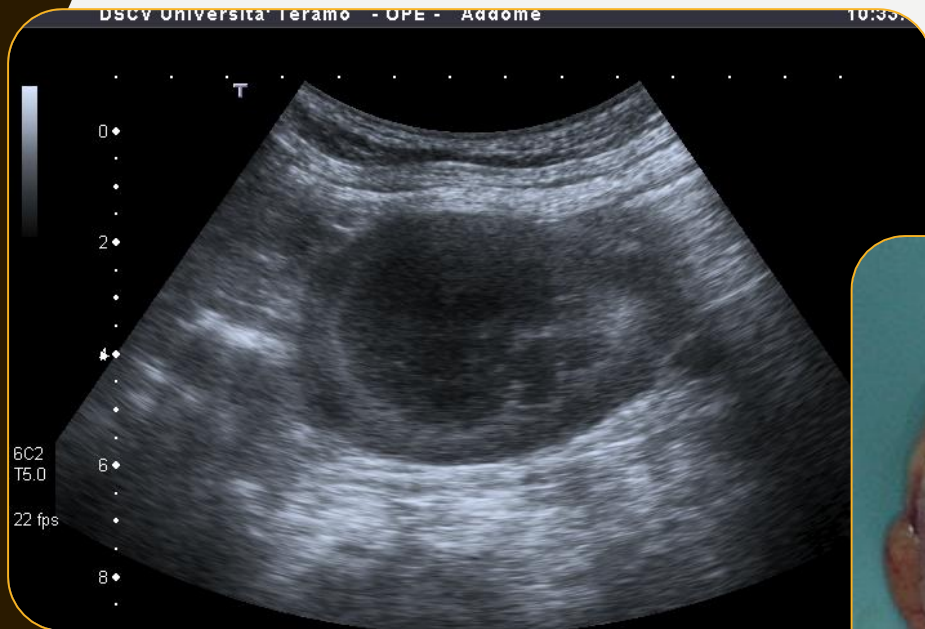


MALATTIA RENALE CRONICA

Chronic Kidney Disease

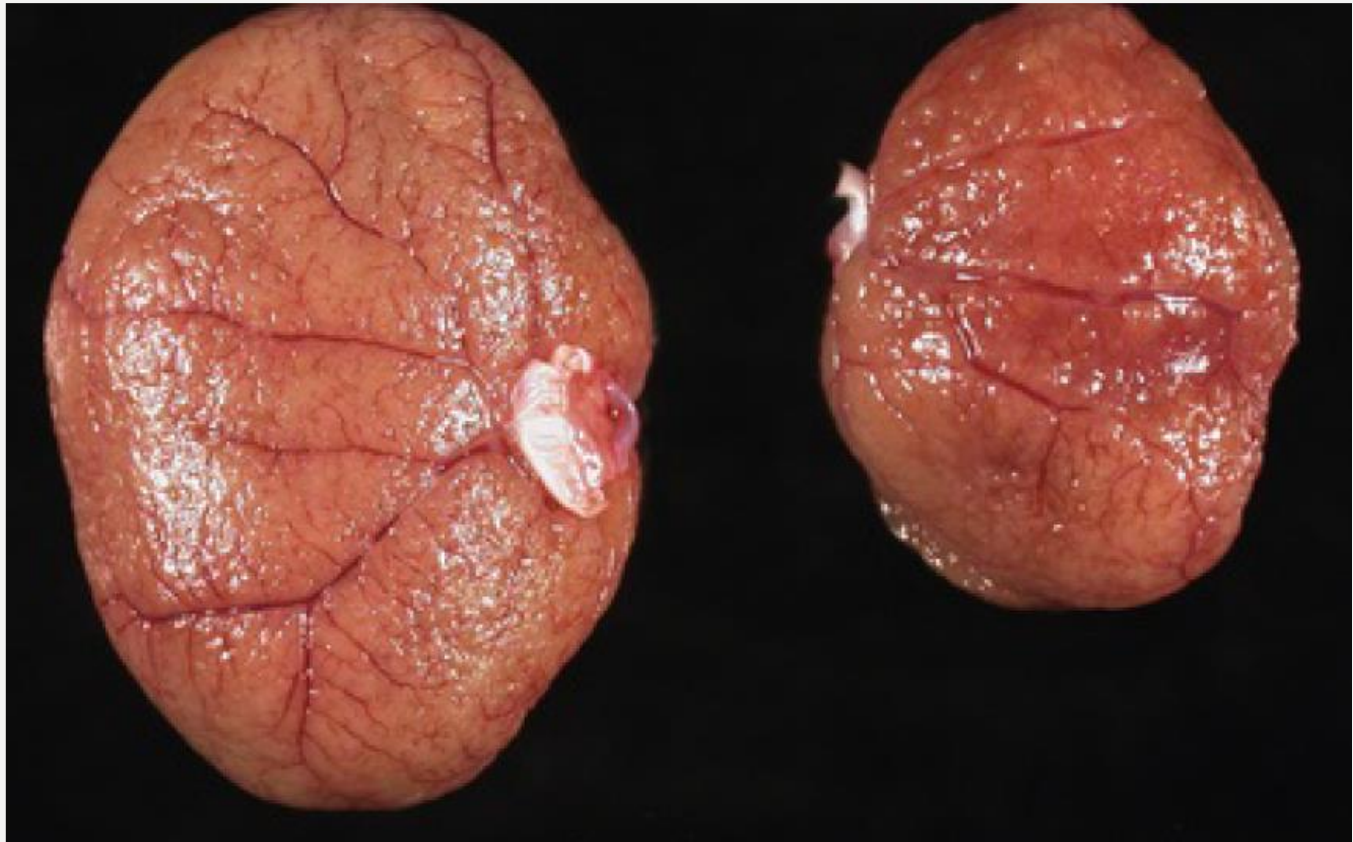
Unità 2.2

→ Anomalia **strutturale e/o funzionale** di uno o di entrambi i reni presente da più di tre mesi in maniera continuativa



