- 30 eritrociti

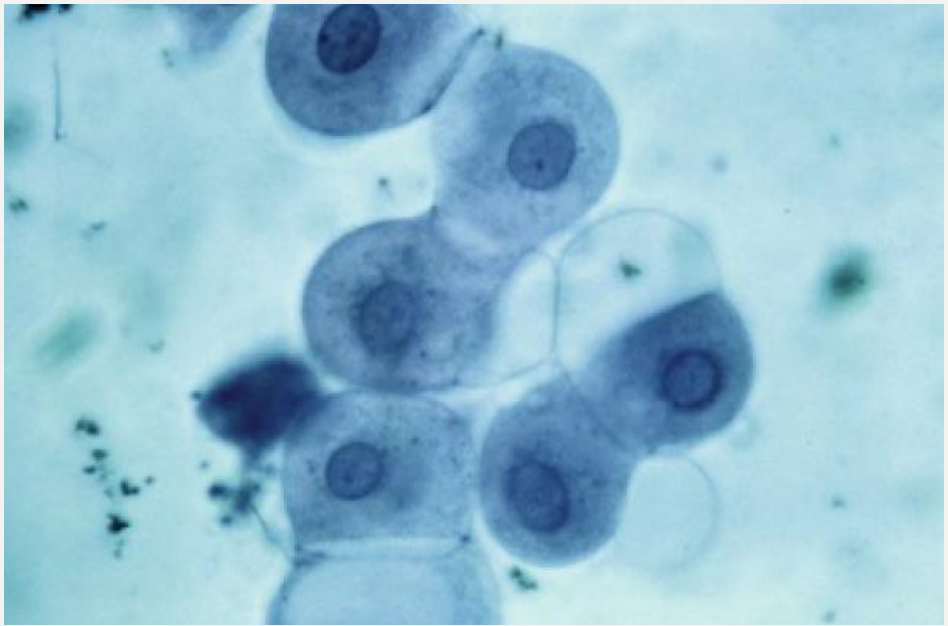
Ematuria

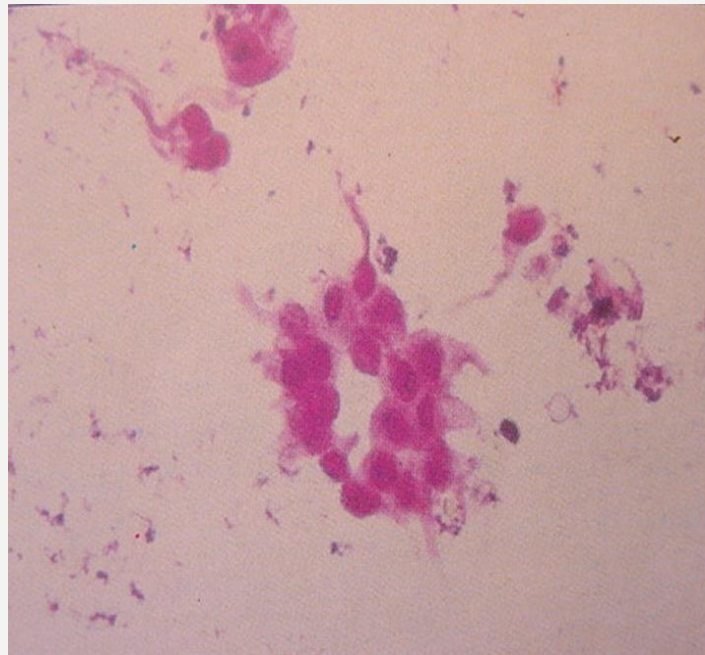
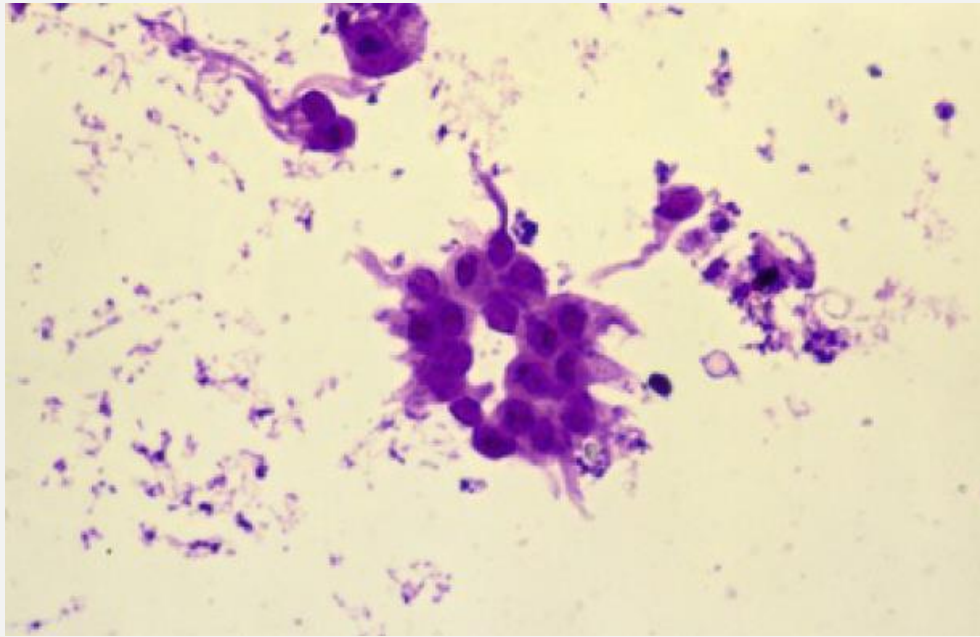
Piuria

