



# UNIVERSITÀ DI PARMA

Dipartimento di Scienze Medico Veterinarie

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in  
*Medicina Veterinaria*

## **APPROCCIO DIAGNOSTICO ALLE PATOLOGIE RENALI CONGENITE ED EREDITARIE NEL CANE E NEL GATTO**

*Diagnostic approach to congenital and hereditary  
kidney diseases in dogs and cats*

Relatore:

Chiar.mo Prof. Giacomo Gnudi

Laureanda:

Mariangela Annaluce Clemente

ANNO ACCADEMICO 2021-2022



## Indice

<b>ABSTRACT</b> .....	6
<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	8
<b>2. ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL RENE NEL CANE E NEL GATTO</b> .	9
2.1 <i>Caratteri macroscopici</i> .....	10
2.2 <i>Organizzazione strutturale interna</i> .....	11
2.3 <i>Vascolarizzazione e innervazione</i> .....	16
2.4 <i>Cenni di fisiologia del rene</i> .....	19
<b>3. PATOLOGIE RENALI CONGENITE ED EREDITARIE</b> .....	23
3.1 <i>Visita clinica, reperti clinici e laboratoristici</i> .....	24
3.2 <i>Patologie dello sviluppo renale</i> .....	26
3.2.1 <i>Agenesia renale</i> .....	26
3.2.2 <i>Ectopia, fusione e duplicazione renale</i> .....	27
3.2.3 <i>Ipoplasia renale</i> .....	28
3.2.4 <i>Displasia renale o malattia renale giovanile</i> .....	28
3.3 <i>Malattia renale policistica (PKD)</i> .....	31
3.4 <i>Patologie glomerulari</i> .....	34
3.4.1 <i>Glomerulopatie primarie</i> .....	34
3.4.2 <i>Glomerulonefriti immunomediate</i> .....	38
3.4.3 <i>Amiloidosi renale</i> .....	40
3.5 <i>Disturbi tubulari ereditari</i> .....	42
3.5.1 <i>Sindrome di Fanconi</i> .....	42

3.5.2	<i>Glicosuria primaria renale</i> .....	43
3.5.3	<i>Cistinuria</i> .....	44
3.5.4	<i>Iperuricosuria</i> .....	45
3.5.5	<i>Iperossaluria</i> .....	45
3.5.6	<i>Iperxantinuria</i> .....	46
3.5.7	<i>Diabete insipido nefrogenico</i> .....	46
3.5.8	<i>Ematuria renale</i> .....	47
3.6	<i>Altri disturbi vari</i> .....	47
3.6.1	<i>Teleangectasia renale</i> .....	47
3.6.2	<i>Neoplasie renali ereditarie</i> .....	48
<b>4.</b>	<b>TEST DI LABORATORIO</b> .....	<b>49</b>
4.1	<i>Marker plasmatici di funzionalità renale</i> .....	50
4.1.1	<i>Creatinina, urea e rapporto urea/creatinina</i> .....	50
4.1.2	<i>Prove di clearance</i> .....	51
4.1.3	<i>Dimetilarginina simmetrica (SDMA)</i> .....	51
4.2	<i>Analiti biochimici influenzati dalla funzione renale</i> .....	52
4.3	<i>Esame delle urine</i> .....	52
4.4	<i>Esame emocromocitometrico</i> .....	57
<b>5.</b>	<b>IMPIEGO DELLA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NELLA DIAGNOSI DELLE NEFROPATIE CONGENITE ED EREDITARIE</b> .....	<b>59</b>
5.1	<i>Tecnica radiografica e aspetti renali normali</i> .....	59
5.1.1	<i>Quadri radiografici patologici</i> .....	63
5.1.2	<i>Urografia escretoria</i> .....	65

5.2 <i>Tecnica ecografica</i> .....	69
5.2.1 <i>Ecografia Doppler</i> .....	72
5.2.2 <i>Aspetti ecografici renali normali</i> .....	74
5.2.3 <i>Anomalie ecografiche renali</i> .....	78
5.3 <i>Tecniche di Diagnostica per immagini avanzate</i> .....	88
5.4 <i>Procedure diagnostiche ecoguidate</i> .....	89
<b>6 UTILITA' DEI TEST GENETICI IN NEFROLOGIA</b> .....	93
<b>7. CONCLUSIONI</b> .....	100
<b><i>Bibliografia</i></b> .....	101
<b><i>Sitografia</i></b> .....	108

## **ABSTRACT**

Congenital kidney diseases are present at the birth of the animal and can result from a genetic defect or from an abnormal development of the organs during gestation. However, most of them are inherited in nature. Numerous hereditary defects have been recognized in different breeds of dogs and cats. The main categories are renal dysplasia, primary glomerulopathies, glomerulonephritis, amyloidosis, polycystic kidney disease and tubular disorders. Clinical signs are present at birth or become evident during various stages of animal's life. These nephropathies manifest progressively and are ultimately fatal. Chronic renal failure is the resulting clinical syndrome, usually at a young age (<5 years). The diagnostic process is based on the evaluation of expected clinical signs, the execution of laboratory tests to evaluate renal function and the use of imaging techniques, in particular ultrasonography, to detect specific renal alterations, thus obtaining a presumptive diagnosis of familial nephropathy. Often, the definitive diagnosis of the primary lesion is achieved with renal biopsy and subsequent examinations of light microscopy, transmission electron and immunofluorescence. For some pathologies, in which the causal mutations have been highlighted, genetic tests are available, which allow the early identification of the healthy, diseased or carrier assay at birth.

## **RIASSUNTO**

Le malattie renali congenite sono presenti alla nascita dell'animale, possono derivare da un difetto genetico o da uno sviluppo anormale degli organi durante la gestazione. Tuttavia, la maggior parte di esse è di natura ereditaria. Sono stati riconosciuti numerosi difetti ereditari in diverse razze di cani e gatti. Le principali categorie sono: la displasia renale, le glomerulopatie primarie, le glomerulonefriti, l'amiloidosi, la malattia del rene policistico e i disturbi tubulari.

I segni clinici sono presenti alla nascita o diventano evidenti durante varie fasi della vita dell'animale. Queste nefropatie si manifestano con carattere progressivo e alla fine risultano fatali. L'insufficienza renale cronica è la sindrome clinica che ne deriva, di solito in età giovane (<5 anni). L'iter diagnostico si basa sulla valutazione dei segni clinici attesi, l'esecuzione di test di laboratorio per valutare la funzionalità renale e l'impiego di tecniche di imaging, in particolare l'ecografia, per rilevare specifiche alterazioni renali, ottenendo in questo modo una diagnosi presuntiva di nefropatia familiare. Spesso, la diagnosi definitiva della lesione primaria si raggiunge con la biopsia renale e successivi esami di microscopia ottica, elettronica a trasmissione e immunofluorescenza. Per alcune patologie, in cui sono state evidenziate le mutazioni causali, sono disponibili dei test genetici, che consentono l'identificazione precoce alla nascita del soggetto sano, malato o portatore.

## **1. INTRODUZIONE**

In nefrologia veterinaria sono sempre più numerose le segnalazioni di nefropatie familiari. Sebbene siano molto meno comuni dei disturbi renali acquisiti, le malattie renali congenite (presenti alla nascita) o ereditarie (geneticamente determinate) sono una causa frequente di insufficienza renale nel cane e nel gatto e alcune razze possono essere particolarmente colpite. Lo sviluppo di lesioni renali compatibili con malattia renale in stadio terminale si può rilevare già in cuccioli di 60 giorni. Quando si riscontra insufficienza renale in animali giovani, è importante comprendere se è dovuta ad una lesione congenita, e, nel caso, se si tratta di una condizione ereditaria. Fondamentale è l'esclusione di altre condizioni acquisite, che possono verificarsi anche nei soggetti giovani e mostrare segni clinici e alterazioni morfologiche renali simili. Spesso, queste nefropatie vengono diagnosticate in tarda età, quando presumibilmente il danno renale è già irreversibile. Per questo motivo, è indispensabile sottoporre le razze a rischio a degli screening attraverso un'approfondita indagine diagnostica al fine di evitare la progressione della patologia e intraprendere un iter terapeutico adeguato. Inoltre, la diagnosi precoce è importante anche per fini riproduttivi.

Nel presente elaborato di tesi sono state approfondite le nefropatie congenite e familiari e, in riferimento ad ognuna, sono state descritte epidemiologia, eziologia, aspetti patogenetici, mutazioni genetiche se note, lesioni renali caratteristiche, segni clinici e reperti di laboratorio.

Sono stati poi analizzati i diversi step del corretto approccio diagnostico da mettere in atto, dai test di laboratorio utili nella valutazione della funzionalità renale alle tecniche di imaging, con un focus particolare su queste ultime, soprattutto la tecnica ecografica, che fornisce informazioni preziose circa dimensioni, forma e architettura interna dei reni.



## **2. ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL RENE NEL CANE E NEL GATTO**

I reni sono organi voluminosi, pari bilaterali, appartenenti all'apparato urinario, deputati alla produzione di urina e al mantenimento dell'equilibrio osmotico dell'organismo, posti in sede retroperitoneale, nella regione lombare craniale, a livello di parete addominale dorsale e lateralmente alla colonna vertebrale. Il rene destro è posto nelle immediate vicinanze della vena cava caudale, mentre il sinistro è in stretto rapporto con l'aorta addominale. Ciascun rene è avvolto da una robusta capsula renale di tessuto connettivo fibroso ed è accolto nella loggia renale, ventralmente rivestita dal peritoneo parietale, che è più ampia dell'organo stesso e si unisce alla capsula fibrosa mediante numerosi fasci fibrosi e per mezzo di abbondante connettivo ricco di grasso, che va a formare la capsula adiposa del rene. Quest'ultima è formata in parte da grasso primario e in parte da grasso di riserva, la sua composizione varia in base allo stato di nutrizione dell'animale. Oltre a garantire una certa protezione all'organo ed ai vasi, la capsula adiposa rappresenta un mezzo di fissità con le strutture adiacenti (Zatelli, 2015; Barone, 2009).

## 2.1 Caratteri macroscopici

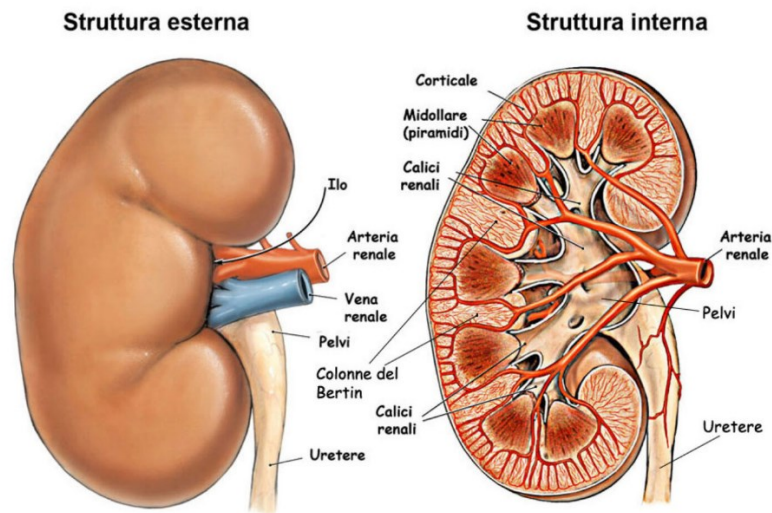


Figure 1 Immagini dell'anatomia macroscopica e microscopica del rene  
(<https://www.nutrizione.pet/2021/01/26/linsufficienza-renale-cronica-del-cane-e-del-gatto/> - 2022)

Nel cane e nel gatto, entrambi i reni sono all'incirca uguali per dimensioni e forma e possiedono una superficie liscia. Nel cane presentano una forma tipicamente a fagiolo, invece nel gatto tendono ad essere più sferici. Grandezza e peso nel cane sono variabili in base alle dimensioni delle diverse razze, il peso medio solitamente è tra i 40 e i 60 g, mentre nel gatto la lunghezza media è di 38-44 mm, la larghezza di 27-31 mm, lo spessore di 20-25 mm ed il peso varia tra 15-30 gr (Zatelli, 2015; Nickel, et al., 1979; Osborne, et al., 1999).

Nel cane si presentano generalmente di colore rosso-bruno, che può variare a rosso-violaceo. Al contrario, nel gatto sono di colore bruno-ocra nell'animale giovane, divenendo giallo-rosso più o meno scuro nell'adulto; questa colorazione è dovuta all'abbondanza del tessuto adiposo (Barone, 2009).

Raramente hanno posizione simmetrica, solitamente il rene destro è più craniale e più saldamente ancorato alla parete addominale rispetto al sinistro. Nel cane il rene destro è situato a livello dell'ultima costa e dei primi due processi trasversi lombari, mentre il sinistro è di solito a livello del secondo, terzo e quarto processo trasverso lombare.

Nel gatto hanno una posizione lievemente più caudale rispetto a quelli del cane, il destro è situato a livello dei primi quattro processi trasversi lombari, mentre il sinistro si porta fino al quinto processo trasverso ed è ancora più mobile che nel cane. Infatti, a causa della sua maggiore mobilità, il rene sinistro può essere valutato mediante la palpazione addominale. Nel gatto, entrambi i reni possono essere palpati agevolmente attraverso la parete addominale. La consistenza è notevole e un po' elastica (Osborne, et al., 1999; Barone, 2009).

In genere ciascun rene è appiattito dorso-ventralmente e presenta: due facce, leggermente convesse, una dorsale e l'altra ventrale, due estremità o poli, arrotondate e ispessite, una craniale e l'altra caudale e infine due margini, uno laterale ispessito e convesso e l'altro mediale, più breve e concavo, nel quale si colloca l'ilo renale che dà accesso ai vasi sanguigni, ai vasi linfatici, ai nervi, agli ureteri e al seno renale (Barone, 2009).

## ***2.2 Organizzazione strutturale interna***

Il parenchima renale è avvolto dalla capsula fibrosa che ricopre l'intera superficie dell'organo e che si inflette nel seno renale attraverso l'ilo. Il rene, in sezione longitudinale, è costituito, dall'interno verso l'esterno, dal seno renale, attorno al quale si dispone, in strati concentrici diversi per colore e struttura, il parenchima, che si compone di una zona interna, la midollare, ed una esterna, la corticale.

L'ilo renale si apre sul margine mediale del seno renale; quest'ultimo contiene il bacinetto o pelvi renale e i principali vasi e nervi dell'organo, immersi in tessuto connettivo lasso più o meno adiposo. Il seno renale è una cavità appiattita e allungata come il rene e delimitata da una parete irregolare, perforata da numerosi orifici che permettono a vasi e nervi l'entrata e l'uscita dal parenchima. Si osservano anche dei rilievi, limitati alla loro base dalle inserzioni del bacinetto renale, denominati papille renali, numerose e fuse insieme a formare la cresta renale che si estende lungo tutto

il margine laterale del seno. Alla sommità delle papille renali sono presenti i fori papillari che rappresentano gli sbocchi dei condotti papillari attraverso cui l'urina viene riversata nella pelvi renale (Barone, 2009).

Come citato in precedenza, la struttura e il colore del parenchima non sono omogenei: nella sua parte periferica, la corticale renale, è di colore rosso-bruno con punteggiature rossastre della dimensione di un ago, mentre nella parte interna, la midollare renale rivolta verso il seno renale, è di colore più chiaro, rosso-grigiastro, con una fine striatura radiale. Le due zone sono separate da una zona intermedia detta subcorticale, molto sottile, di colore rosso scuro per la presenza di numerosi vasi (Zatelli, 2015).

Oltre alla suddivisione in strati, già in parte riconoscibile macroscopicamente, il parenchima presenta una suddivisione in lobi renali, nei quali si distinguono:

- le colonne renali, formate dalla corticale che si interpone tra un lobo e l'altro fino a raggiungere il seno renale;
- le piramidi renali, costituite dalla sostanza midollare e delimitate dalle colonne renali, con la base rivolta verso la corticale e la sommità orientata verso il seno renale a formare le papille renali.

Nel cane e nel gatto i lobi renali risultano fusi, con le colonne renali sostituite da ridotte digitazioni della corticale nella midollare, le piramidi renali anch'esse fuse in un unico strato midollare e le papille renali si uniscono a formare la cresta renale; infatti, il rene viene definito monopapillare; i confini poco marcati dei lobi sono segnati dal decorso dei vasi interlobari (Nickel, et al., 1979; Barone, 2009).

Inoltre, la corticale si organizza in lobuli corticali, ciascuno dei quali è costituito da:

- *pars radiata*: è caratterizzata da raggi di sostanza midollare che si dipartono nella corticale e rappresentano i tubuli retti dei nefroni, unità anatomica e funzionale del rene, i raggi sono rivolti verso la superficie del rene senza mai raggiungerla;

- *pars convoluta*: è formata da sostanza corticale che circonda i raggi midollari ed è costituita dai tubuli contorti e dai corpuscoli renali.

Questa disposizione lobulare è completamente assente nella corticale in prossimità della capsula, in una porzione detta *cortex corticis* nella quale sono presenti soltanto i tubuli contorti e mancano i corpuscoli renali (Barone, 2009).

Ciascun lobo renale è costituito da un raggruppamento di numerosi tubuli renali o tubuli uriniferi. Ogni tubulo si compone di due porzioni diverse: una è il nefrone propriamente detto, che a sua volta risulta dall'unione del corpuscolo renale con il tubulo nefronico che forma l'urina, e l'altra è il tubulo collettore, adibito al trasporto dell'urina alla pelvi. Queste strutture sono sostenute da tessuto connettivo con una ricca rete vascolare (Barone, 2009).

Come accennato, il nefrone è considerato come unità strutturale e funzionale del rene.

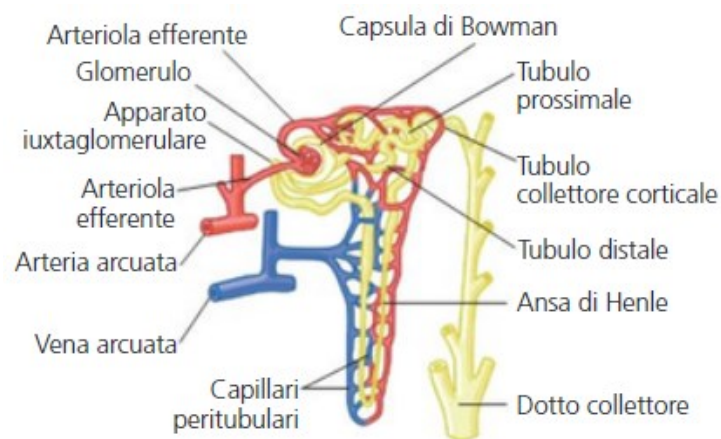


Figure 2 Schema del microcircolo del nefrone (Zatelli, 2015)

Il corpuscolo renale si localizza nella corticale renale, rappresenta la porzione iniziale del nefrone; ha una forma globosa ed è costituito da un glomerulo arterioso circondato da una capsula, data dalla dilatazione dell'estremità del tubulo nefronico. È caratterizzato da due estremità opposte: il polo vascolare, che dà accesso al peduncolo arterioso, e il polo tubulare o urinifero, dal quale si diparte il sistema tubulare (Zatelli, 2015; Barone, 2009).

Il glomerulo è una rete mirabile capillare, alimentata dall'arteriola afferente che capillarizza e le diramazioni anastomizzano tra loro formando una stretta rete; il sangue viene drenato, al contrario di tutti gli altri capillari, non da una vena ma dall'arteriola efferente che accompagna l'arteriola afferente a livello di polo vascolare e successivamente si divide in un secondo sistema capillare, i capillari peritubulari, che circondano i tubuli renali. Questi capillari confluiscono in venule che drenano poi il sangue in vene di dimensioni maggiori (Sjaastad, et al., 2010; Barone, 2009).

La capsula glomerulare o "capsula di Bowman" circonda la componente vascolare ed è composta da una parete esterna, parietale, e da una parete interna, viscerale, che si continuano a livello di polo vascolare. Lo spazio compreso tra le due pareti è detto spazio urinario o di Bowman e, a livello del polo tubulare, si continua con il lume del tubulo del nefrone. In questo lume capsulare si raccoglie l'ultrafiltrato glomerulare detto anche urina glomerulare che possiede le stesse caratteristiche del plasma sanguigno (ovvero sono presenti solo molecole con peso molecolare inferiore a 68.000) e che successivamente, più del 99%, verrà riassorbito dal tubulo del nefrone (Zatelli, 2015; Barone, 2009).

La componente tubulare del nefrone fa seguito al corpuscolo renale e si compone di una parte prossimale e una parte distale raccordate da un'ansa, che occupano porzioni diverse del parenchima renale.

- La parte prossimale comprende due tratti: il primo è il tubulo contorto prossimale, ha inizio a livello di polo urinifero del corpuscolo, si porta verso l'alto nella corticale con andamento tortuoso, in prossimità del glomerulo; da qui origina il secondo tratto ossia il tubulo retto prossimale che ha un decorso rettilineo e discende verso la midollare, a livello di pars radiata, poi si continua nell'ansa del nefrone. I tubuli prossimali raccolgono l'ultrafiltrato proveniente dallo spazio di

Bowman che andrà poi incontro a modificazioni attraverso processi di riassorbimento di acqua e soluti (Barone, 2009; Sjaastad, et al., 2010).

- L'ansa del nefrone o "ansa di Henle" è localizzata interamente nella midollare ed è costituita da due branche, rettilinee e parallele, vicine l'una all'altra: la branca discendente comprende il tubulo retto prossimale sopra detto e il tubulo sottile, mentre la branca ascendente inizia con il tubulo sottile e prosegue con il tubulo retto distale. Queste strutture tubulari assumono un andamento a U spingendosi prima verso la pelvi e successivamente decorrendo in senso contrario verso la periferia. Le anse dei nefroni non hanno tutte la stessa lunghezza e disposizione, infatti, in base all'estensione del tubulo sottile e alla posizione dei glomeruli, i nefroni vengono distinti in: nefroni ad ansa lunga, intermedia e breve. I primi, detti anche *iuxtamidollari*, sono la tipologia più frequente, l'unica presente nei reni del cane e del gatto; possiedono glomeruli localizzati nello strato più interno della corticale, le anse lunghe si portano in profondità all'interno della midollare e il tubulo sottile caratterizza entrambe le branche dell'ansa. Al contrario, i nefroni ad ansa breve o corticali hanno i glomeruli nella zona più periferica della corticale, il tubulo sottile è limitato alla branca discendente e l'ansa si estende fino alla zona midollare più esterna. Diversamente da altre specie, nel cane non sono presenti glomeruli nel tessuto corticale immediatamente adiacente alla capsula renale. I nefroni intermedi, come si può intuire dalla denominazione, hanno lunghezza e topografia intermedie rispetto alle altre due tipologie. Le anse di Henle svolgono il ruolo fondamentale nel creare un gradiente iperosmotico di concentrazione dei soluti all'interno della midollare renale, essenziale per produrre urine concentrate da parte dei reni (Barone, 2009; Osborne, et al., 1999).
- La parte distale del nefrone, successiva all'ansa, presenta, come quella prossimale, due tratti: il tubulo retto distale che risale nella corticale sino a portarsi a contatto con il polo vascolare del corpuscolo corrispondente dove termina, tra

le arteriole afferente ed efferente; infine ha origine l'ultimo tratto, il tubulo contorto distale, che presenta andamento flessuoso e si continua nel tubulo collettore. Nei tubuli distali l'ultrafiltrato viene ulteriormente modificato attraverso processi di riassorbimento e secrezione di acqua e soluti, al fine di determinare la composizione e il volume finale delle urine.

L'unione tra il tubulo distale del nefrone e il sistema dei dotti collettori avviene mediante i tubuli collettori arcuati, si estendono verso la profondità dell'organo penetrando nella pars radiata dei lobuli e la loro confluenza dà origine ai tubuli collettori retti; questi sono localizzati nei raggi midollari e raggiunta la midollare interna si congiungono per formare condotti di calibro maggiore ossia i condotti papillari, corti ma larghi, che sboccano a livello di cresta renale, dove i loro orifici, i fori papillari, vanno a costituire l'area cribrosa, e attraverso i quali l'urina viene riversata nel bacinetto renale (Barone, 2009; Sjaastad, et al., 2010).

### ***2.3 Vascolarizzazione e innervazione***

I reni sono vascolarizzati dall'arteria renale, che si distacca direttamente dall'aorta addominale; è stato dimostrato che l'arteria renale sinistra è completamente sdoppiata in circa il 13% dei cani; le arterie renali doppie si riscontrano in circa il 10% dei gatti. L'arteria renale destra, in contatto con la faccia dorsale della vena cava caudale, è sempre più lunga della sinistra. L'arteria renale, dopo brevissimo percorso, penetra attraverso l'ilo del rene omolaterale, dove poi si divide in parecchi rami che si addentrano nel parenchima irrorando territori distinti, i segmenti renali. A questo punto, si ramifica dando origine alle arterie interlobari, che penetrano tra due lobi adiacenti e terminano a livello della giunzione cortico-midollare, dove si risolvono in parecchie arterie arcuate, che prendono il nome dal loro decorso, in quanto si irradiano seguendo la base delle piramidi midollari. Da quest'ultime derivano le



arterie interlobulari che si portano nella zona convoluta della corticale, tra un lobulo corticale e l'altro, dove si ramificano; la maggior parte termina prima di raggiungere la superficie dell'organo, mentre una piccola parte dà origine a sottili rami capsulari, destinati alla zona più esterna della corticale. Inoltre, le arterie arcuate inviano rami alla midollare, le arteriole rette, disposte parallelamente tra tubuli retti e tubuli collettori. Dalle arterie interlobulari hanno origine le arteriole glomerulari afferenti che si dirigono al polo vascolare del glomerulo dove si risolvono in numerosi capillari, a formare la rete mirabile che filtrerà il sangue. Successivamente, i capillari glomerulari si ricongiungono formando le arteriole efferenti che a loro volta si risolvono in capillari peritubulari e inviano anche rami rettilinei che penetrano nella midollare (Barone, 2009; Osborne, et al., 1999; Nickel, et al., 1979).