IRREVERSIBILE

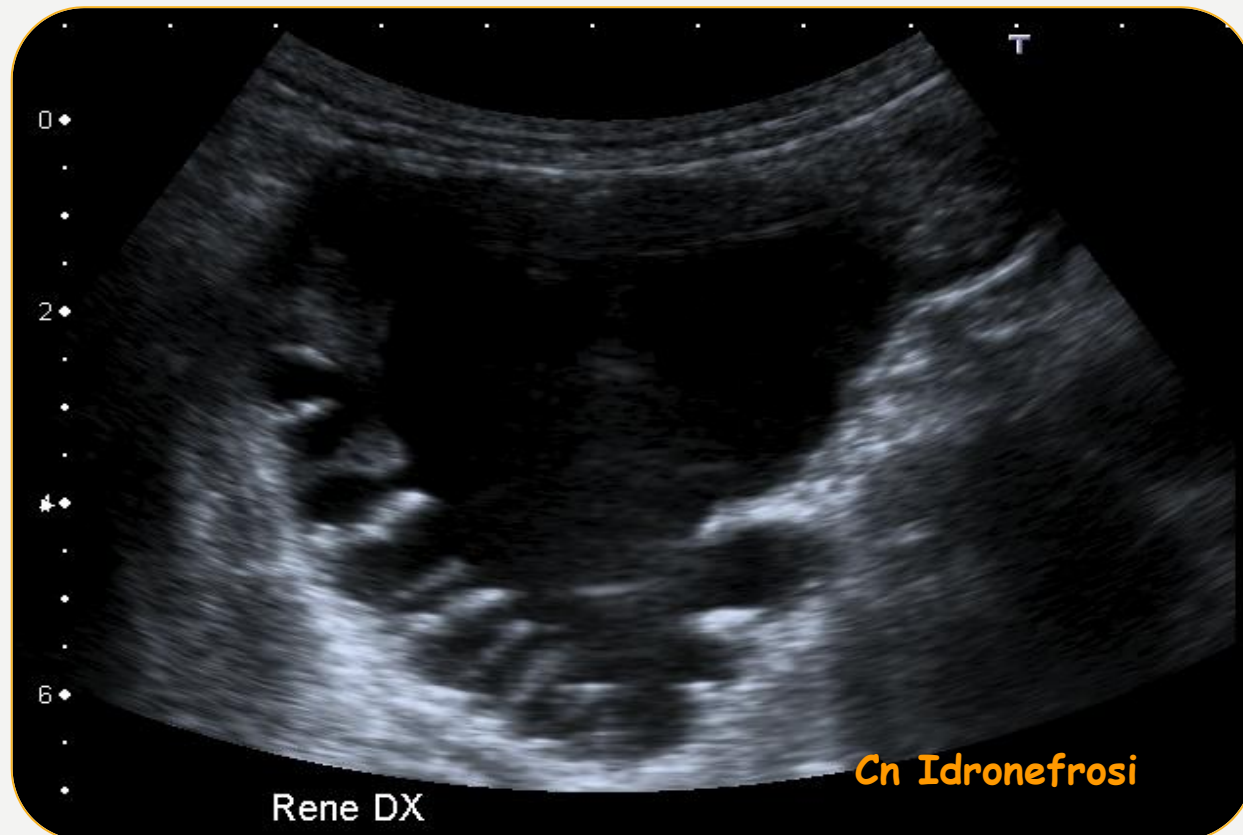




- Gatto con CKD. Marcata asimmetria tra le dimensioni dei reni che riflette la differente gravità della malattia e gli effetti dovuti all'ipertrofia compensatoria.

