UNIVERSITÀ DI PARMA

Dipartimento di Scienze Medico - Veterinarie

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina Veterinaria

ITER DIAGNOSTICO TERAPEUTICO IN CORSO DI AKI: STATO DELL'ARTE E PROSPETTIVE FUTURE

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MANAGEMENT OF AKI: STATE OF THE ART AND FUTURE PERSPECTIVE

Relatore:
Chiar.ma Prof.ssa Cecilia Quintavalla
Correlatore:
Dott.ssa Francesca Fidanzio

Laureando:
Davide Fuccio

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

Sommario

ABSTRACT 3
DEFINIZIONE ACUTE KIDNEY INJURY 5
FISIOLOGIA E PATOLOGIA DEL DANNO RENALE ACUTO 6
Cenni di anatomia e fisiologia dell'apparato urinario 6
Fattori di regolazione della GFR 9
Patologia del danno renale acuto 12
GRADING DI DANNO RENALE ACUTO 17
EZIOLOGIA DELL'AKI 21
Cause emodinamiche o pre-renali 21
Cause intrinseche renali 23
Cause post-renali 29
Patologie con coinvolgimento renale secondario 30
ITER DIAGNOSTICO 32
Segnalamento, anamnesi ed esame obiettivo generale 32
Panel laboratoristico 38
Diagnostica per immagini 56
Test diagnostici specifici 59
TERAPIA 60
Terapia di supporto 61
Terapie specifiche 72
Renal replacement therapy 74
PROGNOSI 81
CONCLUSIONI 82
BIBLIOGRAFIA 84

ABSTRACT

Questo elaborato si prefigge di analizzare la letteratura in merito all'Acute Kidney Injury (AKI) con l'obiettivo di definirne i canoni e le eventuali future prospettive. La definizione ed il grading di AKI si baseranno sulle attuali linee guida dell'IRIS, società internazionale di nefrologia dei piccoli animali, con lo scopo di delinearne i limiti e le conoscenze in merito. Viene incluso nell'elaborato un breve excursus dell'anatomia e fisiologia renale con lo scopo di dare una base di conoscenza per poter comprendere al meglio i meccanismi patologici che sottendono la patologia. Seguirà poi un'ampia sintesi sulle eziologie causa di AKI, nella quale le suddette verranno ad essere suddivise in quattro categorie principali per meglio comprenderne i contribuiti alla genesi della patologia. L'elaborato convergerà poi nell'analisi di un iter diagnostico appropriato andando ad analizzare gli elementi che ad oggi sono a disposizione del veterinario clinico per la diagnosi di AKI. Verranno analizzati anche futuri biomarker diagnostici che ad oggi sono oggetto di studio sperimentale per poter essere validati nella diagnosi di AKI. Si passerà in ultima istanza a trattare della terapia di AKI, suddivisa in terapia di supporto farmacologico e terapia renale sostitutiva. Relativamente alla terapia renale sostitutiva verrà analizzato tecnicamente il funzionamento dei più moderni sistemi di dialisi differenziati in base alla modalità di trattamento. Infine vi sarà un capitolo dedicato alla prognosi della patologia, suddivisa in base alle eziologie che la sottendono e alla tipologia di trattamento utilizzato.

ABSTRACT

This paper aims to review the literature regarding Acute Kidney Injury (AKI) with the goal of defining its canons and possible future perspectives. The definition and grading of AKI will be based on the current guidelines of IRIS, the International Society of Small Animal Nephrology, with the aim of outlining its limitations and knowledge on the subject. A brief excursus of renal anatomy and physiology is included in the paper with the aim of giving a knowledge base in order to better understand the pathological mechanisms underlying the disease. This will then be followed by an extensive summary of the etiologies causing AKI, in which the aforementioned will come to be divided into four main categories to better understand their contributions to the genesis of the pathology. The paper will then converge in the analysis of an appropriate diagnostic procedure by going over the elements that are available to date to the clinical veterinarian for the diagnosis of AKI. Future diagnostic biomarkers that are being investigated experimentally in order to be validated in the diagnosis of AKI will also be analyzed. Lastly, the therapy of AKI will be discussed, divided into pharmacological supportive therapy and renal replacement therapy. On the latter type of therapy, the operation of the most modern dialysis systems differentiated by treatment modality will be technically analyzed. Finally, there will be a chapter devoted to the prognosis of the disease, divided according to the underlying etiologies and the type of treatment used.

DEFINIZIONE ACUTE KIDNEY INJURY

Stando alle più recenti linee guida dell'International Renal Interest Society (IRIS) - società internazionale composta da un consiglio di veterinari indipendenti, provenienti da 8 diverse nazioni e massimi esperti di nefrologia dei piccoli animali- si definisce Acute Kidney Injury (AKI): Uno spettro di patologie associate ad un'improvvisa insorgenza di lesioni parenchimali renali, tipicamente caratterizzate da insufficienza generalizzata dei reni nel soddisfare le esigenze escretorie, metaboliche ed endocrine dell'organismo (*IRIS, 2016*).

L'AKI molto spesso è riconosciuta clinicamente a partire dalla sua manifestazione più avanzata ed evidente, l'Acute Renal Failure (ARF), definita come insufficienza renale acuta. L'ARF è caratterizzata da un rapido danno emodinamico, di filtrazione, tubulointerstiziale o di deflusso dai reni che porta ad accumulo di tossine metaboliche ed uremiche con conseguente disregolazione dell'equilibrio dei fluidi, degli elettroliti ed acido base. Dunque l'ARF riflette solo un sottogruppo di pazienti AKI con la più alta mortalità e morbidità (*IRIS, 2016*).

Il termine di danno renale acuto è stato preso in adozione dalla medicina umana per meglio riflettere l'ampio spettro di malattie acute del rene, dunque per rafforzare il concetto che l'AKI comprende un continuum di danni funzionali e parenchimali. Le suddette condizioni possono essere impercettibili clinicamente negli stadi iniziali fino a sfociare nella necessità dei pazienti di avvalersi di una terapia renale sostitutiva in seguito all'insorgenza di un'evidente insufficienza renale (*Cowgill and Langston,2010*).

La presentazione clinica di un animale in AKI include condizioni patologiche pre-renali e post-renali, indipendenti o combinate con un danno renale intrinseco in base all'origine, l'estensione e la durata della causa scatenante. Tipicamente vengono colpiti dall'insorgenza acuta animali con reni intrinsecamente normali. Spesso però, eventi che predispongono all'AKI, sono sovrapposti ad un danno renale cronico preesistente che prende il nome di Chronic Kidney Disease (CKD). Ad oggi non c'è una categorizzazione formale dello spettro delle anomalie funzionali o cliniche per standardizzare la classificazione, la severità, il grado ed il decorso clinico dell'AKI (*Elliott et al., 2017).*

Un importante fattore differenziale rispetto alla medicina umana è che, i piccoli animali, tipicamente sviluppano il continuum di danni renali che caratterizza l'AKI in ambiente esterno alla struttura ospedaliera. Di conseguenza la repentinità della malattia e la magnitudine nel cambio di parametri quali la Glomerular Filtration Rate (GFR),

l'azotemia e l'output urinario sono raramente conosciuti alla presentazione del paziente in visita (*IRIS, 2016*).

FISIOLOGIA E PATOLOGIA DEL DANNO RENALE ACUTO

Cenni di anatomia e fisiologia dell'apparato urinario

I reni sono organi pari posti a livello della parete addominale dorsale nello spazio retroperitoneale. Sono composti da una corticale esterna ed una midollare interna. La midollare è in soluzione di continuità con la pelvi renale, la quale rappresenta la porzione iniziale ed espansa della prima parte delle vie urinarie ovvero l'uretere. L'irrorazione è affidata per ciascun rene all'omonima arteria ramo diretto dell'aorta addominale. Le più importanti funzioni renali sono: contribuire all'equilibrio acido base; rimuovere prodotti del metabolismo e sostanze esogene dal sangue; regolare la concentrazione ionica e la pressione osmotica del liquido extracellulare (*Bortolami et al., 2009*).

Dal punto di vista microscopico, l'unità funzionale del rene è il nefrone che a sua volta può essere strutturalmente suddiviso in una componente tubulare ed una componente vascolare. La componente vascolare è rappresentata in maniera predominante dal glomerulo ovvero un letto di capillari paralleli interconnessi fra loro circondati dalla capsula di Bowman. Tutti i glomeruli renali sono confinati nella corticale ed ognuno di questi è irrorato da un'arteriola afferente che si sfiocca in un letto capillare (rappresentato dal glomerulo) per poi confluire in un'arteriola efferente la quale, a sua volta, confluirà in un ulteriore sistema capillare detto peritubulare. Quest'ultimo di fondamentale importanza nella determinazione del volume e della composizione delle urine, in quanto definisce gli scambi controcorrente e il mantenimento dell'iperosmolarità della midollare. La componente tubulare del nefrone prende origine nello spazio compreso tra la capsula di Bowman ed il glomerulo, definito come spazio di Bowman, per poi continuare nel sistema tubulare propriamente detto diviso in quattro segmenti principali: il tubulo prossimale, l'ansa di Henle, il tubulo distale ed il dotto collettore comune a più nefroni (*Oystein et al., 2013*). I processi utilizzati dai reni per la formazione di urine ed indirettamente per contribuire all'omeostasi dell'organismo sono i seguenti.

- **Filtrazione**, la quale interessa 3 differenti strati che vanno a formare il filtro glomerulare che "setaccia" soluti e liquidi plasmatici andando a creare l'ultrafiltrato, ovvero una prima urina fortemente diluita che poi verrà rimaneggiata nelle fasi

successive. Gli strati che formano il filtro glomerulare sono i seguenti: l'endotelio dei capillari del glomerulo, la parete epiteliale interna della capsula di Bowman e la membrana basale costituita dall'unione delle lamine basali degli epiteli sopraindicati (*Hall J. E., 2016*). I capillari glomerulari sono fenestrati ed agiscono come un filtro nei confronti delle cellule e delle proteine plasmatiche grazie alla lamina basale che è presente tra le fenestrature endoteliali. I podociti, ovvero le cellule epiteliali della parete interna della capsula di Bowman, circondano ogni singolo capillare tramite estensioni citoplasmatiche andando a definire un ulteriore barriera meccanica al passaggio di molecole di grosse dimensioni. Si ricordi inoltre, che il passaggio delle proteine attraverso il filtro glomerulare è influenzato oltre che dalla meccanica della barriera, anche dalla carica elettrica della stessa. Difatti sia i podociti che le glicoproteine della lamina basale sono ricoperti sulla superficie esterna di cariche negative le quali normalmente respingono le proteine cariche anch'esse negativamente. La soglia di filtrazione per peso molecolare è rappresentata dal peso dell'emoglobina libera con un valore pari a circa 68 kDa, qualsiasi molecola con peso molecolare maggiore, in condizioni fisiologiche, non passa la barriera glomerulare.