Contrariamente al sistema arterioso, i vasi venosi si anastomizzano a diversi livelli. Sia il cane che il gatto possiedono sistemi venosi corticali ben sviluppati.

La rete peritubulare della parte superficiale della corticale è drenata verso la superficie dell'organo, dove origina una rete sottocapsulare, molto sviluppata nel gatto; a sua volta questa rete è drenata dalle venule stellate, che convergono sotto la capsula fibrosa, spesso visibili ad occhio nudo sull'organo fresco nel cane. In particolare, nel gatto, le venule stellate conferiscono al rene un aspetto molto caratteristico, infatti decorrono ad albero, in solchi poco profondi sulla faccia dorsale e ventrale del rene, creando numerose anastomosi per poi convergere verso l'ilo dove si continuano nella vena renale. (Nickel, et al., 1979; Barone, 2009; Osborne, et al., 1999).

Le venule stellate alimentano le vene interlobulari, le quali discendono nella zona convoluta della corticale e sboccano nelle vene arcuate, grosse e disposte a formare delle arcate al confine tra corticale e midollare, che ricevono anche le venule rette, le quali drenano il sangue dalla midollare. La rete peritubulare della parte profonda della corticale è drenata dalle vene interlobulari, ma soprattutto dalle vene arcuate. In

definitiva, le vene arcuate drenano sia la midollare sia la corticale e si immettono nelle vene interlobari, più grosse delle arterie omonime che accompagnano e, infine, si riuniscono nella vena renale, la quale fuoriesce dal rene a livello dell'ilo e si dirige verso la vena cava caudale. La vena renale sinistra incrocia la faccia dorsale dell'aorta e si presenta più lunga della destra (Barone, 2009; Zatelli, 2015).

I reni contengono vasi linfatici estesi, distinti in due gruppi, tra loro comunicanti:

- i linfatici superficiali drenano il peritoneo, la capsula adiposa e fibrosa e la zona adiacente della corticale; si anastomizzano tra loro o decorrono singolarmente per poi terminare nei linfonodi renali, lombo-aortici e talora celiali, senza attraversare l'ilo renale.
- i linfatici profondi drenano sostanzialmente il parenchima renale; alcuni si congiungono ai superficiali, ma la stragrande maggioranza raggiunge l'ilo per sboccare infine nei linfonodi renali (Barone, 2009).

Per quanto riguarda l'innervazione, il rene è riccamente innervato, presenta un sistema simpatico e uno parasimpatico. I nervi derivano principalmente dal plesso celiaco, e in secondo luogo dai nervi splancnici, ed eventualmente dal plesso ipogastrico. I nervi renali accompagnano l'arteria e la vena omonime, scambiando delle fibre e andando così a costituire il plesso renale, che penetra nell'ilo. Esiste un altro piccolo gruppo, più craniale, che va a formare il plesso surreno-renale, deputato fondamentalmente all'innervazione della ghiandola surrenale. Le arterie e in minor numero le vene sono accompagnate da filuzzi nervosi mielinici e amielinici, dei quali la maggior parte è vasomotrice. Sia i glomeruli sia i tubuli renali non possiedono un'innervazione propria (Barone, 2009).

## ***2.4 Cenni di fisiologia del rene***

I reni svolgono un ruolo vitale e di primaria importanza poiché eliminano i rifiuti metabolici dell'organismo e mantengono l'omeostasi elettrolitica e acido-base. L'improvvisa cessazione della funzionalità renale o dell'escrezione urinaria può condurre a morte nel giro di poche ore o pochi giorni. Il numero dei nefroni cresce durante lo sviluppo fetale, ma si arresta alla nascita, quindi poi i nefroni durante la vita possono essere persi progressivamente senza essere rimpiazzati. E' determinante però la loro capacità adattativa, infatti in caso di perdita di nefroni funzionanti, questa sarà compensata da un'ipertrofia di quelli residui integri (Paltrinieri, et al., 2010; Osborne, et al., 1999).

Circa il 20% della gittata cardiaca è deputata all'irrorazione dei reni, perciò i nefroni filtrano una notevole quantità di sangue, con la produzione di urina attraverso tre processi fondamentali:

- **filtrazione:** avviene a livello glomerulare, è condizionata da forze pressorie (ossia pressione ematica glomerulare, pressione colloidosmotica e pressione idrostatica che nel complesso seguono la legge di Starling) tramite le quali le componenti plasmatiche attraversano la barriera glomerulare, composta dall'endotelio capillare, dalla membrana basale glomerulare e dalle cellule epiteliali della capsula di Bowman. Il filtro glomerulare è permeabile ad acqua, ioni inorganici e piccole molecole organiche quali amminoacidi, glucosio, urea; al contrario, le molecole superiori a 69.000 dalton come le proteine, fatta eccezione per piccole quantità di albumina, non vengono filtrate. La selettività della barriera glomerulare dipende, oltre che dal peso molecolare, anche dalla carica elettrica, in quanto, essendo ricca di proteoglicani e quindi di cariche negative, rende difficoltoso il passaggio di molecole cariche negativamente come le albumine, che altrimenti verrebbero filtrate in maggior quantità. La filtrazione è un processo massivo e grossolano, perciò l'ultrafiltrato che ne deriva deve essere modificato

con i passaggi successivi nel sistema tubulare (Sjaastad, et al., 2010; Paltrinieri, et al., 2010).

- riassorbimento: è un processo altamente selettivo, che si realizza nella porzione tubulare del nefrone, attraverso cui le sostanze filtrate dai capillari glomerulari vengono riassorbite, in base alle necessità dell'organismo, dal lume tubulare ai capillari peritubulari. Nel tubulo prossimale viene riassorbita la maggior parte dei soluti come glucosio, amminoacidi, bicarbonati, piccole proteine, sodio, calcio, cloro, fosfati, ecc. A livello dell'ansa di Henle viene riassorbita acqua nel tratto discendente e soluti come sodio, cloro e potassio nel tratto ascendente. La maggior parte dell'acqua viene riassorbita principalmente dal tubulo prossimale, ma anche dal tubulo distale e dal dotto collettore, in questi ultimi grazie all'azione dell'ormone antidiuretico (ADH), prodotto a livello ipotalamico in base all'osmolarità del liquido extracellulare e alle variazioni del volume ematico. L'ADH regola il numero di acquaporine in queste porzioni distali del nefrone; se venisse meno la sua azione, il tubulo collettore sarebbe impermeabile all'acqua. Al contrario, i prodotti terminali del catabolismo, come la creatinina, l'urea, gli ioni  $H^+$ , non sono soggetti al riassorbimento, ma vengono eliminati entrando a far parte della costituzione delle urine. In realtà l'urea non viene eliminata del tutto, ma il 50% viene riassorbito perché è responsabile della pressione osmotica interstiziale nella midollare interna, quindi l'urea ha un contributo importante nell'ambito del meccanismo di concentrazione delle urine (Sjaastad, et al., 2010; Paltrinieri, et al., 2010).
- secrezione: avviene in alcune porzioni del tubulo renale ed è un processo opposto al riassorbimento, in quanto vengono secrete, dai capillari peritubulari o dalle cellule epiteliali all'interno del lume tubulare, sostanze che non erano state filtrate ma che sono in eccesso, oppure sostanze tossiche e critiche per l'organismo che vengono eliminate con le urine; tra le sostanze escrete in questo modo ritroviamo

ormoni (prostaglandine, norepinefrina e istamina), farmaci (ad esempio la penicillina), additivi alimentari, inquinanti ambientali. Importante per loro regolazione omeostatica, è la secrezione di potassio e ioni  $H^+$ , a livello dei tubuli distali e dotti collettori, sotto l'effetto dell'ormone aldosterone, il quale regola anche il riassorbimento di sodio, mentre quest'ultimo viene secreto in presenza di peptide natriuretico atriale (ANP). Quindi il riassorbimento e la secrezione tubulare degli elettroliti, negli ultimi tratti del nefrone, sono sottoposti a fine regolazione ormonale (Paltrinieri, et al., 2010; Sjaastad, et al., 2010).

I meccanismi di riassorbimento e secrezione possono essere attivi o passivi: quelli attivi utilizzano pompe ioniche e consumano energia sotto forma di ATP, mentre i meccanismi passivi avvengono per diffusione dovuta a gradienti che si creano tra lume (sia capillare sia tubulare) e distretto intracellulare (Zatelli, 2015).

Riassumendo, il sistema tubulare svolge un ruolo molto importante nella determinazione della concentrazione finale dell'urina, in quanto modifica il filtrato glomerulare riducendone il volume e rimaneggiando la sua composizione per quanto riguarda la quantità di acqua e soluti (Osborne, et al., 1999).

In definitiva, il rene svolge numerose e importanti funzioni che sono così riassunte:

- regola l'equilibrio idrico, controllando gli scambi di acqua ed elettroliti in base ai fabbisogni fisiologici;
- mantiene il bilancio elettrolitico, con particolare riguardo al sodio, al potassio, al fosforo, al magnesio e al cloro;
- controlla l'equilibrio acido-base, variando l'escrezione urinaria di  $H^+$  e bicarbonato;
- insieme al fegato rimuove le scorie metaboliche come azoto organico, acido urico, ioni potassio,  $H^+$  e altre sostanze estranee e tossiche;
- regola la volemia grazie all'azione di ormoni quali l'aldosterone e il peptide natriuretico atriale (Paltrinieri, et al., 2010).

Oltre a queste sue funzioni principali, il rene ha anche attività endocrina, infatti produce ormoni ed enzimi quali renina, eritropoietina e calcitriolo. La renina è un enzima che, attraverso una serie di meccanismi a cascata va a formare l'ormone angiotensina II, un potente vasocostrittore, coinvolto nella regolazione della perfusione sistemica e della pressione arteriosa. L'eritropoietina è un ormone che stimola l'eritropoiesi, quindi la produzione e la maturazione dei globuli rossi. Il calcitriolo è la forma attiva della vitamina D ed ha un ruolo importante nella regolazione omeostatica del calcio (Sjaastad, et al., 2010).

### **3. PATOLOGIE RENALI CONGENITE ED EREDITARIE**

I reni possono essere colpiti da numerosi disturbi patologici, più o meno reversibili, che possono interessare i glomeruli, i tubuli e l'interstizio, ed essere di varia natura; infatti, le possibili cause di danno renale sono molteplici quali vascolari, infettive, immunomediate, congenite e familiari, neoplastiche, traumatiche, tossiche, metaboliche. A prescindere dalla causa del danno renale, il risultato ultimo che ne deriva è la perdita dei nefroni funzionanti, l'alterazione dei tessuti interstiziali e vascolari e la sclerosi e/o infiammazione dell'interstizio, che comportano una riduzione generale della funzionalità renale (Paltrinieri, et al., 2010).

Le malattie renali congenite, per definizione, sono presenti al momento della nascita dell'animale e possono riconoscere una base genetica o essere il risultato di uno sviluppo anormale del rene durante la gestazione, dovuto ad esempio ad agenti infettivi o tossici. Da ciò si evince che non tutti i disturbi congeniti sono necessariamente ereditari. Al contrario, in ogni caso, le malattie ereditarie sono considerate congenite, poiché la mutazione genetica, che si trasmette dai genitori alla loro discendenza, è presente alla nascita, sebbene le alterazioni strutturali e funzionali del difetto possano manifestarsi anche più tardi nella vita dell'animale (Bartges, et al., 2011). Si sospetta una malattia ereditaria, basata sul genotipo, quando sono colpiti più membri della famiglia o si nota una predisposizione di razza, a prescindere dalla sua popolarità o da ciò che si vede nella popolazione generale (Littman, 2017).

Tuttavia, le più importanti patologie renali congenite sono note per essere ereditarie; nei casi dubbi, l'ipotesi dell'ereditarietà può essere dedotta in base al modello di espressione della malattia, come ad esempio la familiarità o la predisposizione di razza. Questo dato è importante ai fini riproduttivi, infatti tutti i soggetti affetti da malattie ereditarie, di natura certa o sospetta, devono essere esclusi dalla riproduzione (Zatelli, 2015).

Le malattie renali ereditarie sono state riconosciute in diverse razze o affini di cani e gatti. Il numero e la diversità delle malattie renali familiari descritte nei cani sono maggiori rispetto ai gatti, sebbene sia molto probabile che la malattia del rene policistico nei gatti sia la singola nefropatia ereditaria più comune che si verifica nelle due specie. Altre principali nefropatie congenite sono: la displasia renale, le

glomerulopatie primarie, le glomerulonefriti immunomediate, l'amiloidosi e le tubulopatie. Ad oggi, solo per alcuni disturbi ereditari sono stati individuati dati più specifici relativi al difetto genetico sottostante, alla modalità di trasmissione e al meccanismo patogenetico; tuttavia, si stanno compiendo progressi e miglioramenti in questo campo, grazie alle tecnologie avanzate e alla crescente disponibilità di informazioni genetiche (Bartges, et al., 2011; Zatelli, 2015).

### ***3.1 Visita clinica, reperti clinici e laboratoristici***

La maggior parte delle nefropatie congenite o ereditarie è di natura progressiva e alla fine fatale, ma la velocità di progressione e la gravità variano considerevolmente tra soggetti affetti dallo stesso disturbo. Nella maggior parte delle patologie, la sindrome clinica che ne deriva è un'insufficienza renale cronica (IRC), solitamente in giovane età, tra 6 mesi e 5 anni d'età, ma questo dato è variabile in base alla patologia. Tuttavia, il medico veterinario deve considerare la possibilità di una malattia renale congenita o ereditaria ogni volta che si sviluppa IRC in animali giovani (Chew, et al., 2011). Al fine di poter diagnosticare una nefropatia è importante l'esecuzione di una visita clinica che comprenda segnalamento e anamnesi, esame obiettivo generale ed esame obiettivo particolare, e di successivi test di laboratorio e test di imaging. Il segnalamento e l'età dell'animale sono di fondamentale importanza perché ci indirizzano già verso malattie renali congenite o tipiche di una razza, come anche l'anamnesi individuale e familiare (Zatelli, 2015). Tuttavia, dal momento che, a volte, i segni clinici sono più tardivi, l'età dell'animale non sempre è un indicatore affidabile del fatto che è presente una lesione congenita. Inoltre, è indispensabile anche la diagnosi differenziale con altri disturbi acquisiti che possono verificarsi nelle stesse razze o in animali giovani (Lees, 1996; Bartges, et al., 2011).

I segni clinici di più frequente riscontro in questi animali comprendono: disoressia/anoressia, crescita stentata, dimagrimento, poliuria, polidipsia e vomito; si



possono anche riscontrare pelo scadente, alitosi e diarrea, a volte ematuria, disuria e dolore addominale. L'esame clinico generale spesso evidenzia scarse condizioni corporee, disidratazione, pallore delle mucose, alitosi associata a ulcere buccali; talvolta, nei cani giovani che sviluppano IRC prima dei 6 mesi d'età possono essere rilevati segni di osteodistrofia fibrosa (ad esempio la "mascella di gomma"). Alla palpazione addominale, di solito si evidenziano reni piccoli e irregolari, ad eccezione degli animali, soprattutto i gatti, affetti da malattia renale policistica, in cui i reni si percepiscono notevolmente ingrossati (Chew, et al., 2011).

I test di laboratorio rivelano le alterazioni associate all'IRC quali: ridotto peso specifico urinario, iperazotemia, iperfosfatemia, anemia non rigenerativa e, a volte, acidosi metabolica con il progredire della patologia. Inoltre, l'esame delle urine è utile per discriminare tra le cause comuni di nefropatia giovanile o familiare. Ad esempio, nei cani con glomerulopatie primarie e glomerulonefrite immunomediata si rileva tipicamente e precocemente proteinuria persistente, che, invece, è lieve o assente in animali con displasia renale e malattia renale policistica. Infine, i test di imaging, in particolar modo l'esame ecografico, sono di estrema importanza per stadiare correttamente un paziente nefropatico. L'esame ultrasonografico è molto utile nella diagnosi di malattia renale policistica (Zatelli, 2015).

Un'attenta interpretazione dei risultati ottenuti da un'approfondita indagine diagnostica è spesso sufficiente per la diagnosi presuntiva di nefropatia congenita o ereditaria. Tuttavia, per alcune nefropatie, soprattutto per le patologie glomerulari, la diagnosi definitiva si basa sull'individuazione di lesioni istologiche caratteristiche mediante microscopia ottica e, a volte, sono necessari anche studi di microscopia elettronica a trasmissione e di immunopatologia (Bartges, et al., 2011).

Di seguito vengono riportate nello specifico le varie nefropatie congenite ed ereditarie, con i rilievi clinici e laboratoristici e le lesioni tipiche.

## ***3.2 Patologie dello sviluppo renale***

### ***3.2.1 Agenesia renale***

L'agenesia renale consiste nella mancata formazione di uno o entrambi i reni, a causa di problemi durante le fasi di sviluppo renale del feto. Può presentarsi come un'anomalia isolata, ma spesso è associata ad altre anomalie urogenitali congenite, come l'agenesia ureterale. In caso di agenesia renale unilaterale, il rene controlaterale può risultare ipertrofico e, purché la sua funzione risulti normale, l'animale può presentarsi clinicamente sano; al contrario, l'agenesia renale bilaterale è incompatibile con la vita e il soggetto va incontro a morte perinatale. L'eziologia è sconosciuta, ma è stata individuata una predisposizione familiare in diverse razze di cani quali Beagle, Doberman Pinscher, Shetland Sheepdog e Cavalier King Charles Spaniel (Gordon, et al., 2011). In merito, negli anni sono stati segnalati casi di cani con agenesia renale unilaterale associata ad altre anomalie. Ad esempio, in uno studio è stata descritta una lesione displastica renale associata ad agenesia unilaterale in un Cavalier King Charles Spaniel maschio di 3 anni con sintomi di insufficienza renale cronica; mediante la radiografia addominale non è stato rilevato il rene destro, mentre è stata riscontrata un'alta densità diffusa nella corteccia renale sinistra; alla necropsia, il rene sinistro era moderatamente ingrandito, con un rapporto cortico-midollare leggermente ridotto, ma non erano presenti lesioni fibrotiche in tutto il parenchima renale. (Morita, et al., 2005). Un altro caso è rappresentato da un cane femmina di 8 mesi con agenesia renale unilaterale, ureteri ectopici bilaterali e ipoplasia della vescica urinaria; le diagnosi sono state effettuate mediante vaginouretragrafia retrograda, urografia escretoria, ecografia ed ecografia Doppler (Agut, et al., 2002).

Tuttavia, in generale, può essere considerata una patologia abbastanza rara; la razza in cui risulta più frequente è il Beagle, ma viene considerata una displasia piuttosto che un'agenesia; infatti, studi microscopici hanno rilevato la presenza di tessuto renale residuale. Quasi sempre l'agenesia renale monolaterale è un reperto occasionale. Nel gatto, invece, viene riscontrata molto raramente, di solito si verifica con maggior frequenza nelle femmine e colpisce generalmente il rene destro (Osborne, et al., 1999).

### ***3.2.2 Ectopia, fusione e duplicazione renale***

Con il termine ectopia si intende un'alterata posizione di uno o entrambi i reni. Questi ultimi possono essere localizzati a livello pelvico, iliaco e addominale. Solitamente si trovano nel bacino o nella regione inguinale. I reni mal posizionati possono essere normali o di piccole dimensioni e sono strutturalmente e funzionalmente sani. I reni ectopici congeniti sono molto rari nel cane e nel gatto. La diagnosi si effettua con l'esame radiografico ed ecografico (Osborne, et al., 1999; Gordon, et al., 2011).

La fusione renale indica la presenza congenita di due reni congiunti ma con parenchima renale completamente differenziato. Spesso questa anomalia è associata ad ectopia (Osborne, et al., 1999). I reni fusi possono assumere varie forme, la più comune sono i reni a "ferro di cavallo", che derivano dalla fusione dei poli craniali e caudali dei reni all'interno del canale pelvico. I reni fusi sono rari, ma sono stati rilevati sia nel cane che nel gatto. La diagnosi della malformazione si basa sulla palpazione addominale, sulla radiografia e sull'ecografia. Nel cane è stata segnalata la presenza di duplicazione ureterale associata a reni duplicati o sovranumerari (Gordon, et al., 2011).

### ***3.2.3 Ipoplasia renale***

Il termine ipoplasia renale si riferisce alla formazione di reni strutturalmente normali, ma di piccole dimensioni con un ridotto numero di nefroni funzionanti. Se l'ipoplasia risulta unilaterale, il rene controlaterale può andare incontro ad ipertrofia compensatoria, come nel caso dell'agenesia, e la condizione può essere clinicamente silente, a meno che non siano colpiti entrambi i reni. Perciò i segni clinici e la prognosi dipendono dal grado di ipoplasia e dalla funzione renale complessiva. Alla palpazione si potrebbe rilevare il rene piccolo, ma la diagnosi definitiva richiede l'istologia. La patologia è spesso congenita e bisogna differenziarla dall'atrofia renale, che può essere conseguente ad altre patologie congenite (Gordon, et al., 2011; Segev, 2017). I casi di ipoplasia renale nel cane e nel gatto sono rari ed è difficile stabilirne la reale incidenza, poiché è difficile differenziarli da lesioni acquisite che portano ad una riduzione della massa renale (Osborne, et al., 1999).

### ***3.2.4 Displasia renale o malattia renale giovanile***

La displasia renale è un'anomalia strutturale, definita come uno sviluppo disorganizzato del parenchima renale, dovuto ad una differenziazione anormale delle strutture che compongono il nefrone. Il rene risulta caratterizzato dalla persistenza di strutture fetali, affiancate a strutture normalmente sviluppate; le prime sono costituite da glomeruli immaturi, tubuli primitivi, persistente mesenchima fetale, dotti meta nefrici persistenti, epitelio tubulare atipico e metaplasia disontogenica (Segev, 2017). La lesione primaria caratteristica della displasia è l'evidente differenziazione asincrona dei nefroni, che si manifesta con la presenza di glomeruli e/o tubuli fetali o immaturi. Questi ultimi, solitamente, sono localizzati all'interno di bande radiali, che si dipartono dalla superficie del

rene fino alla giunzione cortico-midollare. (Lees, 1996). In conseguenza a tali lesioni microscopiche, vi sono alterazioni secondarie, compensatorie e degenerative, e le più comuni includono: ipertrofia e iperplasia compensatoria a cui vanno incontro i nefroni funzionanti, nefrite tubulo-interstiziale, fibrosi interstiziale, mineralizzazione distrofica, atrofia glomerulare cistica, tubuli microcistici, lipidosi glomerulare e pielonefrite (Gordon, et al., 2011). Le alterazioni cistiche della corteccia renale sono spesso la conseguenza di cambiamenti ostruttivi nei nefroni in via di sviluppo, che ostacolano il deflusso dell'urina; perciò, l'ostruzione può avere un ruolo nello sviluppo di lesioni displastiche (Gleadhill, 1997). In molti casi, le lesioni degenerative secondarie occultano le lesioni displastiche sottostanti, ostacolando così una corretta diagnosi (Chew, et al., 2011).

Tale condizione è stata ampiamente segnalata e si presume sia familiare nei cani di razza Lhasa Apso e Shih Tzu. (O'Brien, et al., 1982; Ohara, et al., 2001). Eppure, le cause, la patogenesi e la modalità esatta di ereditarietà della patologia sono sconosciute (Lees, 1996). Probabilmente nello Shih Tzu la modalità di trasmissione sembra essere autosomica dominante a penetranza incompleta (Littman, 2017). Tuttavia, nel cane e nel gatto, rispettivamente, le lesioni displastiche sono state associate anche a possibili infezioni nel periodo neonatale da herpesvirus canino e dal virus della panleucopenia felina. Inoltre, nel gatto anche la carenza di taurina può predisporre alla patologia. Altre razze in cui si suppone che la patologia segua un modello familiare sono: Wheaton Terrier a pelo morbido, Boxer, Alaskan Malamute, Chow chow, Golden Retriever, Keeshound, Barbone standard. Ci sono state anche segnalazioni isolate in altre razze, tra cui Alano, Samoiedo, Cocker Spaniel, Bulldog, Bullmastiff. Inoltre, nefropatie giovanili con caratteristiche microscopiche di displasia renale sono state riportate in diversi soggetti non imparentati di varie razze canine; quindi, è

plausibile che la patologia si verifichi saltuariamente in tutte le razze (Gordon, et al., 2011; Bartges, et al., 2011).

Nel gatto la displasia renale è una patologia molto rara; è stato descritto un caso isolato in un Gatto delle foreste norvegesi di 5 mesi, che presentava poliuria, anoressia e anomalie di laboratorio, compatibili con insufficienza renale cronica. La displasia può essere unilaterale, se il rene opposto funziona normalmente; quando la patologia è bilaterale, il risultato finale è l'insufficienza renale, con reni endstage. Inoltre, le anomalie possono interessare l'intero rene o una parte; solitamente, i reni colpiti si presentano più piccoli e con cisti focali o diffuse nella corticale. In questo studio l'esame post-mortem ha rilevato un coinvolgimento di entrambi i reni, che si presentavano sodi, pallidi e con superficie irregolare (Aresu, et al., 2009)

Dal punto di vista clinico, l'animale può essere asintomatico anche per mesi o anni, prima che compaiano i segni dell'insufficienza renale cronica. Solitamente, l'età di insorgenza dei segni clinici varia da 4 settimane a 5 anni, in media prima dei 2 anni di età. I riscontri clinici più frequenti comprendono: scarso appetito, crescita stentata, pelo scadente, anoressia, letargia, vomito, poliuria e polidipsia da lieve a moderata; più raramente si possono rilevare diarrea, deformità ossee come la cosiddetta "mandibola di gomma", a volte fratture patologiche. Alla palpazione addominale si possono percepire reni piccoli e con profilo alterato. I risultati di laboratorio includono: ridotto peso specifico urinario, iperazotemia, iperfosfatemia, acidosi metabolica e anemia non rigenerativa. Inoltre, conseguente all'iperparatiroidismo secondario renale, si può osservare ipercalcemia o più comunemente ipocalcemia (Greco, 2001). L'esame ecografico può evidenziare reni con margini irregolari e con parenchima iperecogeno e scarsa definizione corticomidollare. In ogni caso, per la diagnosi definitiva di questa condizione è necessaria l'osservazione microscopica delle strutture renali,

inadeguate per lo stadio di sviluppo dell'animale (Gordon, et al., 2011; Bartges, et al., 2011).