Complicata

- Malattie pre-renali, post-renali
- Renali acute (pielonefriti), → reversibili

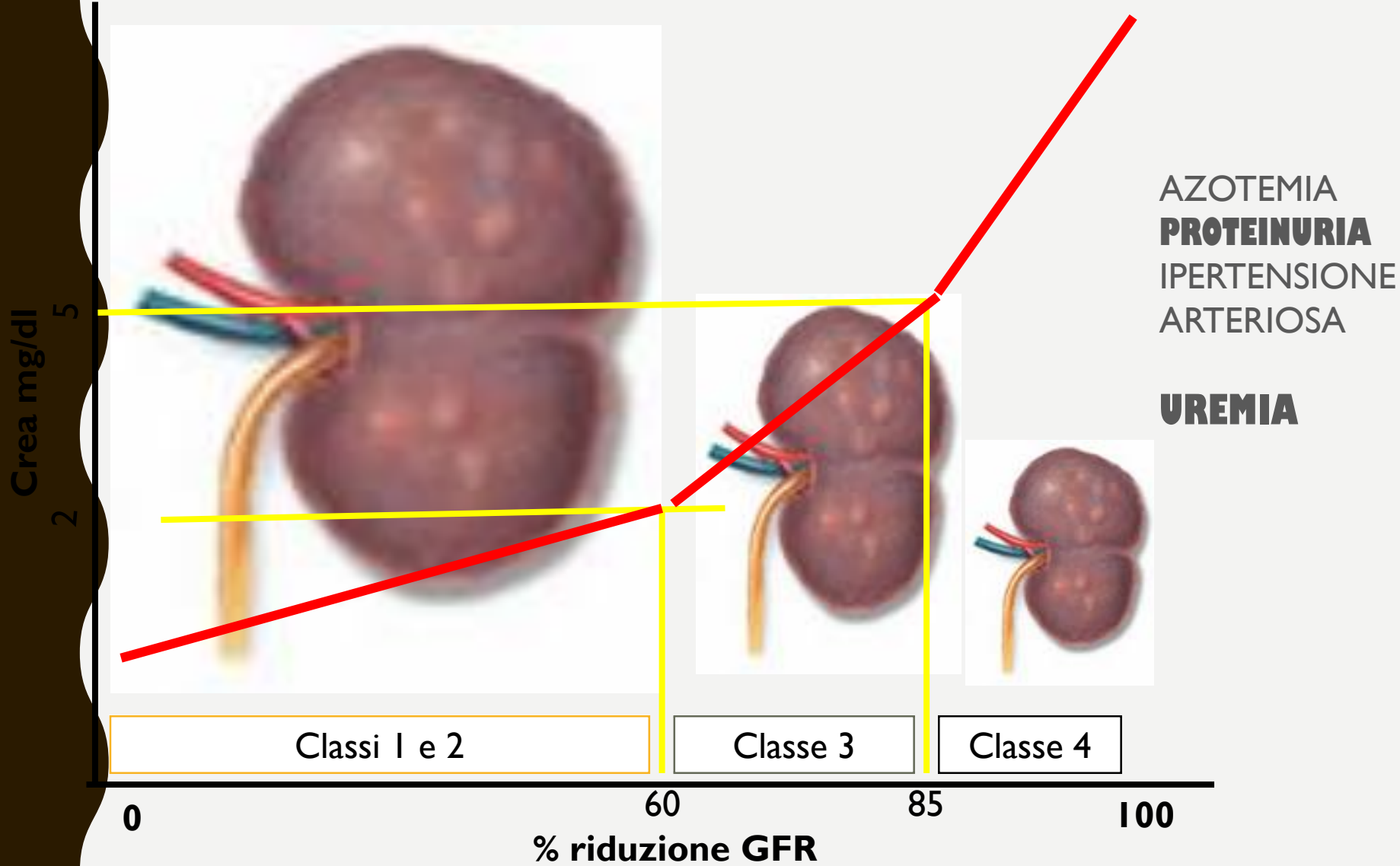


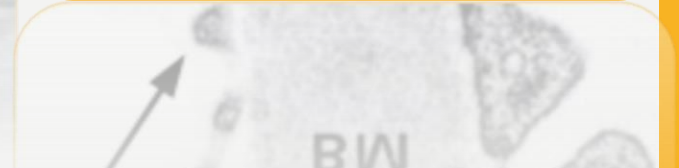
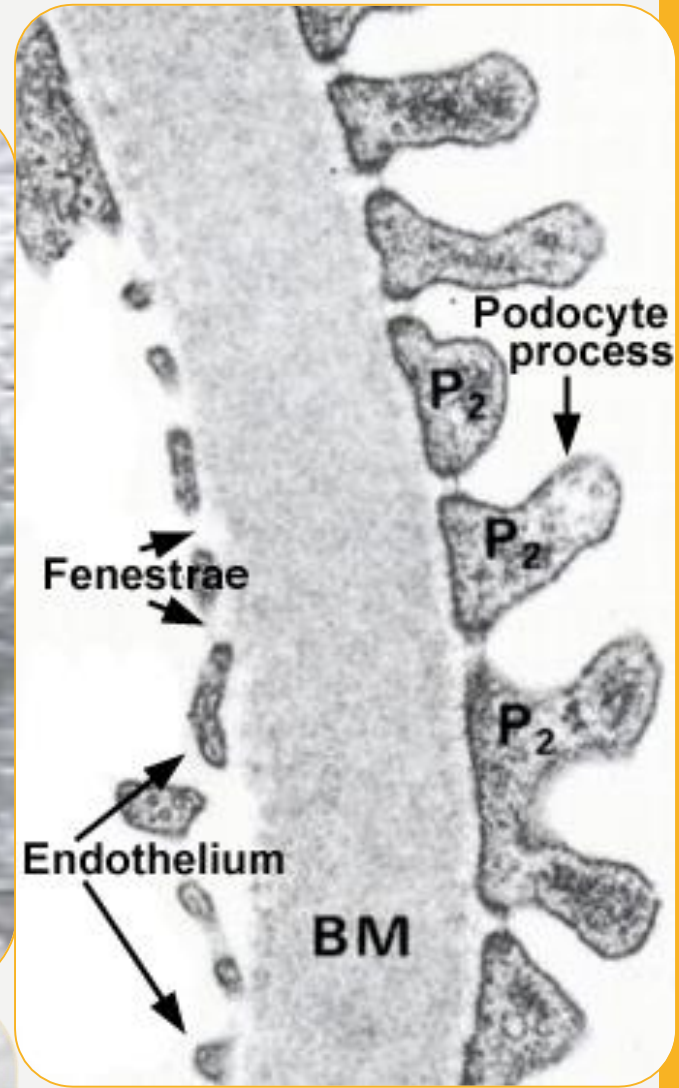
Rene DX

- Cani, gatti
- Età



Progressione spontanea della CKD



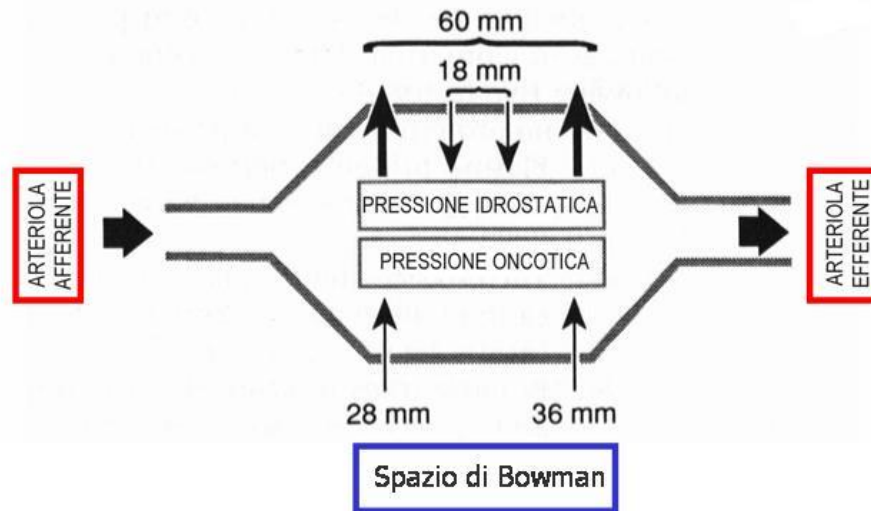


MODELLO DI PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE

- 1) Persistenza del danno glomerulo
→ Ipertensione focale glomerulare, aumento SNGFR, proteinuria
- 2) Proteinuria e aumento di **Angiotensina II** → citochine ed accumulo di cellule mononucleari nell'interstizio
- 3) Neutrofili nell'interstizio → **macrofagi e linfociti T (risposta immunomediata nefrogenica)** → nefrite interstiziale
- 4) **Epitelio tubulare** → disaggregazione dalla membrana basale, **epitelio-mesenchimale di transizione** dove epitelio tubulare si trasforma in fibroblasti
- 5) Deposizione di **fibroblasti** nella matrice collangiale → distruzione dei vasa recta e danno tubulare
- 6) **Tessuto cicatriziale** → stadio finale: cicatrice risulta dalle cellule intrappolate isolate dalla rete di fattori locali di supporto del microambiente

Ipertensione glomerulare

- Marcata riduzione delle resistenza arteriolare e **VASODILATAZIONE** delle **arteriole afferenti** → perdita dell'autoregolazione
- Aumento della **pressione intra-glomerulare**



- **Iperperfusione** glomerulare : aumento effettivo del flusso plasmatico renale
- **Iperfiltrazione** glomerulare: aumento della produzione di ultrafiltrato
- Meccanismo **compensatorio** → minimizza la perdita di GFR
- → **danno epiteliale**
- Accumulo di materiale **ialino** all'interno della parete glomerulare
- Alterazione del mesangio, accumulo di matrice, e formazione di **micro-aneurismi**
- **trombosi**

Aumento del volume e dell'area di superficie del glomerulo

(**ipertrofia**) non accompagnato da un proporzionale aumento delle cellule epiteliali (podociti) → progressione del danno, **PROTEINURIA**, glomerulosclerosi