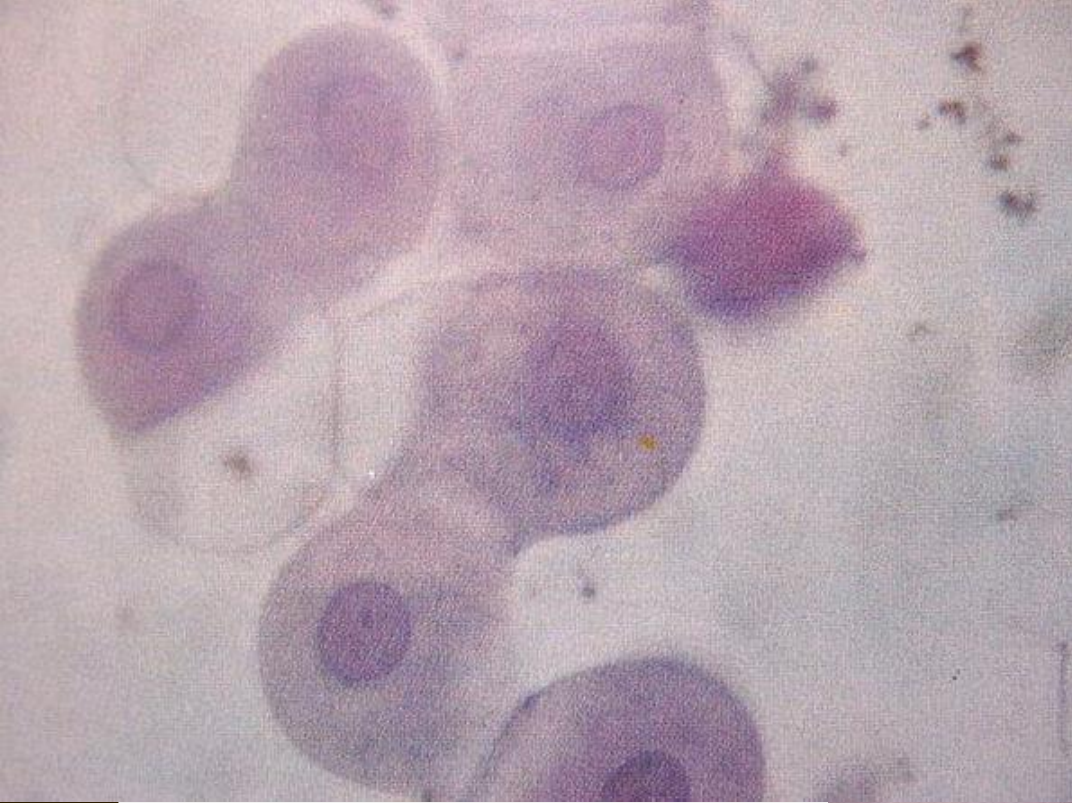
Cellule epiteliale

SEDIMENTO

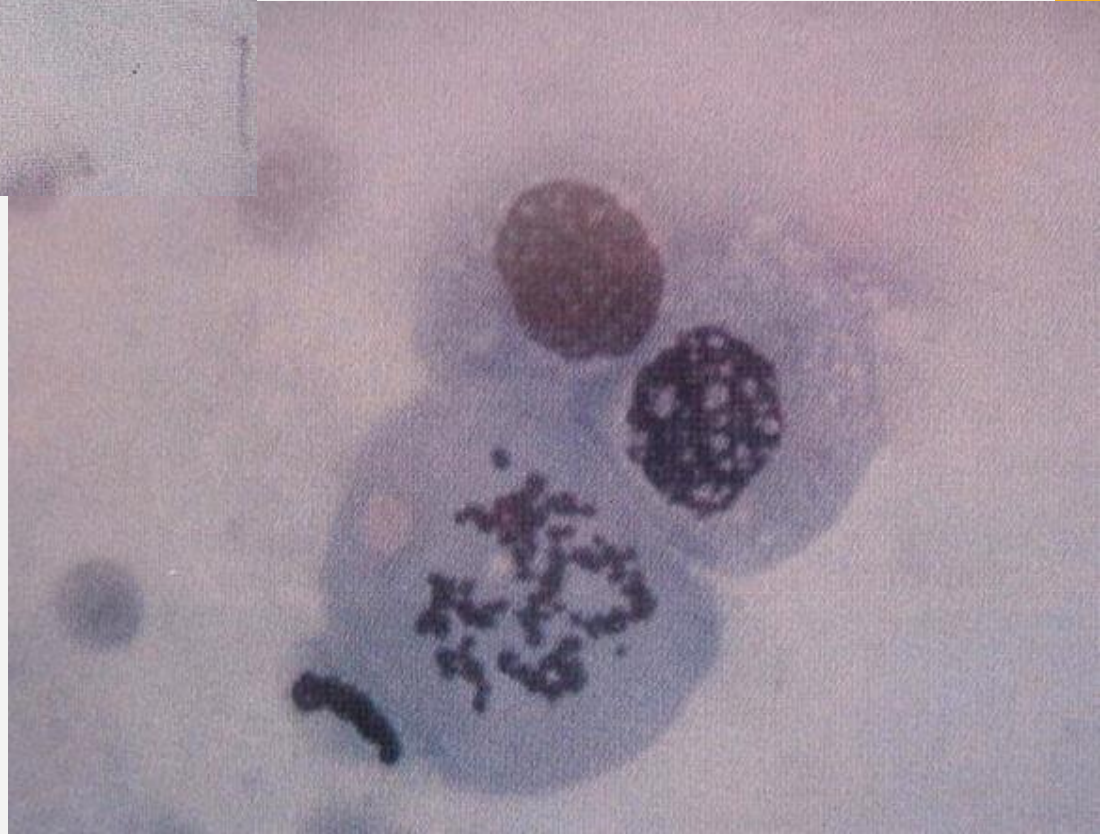


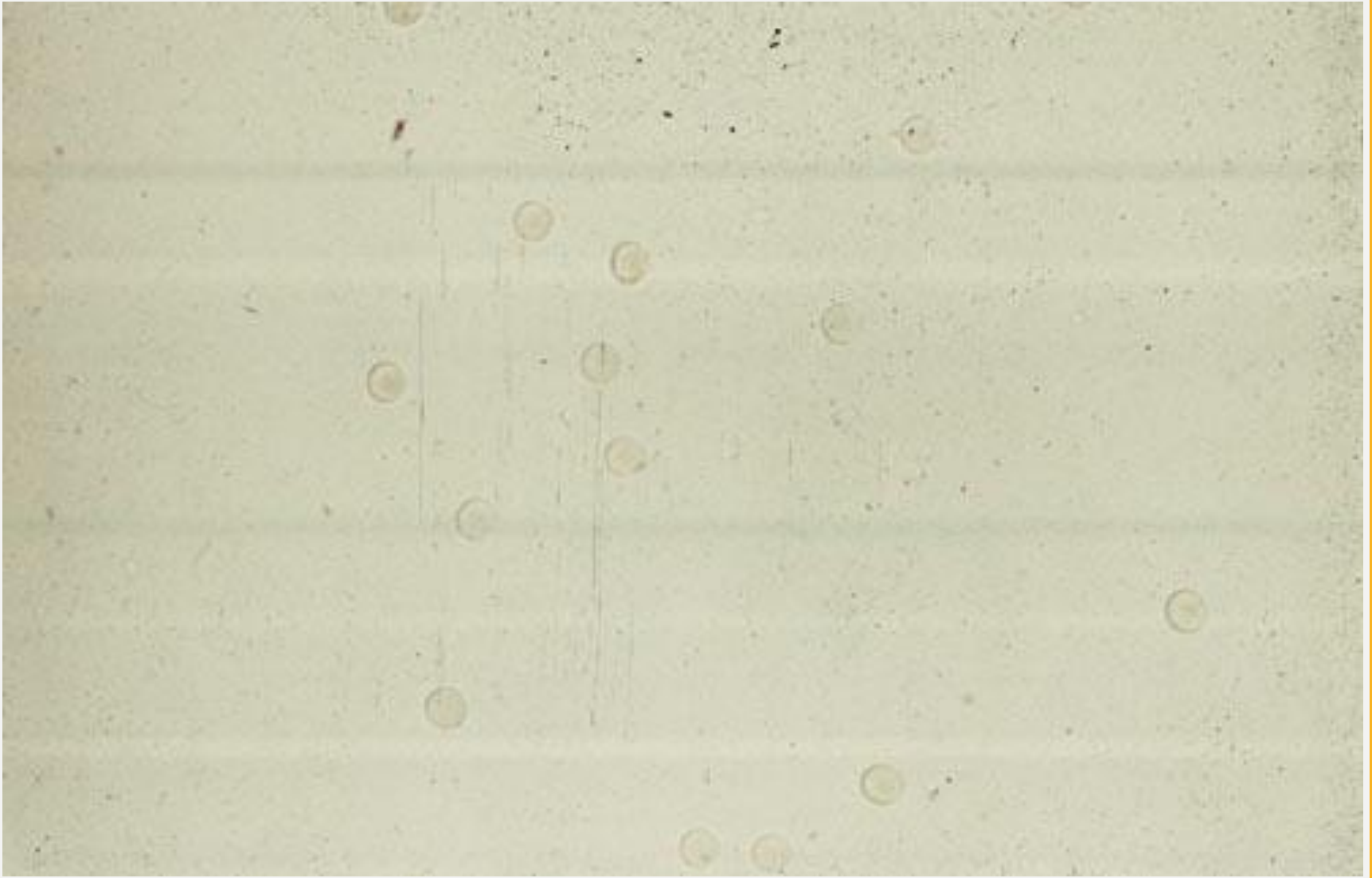