### ***3.3 Malattia renale policistica (PKD)***

La malattia del rene policistico (PKD) è una nefropatia caratterizzata dalla presenza di cisti multiple, che progressivamente comprimono il parenchima renale e, talvolta, sono presenti anche in altri organi, come fegato e pancreas (Schirrer, et al., 2021). È la patologia renale ereditaria più comune nella specie felina. Colpisce soprattutto i gatti Persiani e incroci-Persiani, con una prevalenza mondiale nei vari paesi dal 36% al 49%, senza differenza tra i sessi (Barrs, et al., 2001; Barthez, et al., 2003; Cannon, et al., 2001). Altre razze feline che possono essere affette sono: Himalayano, Exotic Shortair, Scottish Fold, American Shortair, British Shortair, Siamese, Ragdoll, Maine Coon (Gendron, et al., 2013), Neva Macquerade (Jasik, et al., 2014) e Chartreux. (Volta, et al., 2010). Secondo uno studio epidemiologico, in Italia la prevalenza della PKD nei gatti Persiani ed Exotic Shortair testati con esame ecografico è risultata del 41% (Bonazzi, et al., 2007).

Inoltre, questa patologia rappresenta una delle malattie genetiche con la più alta prevalenza nell'uomo, dove viene definita malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD), per via della modalità di trasmissione autosomica dominante (Schirrer, et al., 2021). Anche nei gatti è caratterizzata da un'ereditarietà autosomica dominante a penetranza completa, ciò significa che occorre una singola mutazione genica per determinare la patologia, quindi gli animali sono affetti solo con la presenza di un allele difettoso nel loro genotipo. Non sono stati identificati gatti omozigoti per la mutazione, suggerendo che la mutazione è letale per il feto in via di sviluppo. La mutazione responsabile della patologia è stata identificata nell'esone 29 del gene *PKDI*, consiste nella trasversione di una base pirimidinica (citosina) con

una base purinica (adenina), causando un codone di stop nell'esone del gene e una conseguente insufficiente produzione di policistina 1, glicoproteina di membrana essenziale per la funzionalità renale, in quanto controlla la proliferazione cellulare e mantiene le cellule tubulari in uno stato differenziato (Suarez Rey, 2013; Lyons, et al., 2004). In uno studio è stato evidenziato che le razze con il più alto tasso di mutazione *PKDI* sono i gatti Persiani (46%), Scottish Fold (54%) e American Shortair (47%) (Sato, et al., 2019). Inoltre, la PKD è stata riscontrata anche in gatti in assenza della mutazione del gene PKD1; perciò, è probabile che altre mutazioni possano causare la PKD nei gatti (Segev, 2017).

La lesione caratteristica della PKD è la formazione di cisti multiple, in entrambi i reni, in numero e dimensioni variabili, contenenti un fluido di aspetto più o meno torbido che da colore citrino può trasformarsi in sieroematico a causa di emorragie intra-cistiche (Cherubini, et al., 2010). La patogenesi non è ancora ben nota. Sembra che la formazione delle cisti sia dovuta ad un aumento della proliferazione cellulare, secrezione di liquido e alterazioni della matrice extracellulare (Schirrer, et al., 2021). Microscopicamente, le cisti sono rivestite da cellule epiteliali cubiche prive dell'orletto a spazzola; hanno origine dalle strutture tubulari prossimali e distali, compromettendo sia la corticale sia la midollare renale. Nei gatti colpiti è stata osservata anche una nefrite tubulo-interstiziale cronica, che molto probabilmente è un'alterazione secondaria (Zatelli, 2015; Lees, 1996). Le cisti si formano precocemente, il loro sviluppo inizia nell'embrione e prosegue per tutta la vita dell'animale, diventando gradualmente più numerose e voluminose, proporzionalmente con l'età, il che spiega perché molti gatti sono in condizioni subcliniche per diversi anni (Suarez Rey, 2013; Schirrer, et al., 2021). Il progressivo ingrandimento delle cisti alla fine provoca nefromegalia mono- o bilaterale, che può essere anche un reperto accidentale durante la palpazione alla visita clinica di un soggetto apparentemente sano, e può essere associata ad irregolarità del profilo renale



e dolorabilità. I sintomi riscontrabili sono quelli tipici dell'insufficienza renale cronica, hanno insorgenza tardiva, tra i 3 e 10 anni di età, in media 7 anni (Zatelli, 2015; Bartges, et al., 2011). Solitamente si può osservare depressione del sensorio, anoressia, calo ponderale, pelo scadente, poliuria, polidipsia, ematuria e disturbi gastrointestinali. I reperti laboratoristici possono evidenziare azotemia, iperfosfatemia, anemia non rigenerativa e proteinuria. Tuttavia, gli stadi clinici possono essere molto variabili, il che suggerisce che altri fattori possono essere implicati nella progressione della patologia. Occasionalmente, in alcuni casi di PKD felina, si possono rilevare anche cisti epatiche, ma a differenza dell'uomo, i gatti non mostrano altre lesioni epatobiliari. Sebbene comune nei pazienti umani con PKD, l'ipertensione è invece rara nella specie felina (Schirrer , et al., 2021; Suarez Rey, 2013).

In definitiva, la PKD è considerata una malattia irreversibile e progressiva e la prognosi è riservata. Oltre a segnalamento, anamnesi e visita clinica, la diagnosi precoce prevede essenzialmente l'impiego dell'ecografia e dei test genetici. L'ecografia presenta il vantaggio, rispetto al test genetico, di valutare la gravità della patologia e monitorarne la progressione. Inoltre, gli ultrasuoni sono ampiamente disponibili e non invasivi, sicuri, economici ed efficaci nel rilevare la presenza delle cisti renali. La sensibilità e la specificità degli ultrasuoni sono rispettivamente di circa il 91-96,2% e 91-100% (Schirrer , et al., 2021; Yu, et al., 2019; Bonazzi, et al., 2009). La PKD è stata descritta anche in alcune razze canine quali Bull Terrier (O'Leary, et al., 1999), Cairn Terrier (McKenna , et al., 1980) e West White Highland Terrier (McAloose, et al., 1998). Nei Bull Terrier la patologia si trasmette, come nel gatto, attraverso il gene autosomico dominante ed è spesso associata con alterazioni delle valvole cardiache, ma sono assenti le lesioni cistiche a livello epatico (Cherubini , et al., 2010). Le cisti renali sono localizzate soprattutto a livello corticale e della giunzione cortico-midollare di entrambi i reni. I cani affetti sviluppano, con

l'avanzare della patologia, insufficienza renale cronica in media o tarda età (O'Leary, et al., 2004; Zatelli, 2015). Inoltre, è stato visto che in alcuni soggetti, la patologia è associata a nefrite ereditaria, altra patologia ereditaria caratteristica di questa razza; in caso di presenza di entrambe le patologie il quadro clinico che ne scaturisce sarà più grave (O'Leary, et al., 2002). Al contrario, nel Cairn Terrier e West Highland White Terrier, si sospetta un'ereditarietà di carattere autosomico recessivo; i soggetti colpiti presentano segni clinici precocemente, prima dei 2 mesi di età, e la patologia è caratterizzata dalla presenza di cisti multiple nei reni e nel fegato (Bartges, et al., 2011).

### ***3.4 Patologie glomerulari***

#### ***3.4.1 Glomerulopatie primarie***

Una glomerulopatia è una patologia che coinvolge i glomeruli e in cui non è presente infiammazione. Le glomerulopatie primarie dovrebbero essere prese in considerazione in ogni cucciolo che presenta una proteinuria patologica persistente (Gordon, et al., 2011). Tali patologie ereditarie ben identificate sono dovute ad uno sviluppo anomalo del collagene di tipo IV, uno dei principali componenti strutturali della membrana basale glomerulare (GBM). Nei soggetti colpiti le catene tipo  $\alpha_3$ ,  $\alpha_4$  e  $\alpha_5$  del collagene di tipo IV sono espresse in maniera inadeguata o sono assenti, provocando così difetti ultrastrutturali della GBM che evolvono in una malattia renale progressiva fino all'insufficienza renale cronica (Cherubini, et al., 2010). Come accennato, la proteinuria persistente di origine glomerulare, prima manifestazione clinica della patologia, può essere precoce a 2-3 mesi o tardiva a 6-8 mesi d'età, successivamente si ha una graduale diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare e un aumento dell'azotemia, che porta la malattia renale allo stadio terminale a circa 12 mesi d'età. I sintomi

più comuni, inizialmente, sono letargia, calo dell'appetito e vomito occasionale, in genere sono lievi e facilmente trascurati fino allo stadio avanzato della patologia; si può sviluppare un'ipoalbuminemia da lieve a moderata, tuttavia di solito non si sviluppa una sindrome nefrosica evidente; in genere i soggetti affetti non presentano edema sottocutaneo o ascite (Lees, 2013).

Questo tipo di patologie glomerulari è analogo alla Sindrome di Alport umana, caratterizzata spesso da anomalie oculari e perdita dell'udito, ma a differenza di quanto accade nell'uomo queste lesioni non sono state rilevate nei cani (Cherubini, et al., 2010).

Le lesioni glomerulari primarie sono rappresentate dalla duplicazione e dall'ispessimento della GBM, con progressione verso vari gradi di glomerulosclerosi e fibrosi periglomerulare. Altre lesioni, osservate soprattutto nei cani con insufficienza renale in fase terminale, comprendono l'atrofia glomerulare cistica, la fibrosi interstiziale, l'infiammazione tubulo-interstiziale, la mineralizzazione distrofica e la dilatazione tubulare. Come nel caso della displasia renale, queste alterazioni sono presumibilmente dovute a processi degenerativi e infiammatori secondari e possono facilmente oscurare le lesioni primarie (Lees, 1996).

Queste nefropatie ereditarie sono presenti in numerose razze di cani tra le quali Samoiedo, English Cocker Spaniel, Bull Terrier, Doberman Pinscher, Dalmata (Gordon, et al., 2011).

- **Glomerulopatia ereditaria del Samoiedo:** questa nefropatia è caratterizzata da un'ereditarietà a trasmissione dominante legata al cromosoma X, con una mutazione del gene COL4A5 che codifica per la sintesi della catena  $\alpha 5$  del collagene di tipo IV, che sarà alterata e incapace di formare, insieme alle altre catene, l'eterotrimerico che costituisce la normale rete collagene della GBM (Zatelli, 2015). Questi cani sviluppano glomerulonefropatia

membranoproliferativa e glomerulosclerosi. Potrebbe anche esserci ispessimento della membrana basale della capsula di Bowman e dei tubuli renali, fibrosi periglomerulare e interstiziale e infiltrati infiammatori interstiziali mononucleati. Queste alterazioni microscopiche però non sono specifiche di questa patologia. La microscopia elettronica a trasmissione è diagnostica e mostra la scissione focale della GBM già a 1 mese di età, che evolverà nella scissione multilaminare. La patologia colpisce senza distinzione di sesso, benché vi sia una predilezione verso il sesso maschile. Inoltre, i maschi sviluppano una forma più grave e con rapida progressione, presentano proteinuria, glicosuria e isostenuria a 2-3 mesi d'età, azotemia a 6-9 mesi e muoiono a causa dell'insufficienza renale cronica di solito a 12-16 mesi. Contrariamente, le femmine affette, avendo due copie del gene COL4A5, una mutata e una normale, sviluppano una lieve proteinuria e spesso non raggiungono il normale peso corporeo in età adulta, ma generalmente mostrano una progressione più lenta della nefropatia e l'insufficienza renale si realizza in età adulta (Gordon, et al., 2011; Chew, et al., 2011).

- **Glomerulopatia ereditaria del Bull Terrier:** questa razza sviluppa una forma autosomica dominante di nefrite ereditaria. Il difetto esatto non è noto, ma si ipotizza che alla base ci sia un difetto funzionale delle catene  $\alpha3$ - $\alpha4$ - $\alpha5$  generato da mutazioni dei geni COL4A3 e COL4A4 (Zatelli, 2015). Le caratteristiche istologiche comprendono l'ispessimento delle membrane basali glomerulari e tubulari e della capsula di Bowman. Si assiste allo sviluppo di nefrite interstiziale e fibrosi oltre a glomerulosclerosi e perdita di nefroni. Anche in questo caso la microscopia elettronica è necessaria per la diagnosi definitiva e mostra la presenza di lamellazioni della GBM. Colpisce ugualmente entrambi i sessi e con lo stesso livello di gravità. La proteinuria è una manifestazione precoce, correlata alle lesioni glomerulari sottostanti; si

riscontra un elevato rapporto PU/CU ( $>0,3$ ). La patologia ha un decorso variabile e la progressione verso l'insufficienza renale può variare da 11 mesi a 8 anni di età (Gordon, et al., 2011; Chew, et al., 2011).

- **Glomerulopatia ereditaria dell'English Cocker Spaniel:** in questa razza la patologia è legata ad un tratto autosomico recessivo. La mutazione coinvolge il gene COL4A4. Istologicamente si vedono un ispessimento mesangiale, fibrosi glomerulare e periglomerulare e infiammazione interstiziale. Valutata con microscopia elettronica a trasmissione, la membrana basale glomerulare si presenta ispessita, con scissione e frammentazione multilaminare. (Gordon, et al., 2011). La patologia colpisce in egual misura entrambi i sessi. Si può osservare proteinuria tra i 2 e gli 8 mesi di età, occasionalmente ematuria e infine iperazotemia intorno al 1° anno di vita; con il progredire della malattia renale, i pazienti muoiono per crisi uremica intorno ai 2 anni d'età (Zatelli, 2015).
- **Glomerulopatia ereditaria del Dalmata:** una forma autosomica dominante di nefrite ereditaria è stata individuata anche nei Dalmata. L'esatta mutazione non è nota, ma i rilievi istologici ottenuti con la microscopia ottica ed elettronica sono assimilabili a quelli rinvenuti in altre forme di nefrite ereditaria. I cani colpiti sviluppano insufficienza renale da 8 mesi a 7 anni d'età (Gordon, et al., 2011).
- **Glomerulopatia ereditaria del Dobermann Pinscher:** in questa razza la glomerulopatia ha una modalità di ereditarietà tuttora sconosciuta. La lesione primaria rilevata è un ispessimento mesangiale, ma con l'evolversi della patologia, si sviluppano glomerulosclerosi, infiammazione interstiziale e fibrosi interstiziale. Osservando con la microscopia elettronica risultano evidenti la lamellazione e la matrice in eccesso nella GBM. Entrambi i sessi sono colpiti in egual misura, tuttavia in un numero significativo di femmine è

stata riscontrata agenesia renale e ureterale unilaterale concomitante (Gordon, et al., 2011). I soggetti colpiti presentano grave proteinuria, ematuria, iperazotemia, iperfosfatemia, ipercolesterolemia e anemia non rigenerativa (Zatelli, 2015). I segni di insufficienza renale acuta o cronica compaiono con tempistiche variabili e i soggetti affetti muoiono tra i 6 mesi e gli 8 anni d'età (Gordon, et al., 2011).

Altre razze canine in cui sono state riconosciute lesioni clinico-patologiche caratteristiche di glomerulopatie primarie includono Bullmastiff, Beagle, Rottweiler, Pembroke Welsh Corgi e Terranova. Le cause e la patogenesi di queste condizioni sono ancora incerte, sebbene le lesioni glomerulari siano state esaminate a livello ultrastrutturale e al microscopio ottico (Bartges, et al., 2011).

### ***3.4.2 Glomerulonefriti immunomediate***

Le glomerulonefriti immunomediate familiari sono patologie glomerulari che riconoscono come evento scatenante una patologia che induce la formazione di immunocomplessi. Queste patologie sono state segnalate in razze canine come Wheaten Terrier a pelo morbido, Bovaro del Bernese, Brittany Spaniel (Cherubini , et al., 2010).

- **Glomerulonefrite familiare nel Wheaten Terrier a pelo morbido:** in questa razza è stata riconosciuto un disordine complesso che causa nefropatia proteino-disperdente (PLN), associata o meno a enteropatia proteino-disperdente (PLE). La modalità di trasmissione non è definita. Per quanto riguarda il meccanismo patogenetico, si presume che un'ipersensibilità alimentare con conseguente alterazione della permeabilità intestinale predispongano questi cani alla formazione di immunocomplessi e successiva deposizione nei glomeruli (Gordon, et al., 2011; Cherubini , et al., 2010). Le

lesioni istologiche includono glomerulonefrite da membranosa a membranoproliferativa, con sclerosi glomerulare, fibrosi periglomerulare e alterazioni tubulo-interstiziali secondarie. Con la microscopia elettronica e l'immunofluorescenza si evidenziano depositi di IgA, IgM ed elementi del complemento a carico del mesangio (Zatelli, 2015). La patologia colpisce più spesso le femmine rispetto ai maschi e solitamente l'età media in cui viene diagnosticata è di 6 anni. I segni clinici riscontrati comprendono poliuria, polidipsia, vomito e anoressia; le anomalie di laboratorio sono compatibili con insufficienza renale cronica e sindrome nefrosica, tra cui azotemia, iperfosfatemia, ipoalbuminemia, ipercolesterolemia, proteinuria e anemia. Occasionalmente si sviluppa ipertensione e complicazioni come il tromboembolismo (Bartges, et al., 2011; Gordon, et al., 2011). La patologia è progressiva e i soggetti affetti possono andare incontro a morte entro 1 anno. Un recente studio ha evidenziato che gli autoanticorpi anticitoplasma dei neutrofili possono costituire un marker precoce non invasivo delle due organopatie proteino-disperdenti (Zatelli, 2015).

- **Glomerulonefrite familiare nel Bovaro del Bernese:** la patologia sembra avere un'ereditarietà autosomica recessiva e la sua espressione è influenzata da un secondo locus genico con uno scambio di dominanza legato al sesso. Le lesioni ultrastrutturali glomerulari sono simili a quelle rinvenute nella glomerulonefrite membranoproliferativa di tipo I umana. All'esame immunoistochimico del glomerulo si osserva la presenza di IgM e fattori del complemento (C3), più raramente depositi di IgA e IgG. Tuttavia, in diversi cani colpiti sono stati evidenziati alti titoli anticorpali contro *Borrelia burgdorferi*, ma la ricerca del patogeno nei diversi tessuti ha sempre dato esito negativo e non è stata stabilita la relazione tra la borreliosi e la patogenesi delle lesioni renali. Il meccanismo eziopatogenetico della glomerulopatia non

è stato ancora dimostrato; si presume che, alla base, ci possa essere un difetto autoimmunitario diretto contro antigeni glomerulari (Lees, 1996; Zatelli, 2015).

- **Glomerulonefrite familiare nel Brittany Spaniel:** in questa razza è stata segnalata una glomerulonefrite membranoproliferativa dovuta ad una carenza del fattore terzo del complemento (Bartges, et al., 2011).

### ***3.4.3 Amiloidosi renale***

È stata riportata l'insorgenza familiare di amiloidosi renale in cani e gatti. Si tratta di una forma sistemica reattiva, con depositi per lo più renali di proteina amiloide sierica (SAA), prodotta dal fegato successivamente ad un danno tissutale sistemico. Perciò è una patologia acquisita che riconosce meccanismi geneticamente controllati ed ereditari che predispongono al deposito extracellulare di amiloide in rene originariamente sani (Cherubini, et al., 2010). L'amiloide può depositarsi nelle pareti dei capillari glomerulari, nel mesangio e soprattutto nell'interstizio midollare. Le alterazioni renali secondario includono necrosi papillare e nefrite interstiziale. Alcuni animali presentano depositi di amiloide anche in altri organi quali fegato, milza, intestino, pancreas, cuore, prostata, linfonodi e tiroide. (Lees, 1996). La diagnosi definitiva richiede l'istopatologia. È una patologia progressiva con prognosi sfavorevole a lungo termine. (Gordon, et al., 2011).

- Nei **cani Shar Pei** l'amiloidosi familiare si presume sia ereditata con modalità autosomica recessiva. I cani colpiti presentano spesso in anamnesi ipertermia e tumefazione a livello articolare; si riscontrano depositi di amiloide interstiziale midollare, da moderati a gravi, in misura maggiore rispetto a quelli glomerulari. La patologia si risolve in insufficienza renale tra 1 e 6 anni



d'età. (Bartges, et al., 2011). I depositi di amiloide extrarenali sono abbastanza frequenti, soprattutto nel fegato, con conseguente presenza di ittero, epatomegalia e raramente rottura epatica con emoaddome. La patologia è analoga alla febbre mediterranea familiare nell'uomo (Chew, et al., 2011).

- Nel **cani Beagle** i depositi di amiloide sono invece presenti soprattutto a livello glomerulare con lieve coinvolgimento della midollare (Cherubini , et al., 2010).
- Nei **cani English Foxhound** la patologia ha insorgenza acuta e rapida progressione e a volte può essere rilevata nefromegalia e necrosi papillare. La sostanza amiloide si deposita a livello sia glomerulare sia interstiziale (Zatelli, 2015).
- Nel **gatto Abissino** si sospetta che la patologia sia ereditata con pattern autosomico dominante con penetranza variabile, senza predilezione di sesso. Nei soggetti gravemente colpiti, i depositi renali di amiloide si accumulano soprattutto a livello interstiziale midollare a circa 9-24 mesi d'età, provocando necrosi papillare e mielofibrosi. La deposizione a livello glomerulare è meno frequente, di conseguenza la proteinuria è un reperto variabile; il segno più comune è la nefromegalia, associata a insufficienza renale cronica che insorge a partire da 3 anni di età (Suarez Rey, 2013).
- Nel **gatti Siamesi e Orientali**, al contrario, la deposizione di amiloide avviene principalmente a livello epatico, con conseguente rottura epatica e emorragia addominale, sebbene in alcuni pazienti si può accumulare anche a livello renale con conseguente iperazotemia (Zatelli, 2015).

### ***3.5 Disturbi tubulari ereditari***

I disturbi tubulari fanno riferimento ad alterazioni del metabolismo dei carboidrati, delle sostanze azotate e dell'equilibrio acido-base ed elettrolitico. I meccanismi patogenetici coinvolti sono:

- Alterazioni funzionali di trasporto del tubulo renale;
- Anomalie biochimiche delle cellule tubulari
- Patologie che modificano la produzione energetica e/o la struttura delle cellule tubulari (Zatelli, 2015).

Di seguito vengono riportati i principali difetti tubulari congeniti ed ereditari nel cane e nel gatto.

#### ***3.5.1 Sindrome di Fanconi***

La Sindrome di Fanconi è un disturbo complesso caratterizzato da alterazioni nel riassorbimento tubulare di amminoacidi, glucosio, sodio, potassio, fosforo e acido urico. La sindrome è stata segnalata in diverse razze canine, tra cui Basenji, Norwegian Elkhound, Schnauzer nano e Shetland Sheepdog. Nel Basenji la malattia è su base familiare, con modalità di ereditarietà autosomica recessiva (Gordon, et al., 2011; Giger, et al., 2015). In questi cani il disordine tubulare deriva da un difetto metabolico o di membrana che compromette il riassorbimento di sodio a livello tubulare prossimale e, di conseguenza, di tutti gli altri soluti co-trasportati. Uno studio negli Stati Uniti ha evidenziato una prevalenza in questa razza del 10-30% (Zatelli, 2015). L'esordio dei segni clinici si verifica solitamente tra i 4 e 8 anni d'età, senza alcuna predilezione di sesso. I pazienti presentano tipicamente poliuria, polidipsia, perdita di peso, pelo scadente, debolezza muscolare e disidratazione. I dati laboratoristici caratteristici evidenziano glicosuria euglicemica, lieve proteinuria, aminoaciduria e basso peso specifico urinario; successivamente, con il progredire

della patologia, si rileva acidosi metabolica ipercloremica con anion gap normale, ipokaliemia e iperazotemia. La progressione della patologia nei cani affetti è molto variabile: mentre alcuni soggetti restano stabili per anni, altri mostrano un peggioramento della funzionalità renale entro pochi mesi dalla comparsa dei segni clinici (Segev, 2017; Greco, 2001). In questi casi i soggetti muoiono per una pielonefrite acuta o per insufficienza renale acuta con necrosi papillare. A livello istologico, è caratteristico il riscontro di cariomegalia ipercloremica delle cellule tubulari. (Zatelli, 2015). Per la diagnosi della patologia è necessario lo screening delle urine mediante cromatografia su carta per rilevare l'aminoaciduria, in quanto nelle urine ci sarà un eccesso di aminoacidi, soprattutto cistina, seguito da studi sulla clearance renale. La presenza di glicosuria e cistinuria suggerisce una diagnosi positiva (Bovee, 2003).