- Porzioni “denudate” dei podociti
- → aumento del flusso di acqua, soluti e macromolecole (iperfiltrazione)
- Aumento della **pressione glomerulare** e la diminuzione della conducibilità idraulica → accumulo di macromolecole nello spazio sub-endoteliale, materiale **ialino** → espansione della matrice mesangiale e infiltrazione di cellule



ANGIOTENSINA II

- Arteriole **efferenti** , afferenti (ossido nitrico e Prostaglandine)
- Selettività di dimensione → **proteinuria**
- Alterazione al citoscheletro e alla funzione dei podociti
- Stimola citochine e chemochine direttamente → rilascio di fattori pro-infiammatori e profibrotici

ALTERAZIONE DELL'ESCREZIONE DI ELETTROLITI E ACQUA

- AL diminuire della GFR → mantenimento dell'escrezione di elettroliti e acqua (Na), (intake costante)
- → diminuzione del riassorbimento tubulare
- Na, K, Acqua → omeostasi mantenuta fino alla perdita di più del 80% del GFR → alterazione dell'equilibrio elettrolitico nelle fasi finali della malattia
- PO_4 meno efficace del Na, (fosfatoni) → iperfosfemia comune nello stadio grave di malattia

RIDUZIONE DELL'ESCREZIONE DEI SOLUTI ORGANICI

- Urea, creatinina ... tossicità **uremica**: più di 100 soluti uremici (ammoniaca/ammonio, acidi organici)
- L'escrezione dei soluti organici **NON** è **regolato attivamente** → la concentrazione plasmatica inizia a crescere al diminuire della capacità di escrezione renale, poi progressivamente alla perdita della funzionalità renale.
 - **Inibizione del Na-K adenosin-trifosfatasi, inibizione della funzionalità piastrinica, disfunzione leucocitaria, perdita di simmetria della membrana lipidica dei globuli rossi, insulino-resistenza,**
 - Mancata metabolizzazione di varie sostanze: ormoni polipeptidici (insulina, PTH, LH, prolattina), citochine e growth factors.

MANCATA SINTESI DI ORMONI

- Vit D (1,25 coledalciferolo), metabolismo del Ca, PTH (importante tossina uremica), Fosforo...iperparatiroidismo secondario
- EPO, anemia non rigenerativa (ipossia)
- prostaglandine
- Kinins
- renina

SINTOMI CLINICI

- PU/PD
- Uremia: anoressia, vomito, nausea
 - ulcerazioni buccali, stomatite, necrosi della porzione marginale della lingua. Alito uremico
 - Diarrea, melena, ematochezia
- Perdita di peso e di tessuto muscolare, letargia, debolezza, tremori muscolari, ipotermia
- Alterato comportamento (encefalopatia uremica, ipertensiva)
- Osteodistrofia, Polmonite, pericardite uremica

sintomi	frequenza
vomito	50%
PU/PD	44%
Disoressia-inappetenza	40%
melena	37%
Perdita di peso	29%
Letargia-depressione	22%
Incontinenza urinaria	20%
alitosi	12%
Anemia	4%

GASTROPATIA UREMICA

- **Mineralizzazione** della mucosa e dei vasi sanguigni della sottomucosa ($\text{Ca} \times \text{PO}_4$) edema e atrofia ghiandolare.
- Aumento di gastrina (ridotta clearance), Istamina (dai mastociti della mucosa gastrica)

ENTEROCOLITE UREMICA

- **Effetto irritativo Ammonio**
- Alterazione della peristalsi
- Alterazione vascolare (edema villi)

PU/PD E CONCENTRAZIONE DELLE URINE

- Deficit della capacità di concentrazione
- Aumento della perdita di soluti → incapacità a mantenere ipertonicità della midollare → scarsa risposta alla vasopressina (ADH)
- Aumento del flusso a livello del tubulo distale
- ADH-adenil-ciclase activity e permeabilità all'acqua nella parte distale del nefrone

IPERTENSIONE ARTERIOSA E CONSEGUENZE CARDIOVASCOLARI

- RAAS (ALDOSTERONE, renina)
- Aumento dell'attività del SN simpatico
- Espansione volumetrica

ANEMIA

- Normocromica, normocitica, NON- rigenerativa
- Ipoplasia dei precursori eritroidi (echinociti)
- EPO (capillari peritubulari – cellule endoteliali)
- Ipossiemia (HIF, hypoxia factor) regola la sintesi di EPO, assorbimento del Fe intestinale
- Fattori inibitori plasmatici (uremia), emorragie, mielofibrosi, alterazioni nutrizionali (Fe, B12, folati)

IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO

- PO_4
- Aumento FGF -23 → fosfaturia
- Inibizione della alfa-1- idrossilasi → diminuzione di calcitriolo
- PTH promuove alfa-1- idrossilasi e l'aumento del calcitriolo
- Non è necessario una Iperfosfatemia (!)