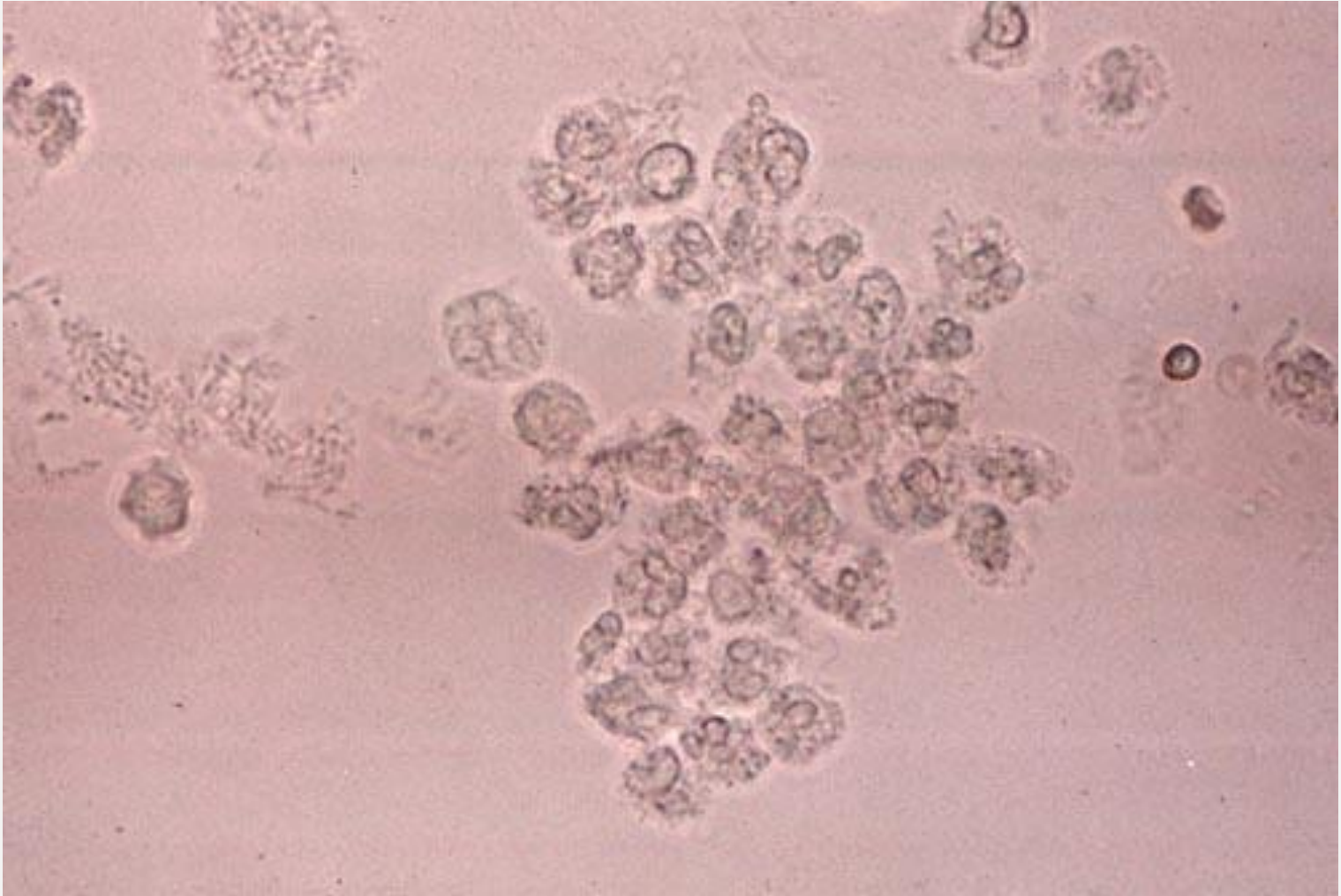


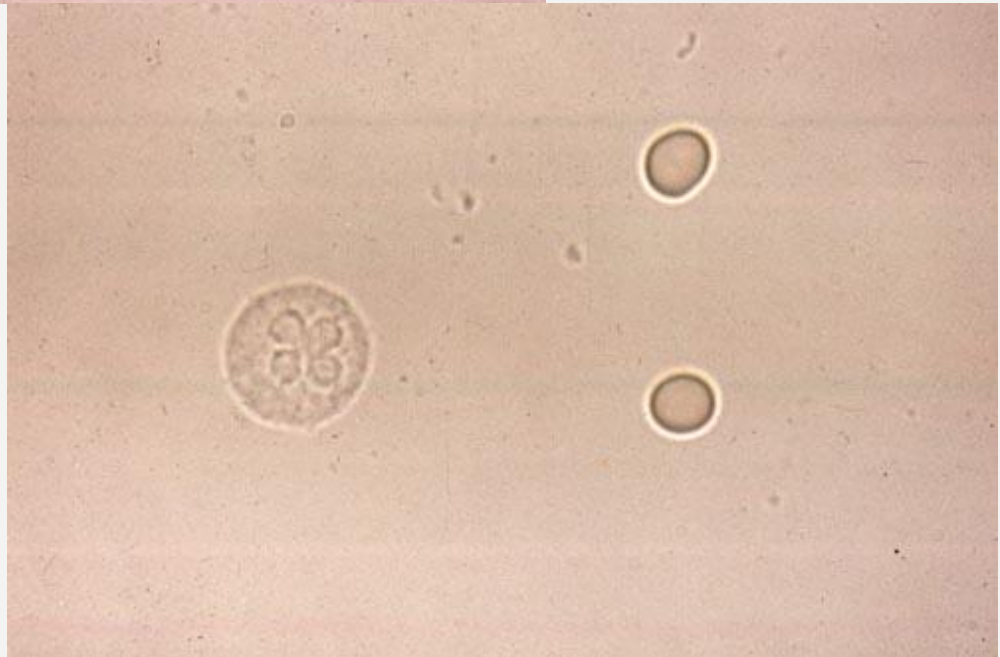
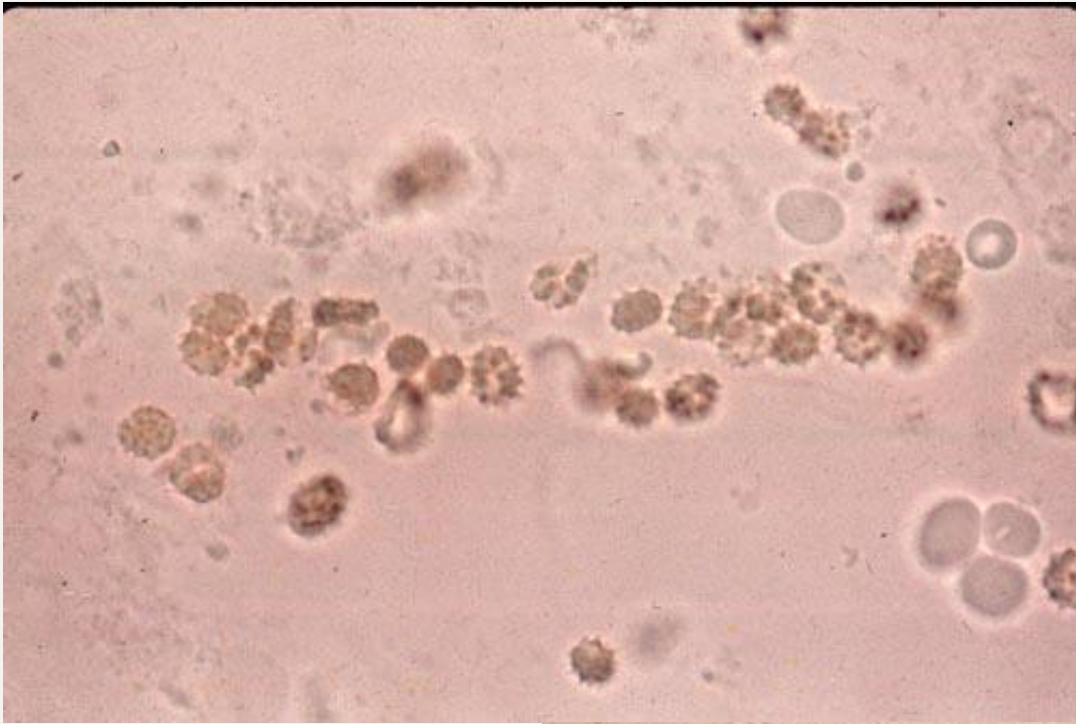


