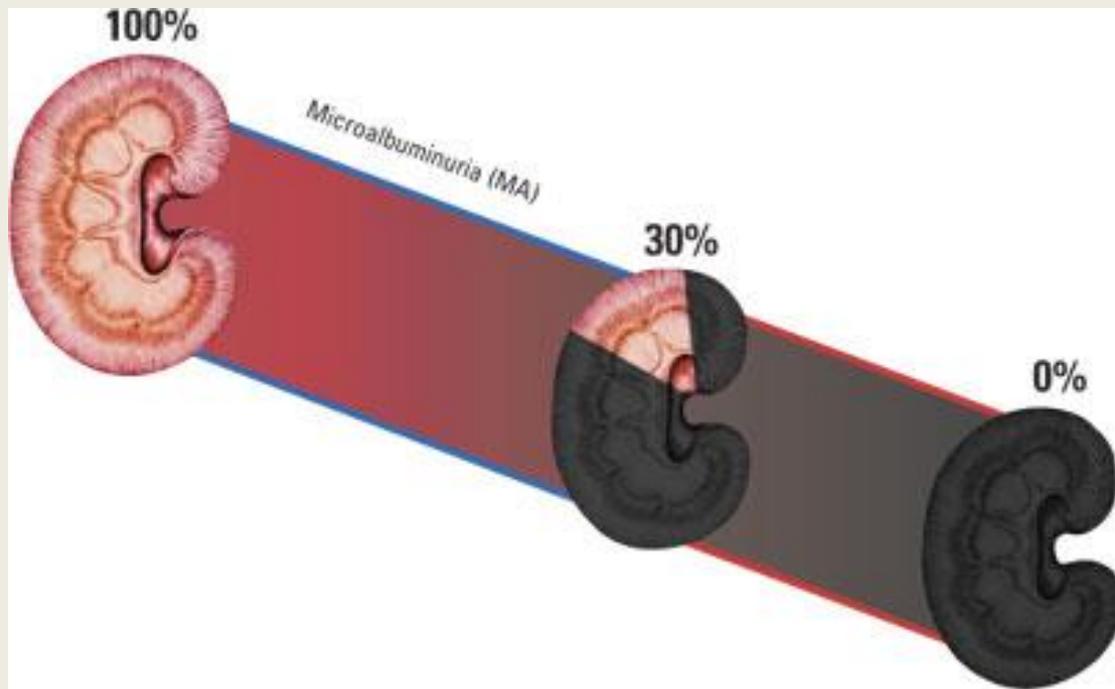


INSUFFICIENZA RENALE ACUTA ***AKI***

Unità 2.1

CI Semeiotica e Patologia Medica Veterinaria, modulo di Patologia Medica AA 2017/18