ALTERAZIONI LABORATORISTICHE

- Acidosi metabolica
- Equilibrio acido-base: escrezione di idrogenioni, riassorbimento di bicarbonati, ammonio, PO_4
- Escrezione di H^+ mantenuta dall'escrezione di ioni ammonio dai nefroni rimasti -> uremia
- Diminuzione dei BE (PO_4 e solfati) impedisce l'escrezione di protoni dal tubulo
- Ritenzioni acidi organici (lattato, acido urico, ac. Ippurico- metabolismo dei composti aromatici)
- Acidosi cronica promuove la malnutrizione proteica (catabolismo proteico per la produzione di glutamina → urea / riduzione della sintesi proteica) → aumento della BUN
- Metabolismo energetico negativo
- Dieta non diversa nel CDK fino allo stadio uremico !!

IPERALDOSTERONISMO FELINO- CKD

- Gatti anziani
- Ipokalemia → polimiopatia, ipertensione, lesioni retiniche, cecità
- Diagnosi: concentrazione di aldosterone plasmatico (PAC), attività plasmatica della renina (PRA), rapporto aldosterone /renina (ARR)
- PHA(Primary Hyperaldosteronism)= basso PRA, alti PAC e ARR
- In gatti anziani
- PRA basso nei soggetti ipertesi/rispetto i normotesi nonazotemici
- → ARR più alto negli azotemici ipertesi/ non azotemici
- PAC non associata a PRA → alterazione surrenalica (!)

Blood markers ^a	Urine markers
Azotemia	Impaired urine concentration
Hyperphosphatemia	Impaired urine dilution
Hypoalbuminemia	Proteinuria
Hyperkalemia	Cylinduria
Hypokalemia	Hematuria
Metabolic acidosis	Pyuria
Hypocalcemia	Inappropriate urine pH
Hypercalcemia	Inappropriate urine glucose
Hypoproliferative anemia	Cystinuria
Imaging markers—abnormalities in kidney:	
Increased or decreased kidney size	
Renal mineralization, nephroliths, or ureteroliths	
Abnormal renal shape	
Absence of a kidney	
Abnormal renal echo texture by ultrasonography	

^aMarkers must be confirmed to be of renal origin to be evidence of kidney damage.

COMPLICATIONS OF CKD	COMORBID CONDITIONS
Anemia	Cardiac disease
Arterial hypertension	Degenerative joint disease
Dehydration	Dental and oral diseases
Hyperparathyroidism	Hyperthyroidism (cats)
Hyperphosphatemia	Nephroliths and ureteroliths
Hypocalcemia and hypercalcemia	Urinary tract infections
Hypokalemia	
Malnutrition	
Metabolic acidosis	
Uremic signs	

IRIS KIDNEY STAGING OF CKD CREATININA

Stage	Blood creatinine		Comments
	Dogs	Cats	
At risk	<125 <1.4	<140 <1.6	History suggests the animal is at increased risk of developing CKD in the future because of a number of factors (such as, exposure to nephrotoxic drugs, breed, high prevalence of infectious disease in the area, or old age).
1	<125 <1.4	<140 <1.6	Nonazotemic. Some other renal abnormality present (such as, inadequate urinary concentrating ability without identifiable nonrenal cause, abnormal renal palpation or renal imaging findings, proteinuria of renal origin, abnormal renal biopsy results, increasing blood creatinine concentrations in samples collected serially).
2	125 – 180 1.4 – 2.0	140 – 250 1.6 – 2.8	Mild renal azotemia (lower end of the range lies within reference ranges for many laboratories, but the insensitivity of creatinine concentration as a screening test means that animals with creatinine values close to the upper reference limit often have excretory failure). Clinical signs usually mild or absent.
3	181 – 440 2.1 – 5.0	251 – 440 2.9 – 5.0	Moderate renal azotemia. Many extrarenal clinical signs may be present.
4	>440 >5.0	>440 >5.0	Increasing risk of systemic clinical signs and uraemic crises

IRIS KIDNEY STAGING OF CKD- SDMA

Aumento persistente di SDMA $> 14\text{mcg/dL}$ \rightarrow ridotta funzione renale
Cane/gatto con valore di creatinina compreso tra 1,4 e 1,6 mg/dL di stadio I

Pazienti in stadio II con carenti condizioni generali e SDMA $> 25\text{mcg/dL}$
 \rightarrow La sifunzione renale può essere sottostimata
 \rightarrow trattamento raccomandato per stadio III

Pazienti in stadio III e SDMA $> 45\text{mcg/dL}$
 \rightarrow Trattamento per stadio IV

PROTEINURIA

UP/C value		Substage
Dogs	Cats	
<0.2	<0.2	Non-proteinuric
0.2 to 0.5	0.2 to 0.4	Borderline proteinuric
>0.5	>0.4	Proteinuric

PRESSIONE SISTEMICA

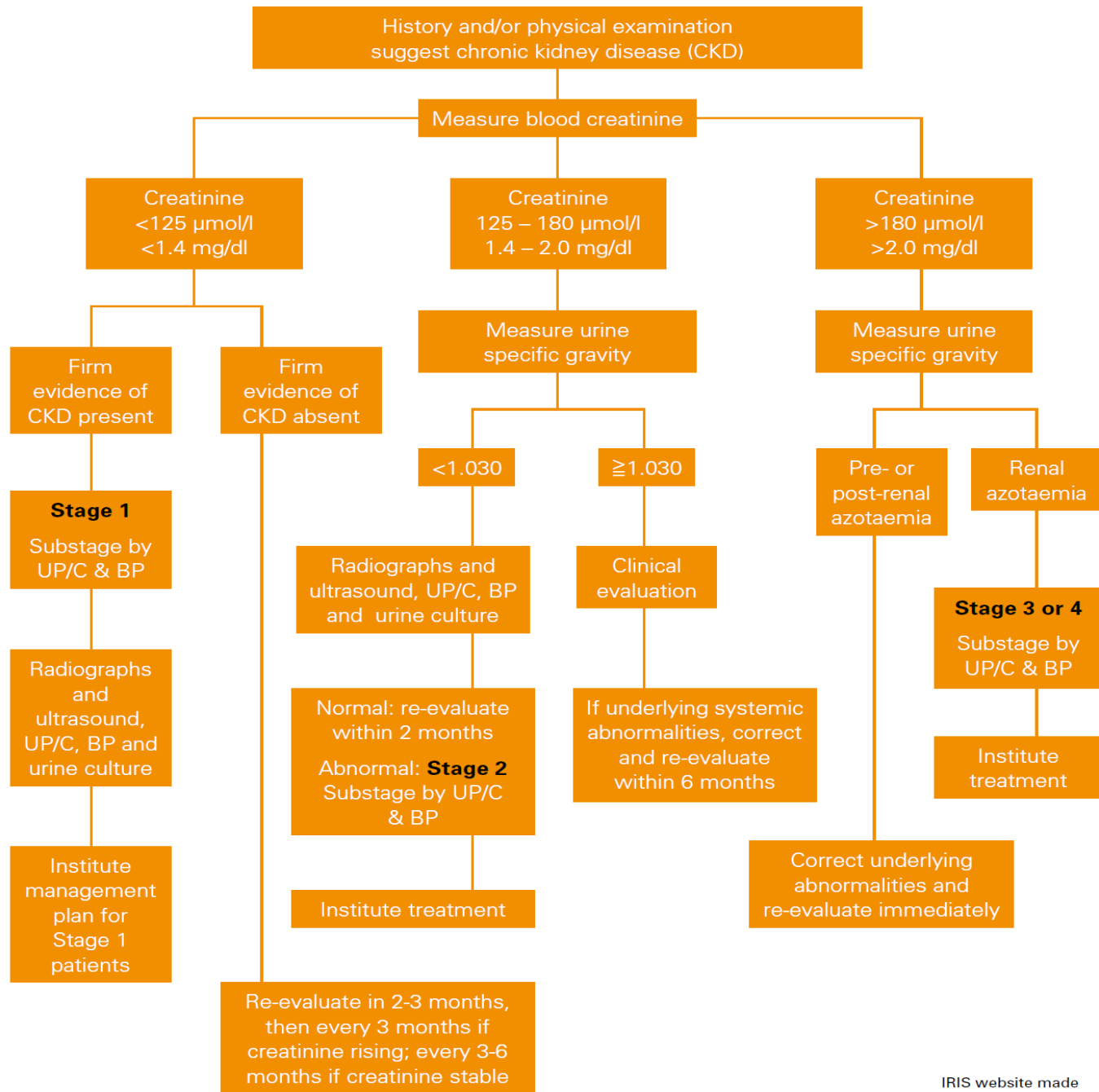
Systolic Blood Pressure mm Hg	Blood Pressure Substage	Risk of Future Target Organ Damage
<150	Normotensive	Minimal
150 – 159	Borderline hypertensive	Low
160 – 179	Hypertensive	Moderate
≥ 180	Severely hypertensive	High

Minimal risk – systolic pressure <10 mm Hg above the breed-specific reference range

Low risk – systolic pressure 10-20 mm Hg above the breed-specific reference range