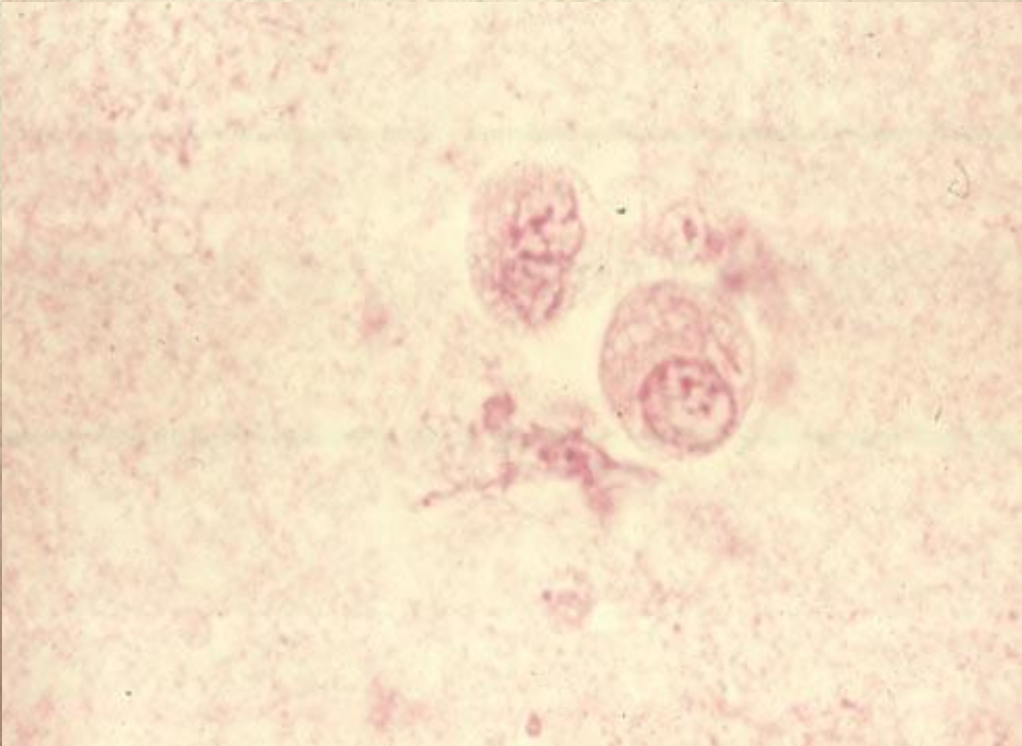
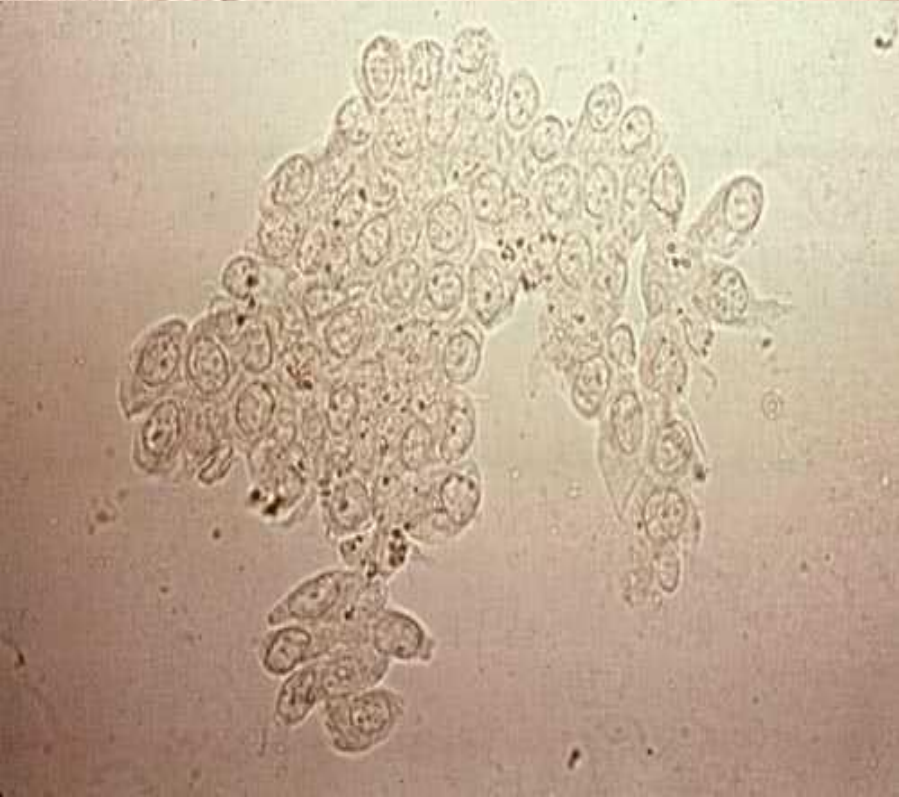
Epitelio di transizione