INSUFFICIENZA RENALE



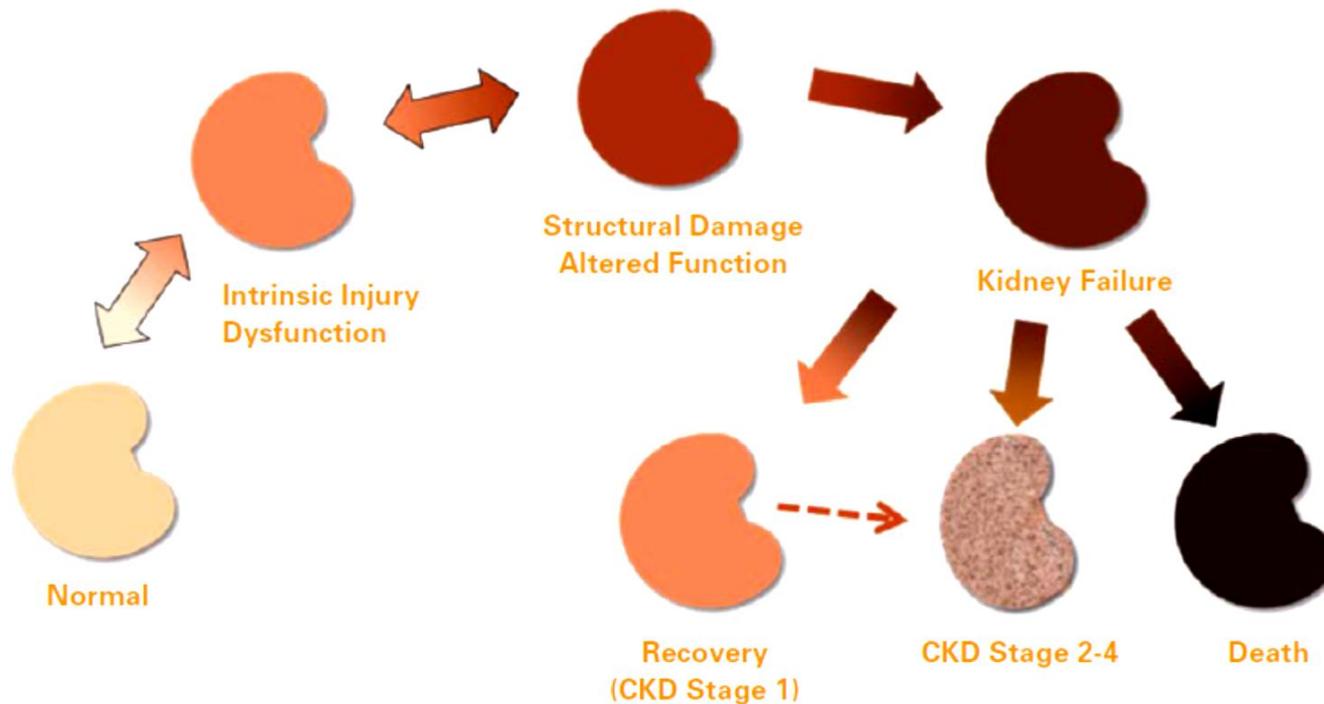


Figure 1 Schematic illustration of the spectrum of acute kidney injury (AKI) from early kidney injury/dysfunction to kidney failure. Acute kidney failure is the most recognizable presentation of AKI, but identification of earlier stages of injury are critical for timely diagnosis and to facilitate more effective management.

Sindrome

- Improvviso aumento di BUN, **Creatinina**

Alterazione dell'equilibrio elettrolitico ed acido-base

Danno: rapido emodinamico alla «filtrazione», tubulo-interstiziale → accumulo di tossine metaboliche e dis-regolazione di fluidi, elettroliti ed equilibrio acido-base

- DANNO FUNZIONALE CONTINUO del PARENCHIMA

Pre-renale,

- primaria o **INTRINSECA (AIRF)**

Post-renale

REVERSIBILE

- **Diagnosi precoce** e trattamento
- Riconoscimento delle situazioni a rischio → terapia immediata

The Acute Kidney Injury Network Classification (AKIN)

Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increase in serum creatinine ≥ 0.3 mg/dl or increase to ≥ 150 -200% (1.5- to 2-fold) from baseline	Less than 0.5 ml / kg per h for > 6 h
2	Increase in serum creatinine to > 200 -300% (> 2 - to 3-fold) from baseline	Less than 0.5 ml / kg per h for more than 12 h
3 ^a	Increase in serum creatinine to $> 300\%$ (> 3 -fold) from baseline (or serum creatinine of ≥ 4.0 mg/dl with an acute increase of at least 0.5 mg/dl)	Less than 0.3 ml / kg per h for 24 h or anuria for 12 h

RIFLE Risk = Stage 1, RIFLE Injury = Stage 2, RIFLE Failure = Stage 3

3^a = patient on renal replacement therapy

Table 1: IRIS AKI Grading Criteria

AKI Grade	Blood creatinine	Clinical Description
Grade I	<1.6 (mg/dl) (<140 µmol/l)	Non Azotemic AKI: a. Documented AKI: (Historical, clinical, laboratory, or imaging evidence of acute kidney injury, clinical oliguria/anuria, volume responsiveness‡)... and/or b. Progressive non azotemic increase in blood creatinine; ≥0.3 mg/dl (≥26.4 µmol/l) within 48 hours c. Measured oliguria (<1 ml/kg/hr) or anuria over 6 hrs
Grade II	1.7 – 2.5 mg/dl (141 – 220 µmol/l)	Mild AKI: a. Documented AKI and static or progressive azotemia b. Progressive azotemic increase in blood creatinine; ≥0.3 mg/dl (≥26.4 µmol/l) within 48 hours), or volume responsiveness† c. Measured oliguria (<1 ml/kg/hr) or anuria over 6 hrs
Grade III	2.6 – 5.0 mg/dl (221 – 439µmol/l)	
Grade IV	5.1 – 10.0 mg/dl (440 – 880 µmol/l)	Moderate to Severe AKI: a. Documented AKI and increasing severities of azotemia and functional renal failure
Grade V	>10.0 mg/dl (>880 µmol/l)	

(‡Volume responsive is an increase in urine production to >1 ml/kg/hr over 6 hours; and/or decrease in serum creatinine to baseline over 48 hours)

IRIS website made possible by

Table 2: IRIS AKI Subgrading

AKI Grade	Blood creatinine	Subgrade
Grade I	<1.6 (mg/dl) (<140 µmol/l)	Each grade of AKI is further subgraded as: 1. Non oliguric (NO) or oligoanuric (O) 2. Requiring renal replacement therapy (RRT)
Grade II	1.7 – 2.5 mg/dl (141 – 220 µmol/l)	
Grade III	2.6 – 5.0 mg/dl (221 – 439 µmol/l)	
Grade IV	5.1 – 10.0 mg/dl (440 – 880 µmol/l)	
Grade V	>10.0 mg/dl (>880 µmol/l)	