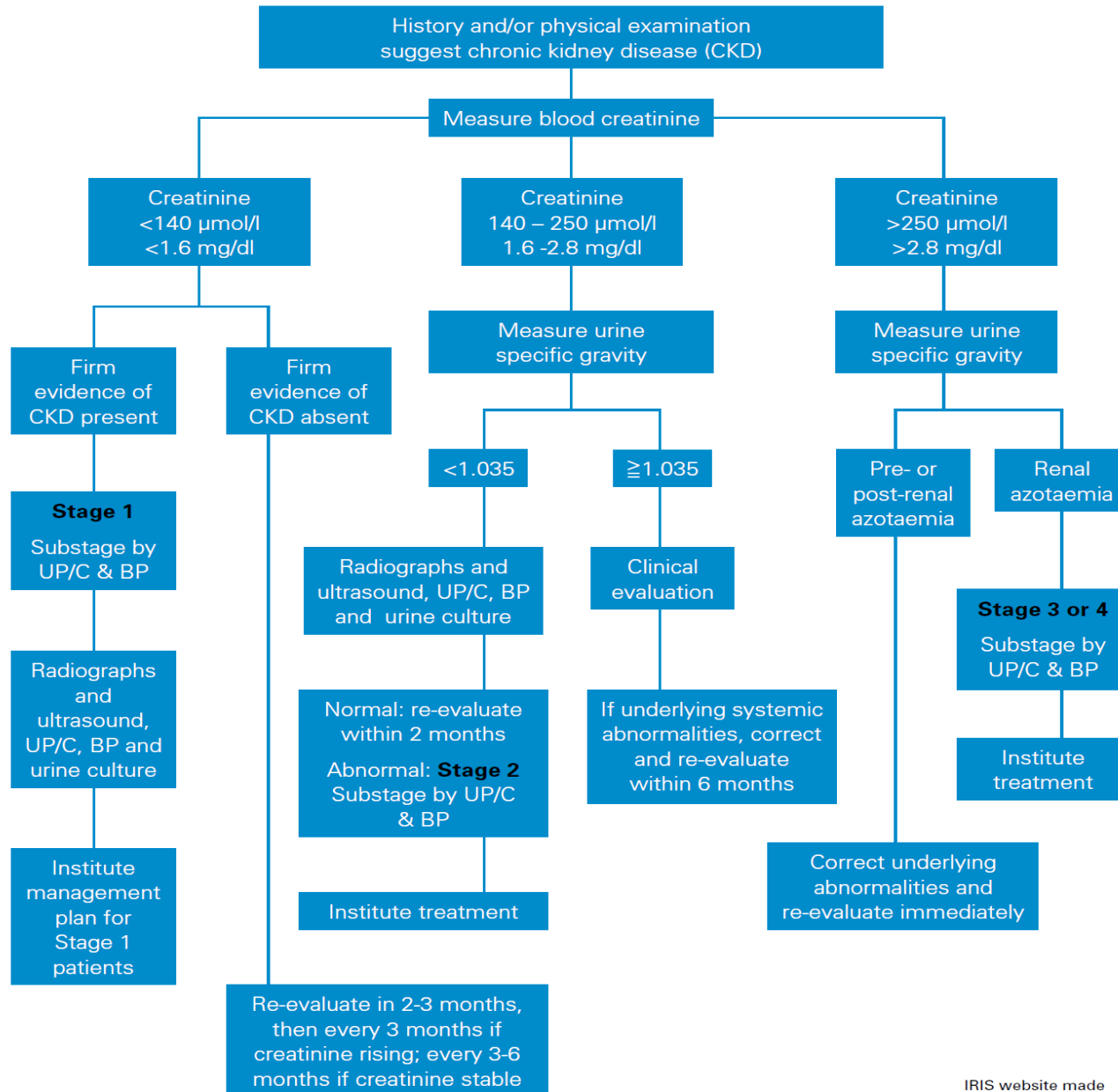
Moderate risk – systolic pressure 20-40 mm Hg above the breed-specific reference range

High risk – systolic pressure >40 mm Hg above the breed-specific reference range.





Algorithm for Staging of Chronic Kidney Disease in Cats



IL PAZIENTE NEFROPATICO

1. Proteinuria, Ipoalbuminemia
2. Iperensione
3. Iperfosfatemia
4. Ipercoagulabilità
5. Rallentare l'evoluzione della patologia renale

IL PAZIENTE NEFROPATICO: IPERTENSIONE

- Sostanze vasoattive

- Prostaglandine (bassi livelli di PGE2 ed alti di PGA)
- Endotelina-I elevata nei pazienti con insufficienza renale cronica ed in corso di vasculiti.

PATOLOGIE RENALI ASSOCIATE AD IPERTENSIONE

Approccio non farmacologico all'ipertensione

- Studi esigui ma che mettono in dubbio l'utilità della restrizione sodica ai fini del controllo della condizione ipertensiva.
- Una restrizione sodica eccessiva determina riduzione del TFG senza avere effetti sui quadri ipertensivi.

Frohling 1988, Navis 1988

IL PAZIENTE NEFROPATICO: IPERTENSIONE

Trial clinici sembrano dimostrare
l'efficacia renoprotettiva dell'abbinamento

ACE-inibitori / Calcio-antagonisti

IL PAZIENTE NEFROPATICO: IPERCOAGULABILITÀ

Ipercoagulabilità

Difetto emostasi con tendenza alla formazione di trombi

Iperaggregabilità piastrinica

Eccessiva attivazione dei fattori di coagulazione o loro ridotta rimozione

Fibrinolisi deficitaria

Trombosi si basa sulla triade di Virchow

Danno vascolare

Ipercoagulabilità

Stasi vascolare