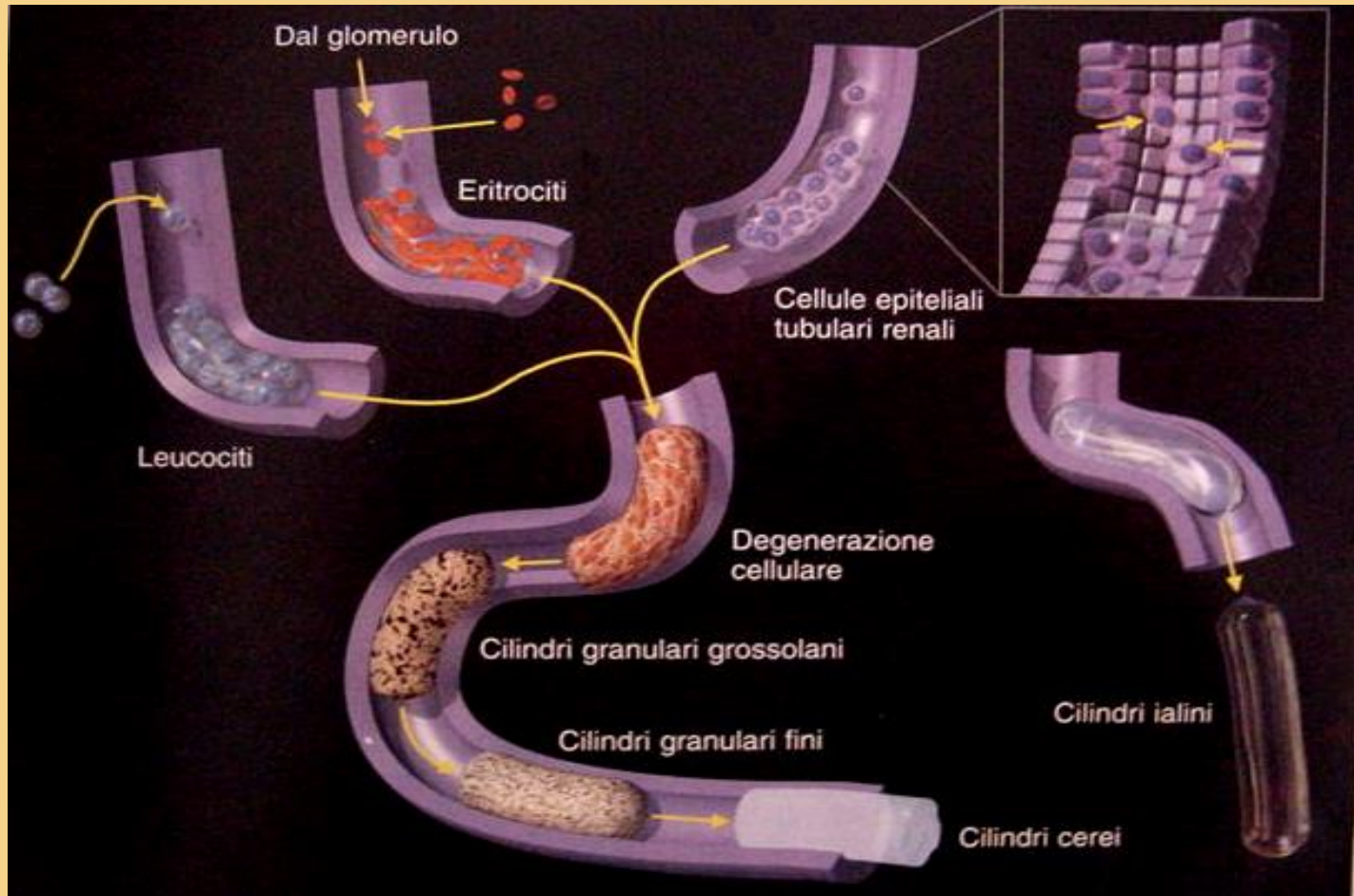


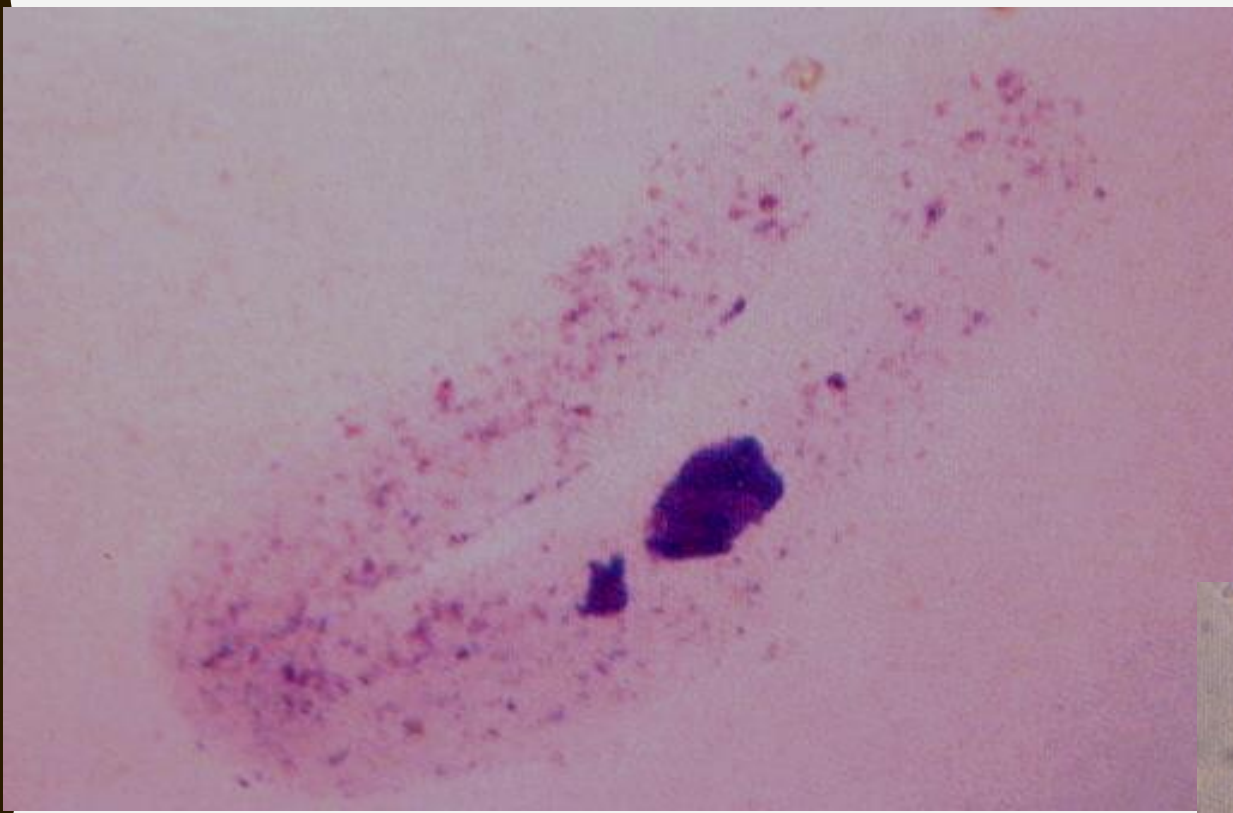


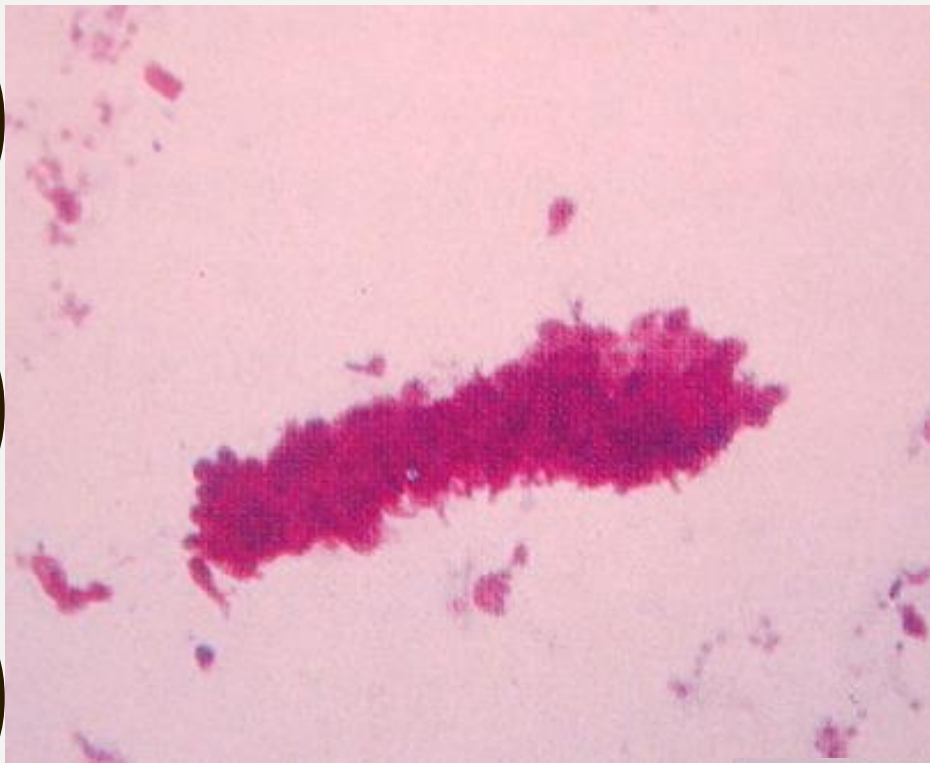




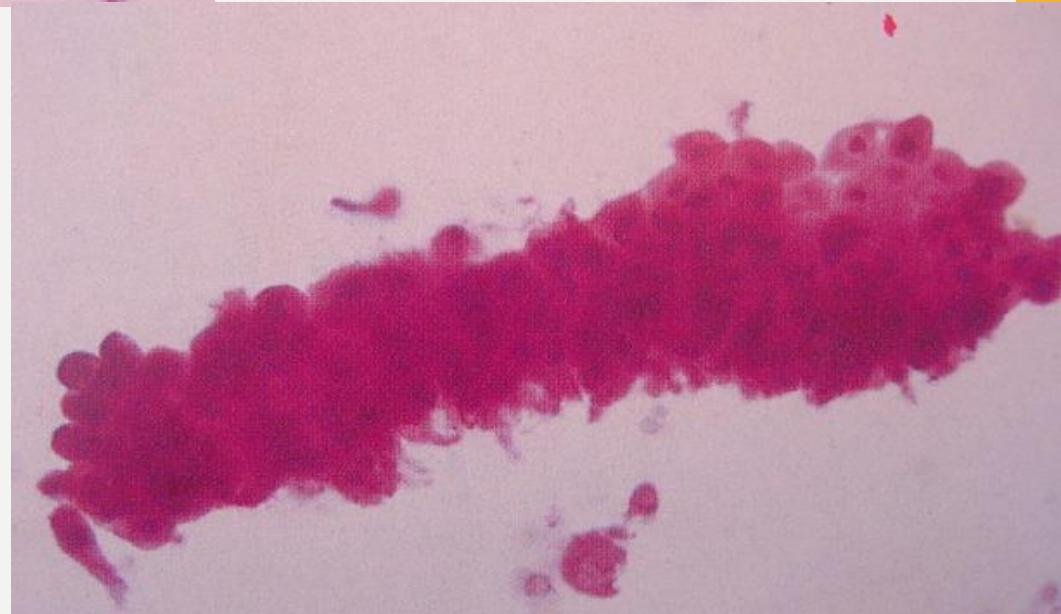
CILINDRI