Le forze che influenzano la filtrazione e la conseguente formazione dell'ultrafiltrato sono: la pressione ematica all'interno dei capillari che favorisce lo spostamento di fluido dal sangue verso la capsula di Bowman, la pressione colloidosmotica del plasma che si oppone alla formazione dell'ultrafiltrato, la pressione idrostatica della capsula di Bowman che anch'essa si oppone alla fuoriuscita di liquido dai capillari. La somma algebrica netta di queste tre forze definisce la pressione netta di filtrazione pari a circa 10 mmHg. La suddetta pressione netta moltiplicata per il coefficiente di filtrazione (K_f), parametro dipendente dalla permeabilità ai fluidi del filtro glomerulare e dall'area disponibile per la filtrazione, definisce la GFR espressa in millilitri/minuto di ultrafiltrato prodotto *(Hall, J. E. 2016)*. La GFR esprime in termini fisici la portata volumetrica di sangue filtrato nell'unità di tempo, è un parametro molto importante nella patogenesi dell'AKI in quanto direttamente correlato alla funzionalità renale ed alla produzione di urina. La pressione ematica all'interno dei capillari è l'unica forza che definisce lo spostamento dei fluidi verso la porzione tubulare dei nefroni, tale pressione è dipendente dalla pressione arteriosa centrale nonché dalla resistenza al flusso che si verifica a livello delle arteriole renali. In particolare la vasocostrizione delle arteriole afferenti riduce la pressione ematica nei capillari glomerulari, al contrario la vasodilatazione ne aumenta la pressione. Per le arteriole efferenti la vasocostrizione

aumenta la pressione ematica nei capillari glomerulari, ma diminuisce il flusso ematico renale rallentandolo, viceversa la vasodilatazione delle stesse determina un abbassamento della pressione nei suddetti capillari.

- **Riassorbimento tubulare**, questo processo a differenza del precedente è altamente selettivo in quanto l'enorme quantità di sostanze ultrafiltrate verrà in gran parte riassorbita. Il trasporto dei soluti dal lume tubulare all'interstizio renale e successivamente al circolo ematico, è reso possibile attraverso due meccanismi principali di riassorbimento definiti come attivo e passivo in base all'utilizzo di energia impiegata per lo spostamento dei soluti (*Oystein et al., 2013*).

Il riassorbimento attivo è a sua volta diviso in: attivo primario, ovvero dipendente dall'Adenosina Trifosfato (ATP) come forma di energia; ed attivo secondario dove viene utilizzata l'energia di un processo per il simultaneo trasporto di un'altra sostanza. Esempio chiave di riassorbimento attivo primario è relativo al trasporto del sodio che avviene a livello del tubulo prossimale principalmente ad opera delle pompe sodio-potassio ATPasi poste sulla membrana basolaterale delle cellule tubulari. Per quanto concerne il riassorbimento attivo secondario questo si esplica attraverso il meccanismo del cotrasporto, in cui vi è un carrier che trasporta due sostanze sfruttando l'energia che si libera quando una delle due si muove secondo il gradiente di concentrazione. La maggior parte dei soluti organici viene costrasportata all'interno delle cellule insieme allo ione sodio che per l'appunto si muove a favore di gradiente dal lume tubulare. Il cotrasporto a sua volta può essere diviso in simporto ed antiporto a seconda che le sostanze si muovano rispettivamente nella stessa direzione o in direzioni opposte.

Nel riassorbimento passivo le sostanze attraversano le membrane sfruttando la differenza di concentrazione ai lati delle stesse, un esempio di ciò è dato dal cloro ionico che si muove per differenza di potenziale verso le cellule tubulari che presentano alte concentrazioni di cariche positive al loro interno. Tramite il suddetto trasporto vengono ad essere riassorbite anche le sostanze liposolubili che possono facilmente attraversare il doppio strato fosfolipidico per diffusione (*Hall J. E., 2016*).

- **Secrezione tubulare**, questo è un processo attivo che richiede dei carrier. È un processo indispensabile per definire l'escrezione di alcune sostanze che non passano, dato il loro peso molecolare, il filtro glomerulare, ma anche per ioni potassio e idrogeno la cui concentrazione deve essere finemente regolata per mantenere l'omeostasi. In molti casi la secrezione tubulare si basa sul meccanismo dell'antiporto con lo ione

sodio, ma esistono anche due diversi carrier specifici per la secrezione di molecole organiche uno per le sostanze acide ed uno per le sostanze basiche *(Hall, J. E. 2016)*.

Fattori di regolazione della GFR

Per definire la loro funzione escretoria i reni devono essere in grado di mantenere un certo grado di stabilità del valore del GFR e conseguentemente del flusso ematico, anche in caso di variazioni importanti di pressione. Il primo meccanismo di controllo del GFR è quello dell'autoregolazione della pressione, il quale prevede che se la pressione arteriosa aumenta, in modo direttamente proporzionale aumenta la resistenza al flusso nelle arteriole afferenti, viceversa se la pressione diminuisce (Tabella 1). Il suddetto meccanismo è mediato da due sistemi di feedback: il primo a carico delle cellule muscolari lisce che generalmente reagiscono allo stiramento con un evento contrattile; il secondo a carico delle cellule della macula densa, le quali essendo a stretto contatto con il polo vascolare del nefrone inviano di continuo segnali paracrini alle cellule mesangiali che concorrono a definire il tono delle arteriole efferenti (*Oystein et al., 2013*).

Il secondo meccanismo di controllo della GFR è mediato dal Sistema Renina Angiotensina Aldosterone (RAAS). La renina è un enzima sintetizzato dalle cellule iuxtaglomerulari facenti parte dell'omonimo complesso le quali, posizionandosi a livello del polo vascolare di ogni singolo nefrone, contribuiscono a definirne l'attività. La renina viene secreta in risposta a: una riduzione della pressione arteriosa centrale e della pressione di perfusione renale; una riduzione della concentrazione di ioni cloro a livello della macula densa; una stimolazione simpatica mediata dai recettori beta-1. La funzione enzimatica della renina consiste nella conversione della proteina plasmatica angiotensinogeno in angiotensina I, che a sua volta verrà attivata in angiotensina II da un enzima - Angiotensin Converting Enzyme (ACE) - contenuto principalmente sulle membrane cellulari delle cellule endoteliali polmonari. Piccole quantità di angiotensina II vengono anche prodotte localmente a livello renale (*Hall, J. E. 2016*). L'angiotensina II ha effetti diretti limitati sulla GFR, ma ha diversi effetti renali e sistemici, in particolare: ha effetto di vasocostrizione su tutte le arteriole corporee, tranne quelle cerebrali e cardiache. Nello specifico a livello renale gli effetti vasoattivi sono più pronunciati a carico delle arteriole afferenti con un aumento della pressione arteriosa a tale livello ed una diminuzione del flusso sanguigno; determina un aumento dell'attività simpatica; concorre alla stimolazione neuroipofisaria nella secrezione e rilascio di ormone antidiuretico (ADH); agisce sulla corteccia surrenalica inducendo l'aumento della

secrezione dell'aldosterone, ormone lipofilo steroideo, che agisce sui tubuli distali andando a determinare un aumento del riassorbimento di ioni sodio ed acqua ed un aumentata escrezione di ioni potassio nelle urine. Il meccanismo di azione dell'aldosterone avviene tramite l'aumento di trascrizione dei geni che codificano per le pompe sodio-potassio e dei canali passivi del sodio (Tabella 2) (*Oystein et al., 2013*). Un'ulteriore regolazione è affidata al sistema nervoso simpatico che innerva, tramite le sue diramazioni, i vasi ematici renali, le cellule iuxtaglomerulari e gli ureteri. In caso di ipertono del sistema nervoso simpatico si hanno importanti cambiamenti di direzione del flusso ematico che, a livello renale, portano ad una diminuzione dello stesso. La suddetta diminuzione è correlata inequivocabilmente ad una diminuzione della GFR e dell'escrezione di soluti con un aumentata ritenzione di acqua e ioni (Tabella 2).

Altri ormoni coinvolti nel rimaneggiamento tubulare delle sostanze e che indirettamente portano a variazioni della GFR sono: il peptide natriuretico atriale (ANP), il peptide natriuretico cerebrale (BNP) e l'urodilatina. I suddetti sono ormoni peptidici con funzioni simili secreti quando il volume ematico e/o la Pressione Arteriosa Sistemica (PAS) sono particolarmente elevati. La loro funzione è di aumentare l'escrezione di sodio a livello tubulare con correlata fuoriuscita d'acqua, definendo così un miglioramento dei parametri ematici citati (Tabella 1). Ulteriore ormone, con funzione opposta a quella dei precedenti, è l'ADH o vasopressina prodotto a livello ipotalamico, il quale ha la funzione di aumentare la permeabilità all'acqua nei tubuli distali e nei dotti collettori riducendone così la quantità persa con le urine (Tabella 2). Lo stimolo maggiore alla secrezione di ADH è relativo all'aumento dell'osmolarità del liquido extracellulare (LEC) captato dagli osmocettori (*Oystein et al., 2013*).

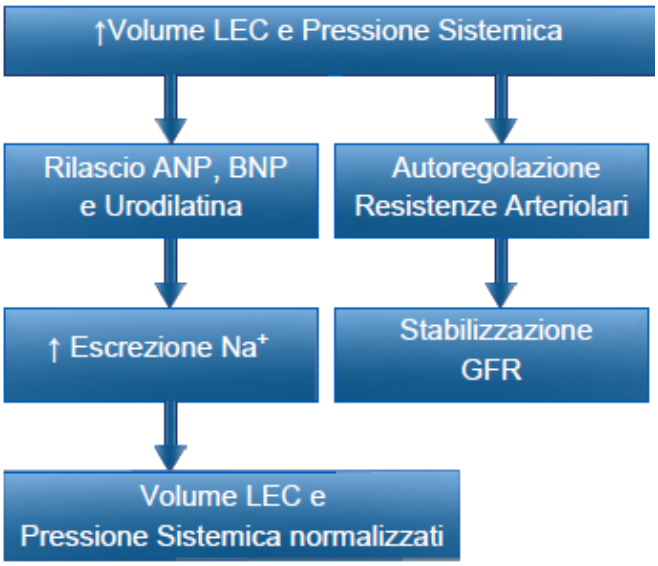


Tabella 1: Schema riassuntivo dei meccanismi atti a mantenere l'omeostasi dei liquidi a livello renale in situazione di aumento di volume e pressione sistemica.