### ***3.5.2 Glicosuria primaria renale***

In condizioni fisiologiche, il glucosio viene liberamente filtrato a livello glomerulare e riassorbito a livello tubulare prossimale con meccanismo di co-trasporto con il sodio. Quando la concentrazione nel sangue supera la capacità massima del trasporto renale si verifica glicosuria. Difetti del meccanismo di riassorbimento, su base ereditaria, determinano glicosuria in presenza di euglicemia, diuresi osmotica e predisposizione ad infezioni batteriche o fungine delle vie urinarie. La glicosuria renale primaria è rara, ma è stata segnalata in alcune razze canine quali Basenji, Norwegian Elkehound e Scottish Terrier. In alcuni cani, la glicosuria renale è il segno iniziale della sindrome di Fanconi (Cherubini , et al., 2010; Segev, 2017).

### ***3.5.3 Cistinuria***

La cistinuria è un difetto metabolico caratterizzato da un riassorbimento alterato della cistina nel tubulo prossimale del nefrone e nell'epitelio gastrointestinale; il trasporto difettoso coinvolge anche altri amminoacidi quali ornitina, lisina e arginina, noti collettivamente con la cistina con il termine COLA. Tuttavia, solo la cistina determina il problema, in quanto la sua bassa solubilità nelle urine acide predispone alla formazione di calcoli di cistina. Molte razze canine sono state segnalate come predisposte a sviluppare cistinuria, tra cui Bulldog inglese e francese, Staffordshire Bull Terrier, Terranova, Bassotto, Chihuahua, Rottweiler e tante altre. La mutazione causale e la modalità di trasmissione sono state determinate solo in alcune razze. Al contrario, nei gatti la cistinuria si verifica meno comunemente rispetto ai cani. Nel cane Terranova il difetto tubulare sembra avere un'ereditarietà autosomica recessiva ed è stato associato ad una mutazione del gene SLC3A1; una mutazione simile è stata riscontrata anche nel Labrador Retriever e recentemente in un gatto. I cani cistinurici possono formare uroliti, soprattutto nel tratto urinario inferiore, ma la cistinuria di per sé non provoca urolitiasi bensì rappresenta un fattore di rischio; infatti, non tutti i cani cistinurici sviluppano uroliti di cistina (Giger, et al., 2015; Kovariková, et al., 2021). Il grado di cistinuria varia tra i soggetti e può decrescere con l'età; nei cani di sesso maschile è più frequente la formazione di calcoli di cistina (sia cani giovani che di 4-5 anni), ma anche nelle femmine è stata segnalata la presenza di cistinuria in assenza di urolitiasi (Cherubini, et al., 2010). La cistinuria può essere diagnosticata mediante: individuazione di cristalli di cistina con le analisi delle urine, in quanto questi cristalli non si rilevano in soggetti sani, valutazione dell'aminoaciduria e test genetici che sono disponibili per alcune razze come Labrador e Terranova, che possono identificare non solo i pazienti clinicamente affetti, ma anche i portatori asintomatici (Kovariková, et al., 2021; Cherubini, et al., 2010).

### ***3.5.4 Iperuricosuria***

L'iperuricosuria è caratterizzata da un'aumentata escrezione urinaria di acido urico, prodotto intermedio del metabolismo proteico, che viene poi ulteriormente metabolizzato in allantoina dall'uricasi epatica. Nei cani sani, quindi l'allantoina è il principale prodotto metabolico escreto con le urine. La razza canina più comunemente affetta da iperuricosuria è il Dalmata, però sono stati segnalati anche Bulldog inglese e Terrier Nero russo. Nel Dalmata l'iperuricosuria è dovuta a due alterazioni metaboliche: a livello epatico, nonostante i livelli di uricasi siano normali, si verifica una ridotta conversione di acido urico in allantoina, a causa di un suo trasporto anomalo attraverso la membrana epatocitaria; la seconda alterazione consiste in un ridotto riassorbimento di acido urico da parte del tubulo renale prossimale. Il difetto genetico alla base di questa condizione è ereditato come carattere autosomico recessivo ed è stata identificata una mutazione nel gene SLC2A9. A causa di questo difetto, i livelli di acido urico sono aumentati nel sangue ed escreti in eccesso nelle urine. L'iperuricosuria predispone alla cristalluria e possibile formazione di uroliti di urati; sebbene molti cani dalmata espellano acido urico in eccesso, la formazione di uroliti è relativamente rara (Segev, 2017; Gordon, et al., 2011).

### ***3.5.5 Iperossaluria***

L'iperossaluria ereditaria è stata segnalata nei gatti domestici a pelo corto e negli Spaniel tibetani. I maschi sono più frequentemente colpiti rispetto alle femmine. Questi animali sviluppano insufficienza renale acuta da 7 settimane a 1 anno d'età, secondariamente alla deposizione di cristalli di ossalato di calcio nei tubuli renali. Anche la funzione neuromuscolare può essere compromessa (Gordon, et al., 2011).

### ***3.5.6 Iperxantinuria***

Gli uroliti di xantina sono rari. La xantina deriva dalle purine alimentari ed è metabolizzata in acido urico dalla xantina ossidasi. Una ridotta conversione enzimatica aumenta l'escrezione urinaria di xantina. La formazione di calcoli di xantina, di solito, è secondaria a somministrazione di allopurinolo. La xantinuria congenita è stata riportata nei Cavalier King Charles Spaniel e nel Bassotto a pelo duro (Segev, 2017).

### ***3.5.7 Diabete insipido nefrogenico***

Il diabete insipido nefrogenico congenito è una condizione rara causata da una carenza dei recettori dell'ormone antidiuretico (ADH). Questa condizione è stata segnalata nei cuccioli soprattutto di razza Lhasa Apso e nei gattini durante il primo mese di vita. I segni clinici, evidenti precocemente, includono polidipsia e poliuria grave, crescita stentata, pelo scadente, vomito occasionale e urine con peso specifico ridotto. La diagnosi si basa sull'esclusione di altre cause di poliuria e polidipsia, sull'incapacità di concentrare le urine dopo il test di privazione idrica e sull'incapacità di rispondere alla somministrazione di ADH esogeno (Segev, 2017; Gordon, et al., 2011). Sebbene il diabete insipido nefrogenico, la sindrome di Fanconi e la glicosuria renale primaria possano essere presenti congenitamente, perciò avere un'insorgenza giovanile, possono anche essere sindromi acquisite associate ad altre patologie renali, quali insufficienza renale o in seguito ad avvelenamenti da farmaci o metalli pesanti. Quindi nella diagnosi differenziale bisogna sempre considerare la possibilità di una malattia acquisita (Gleadhill, 1997).

### ***3.5.8 Ematuria renale***

L'ematuria renale idiopatica canina o ematuria essenziale benigna è una condizione rara di sanguinamento renale, la cui causa è sconosciuta, solitamente unilaterale o bilaterale grave e ricorrente, in assenza di traumi, coagulopatie o altri casi evidenti di emorragia. Può colpire soggetti sia maschi che femmine di qualsiasi età, ma generalmente si riscontra nei cani giovani, solitamente sotto i 5 anni d'età. E' stata segnalata in incroci di Weimaraner, Malinois belga, Boxer e Labrador Retriever. I segni clinici includono ematuria macroscopica, occasionalmente stranguria e disuria, possono essere presenti coaguli di sangue nelle urine. Di conseguenza si può riscontrare un'anemia rigenerativa da moderata a grave. Mediante urografia escretoria è riscontrabile la presenza di idronefrosi e idrouretere, conseguenti all'ostruzione ureterale da parte dei coaguli di sangue (Chew, et al., 2011; Gordon, et al., 2011).

## ***3.6 Altri disturbi vari***

### ***3.6.1 Teleangectasia renale***

Questa nefropatia è caratterizzata dalla presenza di noduli a livello midollare e della giunzione cortico-midollare renale. Le lesioni nodulari possono essere rinvenute anche in altri organi (milza, duodeno, mediastino, spazio retroperitoneale, sottocute, sistema nervoso centrale). Le lesioni, di aspetto cavernoso, sono costituite da malformazioni vascolari multiple o tumori benigni di origine vascolare. Coaguli di sangue sono presenti sia a livello delle formazioni nodulari sia nella pelvi renale. Questa patologia è stata riscontrata nei cani di razza Pembroke Welsh Corgi (Cherubini , et al., 2010). Clinicamente, i cani affetti manifestano principalmente episodi ricorrenti di macroematuria tra i 2 e i 3 anni d'età; può essere presente anche disuria, dolore addominale e anemia in caso di sanguinamento grave e persistente.

Complicazioni frequenti sono rappresentate da nefrocalcinosi e idronefrosi legata all'ostruzione ureterale, dovuta ai coaguli di sangue (Zatelli, 2015).

### ***3.6.2 Neoplasie renali ereditarie***

Una sindrome neoplastica ereditaria è il cistoadenocarcinoma renale multifocale e la dermatofibrosi nodulare nei cani di razza Pastore Tedesco e incroci derivati. L'ereditarietà è legata ad un tratto autosomico dominante ed è causata da una mutazione del gene BHD. Questa sindrome colpisce entrambi i sessi ed è caratterizzata da formazioni neoplastiche multifocali in entrambi i reni, i quali risultano ingrossati, irregolari e con cisti, associate a svariati noduli a livello cutaneo e sottocutaneo e leiomiomi uterini. I cani colpiti presentano, in età medio-avanzata, i segni clinici di insufficienza renale (poliuria, polidipsia, ematuria, disoressia) e distensione addominale; le lesioni nodulari solitamente si riscontrano prima della comparsa dei sintomi. Inoltre, si possono rinvenire metastasi a livello epatico, polmonare e peritoneale (Zatelli, 2015).

Un altro tumore renale raro è il nefroblastoma, che ha origine dal mesenchima fetale e si manifesta soprattutto nei cani giovani; infatti, il 60% dei cani affetti ha meno di un anno d'età. I segni clinici sono solitamente quelli dell'insufficienza renale e di ingrossamento addominale. Talvolta possono esserci metastasi (Gleadhill, 1997).



#### **4. TEST DI LABORATORIO**

Gli esami di laboratorio sono molto utili per la diagnosi precoce delle patologie renali, oltre che per l'iter terapeutico e per il monitoraggio della progressione della patologia stessa. Come già citato, la maggior parte delle nefropatie congenite ed ereditarie dei piccoli animali, essendo a carattere progressivo, conducono ad una condizione di insufficienza renale cronica, quindi, necessitano di una diagnosi quanto più precoce possibile, al fine di ridurre la sequela di problemi clinici associati alla perdita della funzione renale stessa (Ridolfi, et al., 2022). In corso di patologie renali, uno o più dei processi fisiologici (filtrazione glomerulare, riassorbimento e secrezione tubulare) a cui adempie normalmente il rene sono alterati, con conseguente inefficiente funzionalità renale. La riduzione di questi processi si può dimostrare attraverso la misurazione di diversi parametri di laboratorio. La funzione glomerulare si valuta attraverso la velocità di filtrazione glomerulare (VFG); questo parametro rappresenta l'efficienza con cui il glomerulo filtra il plasma e dipende dalla pressione di filtrazione e dal coefficiente di filtrazione. La misurazione effettiva della VFG non è semplice, si dovrebbe basare sull'esecuzione di prove di clearance renale di determinate sostanze, ma, dato che ciò prescinde dalla misurazione della velocità di filtrazione dell'urina, nella pratica clinica non è attuabile, perciò, si utilizzano altri marker indiretti, quali creatinina e urea, per stimare la VFG. Per valutare l'efficienza della funzione tubulare possono essere analizzati diversi parametri quali il riassorbimento di determinati soluti (aminoacidi, proteine, glucosio) e la capacità di concentrazione e diluizione dell'urina (Paltrinieri, et al., 2010).

## ***4.1 Marker plasmatici di funzionalità renale***

### ***4.1.1 Creatinina, urea e rapporto urea/creatinina***

La concentrazione plasmatica della creatinina è sicuramente il parametro storicamente e clinicamente più utile per valutare la VFG, tanto da essere utilizzata dall'IRIS (International Renal Interest Society) come criterio per classificare gli animali come nefropatici e per la stadiazione della malattia renale (Ridolfi, et al., 2022). Tuttavia, la creatinina è caratterizzata da una ridotta sensibilità, in quanto la sua concentrazione aumenta quando circa il 75% dei nefroni è compromesso, quindi la VFG è già notevolmente ridotta. Inoltre, il rapporto tra creatinemia e VFG non è proporzionale; infatti, nelle fasi iniziali della nefropatia, una rilevante riduzione della VFG è associata a minimi aumenti della concentrazione sierica della creatinina, grazie all'elevata capacità compensatoria del parenchima renale funzionante, mentre nelle fasi più avanzate modeste alterazioni della VFG sono accompagnate da marcati incrementi della creatinemia. In genere, l'aumento di creatinina, tra due misurazioni seriali, di un valore superiore a 0,4 mg/dL è indice di una riduzione significativa della VFG. Oltretutto, dato che la creatinina è un prodotto del metabolismo muscolare, la sua concentrazione sierica è influenzata dalla condizione corporea e, in alcune razze di cani e gatti, può essere fisiologicamente più elevata (Giraldi, et al., 2018). Come la creatinina, anche l'urea aumenta con la riduzione della VFG; contrariamente alla creatinemia, però, è condizionata notevolmente da fattori extrarenali (riduzione della sintesi epatica, ridotta perfusione renale, diete iperproteiche, emorragie gastroenteriche). Perciò, l'urea è un marker meno specifico per la diagnosi di nefropatia (Paltrinieri, et al., 2010; Ridolfi, et al., 2022). Il rapporto urea/creatinina potrebbe essere utile per identificare l'origine dell'azotemia: infatti, in caso di azotemia renale o postrenale, entrambe aumentano in modo proporzionale, mentre in corso di azotemia prerenale l'urea aumenta maggiormente rispetto alla creatinemia.

Questo è dovuto al fatto che l'urea, a differenza della creatinina, viene riassorbita nei tubuli e ricircola a livello renale. Pertanto, a causa della sovrapponibilità dei valori in condizioni renali ed extrarenali, questo rapporto è un ausilio diagnostico molto limitato (Paltrinieri, et al., 2010).

#### ***4.1.2 Prove di clearance***

Rispetto ai metodi indiretti, le prove di clearance hanno il vantaggio di determinare la VFG, identificando riduzioni precoci della funzionalità renale, prima dell'aumento della creatinina. Vi sono due diverse metodiche: clearance urinaria e clearance plasmatica; entrambe caratterizzate dalla somministrazione di una sostanza, in quantità nota, che viene liberamente filtrata dal glomerulo e non deve essere riassorbita né secreta dal tubulo renale. Come già menzionato, nella pratica clinica la clearance urinaria non è praticabile, al contrario di quella plasmatica. I marker che possono essere utilizzati sono l'inulina, la creatinina esogena e lo ioexolo. Dopo la somministrazione della sostanza scelta, viene rilevata la sua concentrazione plasmatica mediante prelievi seriali, in modo da poter calcolare la quantità della sostanza rimossa dal plasma, e quindi, la VFG (Giraldi, et al., 2018).

#### ***4.1.3 Dimetilarginina simmetrica (SDMA)***

Recentemente, la SDMA è stata introdotta come nuovo indicatore di valutazione della funzionalità renale nel cane e nel gatto. Questa sostanza viene prodotta da tutte le cellule nucleate dei tessuti ed escreta quasi esclusivamente dal rene, pertanto, la VFG è il fattore che maggiormente determina la sua concentrazione plasmatica. È stato rilevato che l'aumento dell'SDMA precede quello della creatinina sierica e, inoltre, non è influenzata dalla massa corporea, quindi è un biomarker più sensibile e attendibile rispetto alla creatinina. Tuttavia, come per la creatinina e l'urea, l'aumento

dell'SDMA non consente la distinzione dell'origine dell'iperazotemia (Ridolfi, et al., 2022; Giraldi, et al., 2018).

#### ***4.2 Analiti biochimici influenzati dalla funzione renale***

Diversi analiti inclusi nei comuni profili biochimici sono condizionati dal grado di funzionalità renale. I principali, che devono essere valutati, sono elencati in seguito.

- Gli **enzimi pancreatici** amilasi e lipasi tendono ad accumularsi nel plasma in caso di riduzione della VFG e quindi della loro escrezione renale.
- L'**iperfosfatemia** è proporzionale alla riduzione della VFG, più marcata in stadi avanzati di CKD (Ridolfi, et al., 2022).
- Nei soggetti affetti da CKD, il **calcio** può subire alterazioni e risultare sia aumentato che ridotto; in genere nel gatto è più frequente l'ipercalcemia, mentre nel cane l'ipocalcemia (Giraldi, et al., 2018).
- Per quanto riguarda gli **elettroliti**, è importante valutare le concentrazioni ematiche di sodio, cloro e potassio in funzione dello stato di idratazione del paziente. In corso di CKD, si riscontra ipokaliemia da eccessiva perdita di potassio causata dalla poliuria, in genere soprattutto nel gatto, mentre nel cane maggiore è lo stadio IRIS maggiore è la tendenza all'iperkaliemia. Sodio e cloro solitamente sono maggiormente influenzati dallo stato di idratazione e di solito aumentano nei pazienti poliurici disidratati (Ridolfi, et al., 2022).

#### ***4.3 Esame delle urine***

L'esame chimico-fisico urinario è fondamentale nella diagnosi e valutazione delle nefropatie, dato che riflette le capacità di filtrazione e riassorbimento renale.

Mediante questo esame è possibile valutare diversi parametri.

- **Peso specifico urinario (PS):** viene misurato tramite il rifrattometro e fornisce un'indicazione indiretta della capacità renale di concentrazione o diluizione

dell'ultrafiltrato. Tuttavia, non è un indicatore molto sensibile, dato che si presenta alterato quando almeno i 2/3 della funzionalità renale sono compromessi. Nel cane e nel gatto, valori del PS rispettivamente  $>1035$  e  $>1040$ , indicano un'adeguata capacità di concentrare le urine. Va ricordato che, il PS va interpretato in base allo stato di idratazione dell'animale, infatti, un PS urinario uguale o poco inferiore ai valori sopra indicati, in soggetti disidratati e/o iperazotemici, è un segno di inadeguata funzionalità renale. Pertanto, il PS deve essere sempre valutato in rapporto agli altri reperti clinici e di laboratorio. In corso di CKD, si ha una riduzione progressiva del PS urinario, con valori tra 1008 e 1012 nella fasi più avanzate. Urine ipostenuriche (PS 1001-1008) associate a poliuria/polidipsia si rilevano nel diabete insipido nefrogenico congenito; in questo caso, il riassorbimento dei soluti non è compromesso, ma la produzione di urine diluite è dovuta ad una scarsa o assente risposta tubulare all'ADH, quindi al riassorbimento idrico (Ridolfi, et al., 2022; Paltrinieri, et al., 2010).

- **Proteinuria:** la determinazione della proteinuria, ossia l'escrezione urinaria di proteine, è fondamentale. In presenza di danno glomerulare, le proteine, di dimensioni variabili in base all'entità del danno, vengono filtrate e passano nell'ultrafiltrato. Inoltre, la proteinuria può anche essere dovuta ad un danno tubulare, in cui si ha una ridotta capacità dei tubuli prossimali di recuperare le proteine filtrate (ad esempio può essere riscontrata nei difetti tubulari congeniti come la Sindrome di Fanconi) (Paltrinieri, et al., 2010).

Tipo di proteinuria	Meccanismi fisiopatologici	Proteine presenti nelle urine
Funzionale e da sovraccarico	Aumentata permeabilità glomerulare transitoria (es. stress, esercizio fisico, febbre, convulsioni ecc.)	<= 69 kDa Emoglobina (32kDa), Mioglobina (17 kDa), proteine di Bence-Jones (monomeri 22-25 kDa, dimeri 44-50 kDa)
1) Glomerulare selettiva 2) Glomerulare non selettiva	Danno glomerulare di entità variabile	1) 69-80 kDa (es. albumina, transferrina) 2) 69-150 kDa (albumina, transferrina, immunoglobuline)
Tubulare	Danno tubulare di entità variabile	15-50 kDa (es. lisozima, $\alpha$ 1 e $\beta$ 2 microglobuline)
Mista	Danno sia glomerulare che tubulare	12-150 kDa
Post-renale	Associata a patologie delle basse vie urinarie e genitali	Proteine di entità variabile, di possibile derivazione ematica o infiammatoria locale

Figure 3 Tipi di proteinuria e rispettive localizzazioni di danno e proteine rilevabili nelle urine (Ridolfi, et al., 2022)

Talvolta, la proteinuria può essere il primo e unico reperto associato alla CKD; in genere è più precoce nelle patologie glomerulari (glomerulonefriti, amiloidosi) e può essere più tardivo nelle patologie tubulointerstiziali. Una prima valutazione semi-quantitativa della proteinuria si ottiene mediante striscia reattiva (dipstick), che reagisce maggiormente alle albumine rispetto che alle globuline urinarie e determina un netto cambiamento di colore quando la concentrazione proteica supera 30 mg/dL; questo metodo, però, può determinare falsi positivi in caso di urine alcaline o in presenza di contaminanti; inoltre, la capacità di individuare un eccesso di proteine è dipendente dal grado di diluizione delle urine. Altro metodo di valutazione quantitativa della proteinuria è il rapporto proteine urinarie/creatinina urinaria (PU/CU), diventato negli anni un indicatore clinico e prognostico sempre più importante, difatti, è stato incluso dalle linee guida IRIS nella sottostadiazione del paziente nefropatico, come mostra la seguente tabella.

Sottostadio	Valore PU/CU nel cane	Valore PU/CU nel gatto
Non proteinurico	< 0.2	< 0.2
Proteinurico border-line	0.2 – 0.5	0.2 – 0.4
Proteinurico	> 0.5	> 0.4

Figure 4 Sottostadiazione IRIS di CKD nel cane e nel gatto basata sulla proteinuria (Ridolfi, et al., 2022)

La proteinuria persistente con sedimento urinario inattivo è un marker di CKD sia nel cane che nel gatto. In più, ha un valore prognostico: maggiore è il rapporto PU/CU, maggiore è il rischio di progressione della CKD e mortalità (Giraldi, et al., 2018; Paltrinieri, et al., 2010). Quando la proteinuria è molto marcata (PU/CU>3) solitamente è indicativa di un coinvolgimento glomerulare, sebbene la maggior parte dei pazienti nefropatici presenti una proteinuria mista glomerulo-tubulare. Dal punto di vista qualitativo, è possibile valutare quali proteine vengono perse mediante elettroforesi urinaria su gel di agarosio (SDS-AGE), che consente di identificare il peso molecolare delle proteine escrete e, in base a questo, di individuare, con discreta precisione, la localizzazione del danno renale (*figura 3*).

Recentemente, sono stati proposti nuovi biomarker urinari di danno renale che, tuttavia, sono ancora poco o non disponibili nella pratica clinica, ma potranno essere d'ausilio in futuro, quindi necessitano ulteriori studi (Ridolfi, et al., 2022).

<b>Cystatin C</b> (urinaria o sierica)	Marker di VFG negli stadi precoci di patologia renale Aumento per ridotto riassorbimento secondario a danno tubulare prossimale	Non sembra offrire risultati superiori a quelli della creatinina
<b>Retinol-binding protein (RBP)</b> (urinaria)	Marker di danno tubulare Aumenta progressivamente negli stadi avanzati di danno renale	Elevata variabilità intra-individuale soprattutto nei gatti con CKD ed ipertiroidismo
<b>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)</b> (urinaria)	Marker di flogosi e danno tubulare acuto	Poco specifico (es. in caso di piuria o ematuria) Possibile influenza di patologie sistemiche
<b>Kidney injury molecule-1 (KIM-1)</b> (urinaria)	Marker di danno tubulare acuto	Pochi dati sull'utilità in corso di CKD

*Figure 5 Esempi di biomarker renali più recenti e con potenziali sviluppi futuri (Ridolfi, et al., 2022)*

Secondo diversi studi, la presenza di immunoglobuline G (IgG) associate a proteine ad alto peso molecolare è generalmente attribuita a lesioni glomerulari, mentre la presenza di proteine urinarie a basso peso molecolare come le proteine leganti il retinolo (RBP) e la proteina Tamm-Horsfall (THP) è presumibilmente

collegata alla disfunzione tubulare, rispettivamente prossimale e distale. Da un recente studio riguardo l'utilità dei marker urinari nella valutazione della disfunzione renale nella glomerulonefrite familiare nei cani Dobermann è emerso che, misurando le concentrazioni urinarie di IgG, RBP e THP e quantificandole in relazione alla creatinina urinaria, i valori di uIgG/uCr e uRBP/uCr erano significativamente più alti nei cani affetti rispetto ai cani sani, con cui erano stati confrontati, perciò, indicavano una compromissione notevole della funzione glomerulare e tubulare. Inoltre, i cambiamenti nei livelli urinari dei 3 marker sono stati rilevati anche prima della comparsa dell'azotemia, poiché i valori medi di creatinina sierica non erano ancora aumentati. Quindi, l'utilizzo di questi biomarker può facilitare la diagnosi di nefropatie ereditarie, sebbene sono necessari maggiori studi in merito (Winiarczyk, et al., 2020).

Inoltre, negli animali con gravi nefropatie proteine-disperdenti è comune osservare ipoalbuminemia secondaria alla perdita renale ed è altrettanto comune il riscontro di iper-colesterolemia probabilmente dovuta ad uno shift biosintetico epatico verso lipoproteine ad alto contenuto in colesterolo (Ridolfi, et al., 2022).

- **pH urinario:** la misurazione viene comunemente effettuata mediante strisce reattive, che, però, presentano risultati discordanti rispetto a quelli ottenuti con metodi di riferimento (pHmetro), soprattutto in caso di valori bassi di pH. Tuttavia, essendo influenzato da molte variabili, il valore del pH urinario non è un indice preciso dello stato acido-base metabolico, che può essere valutato solo a grandi linee; l'emogasanalisi è l'unico metodo per valutarlo adeguatamente. In generale, in corso di CKD, è caratteristico lo sviluppo di acidosi metabolica. Inoltre, il pH urinario può essere utile nella gestione diagnostica e terapeutica delle urolitiasi e nell'interpretazione di altri risultati delle strisce reattive o del sedimento urinario (Paltrinieri, et al., 2010).