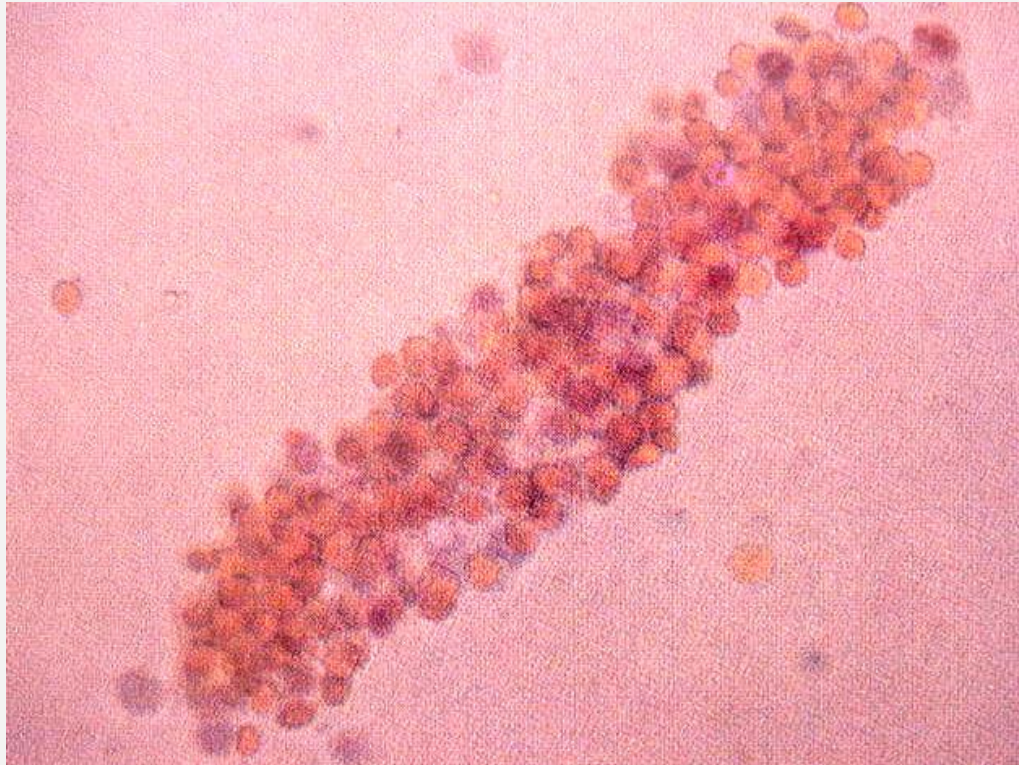


Cilindri epiteliali

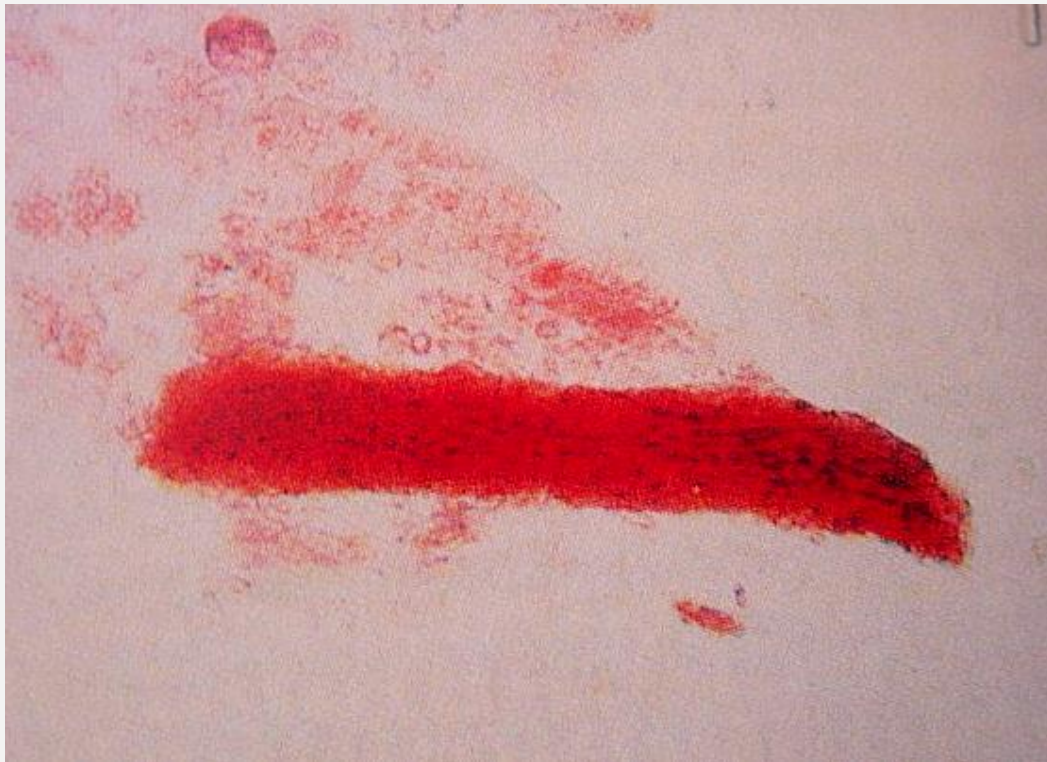




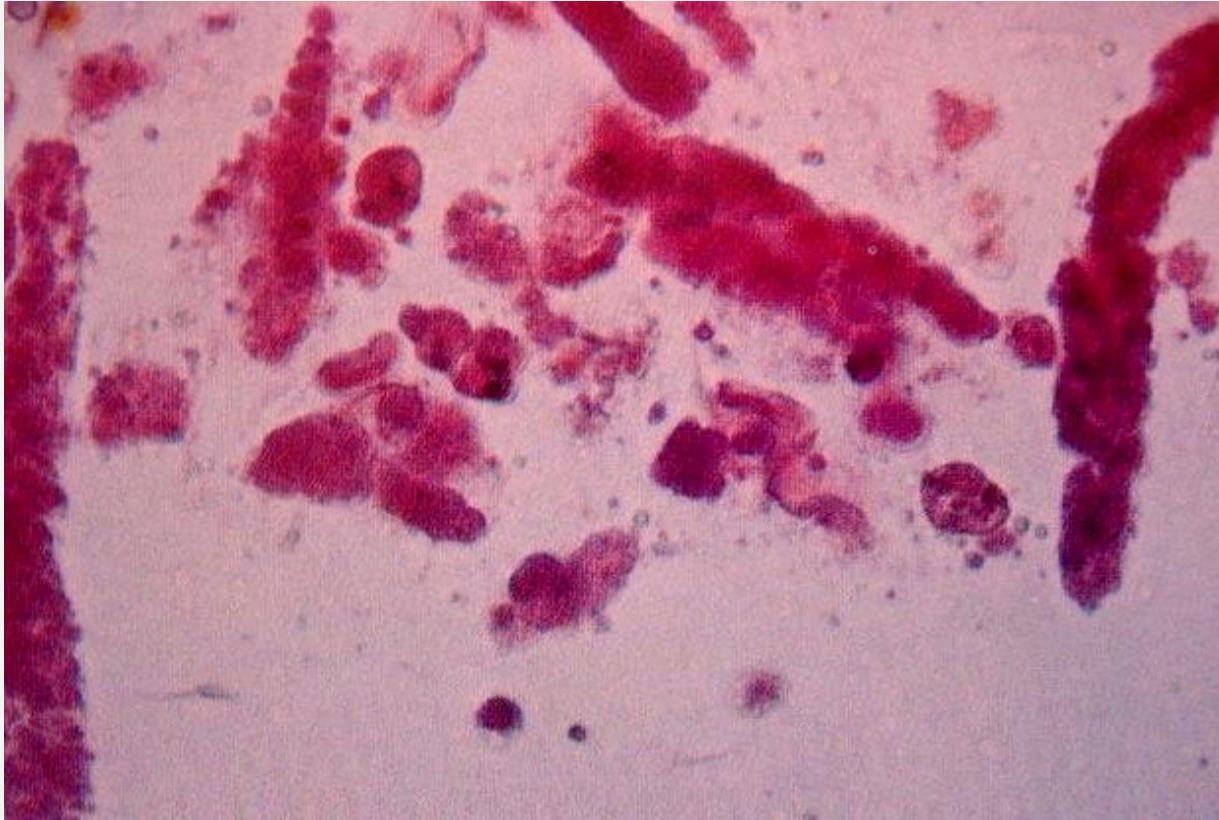
Cilindri leucocitari (cilindri di pus)