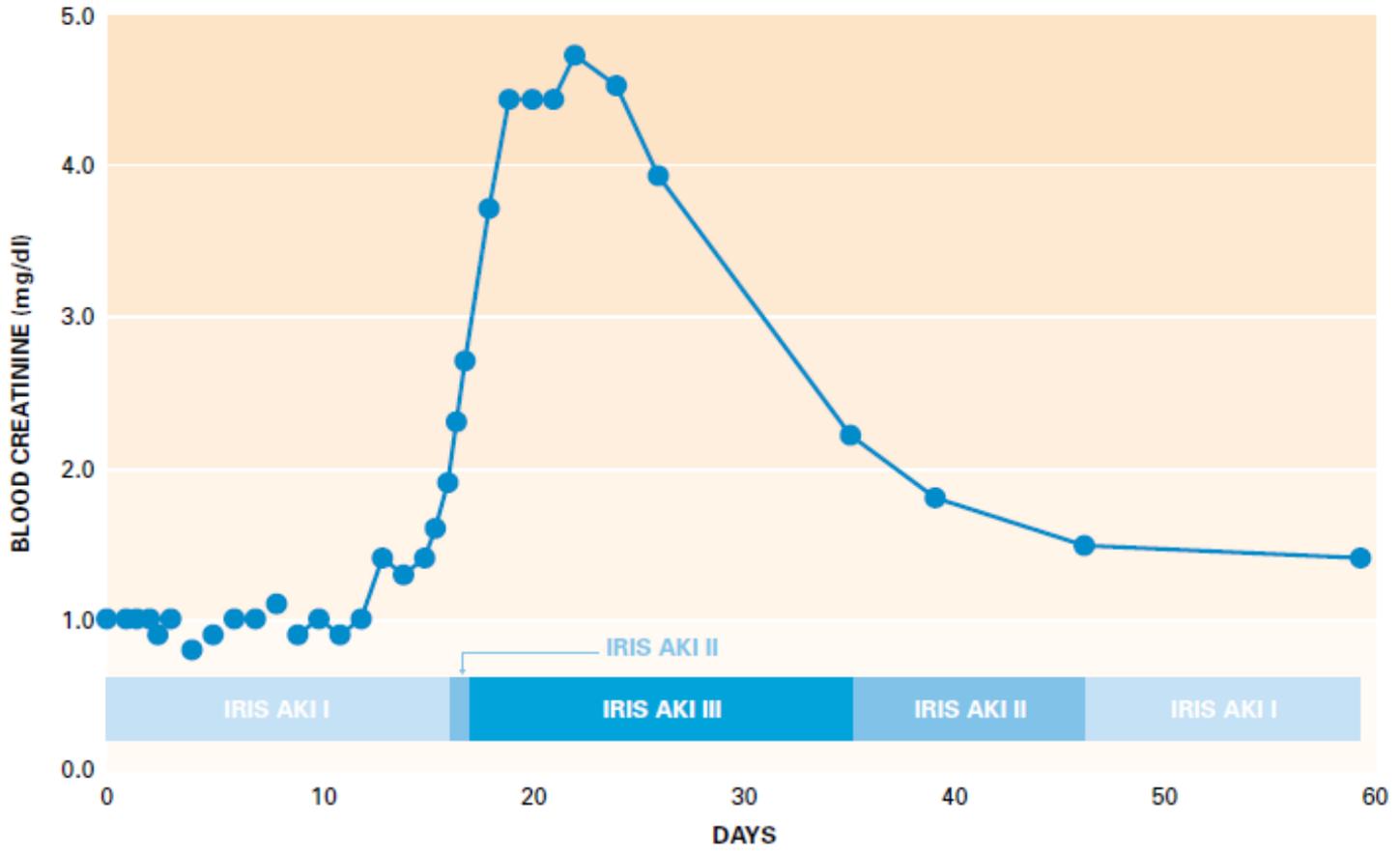