- **Glicosuria:** la presenza di glucosio nelle urine diventa evidente quando la quantità di glucosio filtrata supera la capacità di riassorbimento massimo del tubulo prossimale. La determinazione quantitativa della glicosuria mediante dipstick è attendibile, eccetto in caso di urine refrigerate in cui si possono avere falsi negativi. Una glicosuria transitoria o persistente associata a normo-glicemia si riscontra in pazienti con tubulopatie congenite (glicosuria primaria renale, sindrome di Fanconi) o acquisite (tossicità da glicole etilenico) che riducono la capacità di riassorbimento; in questi casi si possono associare altri difetti di riassorbimento di soluti come aminoacidi, elettroliti e proteine (Paltrinieri, et al., 2010; Ridolfi, et al., 2022).
- **Chetonuria:** in caso di aumento della chetonemia, si rilevano corpi chetonici nelle urine mediante striscia reattiva, associati alla glicosuria normoglicemica nei difetti multipli congeniti e nella glicosuria primaria renale (Paltrinieri, et al., 2010).

Di notevole importanza è anche l'esame microscopico del sedimento urinario, che permette di interpretare meglio i risultati dell'esame chimico-fisico e, soprattutto, permette di identificare alterazioni urinarie quali: presenza e tipo di cristalluria, ematuria, piuria e/o batteriuria, cilindruria (Paltrinieri, et al., 2010)

#### ***4.4 Esame emocromocitometrico***

Solitamente, questo esame mostra anomalie, non specifiche, secondarie ad un danno renale. In corso di CKD si riscontra un'anemia normocitica normocromica non rigenerativa da lieve a moderata, che può contribuire sia alla sintomatologia clinica (letargia, debolezza) sia al peggioramento della CKD per l'ipossia cronica del parenchima renale. L'anemia si presenta progressivamente soprattutto negli stadi avanzati della patologia. Ha un'origine multifattoriale e il meccanismo principale è rappresentato dalla ridotta produzione di eritropoietina (EPO) da parte delle cellule

iuxtaglomerulari. Dal punto di vista ematologico, il tipo di anemia è “silente”, ossia non mostra alterazioni importanti degli indici eritrocitari o alterazioni morfologiche dei globuli rossi. Inoltre, nella valutazione della concentrazione eritrocitaria è fondamentale rapportarla al grado di idratazione del paziente (Giraldi, et al., 2018; Ridolfi, et al., 2022).

## **5. IMPIEGO DELLA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NELLA DIAGNOSI DELLE NEFROPATIE CONGENITE ED EREDITARIE**

La diagnostica per immagini è fondamentale nella diagnosi e nella gestione del paziente con malattia renale, in quanto nonostante alcune alterazioni renali possano essere sospettate durante la visita clinica e con gli esami di laboratorio, la maggior parte delle condizioni patologiche richiede l'utilizzo delle tecniche di imaging che forniscono informazioni aggiuntive circa la struttura parenchimale renale. Infatti, dal momento che le indagini di laboratorio o i segni clinici delle nefropatie non distinguono in modo specifico tra patologie congenite o ereditarie e patologie acquisite, la diagnostica per immagini può collegare, ad esempio in razze ad alto rischio, un rene di ridotte dimensioni o con profilo irregolare con la diagnosi di nefropatia congenita o ereditaria. Quindi, l'impiego della radiologia, ecografia e tomografia computerizzata (TC) ha anche la finalità di escludere alcune patologie e, di conseguenza, inquadrare correttamente il paziente e indirizzare l'iter diagnostico (Osborne, et al., 1999; Meomartino, et al., 2015).

### ***5.1 Tecnica radiografica e aspetti renali normali***

Nello studio delle patologie renali, l'impiego della radiologia rimane una tecnica diagnostica di grande importanza, anche se negli ultimi tempi è stata gradualmente sostituita dall'esame ecografico, anche se si possono considerare procedure diagnostiche complementari. Le tecniche radiografiche contrastografiche (urografia escretoria) rivestono un ruolo importante per lo studio della pelvi e dell'uretere, oltre a fornire informazioni qualitative sulla funzionalità renale (Meomartino, et al., 2015).

I vantaggi della tecnica radiografica includono:

- È una tecnica non invasiva e poco costosa;
- Fornisce un'indagine geografica di tutto il tratto urinario e la relazione con gli altri organi;
- Permette di osservare variazioni di numero, dimensioni, profilo, posizione e radiopacità dei reni; ad esempio, reni di dimensioni ridotte possono essere più facilmente identificati rispetto all'esame ecografico;
- Può essere eseguita nel paziente disidratato.

Invece, gli svantaggi includono:

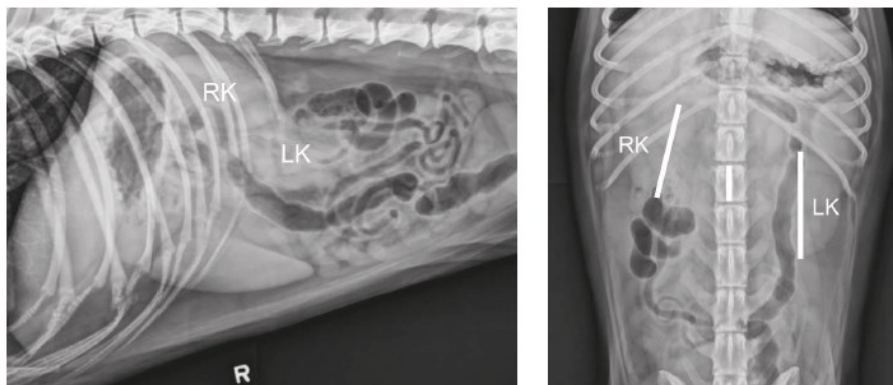
- L'assenza di quantità adeguate di grasso retroperitoneale o la presenza di versamenti, ingesta o feci impediscono la corretta visualizzazione dei reni;
- Non consente una valutazione dell'architettura renale interna ed eventuali alterazioni, a differenza dell'ecografia;
- Non fornisce informazioni sulla funzionalità renale;
- Impiega radiazioni ionizzanti.

Nonostante i potenziali svantaggi, l'indagine radiografica è importante per una valutazione completa del paziente, soprattutto per le informazioni topografiche dei reni (Rivers, et al., 1996).

L'esame radiografico, quasi sempre, può essere eseguito con il paziente sveglio, tenuto in posizione dagli operatori. Gli studi contrastografici, invece, richiedono necessariamente la sedazione o l'anestesia. Inoltre, è raccomandato un digiuno di almeno 12 ore e, nel caso dell'urografia escretoria, si consiglia anche la somministrazione di blandi lassativi qualche giorno prima dell'esame per svuotare dalle feci il colon e il retto.

La radiografia diretta dei reni prevede l'esecuzione di due proiezioni, una latero-laterale (LL) e una ventro-dorsale (VD). Nei radiogrammi LL si visualizzano i

reni nella regione cranio-dorsale dell'addome, in parte sovrapposti tra loro; infatti, per la proiezione laterale, è preferibile utilizzare il decubito destro con ripresa a fine espirazione, in tal modo il diaframma si sposta più cranialmente e la sovrapposizione tra i due reni è ridotta (Meomartino, et al., 2015; Real, 2018). La topografia del rene destro è più craniale rispetto al sinistro e questo permette di differenziare i due organi nelle immagini in proiezione laterale. Nella proiezione VD i reni non sono sovrapposti tra di loro ma ad altre strutture. Ciò può mascherare il profilo dei reni, soprattutto nel cane. I reni sono tanto più visibili nell'immagine radiografica quanto maggiore è la quantità di grasso retroperitoneale e questo si può riscontrare in particolar modo nel gatto, che è soggetto ad accumulo di tessuto adiposo in questa regione anatomica (Real, 2018). Perciò, possono essere scarsamente visualizzati negli animali cachettici e anche in quelli con liquido nelle cavità retroperitoneali o peritoneali, a causa del contrasto ridotto (Pollard, et al., 2017).

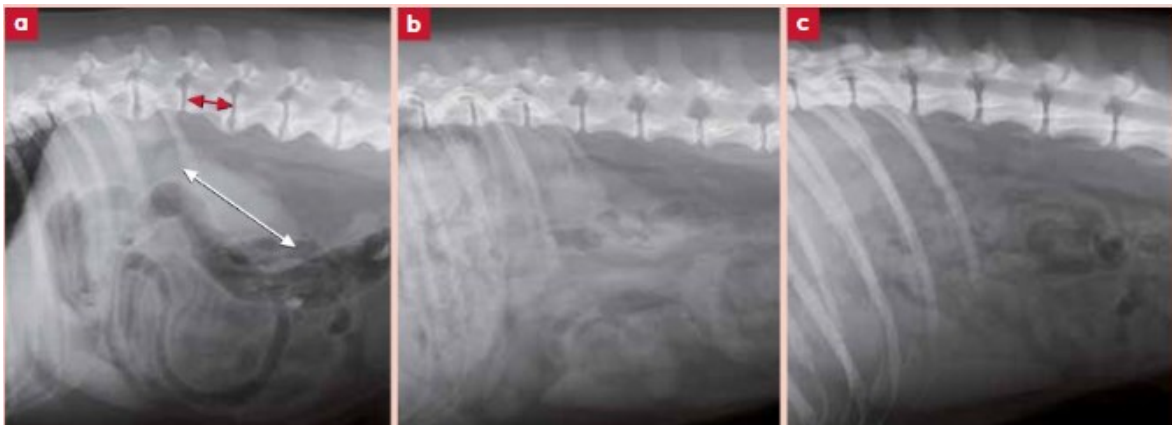


*Figura 6 Proiezione LL (a sinistra) e VD (a destra) dell'addome in un cane normale. Il rene destro (RK) è craniale e leggermente dorsale rispetto al rene sinistro (LK) ed è in contatto con il processo caudato del fegato. I reni sono chiaramente visibili per il contrasto con il grasso retroperitoneale adiacente (Hecht, et al., 2020).*

La densità radiografica dei reni è quella tipica dei tessuti molli e dei liquidi, ed è normalmente omogenea. Nei gatti, il grasso attorno alla pelvi fa sì che si identifichi una piccola zona triangolare ipodensa a livello dell'ilo.

I radiogrammi devono essere caratterizzati da un'elevata latitudine del livello di grigio, quindi, devono essere poco contrastati; ciò viene realizzato mediante elevati kV e bassi mAs; inoltre, è essenziale che i tempi di esposizione siano brevi, in particolare inferiori a 1/60 di secondo per evitare artefatti da movimento. In più, il manto dell'animale non deve essere imbrattato o bagnato, perché questo può creare opacità che mascherano parzialmente gli organi o artefatti che simulano reperti patologici (Meomartino, et al., 2015).

Per valutarne le dimensioni renali, la lunghezza dei reni va confrontata con quella del corpo della vertebra L2. Nei pazienti sani la lunghezza massima deve essere 2,5-3,5 volte quella di L2 nel cane e 2,4-3 volte quella di L2 nel gatto (Real, 2018).



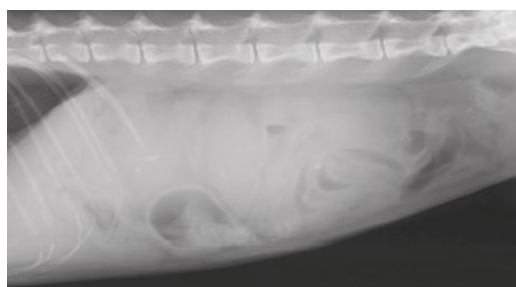
*Figure 7 Radiografie in proiezione laterale di 3 cani con reni normali. Nell'immagine (a), le due ombre renali sono ben visibili grazie all'abbondante grasso retroperitoneale; viene indicata la lunghezza normale delle ombre renali (freccia bianca) in rapporto alla lunghezza della vertebra L2 (freccia rossa).*

*Nell'immagine (b) risulta ben definita solo l'ombra del rene sinistro, situato anatomicamente in posizione più caudale, mentre l'ombra del rene destro è mascherata da altre strutture. Nell'immagine (c) è impossibile distinguere chiaramente le ombre renali a causa della mancanza di grasso retroperitoneale e della presenza di altre strutture sovrapposte (Real, 2018).*

### 5.1.1 Quadri radiografici patologici

- **Anomalie di dimensioni, forma e profilo renale**

Un aumento delle dimensioni delle ombre renali può essere sintomo di diverse patologie. L'aumento di volume può essere monolaterale o bilaterale ed essere associato o meno ad alterazioni della forma e del profilo se causato, rispettivamente, da lesioni focali o diffuse. Confrontare le dimensioni dei due reni, forma e profilo di uno rispetto all'altro, può risultare più utile rispetto alla valutazione dell'organo singolo. Se entrambe le ombre renali hanno dimensioni aumentate, nell'ambito delle patologie congenite, la diagnosi differenziale deve includere la malattia renale policistica, l'amiloidosi o una neoplasia ereditaria bilaterale (ad esempio cistoadenocarcinoma multifocale nel Pastore tedesco). Nel caso della malattia renale policistica e delle neoplasie, i reni si presentano ingrossati e con profilo irregolare. Se un'ombra renale risulta aumentata di volume e l'altra invece è ridotta, una possibile causa potrebbe essere una nefrite interstiziale cronica a carico di un rene, con ipertrofia compensatoria del rene controlaterale. Negli animali giovani, reni di dimensioni ridotte con profili leggermente irregolari sono generalmente dovuti a malattie congenite come la displasia o ipoplasia renale, mentre negli animali adulti sono solitamente dovuti a malattie renali croniche avanzate o terminali (Real, 2018; Meomartino, et al., 2015).



*Figura 8-9 Reni policistici in un gatto Persiano; i radiogrammi laterale e ventrodorsale mostrano ingrossamento e contorno irregolare di entrambi i reni (Hecht, et al., 2020).*

- **Anomalie di numero e posizione dei reni:** di solito queste anomalie sono correlate al paziente (mancanza di grasso retroperitoneale, conformazione del paziente a petto profondo, abbondanti ingesta nel tratto gastrointestinale) piuttosto che ad una condizione patologica. Le vere anomalie sono rappresentate da patologie congenite come l'aplasia renale, la fusione dei reni (rene "a ferro di cavallo") o l'ectopia renale. A volte, lesioni di masse addominali originate dal fegato, dalle ovaie o dalle ghiandole surrenali possono provocare dislocazione renale (Hecht, et al., 2020). L'agenesia unilaterale, ossia l'assenza di un rene, è una rara malformazione congenita la cui diagnosi definitiva necessita dell'urografia escretoria, TC con contrasto o scintigrafia renale; si riscontra solitamente ipertrofia compensatoria del rene controlaterale, con architettura normale (Pollard, et al., 2017).



*Figure 10 Agenesia renale monolaterale in un cane di 3 mesi d'età. Il rene controlaterale è andato incontro a ipertrofia compensatoria. Sono inoltre evidenti idronefrosi e idrouretere conseguenti a sbocco ureterale ectopico vaginale (Zatelli, 2015).*

- **Anomalie dell'opacità renale:** questa condizione può essere riscontrata in presenza di calcoli e mineralizzazione distrofica di lesioni parenchimali renali come cisti, neoplasie o in corso di malattia renale cronica. E' possibile rilevare la presenza di calcoli in animali geneticamente predisposti alla formazione, a



causa di disturbi metabolici sottostanti (per esempio nel Bulldog inglese, Terranova, Bassotto, Basset Hound e Rottweiler). Non tutti i calcoli risultano radiopachi; infatti, quelli composti da urati di ammonio o cistina hanno una radiopacità simile a quella dei tessuti molli e dei liquidi, quindi in radiografia diretta appaiono radiotrasparenti. Per visualizzare questo tipo di calcoli è necessario l'esame ecografico. Un aumento generalizzato dell'opacità radiografica renale è un reperto raro e può essere associato ad una nefrocalinosi ossia una mineralizzazione diffusa del parenchima renale, riscontrabile come complicanza nella teleangectasia renale (Hecht, et al., 2020; Real, 2018).

### ***5.1.2 Urografia escretoria***

L'urografia escretoria è tutt'oggi un metodo rilevante nella valutazione di molte patologie renali e delle vie urinarie, sebbene il suo impiego sia diminuito con la comparsa di tecniche più avanzate come TC e risonanza magnetica nucleare (RMN) (De Cata, et al., 2018). Inoltre, le stesse informazioni circa morfologia renale e architettura interna si possono acquisire anche in modo meno invasivo utilizzando l'ecografia. Se l'ecografia non è disponibile, l'urografia escretoria è d'aiuto per confermare anomalie morfologiche identificate o sospettate nelle radiografie dirette e per esaminare la pelvi renale e gli ureteri. Inoltre, con l'urografia escretoria è possibile ottenere una valutazione approssimativa della funzionalità renale (Widmer, 2014; Pollard, et al., 2017)

Nella seguente tabella sono riportate le indicazioni per l'utilizzo della tecnica.

Un nefrogramma, dove il contrasto delinea il parenchima renale, è indicato nelle seguenti situazioni	Un pielogramma, dove il contrasto delinea la pelvi renale, è indicato nelle seguenti situazioni
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se i reni sono scarsamente visualizzati nelle radiografie pilota</li> <li>• Per l'identificazione dei difetti di opacizzazione causati da tumori, infarti e alterazioni cistiche</li> <li>• Per la valutazione della funzione glomerulare. La sequenza di opacità e dissolvenza del nefrogramma fornisce un indice molto grezzo della velocità di filtrazione glomerulare (VFG)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per l'identificazione della pielectasia (dilatazione della pelvi renale)</li> <li>• Per il rilevamento di calcoli non mineralizzati e coaguli di sangue</li> <li>• Per la diagnosi differenziale in caso di aumento delle dimensioni renali, al fine di identificare il mancato riempimento dei diverticoli (contribuendo a identificare la tumefazione renale osservata nella pielonefrite e altre condizioni)</li> <li>• Per visualizzare l'aspetto prossimale degli ureteri</li> </ul>

*Figure 11 Indicazioni per l'urografia escretoria (Widmer, 2014)*

La tecnica si basa sulla somministrazione per via endovenosa di un mezzo di contrasto iodato, ionico o non ionico, seguita dall'esecuzione di radiografie seriali, successive alla sua escrezione per filtrazione glomerulare. I mezzi di contrasto iodati sono escreti quasi esclusivamente mediante filtrazione glomerulare (in minima parte mediante escrezione epatica e intestinale) e questo permette un'ottima visualizzazione e analisi del parenchima renale (Widmer, 2014; De Cata, et al., 2018). Il mezzo di contrasto può causare effetti collaterali, quali nausea e vomito; più rari sono l'ipotensione sistemica, il danno renale acuto e le reazioni anafilattiche. I rischi associati all'uso dei mezzi di contrasto iodati aumentano in caso di malattia renale preesistente o di ipoperfusione renale (soprattutto se dovuta ad emoconcentrazione/disidratazione); l'utilizzo di mezzi di contrasto iodati non ionici (iohexolo o iopamidolo) riduce però tali rischi, in quanto caratterizzati da ridotta osmolarità, bensì hanno un costo elevato.

Le controindicazioni all'esecuzione di un'urografia escretoria comprendono: insufficienza renale oligurica o anurica, grave disidratazione o ipotensione e ipersensibilità nota ai mezzi di contrasto iodati. Prima dell'inizio della procedura, è necessaria la sedazione del paziente e l'esecuzione delle due proiezioni radiografiche standard (LL e VD) per verificare la corretta preparazione del

paziente e l'assenza di lesioni come piccoli calcoli radiopachi che verrebbero mascherati dal mezzo di contrasto (Real, 2018; Meomartino, et al., 2015).

Nella tabella di seguito riportata è indicato schematicamente il protocollo di esecuzione per l'urografia escretoria.

<b>Prima della procedura urografica</b>	<b>Sequenza delle radiografie</b>
■ 12-24 ore prima: digiuno e blandi lassativi.	■ 10-20 secondi: VD.
■ 2 ore prima: enterocisma per svuotare il colon.	■ 1-2 minuti: VD.
■ Radiografie dirette in proiezione L e VD.	■ 5 minuti: VD e L (+ obliqua se si devono valutare gli ureteri).
■ Introduzione di aria nella vescica (se si devono valutare gli ureteri).	■ 20 minuti*: VD e L (+ obliqua se si devono valutare gli ureteri).
<b>Somministrazione del mezzo di contrasto</b>	■ 40 minuti: VD e L per valutare la vescica.
■ 600-800 mg I/kg in bolo endovenoso.	■ Se non si ottengono risultati concludenti, può essere necessario effettuare radiografie aggiuntive.

*Figure 12 Protocollo per l'urografia escretoria (Real, 2018)*

L'urogramma escretorio è costituito dal nefrogramma, in cui si osserva l'opacizzazione del parenchima renale, e dal pielogramma, che evidenzia l'opacizzazione della pelvi renale, dei recessi pelvici e degli ureteri. L'opacizzazione dei reni dovrebbe affievolirsi progressivamente durante la procedura; un'opacizzazione persistente o progressiva del nefrogramma indica grave ipotensione o nefropatia indotta dal mezzo di contrasto.

Nell'ambito delle patologie renali congenite, anomalie riscontrabili mediante urografia escretoria possono essere: aplasia o atrofia renale, agenesia unilaterale renale, displasia renale e nefropatie giovanili, che sono condizioni contraddistinte da una scarsa o mancata opacizzazione renale.



*Figure 13 Urografia escretoria in un cane femmina di 3 mesi e mezzo d'età, affetto da agenesia del rene destro, megalia del rene sinistro e idrouretere di V grado secondario a ectopia (Meomartino, et al., 2015).*

La presenza di cisti renali e neoplasie è caratterizzata da un'opacizzazione renale eterogenea; i calcoli radiotrasparenti, i coaguli di sangue (presenti in caso di teleangectasia o ematuria renale primaria) e anche le cisti renali appaiono come difetti di riempimento, nel caso delle cisti questi difetti assumono una forma sferica. Inoltre, l'urografia escretoria, è utile nel confermare, in corso di malattia renale cronica, le dimensioni ridotte e i profili irregolari renali, evidenziati nelle radiografie dirette, associati ad una scarsa opacizzazione.

La TC permette di ottimizzare le informazioni ricavabili dall'urografia escretoria, poiché evita la perdita delle informazioni dovuta alla sovrapposizione delle strutture. La dose del mezzo di contrasto può essere ridotta da 600-800mg l/kg a 440 mg l/kg e ciò permette un calcolo più preciso del grado di filtrazione glomerulare (Real, 2018; Pollard, et al., 2017).

## ***5.2 Tecnica ecografica***

L'ultrasonografia è uno strumento versatile nella valutazione dei reni nel cane e nel gatto, in quanto è rapida, non invasiva, relativamente sensibile ed economica. Ha ampiamente sostituito la radiografia e le tecniche contrastografiche nella valutazione del tratto urinario superiore. L'indagine ecografica fornisce una valutazione del parenchima e della struttura morfologica renale, della vascolarizzazione, della pelvi e del tessuto perirenale; consente l'identificazione di anomalie di dimensioni, architettura ed ecogenicità renale; inoltre è utilizzabile per l'esecuzione di procedure sia diagnostiche sia terapeutiche (Graham, 2016; Meomartino, et al., 2015).

I vantaggi dell'ecografia includono:

- Non è condizionata dalla presenza di ingesta o di versamento retroperitoneale e dalla mancanza di tessuto adiposo, quindi, i pazienti cachettici non rappresentano una limitazione come per la radiografia;
- È superiore alla radiologia nella rilevazione di anomalie morfologiche renali;
- Non impiega radiazioni ionizzanti, perciò è un metodo più sicuro per il paziente e per l'ecografista;
- Non necessita di mezzi di contrasto potenzialmente pericolosi;
- Permette il campionamento di lesioni parenchimali renali mediante biopsia ecoguidata, più selettiva e meno invasiva di altri metodi biotici (Rivers, et al., 1996).

Gli svantaggi comprendono:

- L'impossibilità di visualizzare completamente i reni in alcuni cani di grossa taglia o obesi e in quelli con notevole meteorismo intestinale;
- I calcoli radiopachi sono visualizzabili più facilmente con esame radiografico diretto;

- Non permette valutazioni della vascolarizzazione e funzionalità renale, tranne che con le tecniche Doppler;
- È una tecnica dipendente dall'esperienza dell'ecografista (Nyland, et al., 2016).

Solitamente le indicazioni per effettuare un esame ecografico renale sono:

- Anomalie palpabili dei reni, quali nefromegalia unilaterale/bilaterale o masse renali;
- Visualizzazione radiografica inadeguata dei reni e anomalie riscontrate sul radiogramma, ad esempio sospetta urolitiasi;
- Alterazioni degli esami di laboratorio (ad esempio proteinuria, azotemia) indicative di patologie renali;
- Segni clinici quali ematuria, poliuria, polidipsia, stranguria (Graham, 2016; Widmer, 2014)

L'esame ecografico può essere eseguita nella maggior parte dei pazienti senza sedazione, a meno che non sia un animale molto stressato o aggressivo. La preparazione del paziente prevede una tricotomia dell'addome ventrale, dallo xifoide alla regione inguinale, successivamente si applica dell'alcool per inumidire la cute e una quantità abbondante di gel acustico per assicurare un buon contatto tra il trasduttore ed il paziente (Pollard, et al., 2017).

È importante selezionare il trasduttore di frequenza più alto che consenta un'adeguata penetrazione del fascio di ultrasuoni nel paziente. In genere, un trasduttore curvilineo o phased array ad alta frequenza, da 7 a 10 MHz, dovrebbe essere adatto alla maggior parte dei cani e gatti. Nei cani di grossa taglia o obesi potrebbe essere necessario un trasduttore a frequenza inferiore (3,5-5 MHz), mentre nei gatti e nei cani di piccola taglia un trasduttore lineare a frequenza più alta (da 10 a 12 MHz) offre una risoluzione migliore (Webster , 2009).

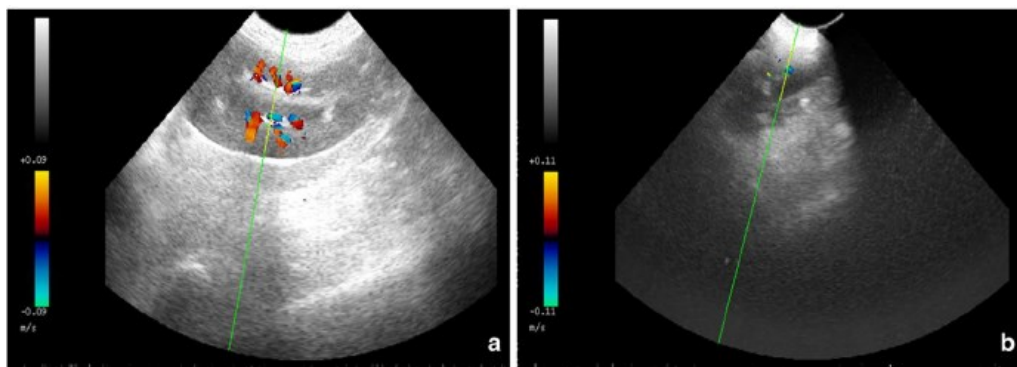
La tecnica prevede il posizionamento del paziente in decubito dorsale o laterale destro e sinistro e i reni devono essere esaminati su tre piani ossia sagittale, trasversale e longitudinale dorsale. In primis, i reni si valutano dalla porzione ventrale dell'addome con l'animale in decubito dorsale. Una scansione sagittale, mediante movimenti latero-laterali, fornisce una visione d'insieme del rene, consentendo di valutarne la dimensione e la forma insieme alla visualizzazione della definizione cortico-midollare; la sezione trasversale si ottiene ruotando la sonda in senso antiorario di 90° rispetto alla scansione sagittale e poi la si sposta cranialmente e caudalmente, scorrendo sulla cute. Infine, la scansione longitudinale dorsale viene impiegata per lo studio della pelvi e del decorso delle arterie e vene interlobari (Nyland, et al., 2016; Meomartino, et al., 2015).

Con il paziente in decubito laterale destro, il rene sinistro si esamina posizionando il trasduttore sull'addome dorsale caudalmente all'arco costale; è facile visualizzarlo data la posizione più caudale e grazie alla finestra acustica che a volte fornisce la milza. Nel cane il rene destro è più difficile da valutare perché è posizionato più cranialmente e in profondità rispetto alle coste e per la sua localizzazione dorsale rispetto all'intestino ripieno di gas; deve essere esaminato, con il paziente in decubito laterale sinistro, sia dorsalmente attraverso una finestra a livello dell'11-12° spazio intercostale sia posizionando il trasduttore caudalmente rispetto all'arco costale. Le anse intestinali piene di gas possono interferire con l'esame di entrambi i reni, in questo caso occorre compiere una leggera pressione con il trasduttore per dislocare le anse sovrastanti. Inoltre, i reni si possono esaminare a partire dalla regione paralombare dorsale con l'animale in decubito sternale o in posizione quadrupedale che è particolarmente utile nei pazienti con ascite importante o masse di grandi dimensioni, poiché riduce la distanza dai reni (Webster , 2009; Nyland, et al., 2016). Nei gatti, invece, poiché l'addome è ristretto rispetto a quello della maggior parte dei cani, è possibile scansionare entrambi i reni dallo stesso lato con il paziente in

decubito laterale sinistro e viceversa; sono molto più facili da esaminare perché localizzati più caudalmente rispetto ai reni canini e di solito ventralmente dalla terza alla quinta vertebra lombare, quindi, normalmente non è necessario utilizzare un approccio intercostale. Detto ciò, è importante non confondere inavvertitamente un rene per l'altro, in particolare nei gatti con malattia renale unilaterale. Il modo più sicuro per evitare ciò è valutare la localizzazione renale in relazione alla vena cava caudale e all'aorta (Griffin, 2020).

### 5.2.1 Ecografia Doppler

Le tecniche ecografiche Doppler (color-Doppler, power Doppler, Doppler pulsato) sono uno strumento utile per valutare la vascolarizzazione renale. Nel cane e nel gatto, il color Doppler può essere utilizzato per dimostrare la presenza o la riduzione del flusso arterioso intrarenale, correlato alla funzione renale.



*Figure 14 Ecografia color-doppler del rene. A sinistra rene con vascolarizzazione color-doppler normale dove i vasi intrarenali sono ben evidenziati. A destra rene con malattia renale cronica in stadio avanzata che presenta ipovascolarizzazione, i vasi intrarenali sono difficilmente visualizzati con color-doppler (Bragato, et al., 2017).*

L'utilizzo del Doppler a onde pulsate è più utile per valutare le condizioni che alterano la perfusione parenchimale renale con il vantaggio che le variazioni possono essere quantificate calcolando l'indice di resistività (RI) e l'indice di pulsatilità (PI).



Questi indici sono calcolati in base alla forma dell'onda spettrale ottenuta con il Doppler pulsato, analizzando i valori di picco della velocità sistolica, la velocità a fine diastole e la velocità media. Un ridotto flusso diastolico arterioso renale indica un incremento generalizzato nella resistenza vascolare renale. Questo rilievo non è specifico ed è associato a diverse patologie renali. Per stimare la resistenza vascolare viene utilizzato l'indice di resistività, misurato dalle arterie interlobari o arcuate e viene calcolato come segue:

$$RI = \frac{\text{Velocità sistolica di picco} - \text{Velocità diastolica finale}}{\text{Picco di velocità sistolica}}$$

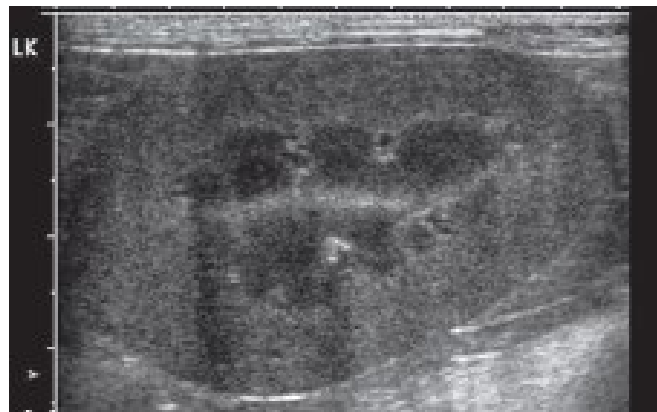
*Figure 15 Formula per calcolare l'indice resistivo (Pollard, et al., 2017)*

Sebbene con leggere variazioni, i valori normali degli indici di resistività e di pulsatilità, non devono superare, rispettivamente 0,70-0,72 e 1,3-1,52 nel cane, e 0,70 e 1,29 nel gatto. Il superamento di questi valori potrebbe essere indicativo della presenza di una nefropatia; infatti, diversi studi dimostrano che, i valori di questi indici aumentano significativamente nei cani e nei gatti con malattia renale rispetto agli animali sani, sebbene non tutti i soggetti con CKD presentino tassi aumentati. L'aumento degli indici emodinamici è stato riscontrato nei cani con insufficienza renale cronica e displasia renale. Tuttavia, questi valori possono anche essere influenzati dalla pressione sistemica, quindi tali indici devono essere valutati insieme a riscontri clinici ed ecografici indicativi di CKD. La presenza di cisti renali visibili all'ecografia nei gatti con malattia del rene policistico non è correlata con l'aumento degli indici emodinamici, a meno che il soggetto non abbia sviluppato CKD. Valori aumentati di questi indici sono associati alle alterazioni istologiche riscontrate nel cane e nel gatto. Pertanto, sebbene questi indici siano maggiormente correlati a patologie tubulo-interstiziali, l'aumento dell'IR non è specifico per il tipo di malattia

renale e può essere elevato in caso sia di disturbi tubulo-interstiziali sia di disturbi glomerulari. Nonostante ciò, il RI non può sostituire una biopsia renale, ma dovrebbe essere utilizzato come strumento diagnostico ausiliario (Nyland, et al., 2016; Bragato, et al., 2017)

### **5.2.2 Aspetti ecografici renali normali**

Il rene è costituito da tre regioni ecograficamente distinte, meglio visualizzate sul piano sagittale.



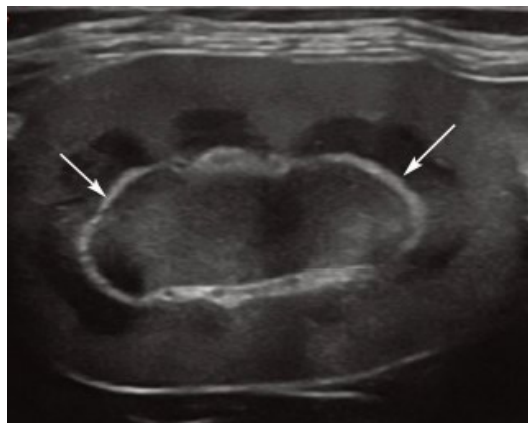
*Figure 16 Ecografia sul piano sagittale di un rene sinistro normale in un cane. La corticale ha un'ecostruttura granulata e uniforme e un'ecogenicità media; la midollare è ipoecogena rispetto alla corticale. C'è una buona distinzione tra corticale e midollare (Graham, 2016).*

Queste regioni sono:

- Seno renale e grasso peripelvico: formano un'area centrale iperecogena che durante la scansione sagittale, procedendo da medialmente a lateralmente, si estingue e si identifica, invece, un'area ipoecogena, la quale rappresenta la cresta renale, racchiusa da linee ecogene parallele che sono i gruppi di diverticoli pelvici dorsale e ventrale accompagnati dalle arterie e vene interlobari (Nyland, et al., 2016). La pelvi renale non è solitamente identificabile negli animali sani, ma con sonde ad alta risoluzione si può talvolta osservare come una sottile striscia lineare

anecogena sul piano sagittale, e a forma di “V” su quello trasversale (Widmer, 2014).

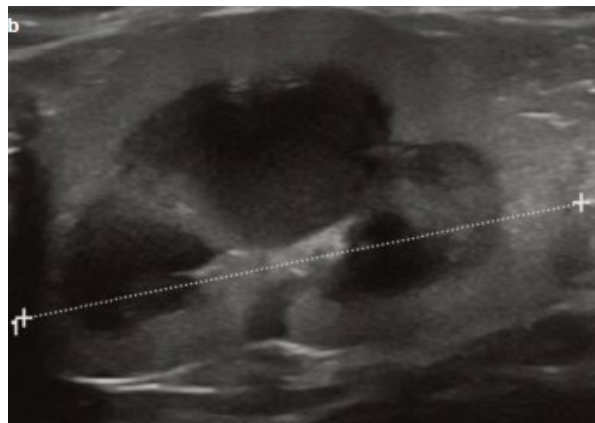
- Midollare renale: si presenta come una zona ipoecogena, divisa in diverse sezioni dai diverticoli e dai vasi interlobari, che sono visibili trasversalmente solo per un breve tratto in sezione sagittale, mentre sul piano trasversale sono visibili per un tragitto maggiore. Talvolta, le arterie arcuate e interlobari si individuano come piccole strutture ecogene in prossimità della giunzione cortico-midollare le prime e mentre si portano verso la corticale le seconde (Nyland, et al., 2016). Occasionalmente, nei pressi della giunzione cortico-midollare si può osservare una banda iperecogena, nota come “segno del bordo midollare”, che è stato identificato sia in animali sani sia in associazione a diverse condizioni patologiche. In molti casi, l’aspetto ecografico è dovuto al deposito di materiale minerale all’interno del lume tubulare renale; precedenti lesioni renali spesso esitano in mineralizzazione e/o fibrosi, determinando il suddetto segno. In generale, il segno del bordo midollare è un reperto non specifico relativamente comune, osservato sia in reni normali sia anormali, ma sebbene non sia un indicatore affidabile di malattia renale, potrebbe segnalare una malattia renale subclinica o un precedente danno renale (Widmer, 2014; Griffin, 2020).



*Figure 17 Segno del bordo midollare (frecce) in un gatto (Griffin, 2020).*

- Corticale renale: è la zona più esterna con un'ecogenicità intermedia; è iperecogena rispetto alla midollare. La capsula renale, che circonda la corticale, è visibile come una sottile linea iperecogena quando è perpendicolare al fascio di ultrasuoni; invece, quando il raggio colpisce la capsula obliquamente, le onde ultrasoniche vengono riflesse dalla sonda e la capsula non è rilevata (Graham, 2016).

Nei gatti sani, con quantità moderate o abbondanti di grasso corporeo, la corticale può apparire più iperecogena rispetto al normale e ciò è dovuto al deposito dei vacuoli lipidici all'interno dell'epitelio dei tubuli renali contorti, con conseguente aumento della definizione cortico-midollare. Quindi, nei gatti grassi, un aumento dell'ecogenicità della corticale non deve essere interpretato come indice di malattia renale (Graham, 2016).



*Figure 18 Aumento dell'ecogenicità corticale dovuta alla deposizione di grasso in un gatto senza evidenza biochimica di disfunzione renale; è evidente la maggiore definizione corticomidollare. I calibri di misurazione indicano la lunghezza craniocaudale del rene (Griffin, 2020)*

Per valutare l'ecogenicità renale, bisogna confrontarla con la milza e il fegato; la midollare renale ha la minor ecogenicità, seguita dalla corticale renale. Normalmente la corticale è ipoecogena oppure isoecogena rispetto al parenchima epatico e ipoecogena rispetto al parenchima splenico, mentre la midollare è ipoecogena rispetto

ad entrambi gli organi. È importante riconoscere la normale relazione dell'ecogenicità renale rispetto a questi organi per poter identificare le principali alterazioni parenchimali. Va ricordato, però, che l'ecogenicità può variare in base alla frequenza di imaging e al tipo di sonda utilizzata (Nyland, et al., 2016).

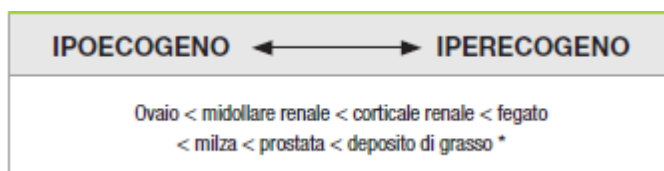


Figure 19 Ecogenicità relativa degli organi parenchimali addominali; \* il grasso falciforme è isoecogeno rispetto al fegato, il che costituisce un'eccezione (Widmer, 2014).

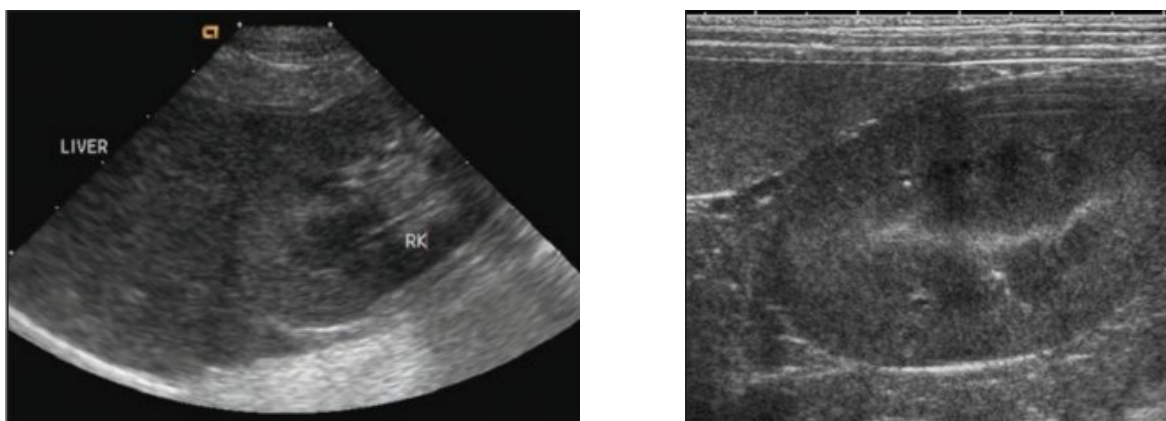


Figure 20-21 A sinistra: immagine sul piano sagittale di un rene destro normale (RK) e del fegato in un cane; il polo craniale del rene si trova nella fossa renale del lobo caudato del fegato; la corticale renale è paragonabile per ecogenicità ed ecostruttura al parenchima epatico.

A destra: immagine sul piano sagittale di un normale rene sinistro e milza in un cane; la milza si trova nell'angolo in alto a sinistra nell'immagine, a stretto contatto con la corticale renale; il parenchima splenico è iperecogeno rispetto alla corticale renale (Graham, 2016)

Nel gatto, rispetto al cane, i reni, il fegato e la milza sono raramente in contatto tra loro, il che rende più difficile il confronto per esaminare l'ecogenicità renale. Non è insolito, soprattutto nei gatti grassi, in cui si può verificare un aumento dell'ecogenicità della corticale, che quest'ultima risulti isoecogena o iperecogena rispetto al parenchima epatico; invece, non è usuale che la corticale risulti ipoecogena rispetto al tessuto epatico (Graham, 2016; Nyland, et al., 2016).

Per quanto riguarda le dimensioni normali dei reni valutate mediante tecnica ecografica, nei cani non esiste un parametro di riferimento, ma solitamente la valutazione è soggettiva. Sebbene esista una relazione lineare tra lunghezza o volume renale e peso corporeo, la deviazione standard è notevole, e, inoltre, vi è una marcata variazione della lunghezza e del volume renale tra cani di peso simile. Recentemente, è stato analizzato il rapporto tra la lunghezza del rene e il diametro aortico; è stato identificato un range di valori normali da 5,5 a 9,1, ma questo range è molto esteso e in più l'importanza di questo parametro deve ancora essere definita nei cani affetti da nefropatie diverse. Al contrario, nel gatto, data la ridotta variabilità della dimensione corporea, la lunghezza del rene è la misura usata comunemente per valutare le dimensioni e i valori normali oscillano tra 3 cm e 4,5 cm. Questo parametro è influenzato, però, da diversi fattori, tra cui età, sesso, stato sessuale e peso corporeo; solitamente le femmine hanno reni più piccoli rispetto ai maschi e i gatti sterilizzati hanno reni più piccoli rispetto ai gatti interi ed è noto che le dimensioni diminuiscono con l'età. In alcune razze di grosse dimensioni come il Maine Coon, le dimensioni renali possono essere leggermente più grandi e non rientrare nel range di normalità (Nyland, et al., 2016; Griffin, 2020).

### ***5.2.3 Anomalie ecografiche renali***

Sebbene l'ecografia sia utile per rilevare alterazioni diffuse e focali del parenchima renale, la valutazione è soggettiva e, come sopra descritto, è importante il confronto con l'ecogenicità epatica e splenica. Inoltre, gli ultrasuoni mancano di specificità e spesso vi sono una serie di differenze per ogni cambiamento diffuso dell'aspetto renale. Per questo motivo, è importante considerare i risultati ecografici nel contesto della segnalazione, dei riscontri clinici e di laboratorio, e anche rendersi conto che il rene può apparire normale sebbene affetto da patologia renale (Griffin, 2020).

L'esame ecografico è utile per confermare l'assenza di un rene, dopo aver eseguito un'urografia escretoria. Quando la funzionalità di entrambi i reni è compromessa, l'urografia escretoria potrebbe non opacizzarli, quindi, l'ecografia è necessaria per stabilire la presenza di entrambi i reni e se siano morfologicamente normali. In caso di agenesia renale unilaterale può verificarsi ipertrofia compensatoria del rene controlaterale che si presenta con volume aumentato, possibile aumento dell'ecogenicità corticale e giunzione cortico-midollare non ben definita oppure il rene può mantenere un'architettura interna normale (Nyland, et al., 2016; Agut, et al., 2002).

In caso di ectopia renale, la ricerca del rene localizzato in sede anormale può rappresentare una lunga sfida per l'ecografista. L'ectopia può essere unilaterale o bilaterale; all'esame ecografico è possibile evidenziare un lieve aumento dell'ecogenicità corticale renale, ma per il resto il rene può apparire normale (Nyland, et al., 2016; Griffin, 2020).

- **Anomalie parenchimali diffuse**

Le alterazioni diffuse nell'ecogenicità renale sono frequenti e possono essere associate a svariate patologie renali diffuse, ma per la maggior parte di queste gli aspetti ecografici sono aspecifici e non consentono di prevedere le alterazioni istologiche, quindi non forniscono una diagnosi definitiva, (Widmer, 2014). Un aumento generalizzato dell'ecogenicità renale con riduzione della definizione cortico-midollare si può riscontrare nella displasia renale congenita, nelle nefropatie giovanili, nelle patologie infiammatorie croniche e nelle nefropatie terminali dovute a diverse cause, ad esempio nefrite interstiziale o glomerulare (Nyland, et al., 2016).

Nella displasia renale mediante tecnica ecografica si rilevano reni piccoli, lisci o irregolari, iperecogenicità parenchimale (fibrosi e mineralizzazione) e possibile

formazione di cisti parenchimali, scarsa demarcazione cortico-midollare e corteccia renale notevolmente sottile. Gli aspetti ecografici dei reni displasici non consentono la differenziazione da altre malattie renali croniche o reni allo stadio terminale, sebbene la giovane età e la razza possano essere indicative (Pollard, et al., 2017; Felkai, et al., 1997). In uno studio sono state descritte le alterazioni ecografiche nel Cairn Terrier con displasia renale e assenza di evidenza clinica o di laboratorio di insufficienza renale; le alterazioni includevano: profilo irregolare renale, ridotta definizione cortico-midollare, iperecogenicità diffusa della corticale e midollare e spot iperecogeni multipli all'interno della midollare. La gravità delle alterazioni ecografiche era correlata con la gravità istopatologica delle lesioni glomerulari. La capacità di rilevare i cambiamenti displasici prima che si sviluppino i segni clinici tipici dell'insufficienza renale cronica rende l'ecografia un metodo di screening potenzialmente utile per la displasia renale canina. Pertanto, per la diagnosi definitiva di displasia è necessario un esame bioptico renale (Seiler, et al., 2010).

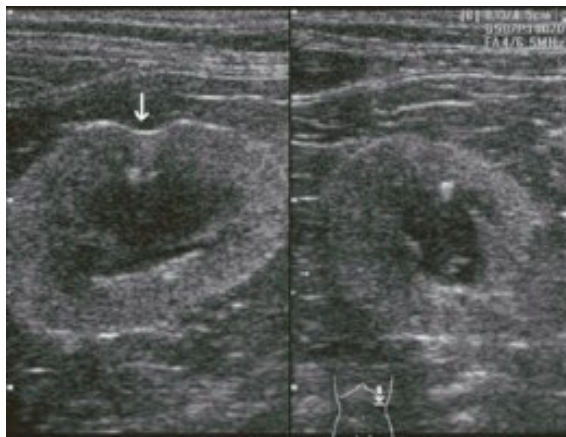


*Figure 22 Immagine sul piano sagittale del rene destro e del lobo epatico caudato in uno Shih Tzu di 8 mesi. Il rene è marcatamente iperecogeno rispetto al loro epatico. C'è una scarsa distinzione corticomidollare e la superficie corticale è irregolare. Si osserva anche una lieve dilatazione della pelvi renale (indicata dai cursori). La diagnosi finale era displasia renale (Graham, 2016)*

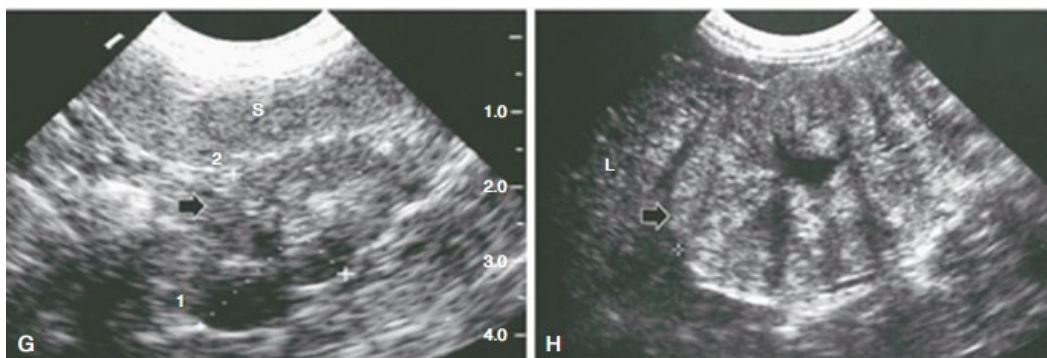


Le nefropatie familiari, riportate in numerose razze canine, producono come risultato finale un'insufficienza renale cronica, spesso prima di 1 anno di età dell'animale (Graham, 2016). I principali riscontri ecografici comprendono: l'aumento dell'ecogenicità corticale, la ridotta o assente differenziazione cortico-midollare, il volume renale ridotto e il profilo irregolare e, quando queste alterazioni sono associate, sono indicative di lesioni croniche e irreversibili, quindi di un rene allo stadio terminale. La loro presenza, associata o meno a riscontri di laboratorio, è sufficiente per il medico per confermare la diagnosi di insufficienza renale cronica (Bragato, et al., 2017). In alcuni pazienti si possono osservare anomalie ecografiche senza evidenza biochimica di danno renale poiché l'insufficienza renale si verifica solo dopo la distruzione del 70% dei nefroni funzionanti; al contrario, alcuni pazienti con azotemia non presentano anomalie significative all'ecografia (Graham, 2016). Tuttavia, la nefropatia primaria alla base dell'insufficienza renale cronica non può essere determinata mediante ecografia, ma deve essere confermata mediante biopsia. Il cambiamento ecografico più comune nei cani e nei gatti con CKD è l'aumentata ecogenicità, che è stata osservata nell'88% dei cani e nell'87,5% dei gatti. Questo cambiamento può verificarsi anche nelle prime fasi della malattia prima che l'animale presenti azotemia o altri sintomi. L'aumento dell'ecogenicità può essere indicativo di fibrosi, sclerosi o infiltrazione. È stato dimostrato che l'aumento dell'ecogenicità renale è correlata con elevati livelli di creatinina sierica e velocità di filtrazione glomerulare (GFR) ridotta. Nei cani e nei gatti può essere presente un aumento generalizzato dell'ecogenicità, oltre che in caso di displasia renale congenita, anche in caso di glomerulonefrite, amiloidosi, nefrite interstiziale e calcificazione parenchimale. Generalmente, soprattutto negli stadi più avanzati della CKD, il volume renale risulta ridotto e il contorno irregolare. Tuttavia, in alcuni casi, la CKD può causare un aumento del volume renale anziché una

riduzione come nei pazienti con malattia del rene policistico e o amiloidosi. Il profilo renale irregolare, a causa di fibrosi e cicatrici, si può riscontrare negli stadi avanzati di glomerulonefrite, nella displasia renale e in presenza di grandi cisti renali (Bragato, et al., 2017). In caso di nefrocalcinosi, che può verificarsi in corso di CKD, aree di mineralizzazione parenchimale possono simulare piccoli uroliti nella pelvi renale; entrambi causano opacità minerali con interfacce luminose e ombre acustiche distali e in alcuni casi può essere difficile distinguere le due condizioni (Graham, 2016).



*Figure 23 Scansione longitudinale dorsale (sinistra) e trasversale (destra) del rene sinistro di un gatto con caratteristiche ecografiche riferibili a rene terminale. Sono evidenti l'iperecogenicità parenchimale, le ridotte dimensioni renali e l'alterazione del profilo conseguente alla presenza di cicatrici corticali (freccie) (Meomartino, et al., 2015)*



*Figura 24 Reni di piccole dimensioni, irregolari, ecogeni (freccie) con perdita della definizione corticomidollare e ridotta ecoogenicità corticale (Nyland, et al., 2016).*

Come detto in precedenza, reperti ecografici riscontrabili nell'amiloidosi renale comprendono: oltre all'aumento dell'ecogenicità corticale, è presente una definizione cortico-midollare bilateralmente ridotta e tessuto perirenale iperecogeno; i reni possono essere normali, di dimensioni maggiori o ridotte, a seconda della cronicità della condizione, sebbene nel gatto comunemente sono di dimensioni ridotte (Griffin, 2020).



*Figure 25 Amiloidosi renale caratterizzata da evidente iperecogenicità parenchimale diffusa e ridotta differenziazione corticomidollare. E' presente anche una lesione focale cistica, localizzata al polo craniale (Zatelli, 2015).*

- **Anomalie parenchimali focali**

In generale, le alterazioni renali focali sono più facili da identificare con l'ecografia e anche la loro interpretazione è tipicamente meno soggettiva rispetto alle alterazioni diffuse parenchimali. Le lesioni focali sono classificate come solide o cistiche (Griffin, 2020; Widmer, 2014). Le cisti renali sono un reperto comune nella malattia renale cronica; di solito sono piccole e ben definite con contenuto anecoico. Nella malattia del rene policistico, che colpisce il gatto, la maggior parte delle cisti è localizzata nella corteccia renale o nella giunzione cortico-midollare; man mano che l'animale cresce, le cisti aumentano progressivamente e, infine, sostituiscono insidiosamente il normale parenchima

renale, determinando un costante declino della funzione renale e nefromegalia (Graham, 2016; Griffin, 2020). Ecograficamente le cisti sono visualizzate come strutture sferiche o ovoidali di dimensioni variabili con contenuto anecogeno e pareti sottili, lisce e nettamente demarcate e solitamente sono associate a un forte potenziamento acustico distale. A differenza delle masse solide, le cisti restano anecogene nonostante l'incremento del guadagno dell'ecografo; inoltre, il notevole rinforzo di parete posteriore è utile per distinguere le cisti da altre masse solide con aspetto simile, poiché in queste ultime risulta debole o assente. Le cisti, infine, causano una deformazione del profilo renale. (Nyland, et al., 2016). Gli animali sono considerati positivi per la PKD quando in almeno uno dei due reni si identifica una struttura anecogena superiore a 2 mm di diametro; le cisti possono essere evidenziate all'esame ultrasonografico già a 6-8 settimane di età. L'ecografia è molto sensibile per il rilevamento della PKD (Suarez Rey, 2013). Poiché le formazioni cistiche aumentano di numero e dimensioni con l'avanzare dell'età, è stata riportata una sensibilità del 75% per il rilevamento ecografico delle cisti nei gatti di età superiore a 16 settimane e del 91% nei gatti di età inferiore a 36 settimane, mentre la specificità è del 100%. In uno studio, l'assenza di cisti all'esame ecografico a 6 mesi di età era correlata all'assenza di PKD all'autopsia. Più recentemente è stata determinata una sensibilità del 96,2% e una specificità del 91% nella valutazione di gatti di età compresa tra 10 e 12 settimane. Probabilmente, la maggiore sensibilità potrebbe essere dovuta al miglioramento tecnologico degli ecografi e alle frequenze più elevate delle sonde moderne, che forniscono una migliore risoluzione dell'immagine. In definitiva, l'ecografia è uno strumento diagnostico affidabile per la PKD felina in tenera età se eseguita da un ecografo esperto con trasduttori ad alta frequenza; tuttavia, è raccomandato associare all'esame ecografico anche il test genetico nella valutazione dei gatti a rischio di PKD (Bonazzi, et al., 2009).

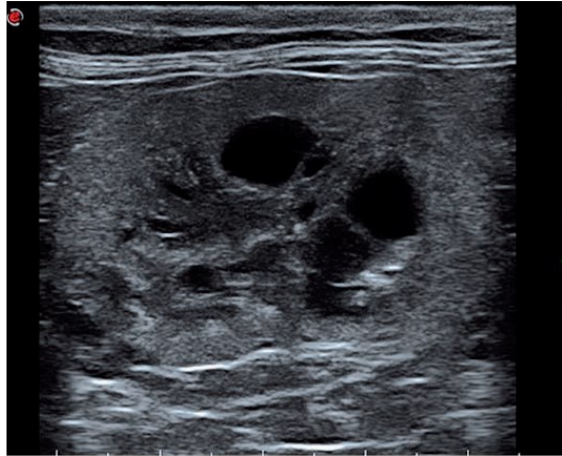


Figure 26 Aspetto ecografico caratteristico della malattia del rene policistico; si identificano le strutture anecogene circolari multiple ben definite in tutto il parenchima renale (Suarez Rey, 2013).

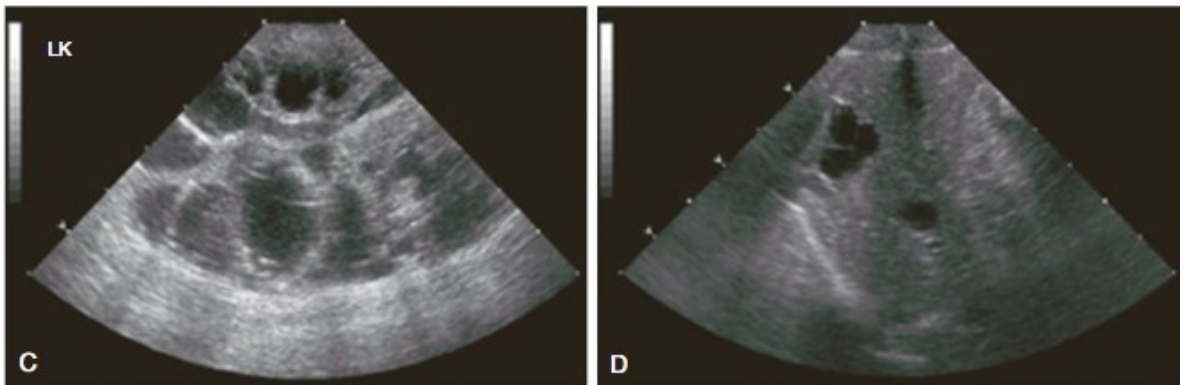


Figure 27-28 Altro esempio di rene gravemente policistico in un gatto Persiano a sinistra; a destra cisti epatica nello stesso gatto (Nyland, et al., 2016)

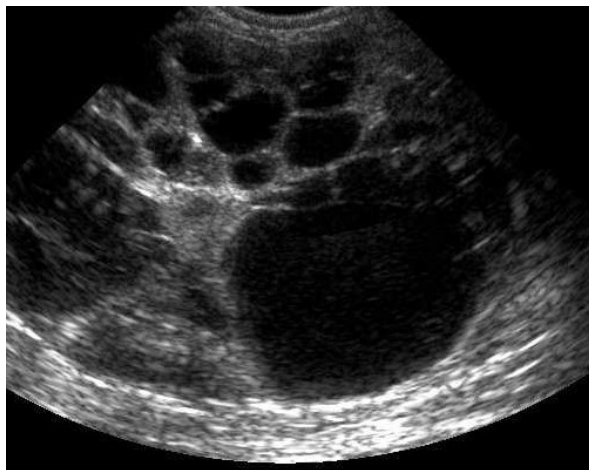


Figura 29 Rene policistico ([http://www.ambulatorioveterinariocamali.com/a37\\_gallery.html](http://www.ambulatorioveterinariocamali.com/a37_gallery.html) - 2022)

In generale, se si riscontrano cisti renali (non nella PDK in cui l'aspetto ecografico è caratteristico) con parete spessa e irregolare o contenuto non del tutto anecogeno, bisogna differenziarle da altri tipi di masse quali cisti complicate, ematomi, ascessi o neoplasie. Queste lesioni non possiedono le caratteristiche proprie delle cisti semplici e, sebbene appaiano anecogene, mostrano echi della parete distale e rinforzo distale più deboli o meno distinti di quelli delle cisti vere e proprie. Le cisti associate al cistoadenocarcinoma renale multifocale, sindrome neoplastica ereditaria nel Pastore tedesco, sono caratterizzate da un contorno irregolare, pareti più spesse e presenza di detriti interni. Generalmente questa neoplasia coinvolge entrambi i reni, con cisti e noduli anecogeni/ipoecogeni variabili, che causano alterazioni di forma e dimensione renale. La diagnosi di questa neoplasia si raggiunge anche con l'anamnesi e la visita clinica, poiché è associata a dermatofibrosi nodulare, quindi si riscontrano numerosi noduli cutanei e sottocutanei duri. Infine, si possono effettuare ulteriori procedure diagnostiche, quali ago aspirato o biopsia per ottenere una diagnosi definitiva (Nyland, et al., 2016; Pollard, et al., 2017).

Infine, con l'ecografia si possono identificare i calcoli renali, che possono formarsi ovunque nel tratto urinario superiore. Solitamente si riscontrano a livello dei diverticoli o della pelvi renale. L'esame ecografico è più utile rispetto alla radiografia nel rilevare calcoli sia radiotrasparenti sia radiopachi, quindi indipendentemente dalla loro composizione chimica. I calcoli si possono riscontrare in corso di malattia renale cronica e nei soggetti con disturbi tubulari ereditari (ad esempio cistinuria).

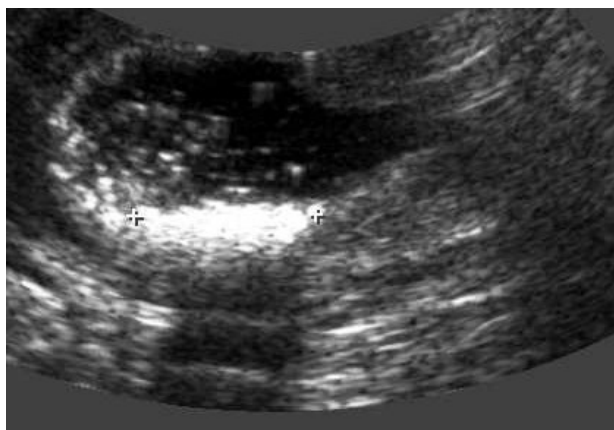


Figure 30 Calcoli di cistina tipici del Bulldog inglese  
([http://www.ambulatoriovetinariocamali.com/a37\\_gallery.html](http://www.ambulatoriovetinariocamali.com/a37_gallery.html) - 2022)

Tipicamente, il calcolo è caratterizzato da una superficie iperecogena, ecoriflettente, associata ad un'ombra acustica distale, dovuta al fatto che le onde ultrasonore vengono bloccate dal calcolo e non raggiungono i tessuti posteriori. L'iperecogenicità e l'entità del cono d'ombra posteriore sono correlati alle dimensioni del calcolo, al grado di mineralizzazione e alla frequenza della sonda usata. Se gli uroliti fossero molto piccoli, potrebbero non bloccare il fascio di ultrasuoni e non si osserverà l'ombra acustica posteriore. A volte può essere difficile distinguere tra piccoli calcoli e nefrocalinosi. I calcoli spesso sono associati a idronefrosi e possono essere differenziati dalla mineralizzazione parenchimale perché sono circondati da liquido e chiaramente visibili nella pelvi renale. Inoltre, nello studio dei calcoli, può essere utile anche il color-Doppler, sfruttando un artefatto generato dall'interazione tra le onde ultrasonore e l'area mineralizzata, che viene definito effetto arlecchino. Quest'ultimo è caratterizzato da una varietà disordinata di pixel colorati che si creano attorno, all'interno e lungo il cono d'ombra del calcolo; l'entità dell'artefatto è proporzionale alle caratteristiche della superficie del calcolo, con maggior evidenza in caso di superficie irregolare e minore evidenza in caso di superficie liscia. L'effetto arlecchino è assente nel caso di spot iperecogeni associati a fibrosi e assente/poco distinto nelle calcificazioni parenchimali (Meomartino, et al., 2015; Graham, 2016).

### ***5.3 Tecniche di Diagnostica per immagini avanzate***

L'impiego di tecniche di diagnostica per immagini avanzate come la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM) sono in continuo aumento in medicina veterinaria, sebbene a causa del costo elevato e della disponibilità ridotta, l'utilizzo della RM, nella diagnostica del tratto urinario, è nettamente inferiore rispetto a quello della TC. La generazione d'immagini TC segue gli stessi principi della radiografia convenzionale, in quanto per acquisire le immagini, vengono utilizzati raggi X e mezzi di contrasto iodati. Questa tecnica ha il vantaggio della riproducibilità e dell'oggettività nella valutazione di determinate alterazioni rispetto all'ecografia, in cui la valutazione dipende in gran parte dall'esperienza dell'ecografista (De Cata, et al., 2018). La TC con mezzo di contrasto può avere un ruolo nella valutazione di dimensione, forma, densità, posizione e numero dei reni; grazie alla migliore risoluzione e al dettaglio anatomico superiore fornito dalla TC, la sensibilità e la specificità del rilevamento delle lesioni sono migliori rispetto alla radiografia convenzionale. Per eseguire un esame TC l'animale deve essere sottoposto ad anestesia. Per acquisire informazioni sulla funzionalità renale, è possibile ottenere immagini sequenziali dei reni durante l'iniezione del mezzo di contrasto. La valutazione qualitativa della funzione renale può essere effettuata analizzando la rapidità e il grado di aumento del contrasto renale. Si possono anche ottenere stime quantitative della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), ma è stato dimostrato che la TC sottostima la GFR rispetto ad altri metodi diagnostici come i test di clearance plasmatica, quindi, non è il test di scelta per valutare la GRF (Graham, 2016).



#### ***5.4 Procedure diagnostiche ecoguidate***

Le tecniche diagnostiche ecoassistite o ecoguidate vengono eseguite mediante visualizzazione ecografica della procedura in tempo reale. Queste metodiche consentono di ottenere campioni liquidi, cellulari o tissutali, da utilizzare per effettuare esami chimico-fisici, citologici, colturali e istologici, in base alle caratteristiche del prelievo e alla finalità diagnostica (Meomartino, et al., 2015). Tra queste tecniche rientra la biopsia renale, un esame diagnostico necessario per stabilire una diagnosi definitiva, determinare la gravità della lesione e formulare un trattamento ottimale. Negli ultimi anni, la procedura è diventata più sicura per l'introduzione della guida ecografica e l'utilizzo di aghi da biopsia semiautomatici o automatici, con i vantaggi di un minor sanguinamento e di una migliore qualità del campione ottenuto (Zatelli, et al., 2015; Vaden, et al., 2017). La presenza di sospetta malattia glomerulare è uno dei motivi più comuni per eseguire una biopsia renale. Poiché la proteinuria è un reperto laboratoristico caratteristico delle glomerulopatie, il suo riscontro è una valida indicazione per procedere con una biopsia. Generalmente non è indicata nei pazienti con insufficienza renale cronica di III e IV stadio, in quanto è improbabile che i risultati alterino la prognosi, la terapia o l'esito in questi pazienti (Vaden, et al., 2017).

Le principali controindicazioni alla biopsia sono i disordini della coagulazione, l'ipoalbuminemia marcata, la presenza di reni policistici e reni end stage, l'ostruzione delle vie escrettrici associata a idronefrosi grave e le infezioni delle alte vie urinarie. Una controindicazione minore è la presenza di un solo rene, sia per agenesia monolaterale sia per presenza di un rene con caratteristiche riferibili a rene terminale (Zatelli, et al., 2015).

Prima di effettuare una biopsia, è indispensabile una valutazione approfondita del paziente per identificare eventuali controindicazioni; la valutazione comprende: anamnesi, esame fisico completo, misurazione della pressione sistemica, emocromo

completo, profilo biochimico, analisi delle urine, profilo coagulativo e valutazione di dimensioni, forma e architettura renale mediante ecografia.

I campioni biotici possono essere ottenuti utilizzando diverse tecniche quali:

- biopsia percutanea: mediante guida ecografica, alla cieca o con palpazione, laparoscopica, tecnica a “foro di serratura”;
- biopsia chirurgica: a cuneo o incisionale in chirurgia “open” (Vaden, et al., 2017).

Attualmente, l’ecografia costituisce il metodo elettivo per la localizzazione del rene e il monitoraggio del prelievo; vi sono diverse modalità con cui viene utilizzato l’ecografo durante le varie fasi della procedura: biopsia con localizzazione ecografica del rene e successivo prelievo alla cieca; biopsia ecoassistita e biopsia ecoguidata.

Nelle ultime due metodiche il campionamento viene visualizzato ecograficamente in tempo reale, la differenza è che, nella biopsia ecoassistita l’introduzione dello strumento biotico avviene a mano libera, mentre nella biopsia ecoguidata avviene tramite il supporto di guide esterne per l’ago applicate alla sonda (Zatelli, et al., 2015). In genere la tecnica a mano libera è la più versatile e la più comunemente utilizzata, sebbene sia necessaria una certa esperienza per mantenere l’ago sul piano del fascio ultrasonoro per tutta la sua lunghezza, in modo da visualizzarne con precisione la punta (Mattoon, et al., 2016).

Generalmente, è preferibile prelevare il campione biotico dai poli craniale o caudale del rene, in particolare dal polo caudale del rene sinistro nel cane perché è quello più accessibile. Nel gatto, entrambi i reni, essendo più caudali, possono essere facilmente localizzati e immobilizzati; di solito, il rene viene immobilizzato con la pressione della sonda e viene utilizzata la tecnica a mano libera, perché i reni felini sono più mobili e risulta più difficile l’impiego di un sistema di guida montato sulla sonda (Mattoon, et al., 2016; Vaden, et al., 2017).

La biopsia renale percutanea mediante guida ecografica è il metodo di scelta per cani di peso superiore a 5 kg e per tutti i gatti senza controindicazioni. È di fondamentale

importanza ottenere campioni della sola porzione corticale che contiene i glomeruli renali; infatti, nella maggior parte dei casi, la sola valutazione di questa porzione risulta diagnostica. La penetrazione più profonda, a livello di giunzione cortico-midollare, zona midollare o pelvi renale, può danneggiare i grossi vasi presenti, quindi, aumenta il rischio di emorragia e di danno parenchimale, e, inoltre, può causare la formazione di zone infartuali e fibrotiche. L'ecografia è particolarmente utile per guidare il corretto posizionamento dell'ago attraverso la corteccia renale, che può facilmente essere differenziata dalla midollare per la sua relativa iperecogenicità. Prima della biopsia è necessario il digiuno del paziente di almeno 12 ore, poiché deve essere sottoposto a sedazione o anestesia, per eseguire la procedura in sicurezza. Il paziente viene posto in decubito laterale, si procede con la tricotomia e disinfezione della regione e l'applicazione del gel di accoppiamento acustico (Vaden, et al., 2017; Zatelli, et al., 2015). Solitamente, si preferisce eseguire la biopsia con ago caricato a molla da 16-18 G; nei gatti e cani di piccola taglia si utilizzano aghi da 18 G, mentre nei pazienti di grossa taglia aghi da 14 G; in genere, gli aghi di calibro maggiore sono più facilmente visualizzati ecograficamente e offrono campioni di qualità superiore, ma sono stati associati a maggior rischio di emorragia. La posizione dell'ago rispetto all'ilo renale è identificata meglio sul piano sagittale e l'ago non deve essere diretto medialmente, per evitare i grossi vasi. (Mattoon, et al., 2016). Per ottenere un campione di buona qualità, l'ago deve essere mantenuto affilato, ciò si realizza effettuando prima una piccola incisione sulla cute nel sito di ingresso dell'ago. Generalmente, per ottenere una biopsia renale da un paziente con patologia glomerulare, è necessario ottenere almeno due campioni di qualità della corteccia renale. Alla fine della procedura bisogna applicare una pressione digitale al rene per via transaddominale per circa cinque minuti per ridurre al minimo il rischio di emorragia. La biopsia renale influisce minimamente sulla funzione renale e le complicanze gravi sono relativamente rare. La complicanza più

comunemente riscontrata è l'ematuria; è stato riportato che tra il 20% e il 70% di cani e gatti sviluppa ematuria microscopica, in genere autolimitante, che si risolve entro 48-72 ore; l'ematuria macroscopica è meno comune e si sviluppa in circa l'1-4% dei cani e gatti (Vaden, et al., 2017).

Subito dopo l'esame bioptico, il paziente deve essere monitorato, poiché il rischio di emorragia è maggiore rispetto ad altri organi; il monitoraggio consiste nell'immediata scansione post-bioptica del rene e della vescica per valutare eventuali segni di emorragia, nel controllo dell'ematocrito a intervalli di 30 minuti e nell'attenta osservazione dei segni vitali per almeno 4-6 ore (Mattoon, et al., 2016).

I campioni bioptici devono contenere almeno 5 glomeruli; vengono elaborati e valutati attraverso diversi esami:

- la microscopia ottica consente di ottenere risultati indicativi di una specifica malattia glomerulare, soprattutto in stadio avanzato; vengono valutati i glomeruli per le caratteristiche istologiche quali ipercellularità endocapillare o mesangiale, ispessimento della membrana basale glomerulare, sclerosi;
- la microscopia elettronica è necessaria per verificare la presenza di depositi e la loro posizione nel glomerulo e per rilevare ulteriori anomalie della membrana basale o dei podociti;
- esame di immunofluorescenza: viene utilizzato per determinare la natura specifica dei depositi immunitari (IgG, IgA, IgM, complemento) e definire ulteriormente il processo patologico.

L'obiettivo della biopsia renale nelle malattie glomerulari è identificare correttamente i cambiamenti specifici che si verificano a livello glomerulare al fine di ottenere una diagnosi accurata, determinare la prognosi e le opzioni di trattamento per la malattia glomerulare identificata (Vaden, et al., 2017).

## 6 UTILITA' DEI TEST GENETICI IN NEFROLOGIA

Grazie alle moderne tecniche biomolecolari, soprattutto quelle per il sequenziamento del DNA, è stato possibile acquisire importanti informazioni circa il genoma del cane e del gatto, al fine di identificare numerose mutazioni geniche responsabili di diverse nefropatie ereditarie. Sono sempre più frequentemente disponibili test genetici per l'identificazione di tali mutazioni. Queste tecniche diagnostiche, in associazione all'identificazione molecolare del soggetto e all'analisi della parentela, sono molto utili per la selezione e per la convalida dei dati genealogici (Marelli, et al., 2014)

Mediante l'analisi del DNA è possibile il riconoscimento precoce dei soggetti sani, malati o portatori, anche nel caso di disordini genetici con modalità di trasmissione ereditaria più complessa, ad esempio patologie ad "insorgenza tardiva" cioè che si manifestano in età adulta o a "penetranza incompleta" ossia che si manifestano solo in una parte dei soggetti con il genotipo difettoso oppure con espressività variabile. Gli studi effettuati in merito hanno dimostrato una notevole diffusione di svariati difetti renali ereditari, soprattutto di tipo autosomico recessivo o dominante, con aspetti di eterogeneità genetica che rendono i test molecolari specifici per ogni razza (Polli, 2018).

RAZZA	MALATTIA	TRASMISSIONE	COMPLICAZIONI
West Highland White Terrier, Cairn terrier	malattia policistica renale	autosomico recessiva	
Bull terriers	malattia policistica renale	autosomico dominante	penetranza incompleta
Bovaro Bernese	glomerulonefrite familiare	autosomico recessiva	
Weaten terrier	glomerulonefrite familiare		
Brittany Spaniel	glomerulonefrite familiare	autosomico recessiva	
Dobermann pinscher	glomerulonefropatia familiare		
Dobermann	glomerulonefropatia familiare		

Bull terrier	nefrite ereditaria	autosomico dominante	
Samoiedo	nefrite ereditaria	dominante	X - linked
Dalmata	nefrite ereditaria	autosomico dominante	
Cocker spaniel inglese	nefrite ereditaria	autosomico recessiva	
Dobermann	nefrite ereditaria		
Rottweiler	nefrite ereditaria		
Molte razze	displasia renale	autosomico dominante	penetranza incompleta
Norwegian elkhound	nefropatia familiare		
Pembroke Welsh corgi	teleangectasia renale		
Shar pei	amiloidosi renale	autosomico recessiva	
Beagle	amiloidosi renale		
English Fox Hound	amiloidosi renale	-	
Basenji, Border terriers, Norwegian elkhounds, whippets, Labrador retrievers, Shetland sheepdogs, schnauzer	Sindrome di Fanconi	autosomico recessiva	
Dalmata	Sindrome di Alport	autosomico dominante	
Cocker spaniel inglese, Shih tzu, Lhasa apso	Sindrome di Alport	recessiva	X - linked
Pastore Tedesco	dermatofibrosi nodulare cistoadenocarcinoma renale	autosomico dominante	

Figure 31 Nefropatie ereditarie nel cane; risulta evidente l'eterogeneità nelle diverse razze (Polli, 2018)

A causa dell'eterogeneità genetica la stessa patologia determina mutazioni differenti dello stesso gene nelle varie razze e talvolta modalità di trasmissione ereditaria diversa a seconda della razza. Per le tante nefropatie ed urolitiasi con pattern autosomico recessivo o dominante, vi sono diversi laboratori di biologia molecolare di riferimento, nazionali ed internazionali. Attualmente, la maggioranza dei test genetici disponibili riguarda le nefropatie ed urolitiasi a trasmissione mendeliana semplice, che colpiscono diverse razze canine, come indicato nella seguente tabella (Polli, 2018).

Iperuricosuria	American Bulldog, American Pit Bull Terrier, American Staffordshire Terrier, Australian Shepherd, Biewer, Black Russian Terrier, Boerboel, Bulldog, Coton de Tulear, Dalmatian, Finnish Lapphund, French Bulldog, German Shepherd, Giant Schnauzer, Jack Russell Terrier, Labrador Retriever, Lagotto Romagnolo, Large Munsterlander, Mastiff, Miniature American Shepherd, Parson Russell Terrier, Pit Bull Terrier, Pomeranian, Russell Terrier, South African Boerboel, Weimaraner, Yorkshire Terrier
Sindrome Fanconi	Basenji
Cistinuria tipo 1A	Newfoundland, Labrador Retriever
Cistinuria tipo 2A	Australian Cattle Dog
Cistinuria tipo 3	English Bulldog, French Bulldog, Mastiff
Hyperoxaluria primaria	Coton de Tulear
Xantinuria tipo 2a	English Cocker Spaniel
Xantinuria tipo 2b	Cavalier King Charles Spaniel
Nefrite ereditaria	Samoyed
Displasia renale (RD/JRD)	«Test sottoposto a verifica»
Nefropatia familiare	English Cocker Spaniel
Juvenile Addison's Disease (JADD)	Nova Scotia Duck Tolling Retriever

Figure 32 Principali test del DNA disponibili in relazione alla patologia e alla razza canina (Polli, 2018)

Per alcune forme ad ereditarietà più complessa (malattie polifattoriali), non esistono al momento diagnosi genetiche valide e certe; solamente per poche patologie e determinate razze canine sono stati sviluppati test predittivi basati sull'analisi di più marcatori molecolari (SNPs) associati ai geni responsabili del difetto ereditario. Tali test possono essere utilizzati sia nelle forme monogeniche sia nelle forme poligeniche (Marelli, et al., 2014; Polli, 2018).

Un test molto utilizzato in Italia è quello per la diagnosi della cistinuria nelle razze Bulldog inglese e Terranova; il gene su cui si esegue il test è noto come SLC3A1, che codifica per una proteina trasportatrice degli amminoacidi, tra cui la cistina. Ne consegue un malfunzionamento del trasportatore e la cistina, se eliminata in elevate concentrazioni nelle urine, può predisporre allo sviluppo di cristalli o calcoli di cistina. Questo disturbo ereditario è una forma autosomica recessiva a insorgenza tardiva (tra 3 e 6 anni d'età), in cui la mutazione causale viene evidenziata

cl clinicamente solo nei soggetti omozigoti. L'associazione tra la mutazione e la patologia è certa. Pertanto, è importante valutare anche i riscontri diagnostici clinici, in quanto, lo stile di vita sedentario, l'alimentazione altamente proteica e l'attività ormonale possono incidere sullo sviluppo dei calcoli. Va ricordato, inoltre, che in molte malattie ereditarie, urolitiasi comprese, potrebbero esserci anche cause non genetiche o altre mutazioni del DNA più rare rispetto a quelle testate geneticamente; in questi casi, il test del DNA potrebbe determinare dei falsi negativi. Tuttavia, il test consente il riconoscimento precoce di tutti i soggetti sani, portatori e malati a qualsiasi età (Polli, 2018; Marelli, et al., 2014).

Nel gatto, le nefropatie ereditarie sono limitate rispetto a quelle che colpiscono il cane, come si può vedere nella tabella sottostante.

Amiloidosi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abissino</li> <li>• Siamese</li> </ul>
Displasia renale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persiano</li> <li>• Gatto delle foreste norvegesi</li> </ul>
Malattia policistica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persiano</li> <li>• American Shorthair</li> <li>• British Shorthair</li> <li>• Burmilla</li> <li>• Gatto Himalaiano</li> <li>• Incroci a pelo lungo (Persiano, Angora turco, Himalayano, Manx, Maine Coon)</li> </ul>
Glomerulonefrite immunomediata	Abissino

*Figure 33 Nefropatie familiari ed ereditarie nel gatto (Suarez Rey, 2013)*

Una nefropatia ereditaria, con modalità di ereditarietà e mutazioni specifiche note, è la malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD), la più importante e diffusa patologia ereditaria felina in tutto il mondo, infatti, secondo uno studio colpisce circa il 6% dei gatti (Lyons, et al., 2004). La razza più colpita è il gatto



Persiano e razze affini. La trasmissione genetica è di tipo autosomico dominante a penetranza completa, perciò il gatto può essere sano (omozigote recessivo) o malato (eterozigote), mentre i soggetti omozigoti dominanti presumibilmente vengono riassorbiti allo stadio embrionale (Schirrer , et al., 2021). La mutazione è stata identificata nel gene PKD1 (Lyons, et al., 2004); tuttavia, vi sono ipotesi sull'esistenza di altre mutazioni coinvolte nella patologia. Infatti, in diversi studi è stata osservata una modesta percentuale (4,5-5%) di gatti con cisti renali evidenziate mediante esame ecografico o istopatologico, che erano però wild-tipe, ossia non presentavano la mutazione caratteristica (Bonazzi, et al., 2009). Va preso in considerazione, però, che questi gatti potrebbero essere affetti da patologie diverse dalla PKD e non da un'altra sua forma genetica; perciò, è importante effettuare una diagnosi differenziale con altre condizioni, quali cisti renali semplici, insufficienza renale cronica o cisti in una neoplasia. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per comprendere il ruolo di altre alterazioni genetiche o fattori non genetici nella comparsa della patologia (Lee, et al., 2010). Oggi sono disponibili test genetici per l'identificazione della mutazione PKD1, basati su diverse tecniche, di cui quelle più utilizzate a livello pratico sono la PCR real-time e la RPLF-PCR. I risultati di tali test mostrano una buona correlazione con i risultati ottenuti mediante esame ecografico (Schirrer , et al., 2021). In uno studio sono state valutate la sensibilità e specificità dei test genetici basati sulla PCR; è risultata una sensibilità del 78,6% e una specificità del 100% (Lee, et al., 2010). In un altro studio, la prevalenza risultante della PKD felina mediante test genetici e di sequenziamento del DNA è risultata del 37,1%, mentre con l'esame ecografico è del 41,4%. Il vantaggio dei test genetici è quello di ottenere una diagnosi precoce di ADPKD, confermando la presenza della mutazione causale, soprattutto nei gattini di età inferiore a 4 mesi. L'esame ecografico è consigliato nei gatti risultati positivi al test per rilevarne il numero e le dimensioni delle cisti e per monitorare la progressione della patologia. Inoltre, l'ecografia resta

sempre il metodo diagnostico elettivo per patologia non causata dalla mutazione PKD1, fino a quando non sarà disponibile un test genetico adeguato. Pertanto, è sempre raccomandato l'uso sinergico di entrambi i test, genetico e ultrasonografico, per raggiungere una diagnosi medica completa e, soprattutto nei gatti riproduttori, per pianificare programmi di screening della PKD felina, al fine di eradicare la malattia (Bonazzi, et al., 2009).

In generale, è fondamentale educare gli allevatori alla corretta “gestione” di una patologia ereditaria in allevamento mediante l'impiego dei test del DNA, con cui è possibile raggiungere l'obiettivo di eliminare gradualmente sia i soggetti malati che i portatori; per quanto concerne le forme autosomiche recessive è importante promuovere accoppiamenti tra soggetti sani o tra soggetti sani e portatori, mentre per le forme autosomiche dominanti vanno effettuati solo gli accoppiamenti tra soggetti sani (Polli, 2018). Nelle seguenti tabelle sono indicati i suddetti accoppiamenti.

<b>Genitori</b>	<b>Figli</b>	<b>Accoppiamento</b>
Sano x sano	Tutti sani	SI
Sano x portatore	50% sani e 50% portatori	SI
Portatore x portatore	25% sani, 50% portatori, 25% malati	NO
Portatore x malato	50% portatori, 50% malati	NO
Malato x malato	Tutti malati	NO

*Figure 34 Accoppiamenti consigliati nelle forme autosomiche recessive (Marelli, et al., 2014)*

<b>Genitori</b>	<b>Figli</b>	<b>Accoppiamento</b>
Sano x sano	Tutti sani	SI
Sano x malato	50% sani e 50% malati	NO

*Figure 35 Accoppiamenti consigliati nelle forme autosomiche dominanti (Marelli, et al., 2014)*

Nell'ambito delle varie nefropatie ereditarie, è opportuno che i medici veterinari si impegnano a diffondere le informazioni pertinenti sia agli allevatori che al pubblico,

affinché i test genetici assumano un ruolo importante come metodo di screening al fine di ridurre i rischi legati a una riproduzione non controllata e di evitare l'aumento di prevalenza delle varie patologie (Polli, 2018).

## **7. CONCLUSIONI**

Ulteriori studi sono necessari per identificare le mutazioni genetiche e la modalità di trasmissione correlate all'insorgenza di alcune nefropatie ereditarie nelle razze predisposte per le quali ancora non è disponibile il test genetico per la diagnosi precoce.

Inoltre, sarebbe opportuno identificare nuovi marker urinari per la valutazione della funzionalità renale e raccogliere più dati relativi ai marker già individuati, di cui ad oggi non si hanno dati statisticamente significativi e di cui non risulta comprovata l'utilità o l'efficacia ai fini di una diagnosi precoce di danno renale.

Resta comunque da non sottovalutare un'adeguata formazione degli allevatori e dei proprietari delle razze predisposte all'esecuzione degli screening precoci.

In conclusione, sicuramente, per giungere ad una diagnosi il più possibile accurata di queste nefropatie è indispensabile che il medico veterinario acquisisca la capacità di utilizzare sinergicamente gli strumenti diagnostici, attingendo informazioni sia dall'esame clinico che dai risultati degli esami laboratoristici, nonché dall'impiego delle adeguate tecniche di imaging.

## ***Bibliografia***

- **Agut, A., et al. 2002.** Unilateral renal agenesis associated with additional congenital abnormalities of the urinary tract in a Pekinese bitch. *Journal of Small Animal Practice*. 2002, Vol. 43, p. 32-35.
- **Aresu, L., et al. 2009.** Bilateral juvenile renal dysplasia in a Norwegian Forest Cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2009, Vol. 11, p. 326-329.
- **Barone, Robert. 2009.** *Anatomia comparata dei mammiferi domestici, vol. 4 Splancnologia*. Milano : Edagricole, 2009. p. 18-44, 72-73. 8850614551.
- **Barrs, V. R., et al. 2001.** Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats and related-breeds in Sydney and Brisbane. *Australian Veterinary Journal*. 2001, Vol. 79, p. (p.257-259).
- **Bartges, Joe e Polzin, David J. 2011.** *Nephrology and Urology of Small Animals*. s.l. : Wiley-Blackwell, 2011. p. 568-574.
- **Barthez, P. Y., Rivier, P. e Begon, D. 2003.** Prevalence of polycystic kidney disease in Persian and Persian related cats in France. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2003, Vol. 5, p. 345-347.
- **Bonazzi, Mattia, et al. 2009.** Comparison between ultrasound and genetic testing for the early diagnosis of polycystic kidney disease in Persian and Exotic Shorthair cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2009, Vol. 11, p. 430-434.
- **Bonazzi, Mattia, et al. 2007.** Prevalence of the polycystic kidney disease and renal and urinary bladder ultrasonographic abnormalities in Persian and Exotic Shortair cats in Italy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2007, p. 387-391.
- **Bovee, Kenneth C. 2003.** *Fanconi Syndrome in Basenji Dogs*. s.l. : WSAVA Congress, 2003.

- **Bragato, Nathalia, Borges, Naida Cristina e Soares Fioravanti, Maria Clorinda. 2017.** B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Research Communications*. 2017, Vol. 41, p. 307-315.
- **Cannon, M. J., et al. 2001.** Prevalence of polycystic kidney disease in Persian cats in the United Kingdom. *Veterinary Record*. 2001, Vol. 149, p. 409-411.
- **Casal, M. L., et al. 2004.** Familial glomerulonephropathy in th Bullmastiff. *Veterinary Pathology*. 2004, Vol. 41, p. 319-332.
- **Cherubini , Monica, Ghiani, Francesco e Scarpa, Paola. 2010.** Nefropatie ereditarie. *Veterinaria*. 2010, Vol. 24, 4, p. 21-27.
- **Chew, Dennis J., DiBartola, Stephen P. e Schenck, Patricia. 2011.** *Canine and Feline Nephrology and Urology*. s.l. : Elsevier Saunders, 2011. p. 197-217. 978-0-7216-8178-8.
- **De Cata, G., et al. 2018.** Diagnostica per immagini e uretrocistoscopia: quale metodica scegliere per diagnosticare difetti urogenitali congeniti nel cane e nel gatto. *Italian Journal of Companion Animal Practice*. 2018, p. 7-15.
- **Felkai, C., et al. 1997.** Ultrasonographic finding of renal dysplasia in cocker spaniels: eight cases. *Acta Vet Hung*. 1997, Vol. 45, p. 397-408.
- **Gendron, Karine, et al. 2013.** Main Coon renal screening: ultrasonographical characterisation and preliminary genetic analysis for common genes in cats with renal cysts. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2013, Vol. 15, 12, p. 1079-1085.
- **Giger, Urs, et al. 2015.** *Update on Fanconi Syndrome and Cystinuria*. s.l. : WSAVA Congress, 2015.
- **Giraldi, Marco e Scarpa, Paola. 2018.** Nefropatia cronica nel cane e nel gatto: approccio diagnostico. *Veterinaria*. 2018, 5, p. 263-275.

- **Gleadhill, Allison. 1997.** Juvenile nephropathies in dogs and cats. *In practice.* 5, 1997, Vol. 19, p. 270-277.
- **Gordon, Jane M. e Kutzler, Michelle Anne. 2011.** The urinary system. [aut. libro] Michael E. Peterson e Michelle Anne Kutzler. *Small Animal Pediatrics: The First 12 Months of Life.* s.l. : Saunders, 2011.
- **Graham, John P. 2016.** Kidneys and proximal ureters. [aut. libro] Frances Barr e Lorrie Gaschen. *BSAVA Manual of Canine and Feline Ultrasonography.* s.l. : British Small Animal Veterinary Association, 2016.
- **Greco, Deborah S. 2001.** Congenital and inherited renal disease of small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 2001, Vol. 31, 2, p. 393-399.
- **Griffin, Sally. 2020.** Feline abdominal ultrasonography: What's normal?What's abnormal? The kidneys and perinephric space. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 2020, 22, p. 409-427.
- **Hecht, Silke e Henry, George A. 2020.** Urogenital tract (including contrast procedures). [aut. libro] Silke Hecht. *Diagnostic radiology in small animal practice.* 2020.
- **Jasik, Agnieszka e Kulesza, Marek. 2014.** Polycystic kidney disease in a Neva Masquerade cat. *Journal of Small Animal Practice.* 7, 2014, Vol. 55, p. 387-387.
- **Kovarikovà, Simona, Marsalek, Petr e Vrbová, Katerina. 2021.** Cystinuria in Dogs and Cats: What Do We Know after Almost 200 Years? *Animals.* 2021, p. 1-21.
- **Lee, Y-J., et al. 2010.** Diagnosis of feline polycystic kidney disease by a combination of ultrasonographic examination and PKD1 gene analysis. *Veterinary Record.* 2010, p. 614-617.

- **Lees, George E., Cianciolo, Rachel E. e Clubb, Fred J. 2011.** Renal biopsy and Pathologic Evaluation of Glomerular Disease. *Topical Review*. 2011, p. 143-153.
- **Lees, George E. 1996.** Congenital renal diseases. *Veterinary clinics of North America: small animal practice*. November 1996, Vol. 26, 6, p. 1379-1399.
- **Lees, George E. 2013.** Kidney disease caused by glomerular basement membrane type IV collagen defects in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2013, p. 184-193.
- **Littman, Meryl P. 2017.** Genetic basis for urinary tract disease. [aut. libro] Jonathan Elliott, Gregory F. Graur e Jodi L. Westropp. *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. s.l. : BSAVA, 2017.
- **Lyons, Leslie A., et al. 2004.** Feline Polycystic Kidney Disease Mutation Identified in PKD1. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004, p. 2548-2555.
- **Marelli, S. P., et al. 2014.** Test del DNA: una svolta nella diagnosi e nella prevenzione delle malattie ereditarie del cane e del gatto. *Veterinaria*. 2014, Vol. 28, 3, p. 35-45.
- **Mattoon, John S., et al. 2016.** Procedure ecoguidate: aghi aspirati e biopsie. [aut. libro] John S. Mattoon e Thomas G. Nyland. *Trattato di ecografia del cane e del gatto*. s.l. : Edra SpA, 2016.
- **McAloose, D., et al. 1998.** Polycystic kidney and liver disease in two related West Highland White Terrier litters. *Veterinary Pathology*. 1998, Vol. 35, p. 77-81.
- **McKenna , S. C. e Carpenter, J. L. 1980.** Polycystic disease of the kidney and liver in the Cairn Terrier. *Veterinary Pathology*. 1980, Vol. 17, p. 436-442.
- **Meomartino, L., D'Ippolito, P. e Zatelli , A. 2015.** Diagnostica per immagini. [aut. libro] Andrea Zatelli. *Malattie renali del cane e del gatto; Manuale di diagnosi e terapia*. s.l. : EDRA LSWR SpA, 2015.



- **Morita, T., et al. 2005.** Renal Dysplasia with Unilateral Renal Agenesis in a Dog. *Journal Of Comparative Pathology*. 2005, Vol. 133, 1, p. 64-67.
- **Nickel, R., Schummer, A. e Seiferle, E. 1979.** *Trattato di Anatomia degli animali domestici, volume 2 Splancnologia*. Milano : Casa Editrice Ambrosiana, 1979. p. 292-298, 303.
- **Nyland, Thomas G., Widmer, William R. e Mattoon, John S. 2016.** Vie urinarie. [aut. libro] John S. Mattoon e Thomas G. Nyland. *Trattato di ecografia del cane e del gatto*. s.l. : Edra SpA, 2016.
- **O'Brien, T. D., et al. 1982.** Clinicopathologic manifestations of progressive renal disease in Lhasa Apso and Shih Tzu dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1982, p. 658-664.
- **Ohara, K., et al. 2001.** Renal Dysplasia in a Shih Tzu dog in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* Ed. 10, 2001, Vol. Vol. 63, p. 1127-1130.
- **O'Leary, C. A. e Turner, S. 2004.** Chronic renal failure in an English bull terrier with polycystic kidney disease. *Journal of Small Animal Practice*. 2004, Vol. 45, p. 563-567.
- **O'Leary, C. A., et al. 1999.** Polycystic kidney disease in bull terriers: an autosomal dominant inherited disorder. *Australian Veterinary Journal*. 1999, Vol. 77, 6, p. 361-366.
- **O'Leary, C. A., Ghoddusi, M. e Huxtable, C. R. 2002.** Renal pathology of polycystic kidney disease and concurrent hereditary nephritis in Bull Terriers. *Australian veterinary Journal*. 2002, Vol. 80, 6, p. 353-361.
- **Osborne, Carl A. e Finco, Delmar R. 1999.** *Nefrologia e urologia del cane e del gatto*. s.l. : UTET, 1999. p. 3-14, 29, 483-486. 8802054568.

- **Paltrinieri, S., Bertazzolo, W. e Giordano, A. 2010.** *Patologia clinica del cane e del gatto, approccio pratico alla diagnostica di laboratorio.* Milano : Elsevier Srl, 2010. p. 97-119. 9788812431593.
- **Picut, C. A. e Lewis, R. M. 1987.** Microscopic Features of Canine Renal Dysplasia. *Veterinary Pathology.* Ed. 2, 1987, Vol. 24, p. 156-163.
- **Pollard, Rachel E. e Philips, Kathryn L. 2017.** Diagnostic imaging of the urinary tract. [aut. libro] Jonathan Elliott, Gregory F. Grauer e Jodi L. Westropp. *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology.* 2017.
- **Polli, Michele. 2018.** *Quando il problema è la razza: come e quando utilizzare i test genetici in nefrologia e urologia.* Arezzo : s.n., 2018. p. 24-30, Congresso Internazionale Scivac 2018: La nefrologia e l'urologia: tutto quello che c'è da sapere per curare al meglio i nostri pazienti.
- **Real, M. Isabel García. 2018.** *Radiografia del cane e del gatto-Interpretazione e diagnosi.* Milano : Edra SpA, 2018. p. 18-26. ISBN 978-88214-47129.
- **Ridolfi, Mattia e Bertazzolo, Walter. 2022.** La patologia clinica nelle nefropatie del cane e del gatto. *Veterinaria.* 2022, 4, p. 165-179.
- **Rivers, Bill J. e Johnston, Gary R. 1996.** Diagnostic imaging strategies in small animal nephrology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 1996, Vol. 26, 6, p. 1505-1516.
- **Sato, R., et al. 2019.** Epidemiological evaluation of cats associated with feline polycystic kidney disease caused by the feline PKD1 genetic mutation in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science.* 2019, Vol. 81, 7, p. 1006-1011.
- **Schirrer , Lorie, Marin-García, Pablo Jesus e Llobat, Lola. 2021.** Feline Polycystic Kidney Disease: An Update. *Veterinary Sciences.* 2021, Vol. 8, 11.

- **Segev, Gilad. 2017.** Familial and Congenital Renal Diseases of Cats and Dogs. [aut. libro] Stephen J. Ettinger, Edward C. Feldman e Etienne Coté. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. s.l. : Elsevier, 2017.
- **Seiler, Gabriela S., et al. 2010.** Ultrasonographic findings in Cairn Terriers with preclinical renal dysplasia. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2010, Vol. 51, 4, p. 453-457.
- **Siaastad, Oystein V., Sand, O. e Hove, K. 2010.** *Fisiologia degli animali domestici*. s.l. : Casa Editrice Ambrosiana, 2010. p. 457-491.
- **Suarez Rey, Maruska. 2013.** Le patologie renali congenite ed ereditarie nel gatto. *Veterinary Focus*. 2013, Vol. 23, p. 10-16.
- **Vaden, Shelly L. e Brown, Cathy. 2017.** Renal biopsy. [aut. libro] Jonathan Elliot, Gregory F. Grauer e Jodi L. Westropp. *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. s.l. : BSAVA, 2017.
- **Volta, Antonella, et al. 2010.** Polycystic Kidney disease in a Chartreux cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2010, Vol. 12, p. 138-140.
- **Webster, Natalie. 2009.** Ultrasonography of the urogenital tract in dogs and cats. *Companion Animal Practice*. 2009, Vol. 31, p. 210-217.
- **Widmer, William. 2014.** Diagnostica per immagini delle vie urinarie nel cane e nel gatto. *Veterinary Focus*. 2014, Vol. 24, 1, p. 37-46.
- **Winiarczyk, D., et al. 2020.** Utility of urinary markers in the assessment of renal dysfunction in familial glomerulonephritis in Dobermann dogs. *Journal of Veterinary Research*. 2020, Vol. 64, p. 181-186.
- **Yu, Yoshihiko, et al. 2019.** Kidney and cystic volume imaging for disease presentation and progression in the cat autosomal dominant polycystic kidney disease large animal model. *BMC Nephrology*. 2019, 20.

- **Zatelli , A., Bogoni, P. e Aresu, L. 2015.** Biopsia renale. [aut. libro] Andrea Zatelli. *Malattie renali del cane e del gatto; manuale di diagnosi e terapia.* 2015.
- **Zatelli, Andrea. 2015.** *Malattie renali del cane e del gatto.* s.l. : Edra, 2015. p. 5-15, 155-170. 9788821430374.

### ***Sitografia***

- [http://www.ambulatorioveterinariocamali.com/a37\\_gallery.html](http://www.ambulatorioveterinariocamali.com/a37_gallery.html)
- <https://www.nutrizione.pet/2021/01/26/linsufficienza-renale-cronica-del-cane-e-del-gatto>