Cilindro eritrocitario



Cilindro ematico



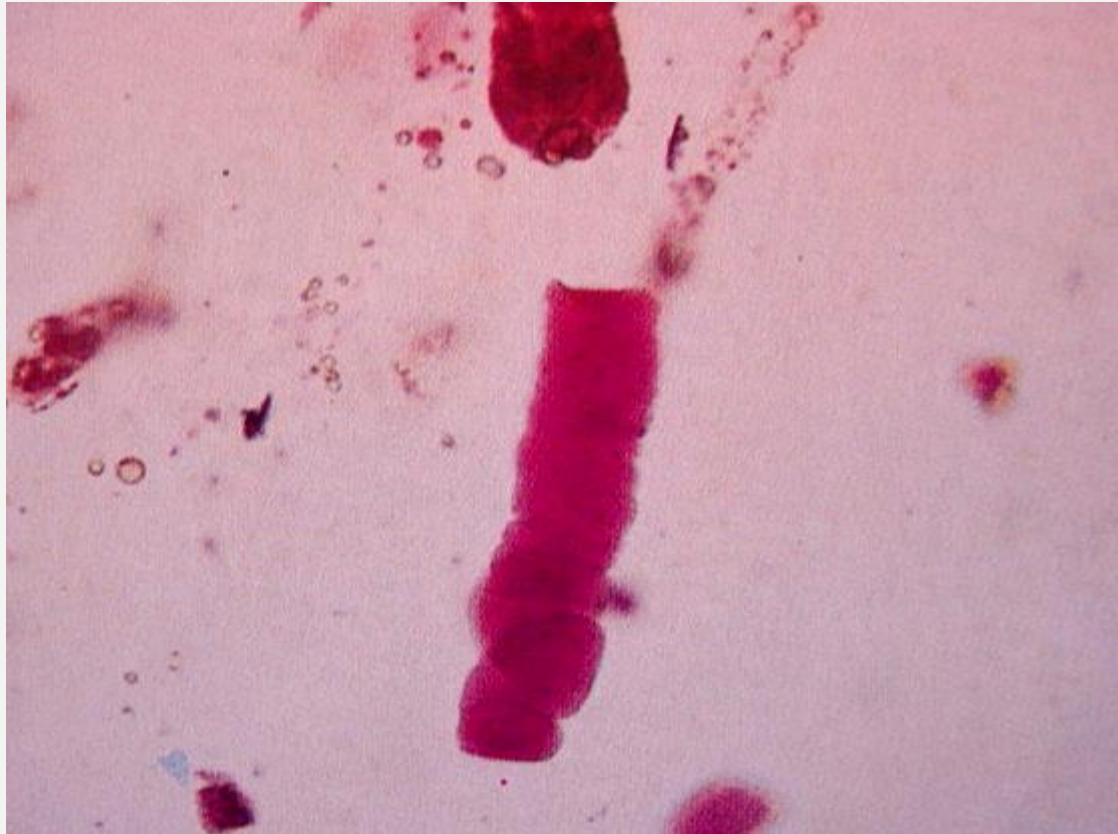
Cilindri granulari in degenerazione



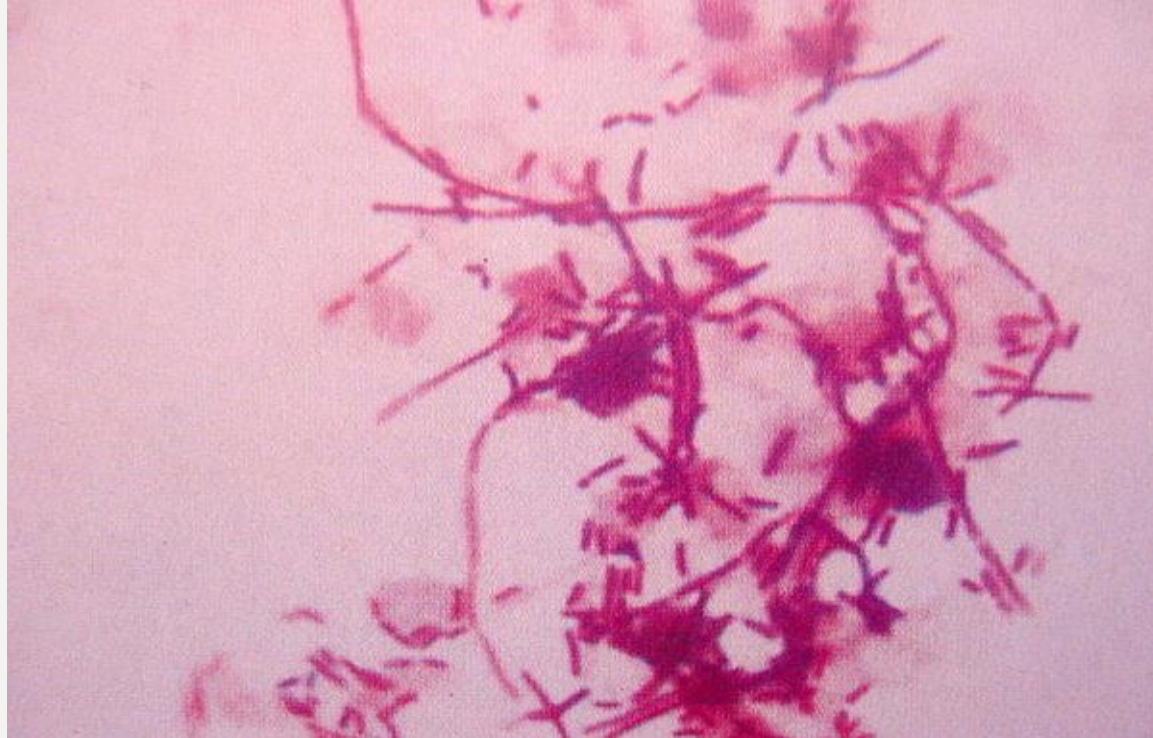
Cilindro finemente granuloso



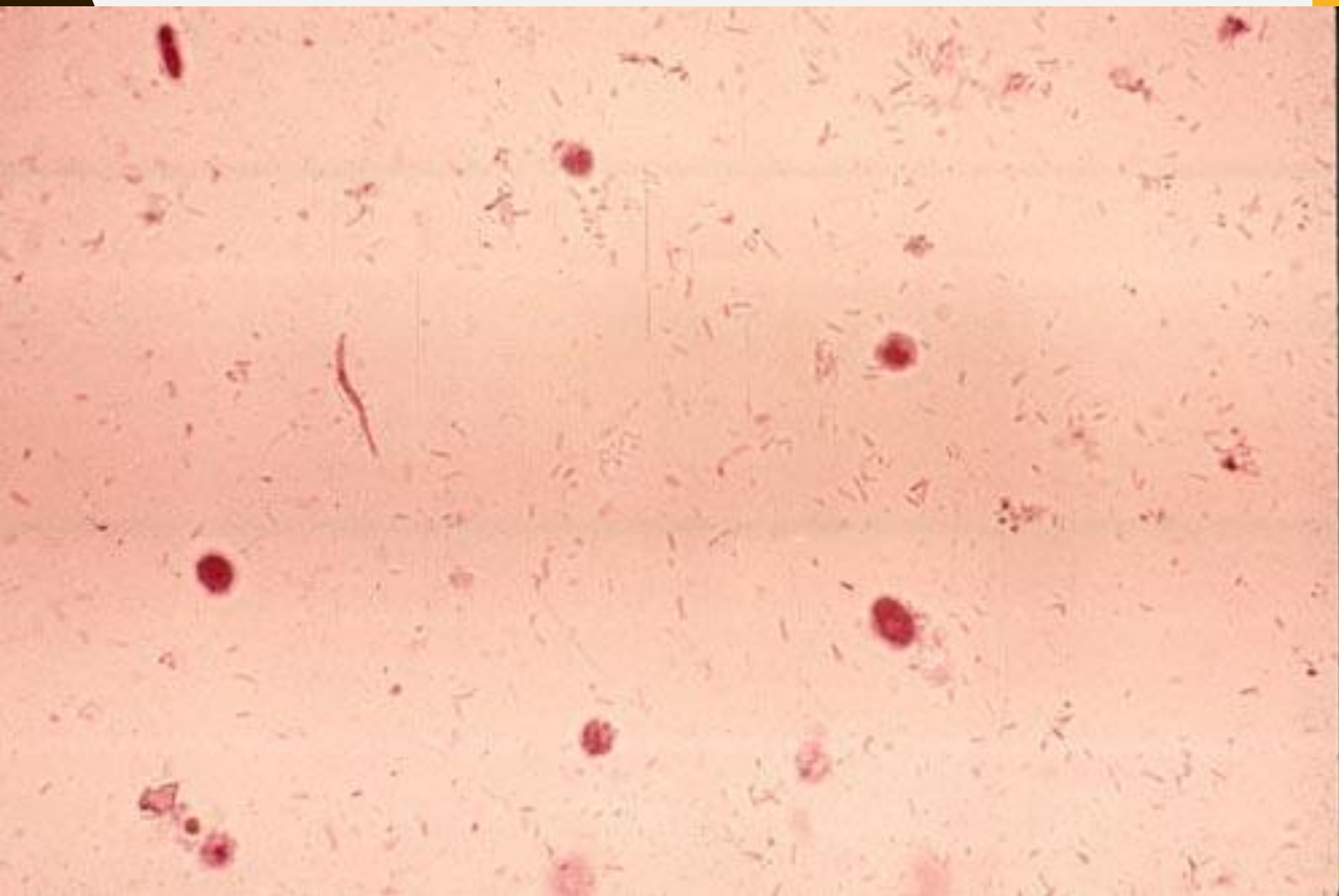
Cilindri ialini e misti



Cilindri cerei e granulari

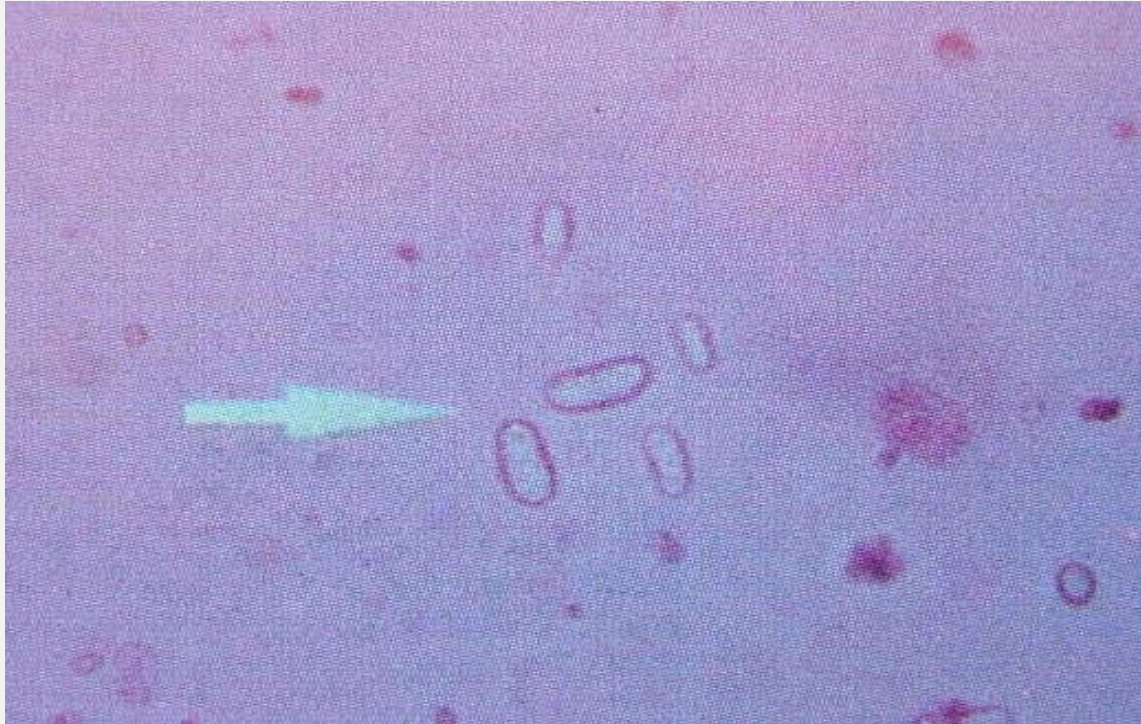


Microrganismi bastoncellari filamentosi

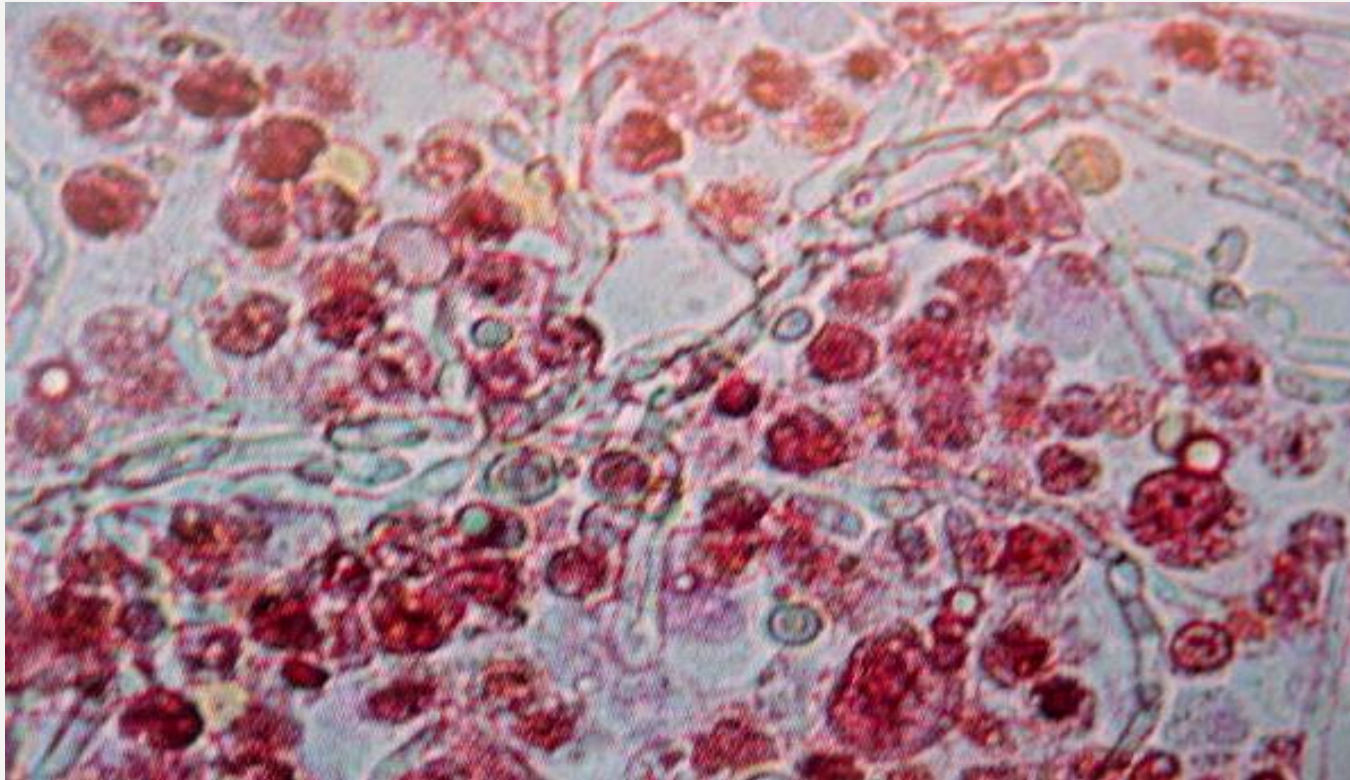




Batteri bastoncellari ed eritrociti



Lieviti ovali



Leucociti in degenerazione, cellule epiteliali di transizione ed Ife settate



Capillaria Plica

SEDIMENTO

CRISTALLI

- entità di **saturazione** dell'urina da parte dei precursori
- **pH** urinario
- concentrazione totale dei **soluti urinari** (P.S)
- presenza di **promotori ed inibitori** della formazione di cristalli
- periodo di tempo trascorso tra prelievo ed analisi