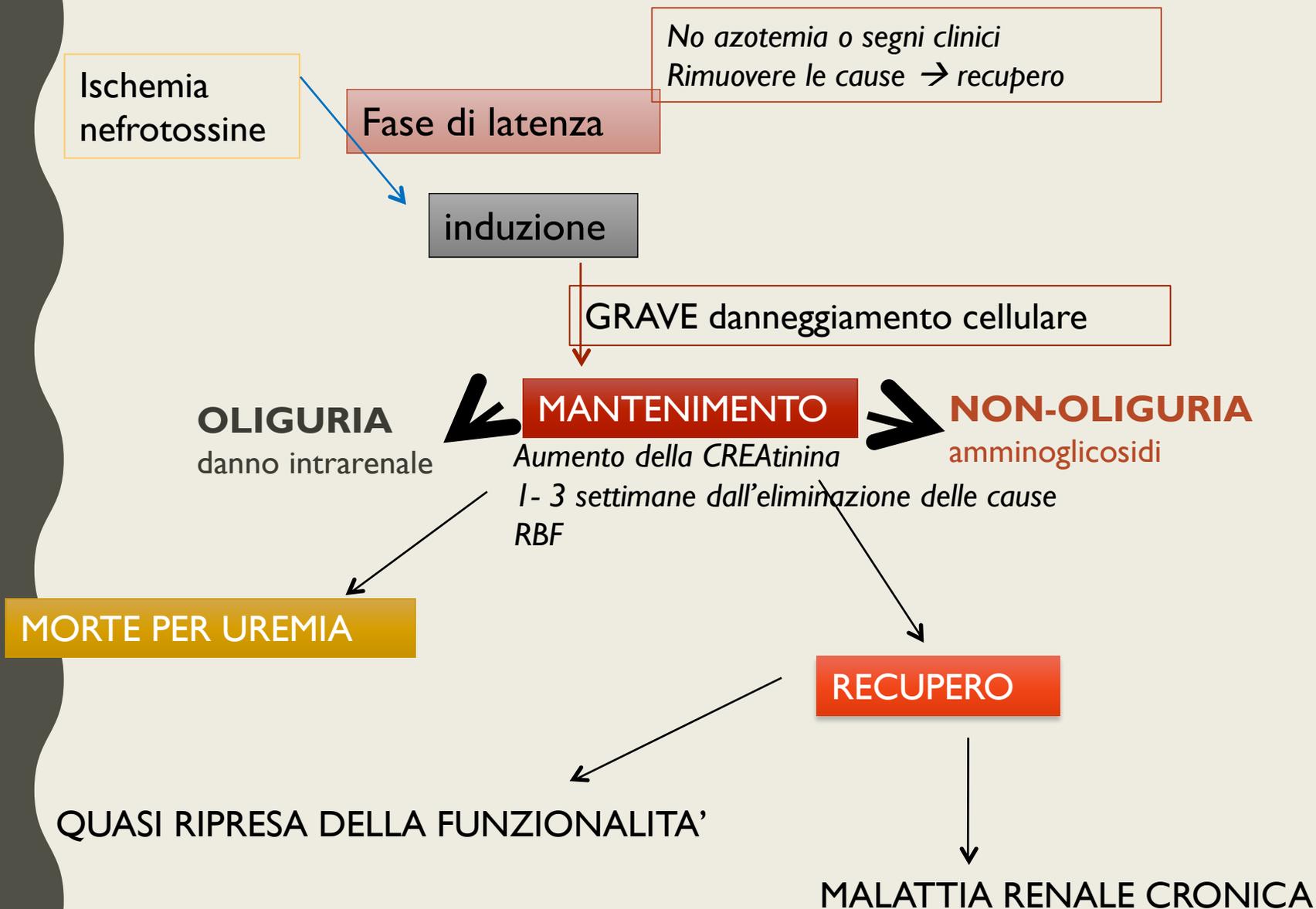


Figure 2 Serial changes in blood creatinine concentration and IRIS AKI Grading in a dog with gentamicin-induced AKI. The IRIS AKI Grading effectively categorized the sequential course of the acute kidney injury from inapparent to failure and subsequent recovery. Shaded area reflects the reference range for blood creatinine. (Patient information courtesy of Dr. Carrie Palm, UC Davis)

SI DEL AIRF



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)	Chronic Kidney Disease Median (range)	Acute Kidney Injury Median (range)
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.

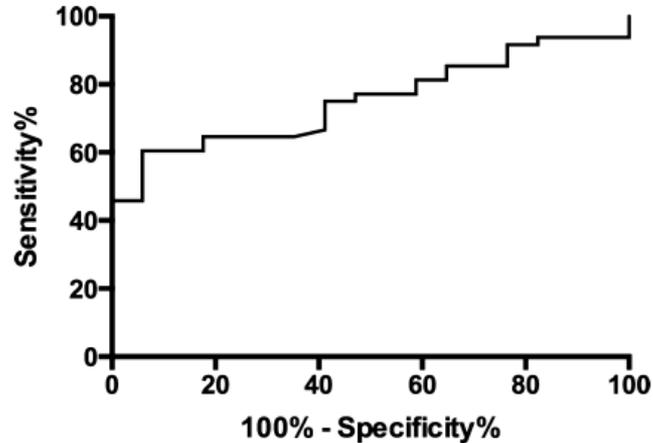
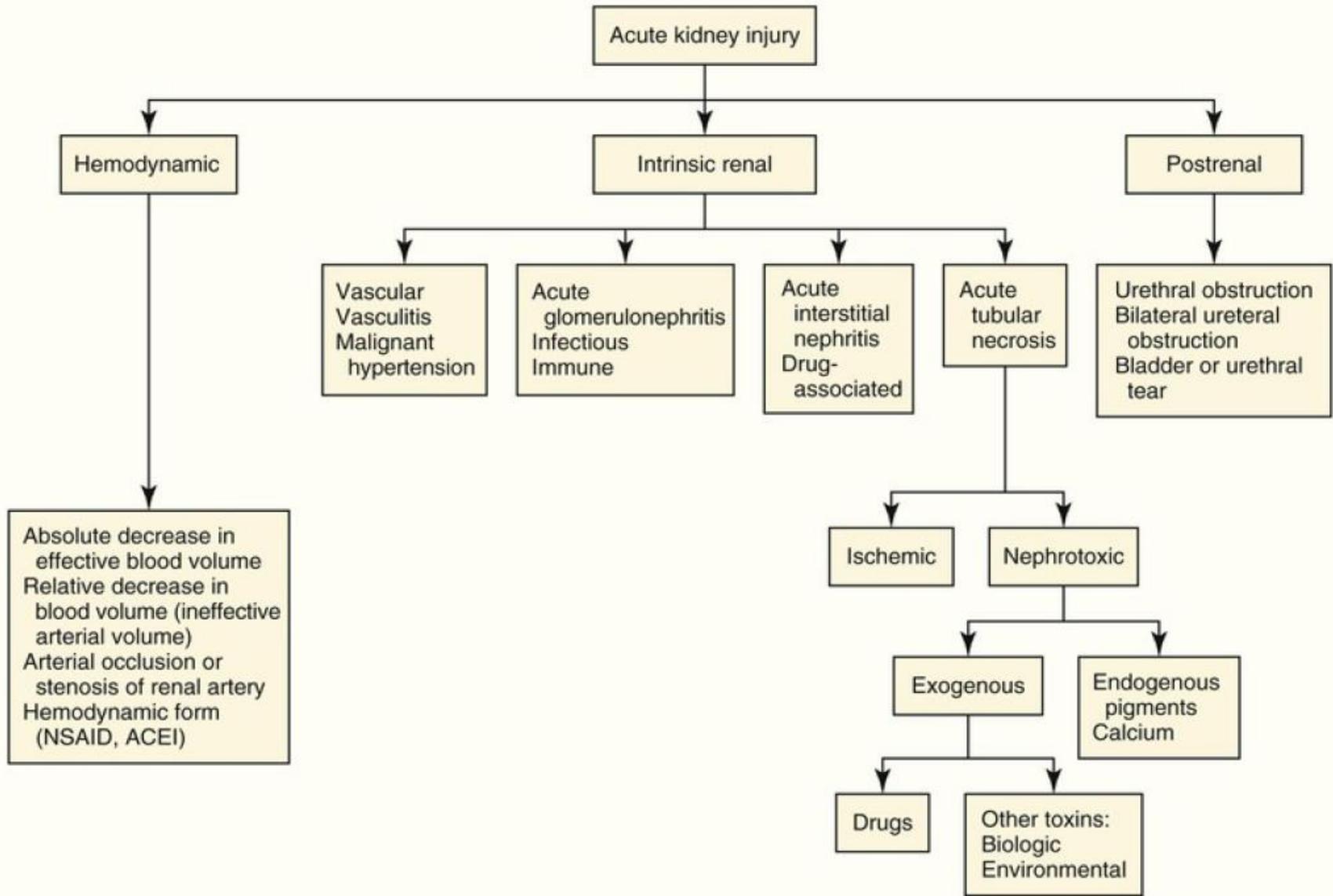


Fig 3. Receiving operator characteristic curve of plasma NGAL in dogs with chronic kidney disease compared against dogs with acute kidney injury (AKI). An NGAL value >37.4 ng/mL had a sensitivity of 65% and a specificity of 82% to diagnose AKI.

NGAL $< 7,4$ ng/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



PATOGENESI

- **Pre – renale**
- **Riduzione della perfusione renale**
(ritenzione dei cataboliti azotati). Riduzione della Pressione idrostatica nel glomerulo → riduzione GFR e ritenzione di soluti
- **Autoregolazione renale** preserva la funzione escretoria in ipovolemia fino alla sopraffazione del sistema stesso

AZOTEMIA VOLUME RESPONSIVA

Diminuzione del flusso renale

- Ipovolemia, ipotensione (disidratazione, emorragia...)
- Riduzione effettiva del volume circolante (insufficienza cardiaca, cirrosi epatica, sindrome nefrosica)
- Ipadrenocorticismo, anestesia, trauma, shock, chirurgia
- Ipoalbuminemia, somministrazione di farmaci FANS, ACE-inibitori

- Aumento di BUN- creatinina
- PS urine → elevato
- FE Na → basso (ad eccezione di Insufficienza cardiaca congestizia, sindrome nefrotica)
- REVERSIBILE (!!)
- risponde alla somministrazione di fluidi

- Riduzione renale e ISCHEMIA (!!)
- La sola riduzione del 80% del flusso renale ...NON

- **Oliguria fisiologica** (normale funzionalità renale)
- **Ridotta perfusione** → ritenzione di Sali e acqua dal filtrato glomerulare
- Ipoperfusione grave e prolungata → **nefrosi ischemica e necrosi tubulare da ischemia acuta**

POST- RENALE

- ♠ Ostruzione renale BILATERALE
- ♠ Urolitiasi
- ♠ Ostruzione bilaterale ureterale od uretrale
- ♠ Tappi uretrali (gatto)
- ♠ Uroaddome (rottura del tratto urinario con accumulo di urina)

- ♠ Incapacità a eliminare i prodotti del catabolismo
- ♠ Uroaddome: ricircolo dei prodotti del catabolismo attraverso il peritoneo



ISCHEMIC EVENTS	PRIMARY RENAL DISEASES	SECONDARY DISEASES WITH RENAL MANIFESTATION	NEPHROTOXINS
Shock (hypovolemic, hemorrhagic, hypotensive, septic) Decreased cardiac output (congestive heart failure, arrhythmias, cardiac arrest, cardiac tamponade) Deep anesthesia/extensive surgery Trauma Hyperthermia/hypothermia Extensive cutaneous burns Transfusion reaction Renal vessel thrombosis/DIC Hyperviscosity/polycythemia NSAIDs	Infectious (pyelonephritis, leptospirosis, borreliosis) Immune-mediated (acute glomerulonephritis, SLE, renal transplant rejection, vasculitis) Neoplasia (lymphoma)	Infectious (feline infectious peritonitis, babesiosis, leishmaniasis, bacterial endocarditis) Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, multiple organ failure, disseminated intravascular coagulopathy Pancreatitis Hepatorenal syndrome Malignant hypertension	Exogenous toxins Drugs Endogenous toxins

DIC, Disseminated intravascular coagulation; *NSAIDs*, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; *SLE*, systemic lupus erythematosus.

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA INTRINSECA PATOGENESI

NEFROTOSSICITA'

- ♠ Glicole etilenico
- ♠ Antibiotici - Aminoglicosidi, Amfotericina B, Sulfamidici (disidratazione), Tetracicline (IV), Nafcillina (intraoperatoria)
- ♠ Agenti Terapeutici vari: allopurinolo (G), cimetidina, detrano 40, adidepressivi triciclici (clomipramina, amitriptilina) calcio antagonisti, strptochinasi)
- ♠ Intossicazione da piante o fiori (G) (Gigli, Diffenbachia, Filodendro)
- ♠ Uva, Uvetta (C)
- ♠ Ipercalcemia, Ipercalciuria (colecalfiferolo – rodenticida)
- ♠ Chemioterapici (Cisplatino, Doxorubicina –dose correlata)
- ♠ Mezzi di contrasto radiografici ad uso endovenoso
- ♠ Metalli pesanti (zinco, arsenico, piombo, nichel, rame)
- ♠ Composti organici: Idrocarburi, cloroformio, pesticidi, erbicidi, solventi
- ♠ Anestetici fluorurati (metossifluorano)
- ♠ EDTA
- ♠ Micotossine
- ♠ Coloranti ad uso alimentare (acido cianurico, melanina)
- ♠ Mioglobina- emoglobina



ISCHEMIA

PATOGENESI

- ♠ Disidratazione
- ♠ Trauma
- ♠ ANESTESIA
- ♠ Sepsi
- ♠ Nefropatia da accumulo di pigmento
 - emolisi (IMHA, Avvelenamenti, morso di vipera, ape)
 - mioglobinuria
- ♠ ACE-inibitori
- ♠ Shock
- ♠ Emorragia
- ♠ Chirurgia
- ♠ Ipotermia
- ♠ FANS
- ♠ Necrosi papillare acuta (sindrome di Fanconi, amiloidosi midollare renale)

NEFRITE

- ♠ **Leptosirosi (tubolo-interstiziopatia acuta)**
- ♠ Borrelia (glomerulonefrite progressiva)
- ♠ **Pielonefrite batterica**
- ♠ Nefrite embolica

- ♠ Nefrite interstiziale di origine allergica

IPERFOSFATEMIA ACUTA

- ♠ Tumor Lysis syndrome
- ♠ Clisteri a base di sali di fosfato
- ♠ Acidificatori a base di fosfati
- ♠ Grave trauma ai tessuti molli

PATOFISIOLOGIA

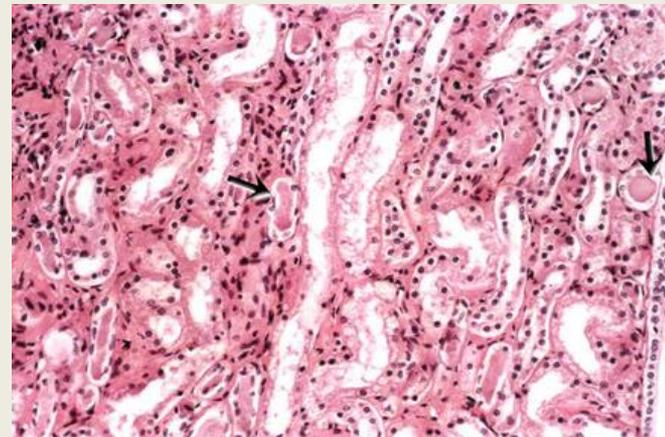
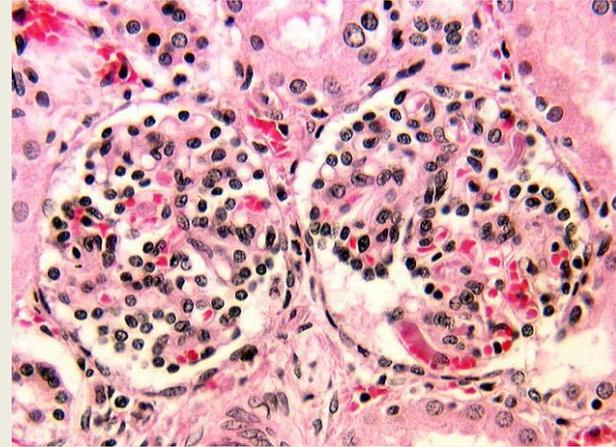
Nefrotossicosi/ischemia



Distribuzione focale, parte esterna della midollare
(difficile identificazione mediante biopsia)

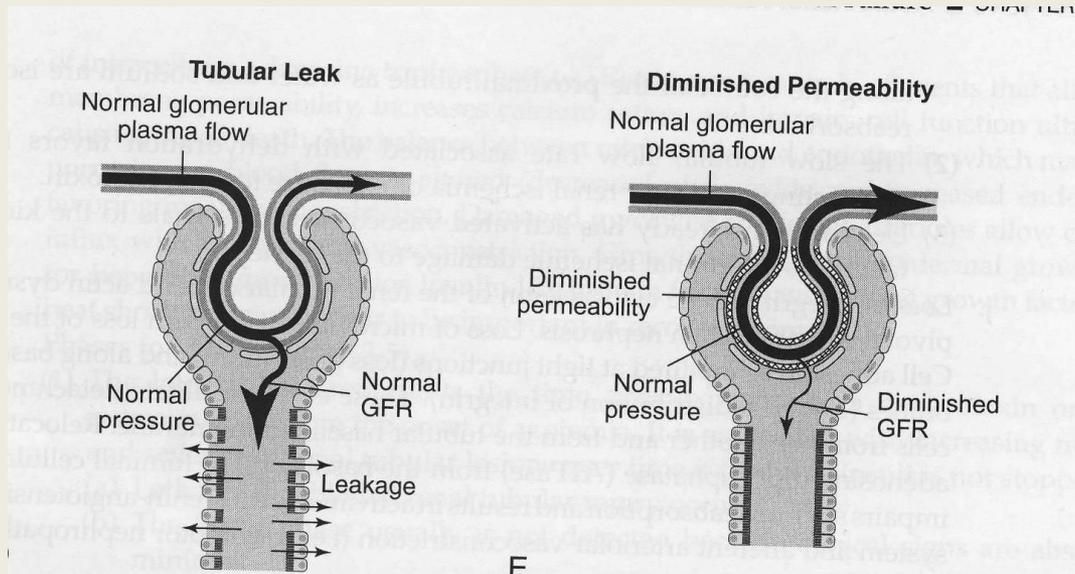
Nefropatia VASOMOTORIA (per diminuzione del riassorbimento del Na dai tubuli prossimali)

Nefrosi-necrosi tubulare acuta



AZOTEMIA E OLIGURIA

- § Danneggiamento tubulare (rottura dell'epitelio - backleak)
- § Ostruzione **intraluminare** del tubulo da cilindri, materiale cellulare, edema
- § Ostruzione **extraluminale** del tubulo da edema interstiziale o infiltrazione cellulare
 - aumento della pressione all'interno del lume tubulare
 - diminuzione del flusso sanguigno del microcircolo (interstizio- edema)



§ Insufficiente filtrazione

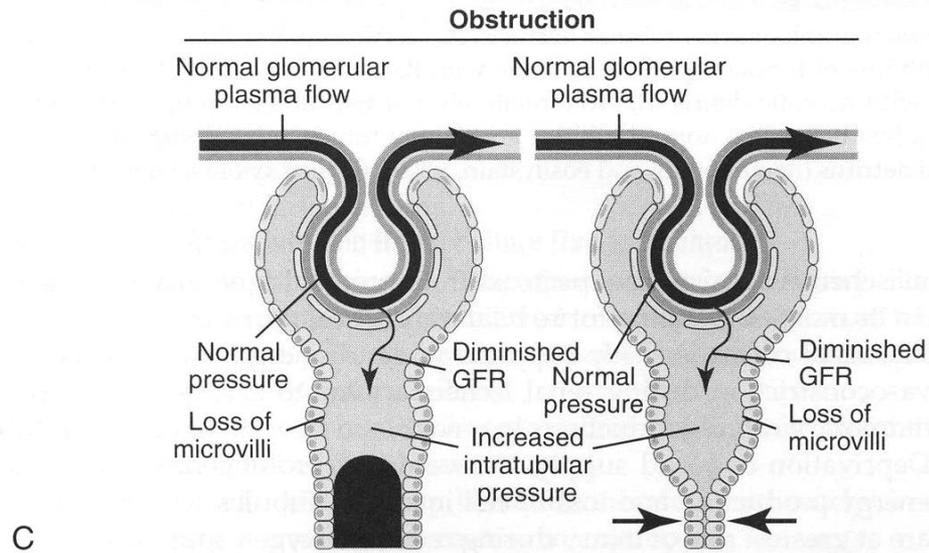
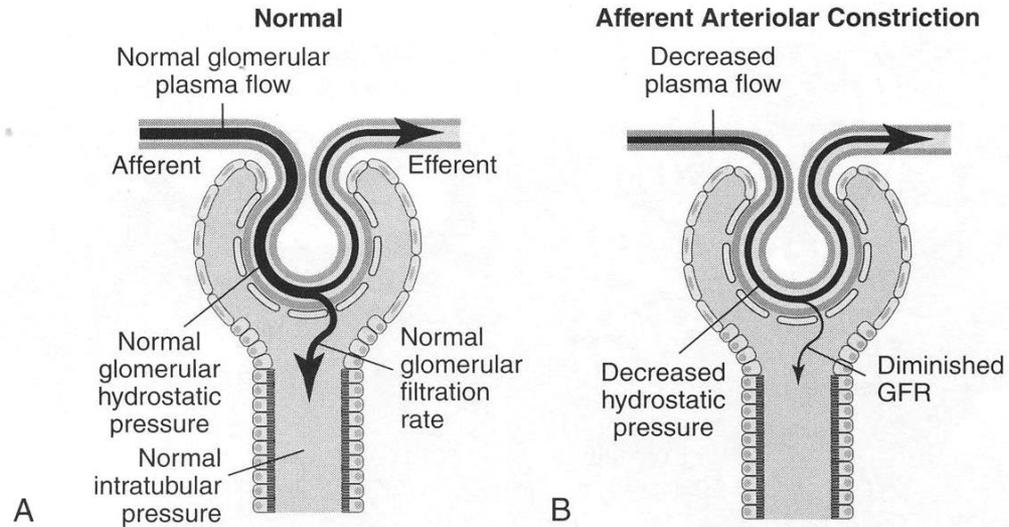
§ Nefropatia vasomotoria

- *vasocostrizione dell'arteriola afferente*
- *vasodilatazione dell'arteriola efferente*

§ Diminuzione della permeabilità del glomerulo

- *diminuzione delle dimensioni o del numero dei pori endoteliali*

§ *diminuzione dell'area di superficie delle membrane glomerulari*



✿ Lo strato esterno della corteccia renale (tubulo prossimale-
parte retta, ansa ascendente di Henle)

maggiore metabolismo attivo

minore supporto di ossigeno

✿ **Midollare**: minor supporto vascolare

✿ **FANS** → bloccano l'azione vasodilatatoria di PG liberate durante
la disidratazione per il mantenimento del flusso renale

✿ **Nefrotossine** (sostanze chimiche o farmaci): si legano alle
membrane dei tubuli → danno diretto raro vasocostrizione

- § I meccanismi che causano AIRF possono non essere gli stessi che ne perdurano il significato nel tempo
- § Ischemia renale: azotemia pre - renale → necrosi tubulare acuta (necrosi corticale bilaterale)
- § Innervazione adrenergica della corteccia renale → vasocostrizione durante l'ischemia renale
- § “Riserva vascolare” preserva dalla necrosi se il deficit dell'apporto sanguigno risulta temporaneo o di moderata intensità
- § Tubuli: elevata richiesta di energia per il normale metabolismo → alto rischio
- § NON sono necessarie condizioni di ipotensione sistemica per causare ipotensione intrarenale

- **Nefrosi**

Perdita dell'integrità del **citocitoscheletro** (perdita dei microvilli) e la disregolazione dell' actina

- Mancata adesione cellulare a livello delle tight junctions (perdita di occludina) e della membrana baso-laterale (perdita o ridistribuzione di integrina)

→ Perdita di cellule tubulari e della membrana basale

→ Deficit di assorbimento del Na per la diversa distribuzione del Na-K ATP asi dalla membrana basolaterale all'apice della cellula, alterazione dei villi tubulari, ostruzione e riduzione della filtrazione, con attivazione del sistema renina-angiotensina e **vasocostrizione**

- **La deplezione di ATP** intracellulare → permeabilità di membrana, aumenta afflusso di calcio, disfunzione delle cellule fino alla morte cellulare
- Alterazione del bilancio ossido nitrico / endotelina (diminuzione di ossido nitrico con aumento di endotelina → vasocostrizione resa più efficiente dall' afflusso di calcio ai miociti danneggiati delle arteriole
- GROWTH FACTOR s

✿ Malattie renali → predispongono AIRF

- ✿ Scarso autocontrollo del flusso renale
- ✿ Incapacità nella produzione di PG
- ✿ Aumento della domanda metabolica dei Tubuli dei nefroni non colpiti
- ✿ Aumento del GFR nei nefroni colpiti con maggiore possibilità di filtraggio delle tossine
- ✿ Ipertrofia delle membrane dei tubuli non colpiti aumenta la possibilità di contatto con le tossine

Disidratazione

Promuove il massimo riassorbimento di acqua e soluti → possibile

concentrazione delle sostanze tossiche nel tubulo prossimale

Basso flusso tubulare → **cilindri** e materiale vario → ostruzione (Ischemia) o maggior esposizione all'azione delle nefrotossine

Attivazione dei segnali di **vasocostrizione** (Ischemia)