- refrigerazione (scarso significato clinico nell'urina refrigerata)

- Acido urico, ossalato di calcio e cistina → **urina ACIDA**
- Struvite ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ o triplo fosfato), calcio fosfato, calcio carbonato, fosfato amorfo e ammonio biurato → **urina ALCALINA**
- Sulfamidici...
- **Cristalli di bilirubina**

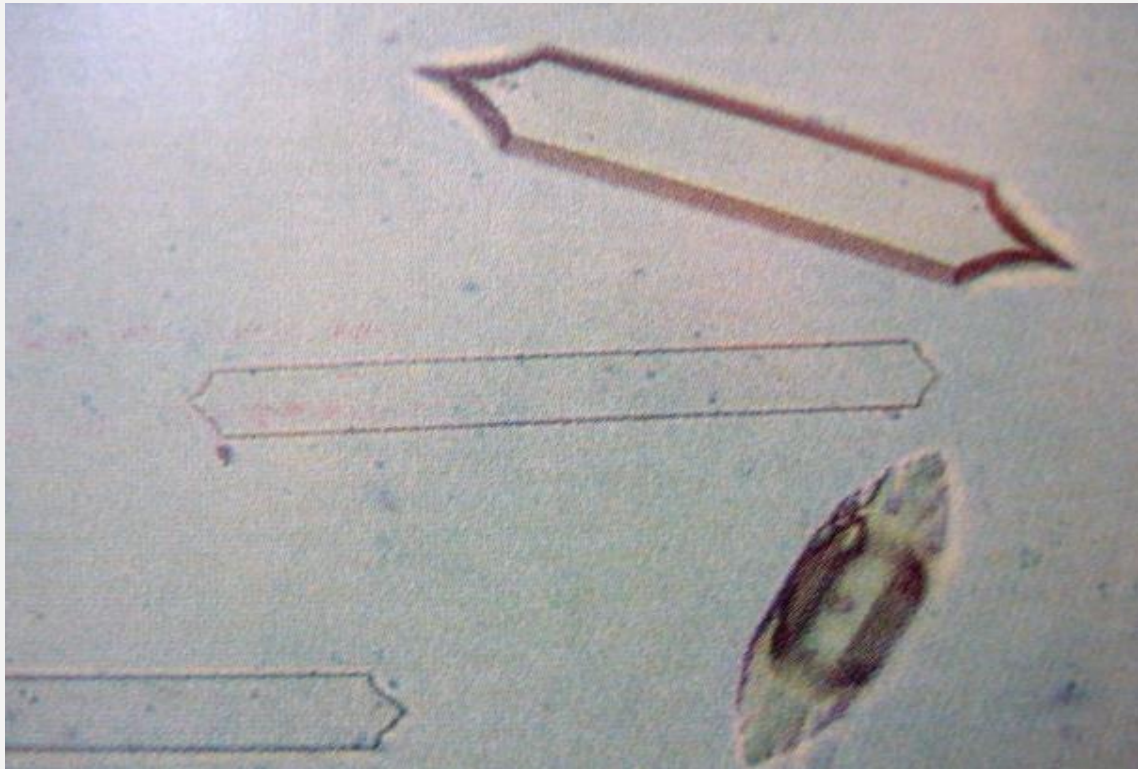
Urati → razza Dalmata
epatopatia, shunt portosistemici

Struvite → cistite idiopatica, interstiziale
urolitiasi da struvite

Ossalato di Calcio → avvelenamento da glicole etilenico



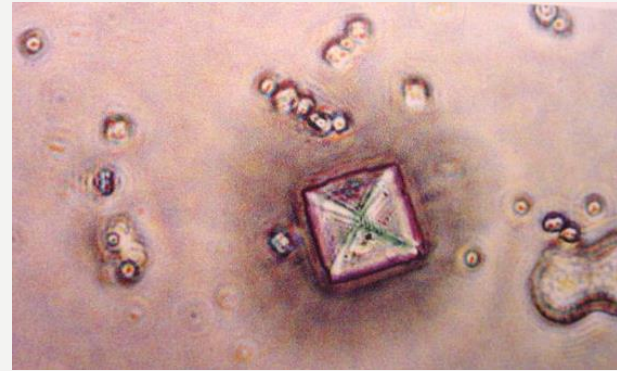
Cristalli di sulfamidici



Ossalato di calcio



Uroliti di ossalato di Calcio CN



Cristalli di ossalato di calci
(mono-di-idrato)



Uroliti di ossalato di calcio gatto

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI