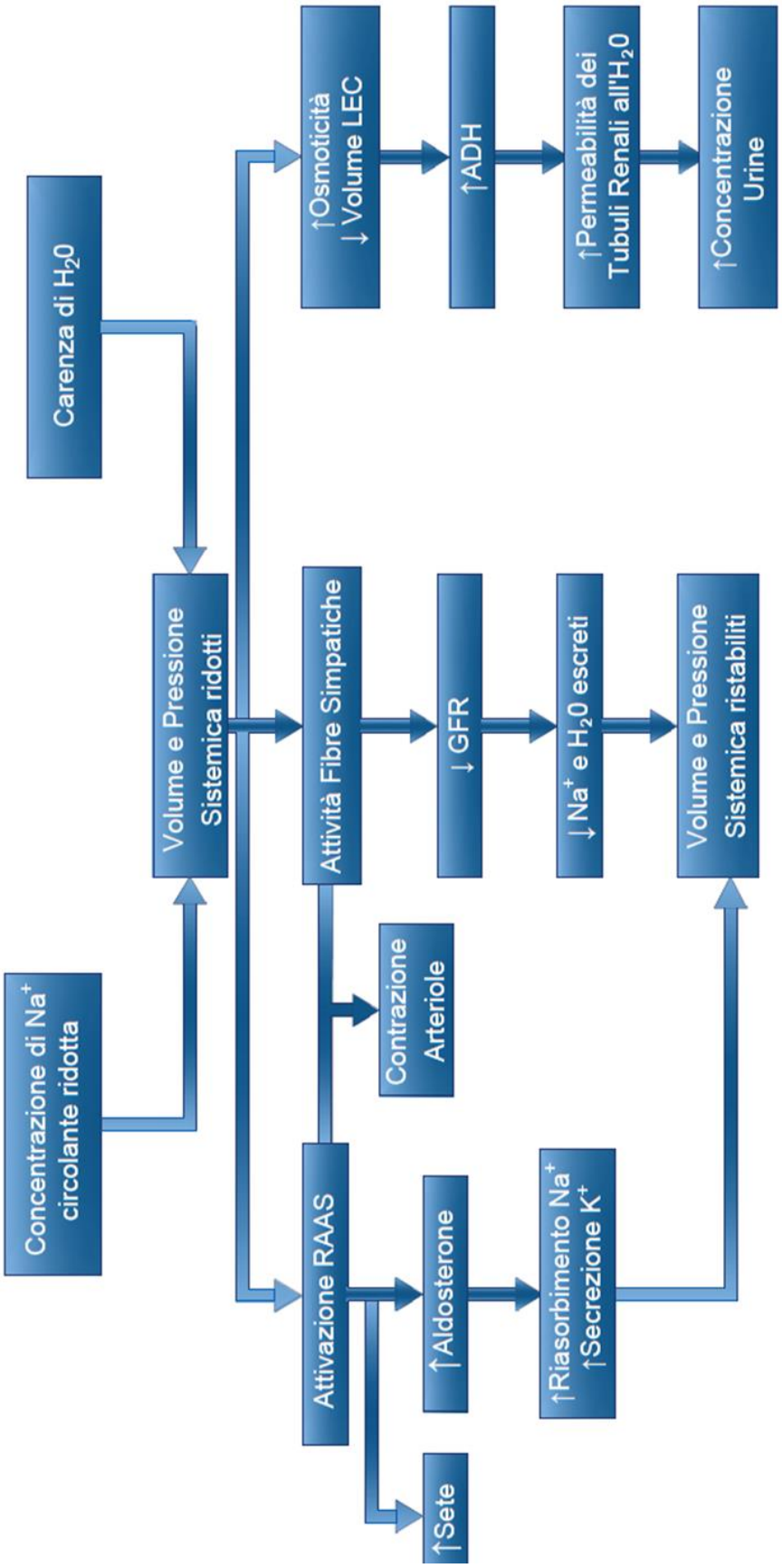


Tabella 2: Schema riassuntivo dei meccanismi di controllo dell'attività renale atti a mantenere l'omeostasi dei fluidi corporei.

Patologia del danno renale acuto

La patologia dell'AKI è intrinsecamente correlata alla struttura ed alla funzionalità dei reni. Difatti, tali organi ricevono approssimativamente il 20% della gittata cardiaca, percentuale maggiore di qualsiasi altro organo in relazione al proprio peso. La corticale e la midollare esterna ricevono la maggior parte del flusso sanguigno, pertanto sono più esposte sia a rischio di danno ischemico che tossico. In particolare, a livello microscopico a ricevere il maggior danno sono le cellule epiteliali del tubulo prossimale e del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle date le loro funzioni di trasporto e le loro richieste metaboliche molto elevate. Al contrario, i segmenti tubulari distali lavorano in un ambiente fisiologicamente povero di ossigeno dunque risultato meno esposti alle tipologie di danno sopracitate (*Elliott et al., 2017*).

Pur essendo note le fasi patologiche che portano allo sviluppo dell'AKI, quello che rimane ancora tema di ricerca sono i meccanismi cellulari che sottendono queste fasi e di come vengano influenzati dall'eziologia e dalle comorbidità del paziente. Dunque andando a trattare le 4 fasi della patologia comuni a tutti i pazienti affetti, verranno riportate informazioni relative ai meccanismi cellulari di danno in base a quanto noto dalla letteratura corrente (Figura 1, Tabella 3).

La **prima fase** dell'AKI viene definita di iniziazione. In questa si viene a verificare l'insulto scatenante di natura ischemica, infettiva o nefrotossica. La tipologia dell'insulto determina il lasso di tempo in cui si mostreranno i segni clinici, tardivi e poco riconoscibili oppure improvvisi e palesi (*Elliott et al., 2017*). Durante questa fase, interventi precoci danno il massimo risultato in termini di miglioramento della progressione e della severità della malattia, ma la mancanza di segni clinici e di biomarker specifici e precoci di danno renale rendono l'intervento impossibile a priori (*Cowgill and Langston,2010*).

La **seconda fase** è quella di estensione, durante la quale il danno iniziale è perpetuato da eventi associati all'ipossia ed alla risposta infiammatoria secondaria portando ad un peggioramento del quadro iniziale. La vasocostrizione renale, l'ostruzione capillare, l'ipoperfusione e l'ipossia portano ad un deficit marcato di ATP nelle porzioni corticali e tubulari ad alta richiesta metabolica con conseguente ridotta attività delle pompe sodio-potassio, accumulo citosolico di sodio ed edema cellulare (*Cowgill and Langston,2010*).

Oltre a quanto detto, il deficit di ATP porta alla compromissione della concentrazione intracellulare di calcio, la quale determina due effetti principali: il primo è relativo ad un

maggior assorbimento di tale ione a livello mitocondriale con disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa, mentre il secondo è relativo all'attivazione delle fosfolipasi e delle proteasi che portano ad un rimaneggiamento della struttura citoscheletrica. In particolare la disgregazione del citoscheletro determina una perdita di polarità della cellula, con perdita dell'orletto a spazzola che caratterizza le cellule tubulari prossimali e conseguente peggioramento del metabolismo dei soluti a tale livello. Le pompe sodio-potassio ATPasi si dissociano dalla loro normale collocazione sulla membrana plasmatica basolaterale e si ridistribuiscono sulla membrana apicale. La suddetta modificazione concorrere a peggiorare il quadro di edema cellulare ed ha come conseguenza un aumento della frazione di sodio filtrato. L'aumento del sodio captato dalle cellule della macula densa poste a stretto contatto con le porzioni tubulari determina un feedback negativo sulle arteriole afferenti con un ulteriore costrizione delle stesse. Il feedback negativo sopracitato ha delle ripercussioni sia in termini di ipoperfusione e peggioramento dell'ipossia, che in termini di riduzione effettiva della GFR. Altra importante modificazione che segue la disgregazione del citoscheletro è a carico dei complessi giunzionali cellula-cellula e delle proteine di membrana che li compongono (es. integrine) difatti, questi ultimi in mancanza di supporto interno vanno a ridistribuirsi sulle membrane cellulari andando a far perdere l'ancoraggio cellulare basolaterale, determinando di conseguenza una desquamazione della cellula stessa. A concludere il quadro, le cellule che rimangono adese alle porzioni tubulari in seguito a modificazioni interne non ancora del tutto chiarite, vanno ad esprimere sulla membrana apicale recettori per le integrine, i quali possono prendere contatto con le omonime proteine presenti sulle membrane delle cellule desquamate all'interno del lume tubulare concorrendo alla formazione di un'ostruzione tubulare (*Ross L., 2011*).
Come detto in precedenza anche la componente infiammatoria ha un grande ruolo nel peggioramento della fase di iniziazione. In particolare l'attivazione dei neutrofili porta ad un peggioramento del quadro ipoperfusivo/ischemico attraverso due meccanismi principali ad oggi conosciuti. Il primo meccanismo è quello comune ad una qualsivoglia infiammazione ed è relativo al rilascio di mediatori infiammatori quali citochine, proteasi e Reactive Oxygen Species (ROS) che determinano alterazioni del calibro vascolare con richiamo di cellule infiammatorie a livello locale. Il secondo meccanismo è strettamente correlato al primo e prevede la formazione di un'ostruzione capillare dovuta alla migrazione massiva di leucociti polimorfonucleati, macrofagi, globuli rossi e piastrine a livello della lesione (*Ross L., 2011; Basile et al., 2012*).

Interventi durante la seconda fase della patologia possono essere efficaci in base all'estensione del danno epiteliale ed al timing dell'evento patologico.

La **terza fase** viene definita di mantenimento, dura circa 1-3 settimane. È caratterizzata dalla contemporanea presenza di danno e riparazione cellulare, con diminuzione della GFR che tenderà a risalire solo in seguito a recupero del danno (Tabella 3). In ogni caso durante questo periodo il danno parenchimale raggiunge il suo picco e viene a definirsi la reversibilità o irreversibilità dello stesso. Dopo l'insulto acuto che caratterizza le fasi precedenti, le cellule possono andare incontro a diversi destini, e questo si verifica nella **quarta** ed ultima **fase** di AKI definita come fase di riparazione. Questa fase è caratterizzata dalla riparazione e riorganizzazione del tessuto precedentemente leso con un progressivo miglioramento della funzione cellulare (*Elliott et al., 2017*).

La riparazione è basata sulle: cellule che resistono a danni letali tramite la mediazione di fattori citoprotettivi; cellule staminali poste a livello papillare; cellule midollari ematopoietiche trasferitesi nel sito di lesione nelle fasi precedenti. Parlando di riparazione tissutale, vanno tenuti in considerazione anche quei fattori di crescita che promuovono e mediano le azioni di riparazione. Dei suddetti fattori vanno menzionati l'epidermal growth factor, l'eritropoietina, l'insulin-like growth factor-1, il trasforming growth factor- beta e tanti diversi altri che giocano un ruolo non del tutto noto ed ancora oggetto di studio nel recupero tissutale (*Basile et al., 2012*). Chiaramente, in diversi casi il danno e la conseguente infiammazione sono così severi che la riparazione è impossibile, con una conseguente fibrosi e perdita permanente del tessuto funzionale, evento necessario ma non sufficiente all'insorgenza di una CKD (Tabella 3). Nel processo di fibrosi entrano in gioco le cellule epiteliali tubulari, i fibroblasti e le cellule infiltrative dell'infiammazione ricche di fattori di crescita quali il trasforming growth factor o TGF-beta ed il platelet derived growth factor o PDGF noti agenti di induzione fibrotica (*Cowgill and Langston,2010; Basile et al., 2012*).

I destini sopracitati ai quali le cellule in questa fase possono andare incontro in base all'entità del danno, sono i seguenti: riparazione, riparazione incompleta, migrazione delle cellule vitali negli spazi vuoti della membrana basale, apoptosi o necrosi. Di solito la necrosi tubulare segue ad un danno ischemico o tossico da tossine esogene, mentre l'apoptosi segue ad un danno da endotossine o da farmaci nefrotossici quali, ad esempio, la gentamicina e le ciclosporine con effetto dose-dipendente. Inoltre,

l'apoptosi è un fattore chiave nel rimodellamento cellulare che caratterizza la fase di riparazione (*Ross L., 2011*).

Per quanto concerne la riparazione incompleta, sono oggetto di studio modelli sperimentali di AKI che definiscono una sequenza di eventi adattivi (efficaci o non) nella riparazione cellulare che possono concorrere alla progressione di una futura CKD. Difatti è stato constatato che le cellule che sopravvivono alla morte cellulare possono andare incontro ad una riparazione parziale con arresto nella fase G2 del ciclo cellulare, tali cellule non partecipano attivamente alla riparazione tissutale, ma al contrario up-regolano vie di segnalazione di danno andando a definire una proliferazione dei miofibroblasti con conseguente fibrosi del tessuto e predisposizione allo sviluppo di una CKD (*Cowgill L. D et al., 2016*).

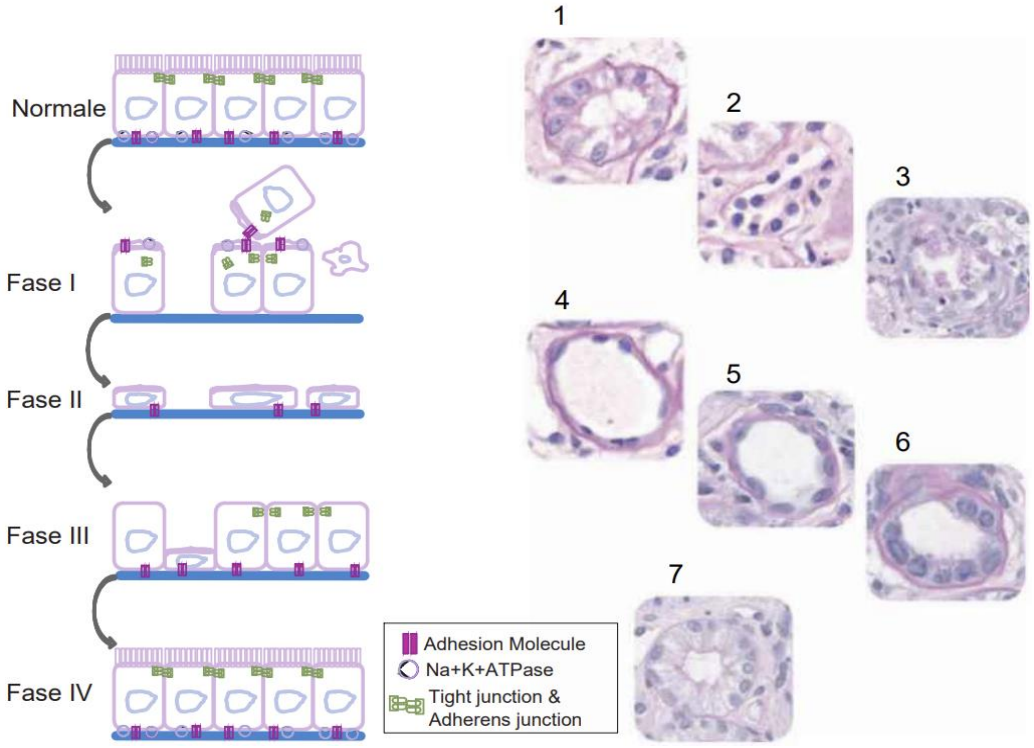


Figura 1: A sinistra sono poste le 4 fasi patologiche schematizzate; a destra le immagini istologiche numerate da 1-3 sono relative alle Fasi I e II, le successive da 4-7 sono relative alla Fasi III e IV in maniera sequenziale. Da Cowgill and Langston (2010).

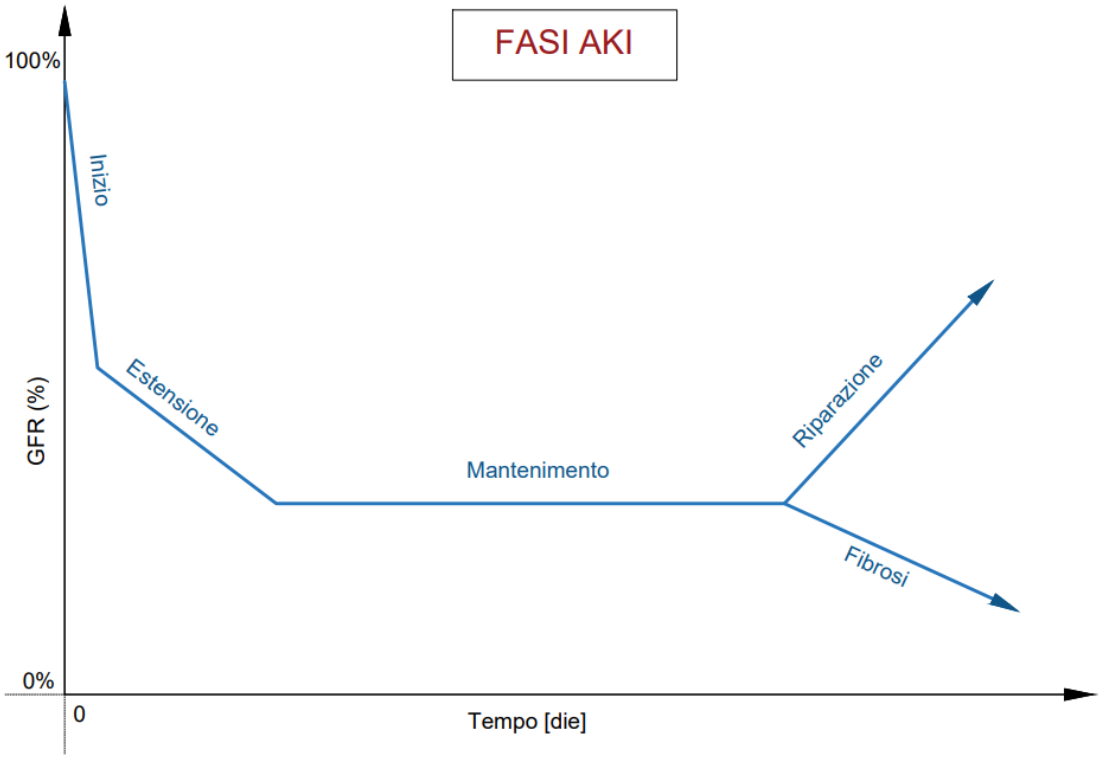


Tabella 3: Schematizzazione della variazione della GFR relativa espressa in percentuale nelle fasi citate di AKI. Su idea di Mugford et al., 2013 sviluppata con software AutoCad.

GRADING DI DANNO RENALE ACUTO

Similmente a come è stato effettuato per la prima stadiazione della CKD nel 2015, il sistema di grading per l'AKI in cani e gatti è stato sviluppato dall'IRIS come uno schema di consensus rivolto a promuovere una più uniforme caratterizzazione e riconoscimento della malattia per facilitarne la valutazione e la gestione clinica. Per classificare l'AKI si utilizza il termine "grado" e non "stadio" usato invece per la CKD, poiché meglio rappresenta un momento nel corso della malattia che è destinato a cambiare nell'arco di breve tempo, dunque implica una patologia in stato non stazionario (*IRIS, 2016*).

Di seguito vengono riportate i cinque gradi e sotto-gradi proposti dall'IRIS, basati sui parametri di:

-**Concentrazione della creatinina plasmatica,** misurata come elemento correlato all'azotemia progressiva che si verifica in corso di AKI (misure dell'urea circolante). La creatinina è un prodotto di scarto del metabolismo muscolare derivante dalla molecola di creatina. Per ora basti sapere che quasi tutta la creatinina prodotta viene escreta dai reni, per cui valutarne la concentrazione nel sangue è un indicatore indiretto della funzionalità renale. L'aumento della creatinina viene osservato in maniera inconsistente nel cane e nel gatto per diversi motivi: l'azotemia non si è sviluppata o consolidata al momento della presentazione del paziente in clinica oppure perché spesso le osservazioni seriali non vengono eseguite in modo coerente durante l'iter diagnostico. Va accennato che la creatinina, pur aumentando progressivamente con la durata e la gravità della lesione renale, non è un marker di funzionalità renale molto sensibile e tende ad avere fluttuazioni fisiologiche del valore in base allo stato fisico del paziente (*Elliott et al., 2017*).

La correlazione tra creatinina e GFR, quest'ultimo diretto parametro della funzionalità renale, non segue un andamento lineare (*Figura 2*). La GFR deve essere ridotta almeno per il 75% per definire un valore di creatinina sierica sopra la soglia di riferimento. Nonostante l'insensibilità e le limitazioni, la concentrazione di creatinina sierica, continua ad essere usata come biomarker di funzionalità renale in quanto è storicamente la più collaudata e familiare;

-**Output urinario**, dalla quale genera il sub-grading per ognuno dei cinque gradi. In base a questo vengono definiti come oligurici gli animali con produzione <1 ml/kg/h, anurici gli animali con nessuna produzione urinaria in 6 ore (o <0.08ml/kg/h), non oligurici gli animali che hanno una produzione >1 ml/kg/h;

-**Necessità di Renal Replacement Therapy** (RRT) ovvero l'insieme di tecniche che permette di rimpiazzare, attraverso l'uso di macchinari esterni, la funzione di filtraggio del sangue svolta dal rene.

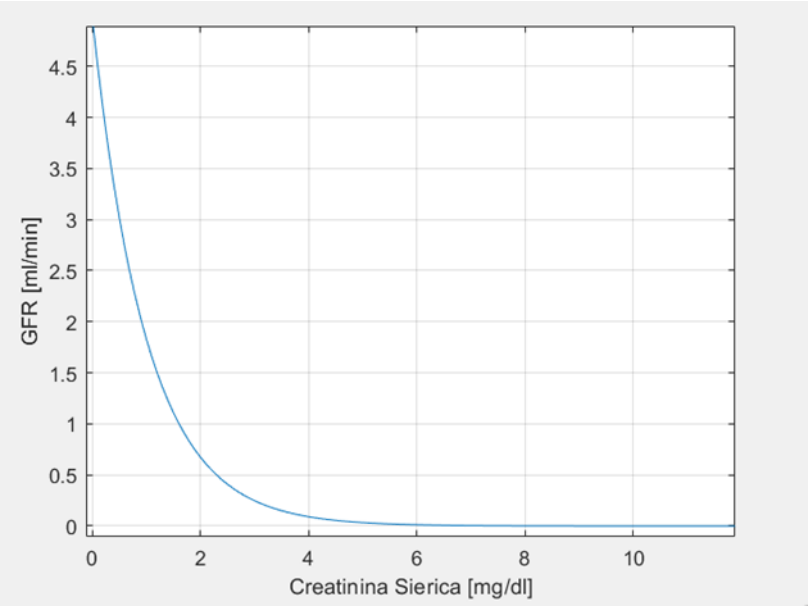


Figura 2: Nel grafico si osserva un'ipotetica progressione di malattia renale in cui nei primi stadi si vengono a definire ampi cambiamenti della GFR associati a minime variazioni della creatinina sierica. In stadi avanzati di insufficienza renale ampi cambiamenti della creatinina sierica si associano a minime variazioni della GFR. Tabella su idea di Chawla and Ronco, 2016 sviluppata con software MATLAB.

Grado I

In questo primo grado vengono posti gli animali non azotemici con evidenze anamnestiche, cliniche, laboratoristiche (biomarcatori come glicosuria, cilindruria, proteinuria, sedimento urinario, microalbuminuria e biomarker emergenti) e di imaging di AKI. Vengono inclusi animali con un progressivo incremento (nell' arco di 48h) di creatinina sierica ≥ 0.3 mg/dL pur mantenendosi nell'intervallo di non azotemia (<1.6mg/dl). Vengono anche inclusi animali la cui oliguria/anuria è prontamente fluidoresponsiva con un aumento della produzione urinaria >1ml/kg/h nell'arco di 6 ore; nonché animali il cui valore di creatinina sierica rientra nei valori di riferimento entro 48 ore dal trattamento.

Grado II

All'interno di questo grado vengono posti animali con AKI documentata caratterizzati da azotemia moderata associata a segni anamnestici, biochimici, di imaging e di output urinario caratteristici di AKI. Similmente al grado precedente anche in questo grado

vengono inclusi animali fluido responsivi che vanno incontro ad una diminuzione del valore di creatinina sierica nell'arco di 48 ore. Inoltre vengono anche inclusi animali che presentano un aumento della concentrazione della creatinina dal valore base ≥ 0,3 mg/dL durante un intervallo di 48 ore associato ad una pre-esistente CKD, i cosiddetti pazienti "acute on chronic" (IRIS, 2016).

Gradi III, IV e V

In questi gradi sono compresi animali con AKI documentata con grado progressivamente maggiore di danno parenchimale e funzionale. I valori di creatinina sierica in questi gradi sono progressivamente crescenti (Tabella 4).

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

Tabella 4: Sinossi relativa al grading di AKI. IRIS,2016

Il sub-grading (tabella 5), come detto, viene basato sull'output urinario e sulla necessità di RRT. L'importanza del sub-grading sta nell'intima relazione che sussiste tra i suddetti parametri ed il contributo patologico al danno renale nell'influenzare la presentazione clinica (*IRIS, 2016*). L'oliguria e l'anuria solitamente sono caratteristiche di forme severe di AKI, ma non è una regola generale. Le forme non oliguriche di AKI sono molto comuni e vanno differenziate dall'azotemia associata a poliuria tipiche della CKD.

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

Tabella 5: Sinossi relativa al sub-gradind di AKI. IRIS,2016

EZIOLOGIA DELL'AKI

L'AKI per definizione è uno spettro di patologie associate ad improvvisa insorgenza di danno parenchimale renale. Detto questo si comprende come l'eziologia di questa sia multifattoriale in base all'origine, l'estensione, e alla durata delle condizioni che portano al danno e all'alterazione della funzione renale. Di norma alterazioni emodinamiche definite come cause pre-renali, danni intrinseci al parenchima e disturbi post-renali, in singolo o in combinazione, contribuiscono allo sviluppo dell'azotemia. È opportuno far notare che le eziologie variano anche in base alle zone geografiche, alle specie e che le prevalenze delle stesse variano nel tempo.

Dunque, data la costellazione di disturbi che possono essere coinvolti, per una migliore comprensione degli stessi le cause eziologiche verranno divise in quattro categorie principali. Concettualmente ogni categoria è distinta, ma vi sono frequentemente disturbi misti che complicano l'iter diagnostico.

Cause emodinamiche o pre-renali

Anche definita come AKI pre-renale, presenta tra le cause principali di alterazioni emodinamiche: ipovolemia; ipotensione; shock (ipovolemico, emorragico, ipotensivo e settico); patologie che portano ad una diminuzione del volume di sangue eiettato a livello cardiaco (insufficienza cardiaca congestizia, aritmie, tamponamento cardiaco); ustioni estese; ipoadrenocorticismo; abuso di diuretici; sovradosaggio di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS); iperviscosità/policitemia; trombosi e patologie del sangue quali Coagulazione Intravasale Disseminata (CID) e vasculiti. Chiaramente le alterazioni emodinamiche che in un primo momento portano ad un malfunzionamento renale, col passare del tempo possono tradursi in un danno parenchimale di tipo ischemico (*Ettinger et al., 2017; Mugford et al., 2013; Elliott et al., 2017; Rimer et al., 2022*).

All'interno di questo gruppo sono quindi compresi tutti quegli agenti eziologici che determinano un'insufficienza emodinamica che risulta in una diminuzione della GFR in seguito ad ipovolemia, ipoperfusione ed eccessiva vasocostrizione della vascolarizzazione renale. L'insufficienza emodinamica è una risposta neurale e umorale dei reni alle carenze emodinamiche sistemiche atta a preservare la perfusione ad organi vitali quali il cuore ed il cervello. Alla genesi dell'insufficienza la GFR diminuisce, con ritenzione di acqua e soluti ed un correlato incremento della

concentrazione urinaria, il tutto dovuto all'attivazione coordinata del RAAS, del sistema nervoso simpatico ed al rilascio di ADH. L'azotemia che ne consegue e l'aumento del peso specifico delle urine sono segni distintivi dell'insufficienza emodinamica, anche se i suddetti possono essere mascherati da concomitanti condizioni (es. CKD, ipoadrenocorticismo, insufficienza epatica, diuresi farmacologica) che possono disregolare il riassorbimento di soluti e l'abilità del rene di concentrare le urine (*Cowgill and Langston,2010*).

In aggiunta ai parametri sopracitati, per la valutazione di un'insufficienza emodinamica può essere valutata la frazione di escrezione di diversi elettroliti e dell'urea nelle urine. Tali parametri in combinazione con la valutazione dell'output urinario sono utili sia nell'iter diagnostico per la differenziazione tra AKI pre-renale ed intrinseca, sia come fattore prognostico. In particolare, la valutazione della frazione di escrezione di sodio (FENa) durante l'ospedalizzazione è risultata essere efficace in termini economici e di praticità nel differenziare l'AKI intrinseca da quella pre-renale. In caso di AKI pre-renale, la FENa si presenta con valori inferiori all'1%, mentre se vi è concomitante (o singolo) danno intrinseco renale risulterà più elevata con valori maggiori rispetto all'unità (*Ettinger et al., 2017; Mugford et al., 2013; Troìa et al., 2018*). L'equazione di calcolo della frazione di escrezione degli elettroliti (*FEX*) è identica per tutti i composti ionici e l'urea. Prevede al numeratore la moltiplicazione della concentrazione del composto nelle urine (*uX*) per il valore della creatinina sierica (*sCr*), ed al denominatore la concentrazione dell'analita nel siero (*sX*) moltiplicata per il valore della creatinina urinaria (*uCr*) (*Troìa et al., 2018*).

$$\mathrm{FEX} = \frac{uX * sCr}{\mathrm{uCr} * \mathrm{sX}}$$

L'ipovolemia oltre che diminuire la perfusione renale con rischio di danno ischemico, porta come detto ad una diminuzione della GFR che è correlata a sua volta ad una diminuzione della clearence delle sostanze nefrotossiche, le quali saranno maggiormente riassorbite a livello tubulare con conseguente danno intrinseco renale. Per quanto concerne l'ipoperfusione questa può essere correlata, oltre che a cause cardiache, anche a: una diminuzione della pressione oncotica plasmatica, ad un aumento della viscosità del sangue per policitemia vera o relativa a disidratazione, ipotensione per diminuzione della sintesi di prostaglandine a livello renale (*Elliott et al., 2017*).

Collegandosi all'ipoperfusione relativa alla diminuzione della sintesi di prostaglandine, questa può essere dovuta a due cause principali: una CKD pre-esistente oppure una somministrazione eccessiva di FANS. Relativamente alla suddetta classe di farmaci, i cani risultano maggiormente sensibili all'azione di questi dato che, insieme all'isoforma costitutiva ciclossigenasi-1 (COX-1), anche l'isoforma COX-2 (inducibile in caso in flogosi) è normalmente espressa a livello renale ed attiva nella regolazione della normale funzionalità renale. La suddetta isoforma risulta incrementata fino a 3 volte la concentrazione normale negli stati di danno renale relativi a deficit di volume (*Stokes and Forrest, 2004*).

Le prostaglandine PGE2 e PGI2, sintetizzate dalla COX, vanno ad antagonizzare l'aumento della resistenza vascolare indotto da sostanze quali l'angiotensina II, la norepinefrina o l'ADH andando a preservare il flusso glomerulare e la GFR. Inoltre, le suddette partecipano al controllo del riassorbimento di sodio ed acqua. Antagonizzando questo effetto, i FANS, vanno a predisporre la vascolarizzazione renale ad un'incontrollata vasocostrizione con effetti antinatriuretici ed antidiuretici. Per questo motivo, tale classe di farmaci non andrebbe usata in pazienti con evidenze di shock o con fluidodinamica alterata (*Mugford et al., 2013; Hall, J. E. 2016)*.

Altra classe di farmaci da prendere in considerazione parlando di AKI pre-renale sono gli ACE inibitori i quali, similmente ai FANS, possono indurre un'insufficienza emodinamica andando a scompensare la funzione glomerulare. Particolarmente colpiti sono i soggetti in cui la filtrazione è strettamente dipendente dall'azione dell'angiotensina II nella regolazione del flusso a livello renale, come ad esempio: pazienti anziani, con una pre-esistente CKD o con patologie cardiache ipotensive (*Mugford et al., 2013)*.

Fattori addizionali di rischio relativo allo sviluppo di AKI pre-renale sono: l'età, la sepsi, il genere, la razza, malattie renali pre-esistenti, ipertermia/ipotermia e anomalie elettrolitiche. A differenza dell'essere umano dove le cause pre-renali di AKI sono la netta maggioranza delle eziologie, in cane e gatto le percentuali oscillano tra il 10-13% rispettivamente (*Cowgill and Langston,2010*).

Cause intrinseche renali

Il danno renale intrinseco segue a tutti quegli eventi dannosi, rivolti ad una o più sezioni del rene, che portano a: necrosi tubulare acuta, nefrite interstiziale, embolia/ischemia, flebiti e glomerulonefriti. Molto spesso tra i fattori eziologici di danno intrinseco ed i

sopracitati fattori pre-renali vi sono delle sovrapposizioni relative agli eventi ipoperfusivi/ipotensivi che causano un danno ischemico alle cellule renali. Allo stesso modo, anche fattori di danno post-renale come ad esempio una prolungata ostruzione delle vie urinarie possono portare a danno renale intrinseco (*Mugford et al., 2013)*. Dunque, numerose eziologie possono contribuire alla genesi di danno renale e non è sempre scontato riuscire a riconoscerne il contributo individuale di ciascuna nonché l'origine. Le quattro maggiori categorie di fattori che portano a danno intrinseco renale sono: eventi ischemici conseguenti alle eziologie precedentemente citate nelle cause di AKI pre-renali; nefrotossine; patologie infettive renali primarie, immunomediate e neoplastiche.

Nefrotossine

Le nefrotossine possono reagire con porzioni specifiche del parenchima come ad esempio: le membrane basolaterali delle cellule tubulari andandone ad alterare la permeabilità; attivando le proteasi o fosfolipasi intracellulari; promuovendo la formazione di radicali liberi; interferendo con la funzione lisosomiale o arrestando i processi cellulari energia dipendenti. Le nefrotossine sono comunemente associate a composti organici, antimicrobici, tossine derivanti da piante o componenti dietetici adulterati (*Cowgill and Langston,2010*). Tra tutte le cause di AKI queste sono le più comuni con percentuali che, in base ai diversi studi, possono variare dal 14-30%. Si tenga comunque conto che il più delle volte le eziologie si sovrappongono nel danno e non è sempre chiaro quale sia stata la causa primaria di AKI (*Legatti et al., 2018; Rimer et al., 2022*).

Una delle cause più comuni di AKI, nonché seconda più comune causa di intossicazione negli animali da compagnia è quella da glicole etilenico. Il glicole etilenico è una sostanza irritante con tossicità a lungo termine e, in piccola parte, dopo l'ingestione viene escreta dai reni in forma immutata. La processazione del composto da parte del fegato e dai reni porta alla formazione di diversi metaboliti altamente tossici per l'organismo. La cascata di metabolizzazione prevede la formazione di composti, tra i quali l'acido glicolico e l'ossalato, maggiormente imputati di tossicità. L'azione nefrotossica si esprime principalmente tramite necrosi tubulare acuta. In particolare, l'ossalato in condizioni di acidosi a livello tubulare (favorite dai metaboliti del glicole), si combina con il calcio andando a formare cristalli di ossalato di calcio che determinano un'azione abrasiva ed occlusiva a tale livello (*Hovda et al., 2016*).

Altra causa di tossicosi molto nota è quella relativa alla classe degli antibiotici amminoglicosidici, la cui tossicità renale è nota già dagli anni ’70. La tossicità dei vari composti che formano la classe (es. neomicina, gentamicina, amikacina e tobramicina) è relativa alla struttura degli stessi, con una proporzionalità diretta in base al numero crescente di gruppi cationici nonché all’abilità intrinseca delle molecole di oltrepassare le membrane cellulari. In particolare, tali antimicrobici interagiscono con i fosfolipidi dell’orletto a spazzola delle cellule tubulari prossimali concentrandosi in tali cellule per pinocitosi. Una volta accumulati nel citosol vanno a definire un’interruzione della funzione citosolica, mitocondriale e lisosomiale nonché il rilascio di ROS determinando una morte cellulare. La nefrotossicità è aumentata in casi di: alti dosaggio o dosaggi cumulativi prolungati, da patologie renale preesistenti, da deplezione di volume ed ischemia renale. Un’indicazione per ridurre la nefrotossicità prevede l’espansione del Liquido Extra Cellulare (LEC) precedente alla somministrazione del farmaco, la quale dovrebbe essere preferibilmente SID (*Cowgill and Langston,2010*).

In ordine di frequenza ulteriori cause di nefrotossicosi sono relative ad ingestione di:

- composti contenenti vitamina D, in particolare la sua forma attiva il colecalciferolo o vitamina D3, contenuta ad esempio in rodenticidi, insetticidi e creme per medicamenti cutanei. L’azione tossica primaria è relativa al disequilibrio del metabolismo del calcio con conseguente ipercalcemia, nefrotossicità e mineralizzazione dei tessuti;
- gigli principalmente per i gatti essendo diffuse come piante d’appartamento che, pur non avendo una tossicità esclusivamente renale possono definire un AKI ed in casi estremi un ARF;
- uva sia fresca che essiccata, i cui composti possono definire una costellazione di sintomi neurologici, gastroenterici e renali;
- alimenti adulterati con melammina ed acido cianurico per aumentarne la quota di azoto totale i quali, somministrati per un periodo variabile di tempo, possono portare alla deposizione di cristalli a livello tubulare con conseguente blocco renale (*Stokes and Forrest, 2004; Hovda et al., 2016*).

Infine, altre tossine esogene ed endogene che possono contribuire a danni renali (Tabella 6) sono ad esempio: farmaci antiprotozoari; metalli pesanti; Veleni organici; droghe; diuretici; farmaci immunosoppressori ed altro.

Class of agent	Examples
Antimicrobials	Aminoglycosides (ATN, AIN), aztreonam (AIN), bacitracin (ATN), carbapenems (AIN), cephalosporins (AIN), colistin (ATN), penicillins (AIN), polymixin (ATN), quinolones (AIN), rifampin(AIN), sulfonamides (AIN, Cry), tetracyclines (AIN, Fanconi), vancomycin (AIN, ATN),
Antiprotozoals	Dapsone (AIN), pentamidine (ATN), sulfadiazine (AIN, Cry), thiacetarsamide, trimethoprim-sulfamethoxazole (AIN, Cry)
Antifungals	Amphotericin B (ATN, HD)
Antivirals	Acyclovir (Cry, ATN), foscarnet (Cry, ATN), indivir (Cry), cidofovir (ATN)
Chemotherapeutics	Azathioprine (AIN), cis- or carboplatin (ATN), cytosine arabinoside (AIN), doxorubicin, gemcitabine (Vasc), ifosfamide (ATN), methotrexate (Cry), mitomycin (Vasc), oxaliplatin (ATN), pentostatin (ATN), anti-vascular endothelial growth factor (bevacizumab and others)
Immunosuppressives	Cyclosporine (HD, ATN, CIN, Vasc), interleukin (IL) 2, rapamycin (Vasc), tacrolimus (HD, ATN, CIN, Vasc)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	All (HD, AIN, GN)
Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists	All (HD, GN), captopril (also AIN)
Diuretics	All (HD), furosemide (AIN), thiazides (AIN), triamterene (Cry), acetazolamide (AIN)
Diagnostic agents	Radiocontract agents (ATN, HD, Osm), gadolinium (high dose), oral sodium phosphate solution
Miscellaneous therapeutics	Acetaminophen (AIN), allopurinol (nephrolithiasis, AIN), carbamazepine (AIN, ATN), cimetidine (AIN), clopidogrel (vasc), deferoxamine, dextran (Osm), dopamine (HD), ε-aminocaproic acid, epinephrine (HD), hydralazine (GN), hydroxyethyl starch (Osm), IVIg (Osm), lipid lowering agents (AIN), lithium, mannitol (Osm, HD), methoxyflurane, methyldopa (AIN), pamidronated (GN), penicillamine (GN), phenobarbitol (AIN), phenytoin (AIN), phosphorus-containing urinary acidifiers, propanolol (HD), propylthiouracil (GN), proton-pump inhibitors (AIN), ranitidine(AIN), streptokinase (AIN), ticlopidine (Vasc), topiramate (nephrolithiasis), quinine/quinidine (Vasc), vitamin D3 analogs (psoriasis medications), warfarin (AIN), zoledronate
Heavy metals	Antimony, arsenic (ATN), bismuth salts, cadmium, chromium, copper, gold (GN), lead, mercury (HD), nickel, silver, thallium, uranium
Organic compounds	Carbon tetrachloride and other chlorinated hydrocarbons, chloroform, ethylene glycol (ATN), herbicides, pesticides, solvents
Miscellaneous toxins	Bee venom (ATN), disphosphonates, gallium nitrate, lilies, germanium, grapes and raisins, melamine cyanurate (Cry), mushrooms, silicon, snake venom (HD), sodium fluoride, superphosphate fertilizer, vitamin D3-containing rodenticides (HD)
Endogenous toxins	Hemoglobin, myoglobin
Illicit drugs	Amphetaminesa, cocainea (HD), heroina, barbituratesa, phencyclidineaaAKI from rhabdomyolysis
Alternative products	Herbal: Akebia sp, Aristolchic acid (fibrosis), Ephedra sp (ma huang), Cape aloes, Taxus celebica, Unodegatta, Glycyrrhiza sp, Datura sp Adulterants: mefenamic acid, dichromate, cadmium, phenylbutazone

Abbreviations: ATN, acute tubular necrosis; AIN, acute interstitial nephritis; HD, hemodynamic; GN, glomerular; Cry, obstructive nephropa- thy (crystal formation); ON, osmotic nephrosis; Vas, Vascular; CIN, chronic interstitial nephritis.

Tabella 6: Proveniente da Cowgill and Langston (2010). Nella parte sottostante della stessa sono presenti le abbreviazioni di danno specifiche per ogni singola nefrotossina.

Patologie renali primarie

A questo sottogruppo di eziologie intrinseche appartengono infezioni, patologie immunomediate, neoplastiche e degenerative espresse primariamente a livello renale. Vengono incluse anche tutte quelle patologie congenite ed ereditarie che portano a malformazioni e malfunzionamenti della normale fisiologia renale.

Le eziologie infettive rappresentano una grossa percentuale tra le cause sopracitate. Fra queste vanno menzionate le pielonefriti causate solitamente da infezioni ascendenti dell'apparato urinario, ma che possono anche essere di origine ematogena. Le pielonefriti sono causate da infezioni batteriche o fungine che determinano un'infiammazione interstiziale del parenchima renale ed una necrosi tubuloepiteliale. Sono causate più comunemente da batteri Gram negativi come gli *Escherichia Coli,* i quali si ritrovano in una percentuale del 37-45% delle infezioni, ma anche da *Stafilococchi, Proteus, Enterococchi, Klebsielle* e *Pseudomonas* (*Ettinger et al., 2017*). Trattando di patogeni, vanno tenuti in conto anche i fattori di virulenza ad essi associati che ne permettono l'adesione all'urotelio e la capacità di generare tossine (*Brown, 2016*).

Per quanto concerne la prevalenza di specie: nei gatti, in letteratura vengono riportate diagnosi di pielonefriti soprattutto in pazienti: con ostruzioni uretrali (1,5%), in seguito a correzioni chirurgiche di ostruzioni uretrali (2-5%), per associata CKD (5-6%), post cateterizzazione (23%), secondarie a sepsi o altre infezioni del tratto urinario. Nei cani, in letteratura vengono riportati tassi di diagnosi di pielonefrite nell'8% di pazienti affetti da patologie renali. In una meta-analisi relativa all'AKI in cane e gatto, questa si associa alla pielonefrite nell'1,7% dei casi (*White and Heine, 2022)*. Per entrambe le specie fattori predisponenti allo sviluppo di pielonefriti includono: anomalie strutturali del tratto urinario, cateterizzazione, difese immunitarie compromesse a livello locale e sistemico (es. da diabete mellito, ipercortisolismo, pielectasia), neoplasie, trattamenti con corticosteroidi o chemioterapici, infezioni quali endocardite batterica, discospondilite, peritonite infettiva felina (FIP) e piometra (*Cowgill and Langston,2010; White and Heine, 2022*).

Ulteriore causa infettiva ben nota è la leptospirosi, una zoonosi diffusa globalmente che colpisce principalmente il cane. La leptospirosi è una patologia multisistemica che ha come target principali reni e fegato, ma può coinvolgere secondariamente altri organi, quali: polmoni, milza, vasi, retina, muscoli, meningi e pancreas. Le specie epidemiologicamente prevalenti sono la *Leptospira interrogans* con diverse

sierovarianti e la *Leptospira Kirshneri* diffusa in nord america. La prevalenza di infezioni è stagionale e per l'emisfero nord va da luglio fino a dicembre, favorita da climi con alta umidità che consentono la persistenza dell'organismo nell'ambiente. L'infezione avviene tramite l'esposizione di un'ospite incidentale al microrganismo contenuto in fluidi biologici come urina, sangue, saliva o da terra e acqua contaminate. L'organismo penetra nel circolo sanguigno tramite le mucose ed attraverso la cute abrasa. Una volta penetrata nell'organismo la leptospira determina rapidamente un'infezione sistemica per via ematogena (fase leptospiremica). A differenza di altri Gram negativi, le leptospire non causano una malattia fulminante in seguito alla genesi dell'infezione, questo è da attribuire alla bassa tossicità del lipopolisaccaride (LPS) di membrana. La fase leptospiremica continua fintanto che l'ospite non sviluppa una risposta immune acquisita. Da questo punto in poi le leptospire persisteranno all'interno dell'organismo in siti dove potranno evadere la risposta immunitaria come ad esempio i tubuli renali, definendo in questa sede una fase leptospirulica. Durante la fase acuta della malattia, le lesioni predominanti a livello renale sono: nefrite interstiziale acuta, necrosi tubulare e lesioni glomerulari. Il batterio determinerà sistemicamente vasculiti, emorragie, infiammazione in diversi organi (principalmente fegato, rene e polmoni) ed alterazioni al sistema della coagulazione. In fase leptospirulica l'ospite presenterà leptospire adese all'epitelio tubulare e da qui verranno escrete nell'ambiente attraverso le urine per lunghi periodi (*Stokes and Forrest, 2004 & Cowgill and Langston,2010; Schuller et al., 2015*).

La nefrite di Lyme è un'altra patologia infettiva che può causare di AKI. È sostenuta dalla spirocheta *Borrelia burgdoferi* e trasmessa tramite le zecche del genere *Ixodes*. Molti pazienti infetti non mostrano sintomi, ma è riportata l'associazione con una severa glomerulopatia proteino-disperdente soprattutto nel cane. La suddetta sembra essere una combinazione unica di processi patologici quali glomerulonefrite immunomediata, necrosi tubulare diffusa e nefrite interstiziale linfocitica (*Stokes and Forrest, 2004*).

Tra le patologie renali primarie che possono definire un'AKI deve essere inclusa anche la CKD. La CKD si definisce come un danno funzionale e/o strutturale dei reni sostenuto per un periodo superiore ai 2/3 mesi, dunque cronico e progressivo. Come detto in precedenza, l'IRIS definisce uno staging di CKD il quale sottintende la sua stabilità in un arco di tempo relativamente lungo, per l'appunto circa 3 mesi. Nonostante questa stabilità formale, la progressione della CKD è inevitabile. Quello

che ancora non è noto è il motivo per cui molti animali rimangono stabili per lunghi periodi di tempo, mentre altri tendono a progredire. Altri punti di incertezza sono la patogenesi ed i meccanismi che sottendono la progressione, i quali spesso sono elusivi e multifattoriali. Molte eziologie sono state imputate come elementi nella progressione della CKD, tra cui: patologie glomerulari, infezioni, eventi ischemici ripetuti, ipertensione, nefrotossicità, neoplasia, AKI precedenti o ostruzioni urinarie. La letteratura pur avendo molte perplessità sui rischi, modelli e meccanismi di progressione, concorda sul fatto che quest'ultima sia dovuta ad insulti attivi (palesi o sub-clinici) alla massa renale residuale non precedentemente colpita dal processo patologico cronico. I pazienti che soffrono di CKD e che vanno incontro ad un insulto acuto con perdita repentina della funzionalità renale vanno incontro ad Acute on Chronic Kidney Disease (ACKD). In questa ricaduta acuta di un processo cronico, i pazienti avranno una patogenesi ed una presentazione clinica che richiama quella dell'AKI. Le eziologie che portano alla riacutizzazione rimangono sconosciute per circa il 50% dei casi, per la restante parte vengono imputate a danni ischemico/infiammatori ed infettivi in ordine di rilevanza. I pazienti ACKD sono il motivo per cui ad oggi, l'AKI e la CKD non vengono ad essere più considerate come due processi distinti, bensì come sovrapposti. Difatti AKI ripetute possono definire una progressione di CKD, ed allo stesso modo la CKD può definirsi come un fattore predisponente allo sviluppo di un'AKI (*Dunaevich et al., 2020*; *Cowgill L. D et al., 2016*).

Le neoplasie renali rappresentano meno dell'1% dei tumori descritti nel cane e nel gatto. Possono essere primarie del rene o metastatiche (es. emangiosarcoma, osteosarcoma, melanoma mastocitoma ecc.). Di norma il 90% dei tumori renali sono maligni e di questi la maggior parte sono di origine epiteliale (es. adenocarcinoma), altri tumori per ordine di frequenza sono i sarcomi, il nefroblastoma o tumore di Wilms, il linfoma ed il leiomioma/sarcoma. Qualsiasi neoplasia che vada a compromettere la funzionalità renale è in grado di definire un AKI intrinseca, ma anche pre e post renale in base alla tipologia di cambiamento della funzionalità renale che impone (*Bryan et al., 2006*).

Cause post-renali

Le cause post-renali sono relative ad ostruzioni nel deflusso dell'urina in vari tratti dell'apparato urinario. Le suddette portano ad un abbassamento della GFR relativo ad una combinazione di eventi neuro-umorali e ad un'aumentata pressione retrograda a

livello renale che disregola l'equilibrio della pressione netta di perfusione a livello glomerulare. Di norma l'azotemia conseguente a rallentamento della GFR si risolve dopo aver ristabilito il flusso, ma molto spesso questa è accompagnata da un danno permanente a livello renale a causa del timing di presentazione del paziente in visita spesso tardivo. Cause comuni di ostruzioni sono relative ad: urolitiasi da calcoli di diversa natura che possono definire un'ostruzione in tutti i tratti delle vie urinarie dalla pelvi all'uretra; plug mucosali; coaguli sanguigni; neoplasie o restringimenti delle vie urinarie iatrogeni. Altra causa seppur meno comune di azotemia post-renale è dovuta a rottura delle vie urinarie (vescica, ureteri o uretra) con conseguente uroaddome (*Cowgill and Langston,2010; Mugford et al., 2013*).

Patologie con coinvolgimento renale secondario

Tra le seguenti cause vengono citate tutte quelle patologie sistemiche o relative ad altri organi che hanno manifestazioni secondarie a livello renale e possono portare ad un'azotemia acuta con conseguente AKI. Tra queste vengono menzionate patologie infettive quali: FIP; la babesiosi il cui meccanismo patologico porta ad alterazioni renali quali ipossia, ipovolemia, nefropatia emoglobinurica e mioglobinuria secondaria a rambdomiolisi (*Stokes and Forrest, 2004*); endocarditi batteriche ed altre patologie che portano a rilascio di tossine nell'organismo.

La pancreatite acuta è una patologia che rientra nei fattori di rischio nello sviluppo di AKI. La pancreatite determina la genesi di un'infiammazione sistemica con sintomi quali: vomito, diarrea, disidratazione e compartimentalizzazione dei fluidi nel LEC. Tutto questo determina un'ipovolemia che si assocerà ad un'ipoperfusione renale, ischemia citochino-indotta e stress ossidativo che si tradurrà in apoptosi/necrosi dell'epitelio tubulare colpito (*Gori et al., 2019*). Più raramente la pancreatite acuta può presentarsi con segni sistemici gravi e diverse disfunzioni d'organo, le quali possono occorrere simultaneamente andando a definire la cosiddetta Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). In particolare la MODS può esprimersi attraverso due meccanismi patologici non ancora del tutto chiariti: Il primo prevede un insulto primario grave che porta direttamente a disfunzione d'organo multipla; il secondo prevede che vi sia un insulto primario (al pancreas in questo caso) che poi porta ad un insulto secondario renale che sarà di tipo infiammatorio ed ischemico (*Lynch, 2019*). La pancreatite a sua volta può svilupparsi di seguito ad AKI in quei pazienti che vengono ospedalizzati con un bilancio energetico negativo dovuto all'anoressia e

all'ipermetabolismo che contraddistingue il danno renale acuto. Tali pazienti avranno una deficienza di glucosio a livello cellulare, dunque la principale fonte energetica per questi sarà la gluconeogenesi epatica che porterà alla produzione di chetoni. Questi cambiamenti metabolici possono predisporre il paziente a diverse complicazioni inclusa la pancreatite acuta. Si ricordi inoltre che l'accumulo di chetoni dovuto al catabolismo dei lipidi è un marker anche di altre patologie, quali: diabete mellito, diabete ketoacidosico, CKD e ipertiroidismo (nei gatti). Le suddette patologie a loro volta possono essere associate o meno a cambiamenti nella funzione/morfologia renale (*Daniela et al., 2021)*.

Il diabete mellito in medicina umana determina lesioni nodulari ed ampia fibrosi renale che, nel corso del tempo, evolve in nefropatia diabetica. In medicina veterinaria, data la minor longevità delle specie in questione, non si vengono a verificare enormi cambiamenti nella struttura renale a causa del diabete. Nei pazienti affetti però è stata valutata una tendenza nello sviluppare lesioni tubulointerstiziali e necrotico fibrotiche, nonché, data la glicosuria, una predisposizione allo sviluppo di infezioni. Questo a dimostrazione di come tutte quelle patologie che coinvolgono il metabolismo in senso ampio possono determinare cambiamenti ed alterazioni nell'omeostasi renale che, seppur minime, possono contribuire allo sviluppo di AKI (*Zini et al., 2014*).

Per quanto concerne l'ipertensione è ancora oggi oggetto di dibattito se causi o meno un AKI in maniera diretta. Allo stato dell'arte i reni, insieme agli occhi, al cervello, al cuore e ai vasi sanguigni sono dei Target Organ Damage (TOD), ovvero organi in cui l'ipertensione prolungata porta a modificazioni strutturali e perdita di funzionalità risultante da un danno. Con riferimento ai reni, l'ipertensione è associata ad una progressione del danno renale e a proteinuria specialmente nei soggetti con CKD (*Acierno et al., 2018)*. Dal punto di vista strutturale l'azione ipertensiva costante porta a sclerosi glomerulare e a un'iperfiltrazione compensatoria dei glomeruli non direttamente coinvolti dall'aumento di tensione. La glomerulosclerosi si spiega in seguito all'ischemia dovuta al restringimento delle arteriole nel tentativo di limitare l'aumento pressorio tramite meccanismo di feedback negativo. È noto che, relativamente all'associazione AKI ipertensione quando svelate insieme, è impossibile determinare quale dei due processi patologici sia iniziato prima ed abbia influenzato l'atro essendo i reni coinvolti a diversi livelli nel controllo della pressione sistemica (*Syme H., 2011*). Altre cause di AKI dovute a malattie sistemiche sono: sindrome epatorenale, peritonite, vasculite, ipercalcemia (*Cowgill and Langston,2010*).

ITER DIAGNOSTICO

La diagnosi di AKI è influenzata dalla sottostante eziologia, dalla gravità e dalla durata del danno renale, nonché dalle comorbidità e terapie ad essa associate. Le difficoltà insite nella caratterizzazione di una sindrome con varie eziologie associate all'ampio spettro di lesioni renali -da danni subcellulari non rilevabili ad insufficienza d'organo- molto spesso portano ad una diagnosi erronea o non conclusiva. Come conseguenza si imposterà una terapia non selettiva per il paziente con un aumento del rischio di fallimento terapeutico. A quanto detto si associa la mancanza di markers precoci di danno renale con conseguente rallentamento dell'iter diagnostico (*Langston and Eatroff, 2015*).

Come per tutte le patologie, alla base di un logico algoritmo di diagnosi è prevista un'attenta anamnesi seguita da un esame obiettivo generale. In base ai suddetti verranno effettuati test di laboratorio e di diagnostica per immagini specifici per individuare l'eziologia scatenante e definire una terapia farmacologica o sostitutiva adeguata.

Segnalamento, anamnesi ed esame obiettivo generale

Il segnalamento di un paziente è importante per avere indizi sulla possibile causa dell'azotemia acuta. In genere pazienti geriatrici sono maggiormente affetti da patologie preesistenti che possono determinare un AKI (es. CKD, patologie cardiache), mentre pazienti giovani hanno un aumento del rischio verso eziologie quali nefrotossicosi, infezioni o malformazioni congenite. Differenze di specie nell'esposizione a tossine possono dare un'indicazione al clinico in base alla sintomatologia con cui il paziente si presenta. Spesso i cani sono più soggetti ad intossicazioni da glicole etilenico o da rodenticidi, mentre i gatti sono maggiormente esposti a tossici organici come quelli derivanti da piante (es. liliacee) (*Elliott et al., 2017; Stokes and Forrester, 2004)*. Non vi sono invece differenze di razza o di età rilevanti in base agli studi correnti (*Rimer et al., 2022; Legatti et al., 2018*).

L'anamnesi risulta fondamentale in un corretto iter diagnostico. Il proprietario deve essere questionato relativamente alla comparsa temporale dei sintomi e alla loro gravità. Vanno poi indagate possibili esposizioni a sostanze nefrotossiche presenti nell'ambiente di appartenenza del paziente sia di origine vegetale/animale, sia di origine industriale (es. glicole etilenico, rodenticidi). Una parte importante

dell'anamnesi deve essere dedicata alle patologie concomitanti ed ai medicamenti utilizzati per le stesse. Inoltre deve essere chiarito se di recente sono state effettuate operazioni chirurgiche in anestesia generale, se sono state eseguite manualità diagnostiche invasive (es. esami con mezzi di contrasto) o se il paziente ha subito traumatismi (*Elliott et al., 2017; Cowgill and Langston,2010)*.

Riscontri anamnestici comuni sono relativi ad anoressia, vomito, letargia, dispnea e diarrea. Ai suddetti sintomi aspecifici possono sommarsi evidenze di alterata produzione urinaria quali oliguria ed anuria specialmente negli stati avanzati di AKI, ma anche poliuria dovuta a pregresse patologie renali (es. CKD), endocrine (es. diabete mellito, ipercortisolismo), infettive o squilibri elettrolitici. Quando un paziente è poliurico la polidipsia compensatoria può essere presente, ma l'assunzione di acqua può essere ridotta a causa dell'anoressia e dell'abbattimento, oltre che alla disponibilità ambientale della stessa. All'anoressia acuta può sommarsi il deperimento fisico specialmente in pazienti geriatrici e con malattia renale cronica. In stadi avanzati di AKI vengono riportati anche segni quali: sincopi, crisi epilettiche e atassia (*Mugford et al., 2013; Elliott et al., 2017; Rimer et al., 2022*; *Langston and Eatroff, 2015*).

L'esame obiettivo generale permette di valutare alcuni dei sintomi definiti dal proprietario e comprendere lo stato generale del soggetto. In corso di AKI vengono spesso rinvenuti segni quali:

- disidratazione, da moderata a grave valutata attraverso il turgore cutaneo, la secchezza delle mucose, il tempo di riempimento capillare (TRC), la presenza di enoftalmo, l'ipotensione e la tachicardia accompagnata da un polso alterato in ampiezza e frequenza (tabella 7). La valutazione dei suddetti parametri permette di stimare la disidratazione in percentuale ed è un reperto clinico che può essere affiancato a parametri laboratoriali indiretti correlati allo stato di idratazione come la Blood Urea Nitrogen (BUN), il Packed Cell Volume (PCV) e la concentrazione delle proteine plasmatiche totali. Altro parametro indiretto di disidratazione è la Pressione Arteriosa Sistemica (PAS) che può essere valutata in sede d'esame attraverso metodica oscillometrica o doppler (*Davies et al., 2013*);
- alitosi in corso di azotemia grave, dovuta all'aumentata escrezione dell'urea per via salivare che porta al cosiddetto "uremic breath", nonché alla genesi di ulcere orali visibili attraverso l'ispezione del cavo stesso. (*Cowgill and Langston,2010; Langston and Eatroff, 2015*);

- alterazioni del tracciato elettro cardio grafico (ECG) dovute a squilibri elettrolitici (iperkaliemia principalmente), acidosi e tossicosi uremica. Alterazioni comuni sono relative a bradicardia, contrazioni premature ventricolari o sopraventricolari, tachicardia parossistica fino all'arresto cardiaco nei casi più gravi. Le alterazioni all'ECG possono essere peggiorate da un cattivo management del paziente che può andare incontro a un overload di fluidi iatrogeno in corso di ospedalizzazione. Allo stesso modo un paziente può presentarsi in visita con una tachicardia compensatoria conseguente a severa ipovolemia in caso di grave disidratazione dovuta al vomito e alla diarrea. Variazioni in negativo della PAS sono strettamente correlate alle alterazioni ECG (*Mugford et al., 2013*);
- ipotermia, la quale in assenza di shock circolatorio, si pensa sia associata ad un'alterazione del set point ipotalamico dovuta all'azotemia crescente. Quadri di normotermia o ipertermia possono essere suggestivi di eziologie infettive, infiammatorie o immunomediate (*Cowgill and Langston,2010; Langston and Eatroff, 2015*);
- dolore alla palpazione addominale aspecifico o localizzato a livello lombare nella sede di proiezione dei reni. Una renomegalia uni o bilaterale associata a dolore alla manualità può essere segno di flogosi o ostruzioni a valle dell'apparato. In casi di ACKD i reni saranno piccoli e duri al tatto. Durante la palpazione andrà esaminata anche la vescica in modo da stimarne la forma ed il grado di riempimento, quest'ultimo evidenza di produzione e deflusso dell'urina. Tale pratica è fondamentale nel dare indicazioni al clinico per proseguire nell'iter diagnostico con esami di imaging ecografici e radiografici. (*Finch, N., 2014; Elliott et al., 2017; Cowgill and Langston,2010; Langston and Eatroff, 2015*).

Infine, alla presentazione clinica possono essere rinvenuti altri segni specifici relativi alle varie eziologie di AKI, nonché segni di comorbidità associate che possono rendere l'iter diagnostico complesso (*Cowgill and Langston,2010*).

Dehydration	Physical exam findings
Euhydrated	Euhydrated (normal)
Mild (~ 5%)	Minimal loss of skin turgor, semidry mucous membranes, normal eye
Moderate (~ 8%)	Moderate loss of skin turgor, dry mucous membranes, weak rapid pulses, enophthalmos
Severe (> 10%)	Considerable loss of skin turgor, severe enophthalmos, tachycardia, extremely dry mucous membranes, weak/thready pulses, hypotension, altered level of consciousness[50]

Tabella 7: Sinossi relativa al grado di disidratazione stimata all'esame fisico. Tratto da Davies et al., 2013.

Conseguenze cliniche

Negli stadi avanzati di AKI, ai sopra descritti segni rilevabili all'esame fisico, si vanno ad aggiungere altre complicazioni sistemiche che pongono il paziente in pericolo di vita. Tra le complicazioni più note vi sono quelle relative: all'equilibrio acido-base, all'apparato respiratorio, al sistema nervoso centrale e all'apparato gastroenterico (*Cowgill and Langston,2010; Scheel et al., 2008*).

L'acidosi metabolica si sviluppa dalla produzione eccessiva di acidi metabolici non volatili, dall'alterata filtrazione del carico acido e dal diminuito riassorbimento del bicarbonato. L'acidosi metabolica grave produce: tachipnea, diminuzione della contrattilità cardiaca, diminuzione della pressione sanguigna arteriosa, diminuzione del flusso sanguigno epatico e renale, vasodilatazione arteriosa periferica e vasocostrizione venosa. Contribuisce inoltre ad alterazioni nervose come letargia, stupore o coma osservati nell'AKI.

A livello cellulare l'abbassamento del pH porta ad una resistenza all'insulina con conseguente aumento dell'ossidazione degli amminoacidi usati come fonte energetica (catabolismo proteico).

All'opposto, l'alcalosi metabolica si verifica in animali con contrazione del volume extracellulare, vomito intrattabile o in quelli che ricevono fluidoterapia eccessiva con bicarbonato di sodio. Il disequilibrio acido-base, unito ad altri meccanismi patologici, si associa spesso a complicanze respiratorie discusse in seguito. La componente

respiratoria associata ai disturbi suddetti potrà essere valutata attraverso un'emogasanalisi (*Cowgill and Langston,2010; DiBartola, 2011*).

A livello polmonare le complicazioni associate possono essere relative a: effusione pleurica, edema polmonare, polmonite uremica, tromboembolismo polmonare ed emorragia polmonare. Dal punto di vista clinico i segni di complicazioni polmonari associati ad AKI variano da leggere alterazioni nel pattern respiratorio fino a dispnea progressiva con rantoli all'auscultazione dovuti all'edema polmonare. Altri segni possono essere relativi a tosse e cianosi delle mucose per alterazione negli scambi di gas respiratori (*Le Boedec et al., 2012; Faubel S., 2008; Scheel et al., 2008)*.

L'edema polmonare in corso di AKI può avere due genesi distinte: cardiogeno o non cardiogeno, entrambe le quali hanno come comune meccanismo patologico l'alterazione della legge di Starling. L'edema polmonare cardiogeno si viene a formare per un aumento della pressione idrostatica dovuto principalmente ad overload di fluidi iatrogeno in seguito ad un'erronea fluidoterapia impostata oppure per disfunzione ventricolare sinistra. L'edema polmonare non cardiogeno invece è dovuto a un aumento della permeabilità vascolare, a perdita di albumine nell'interstizio, all'alterazione dei canali passivi di membrana ed alla genesi di un'infiammazione sistemica associata al danno renale primario. L'AKI difatti determina una cascata di eventi trascrizionali pro-infiammatori e pro-apoptotici che causano un'analoga flogosi polmonare "a distanza" tramite la mediazione dell'interleuchina-6 e di chemochine (*Le Boedec et al., 2012; Faubel S., 2008*).

Con il termine di "polmonite uremica" in passato si descrivevano i cambiamenti patologici a livello polmonare nei pazienti con uremia grave, ad oggi tale termine viene utilizzato esclusivamente per pazienti in ARF che presentano un quadro istopatologico compatibile con polmonite edematosa con presenza di membrane ialine ed essudato macrofagico nel parenchima (*Scheel et al., 2008)*.

Le complicazioni neurologiche in pazienti con AKI sono correlate a un disequilibrio dei fluidi e degli elettroliti, all'uremia acuta, alla malnutrizione e ai disordini gastroenterici che possono peggiorare il quadro elettrolitico. Epidemiologicamente tali complicanze si associano sempre meno spesso ai pazienti con AKI, questo grazie ai miglioramenti nell'iter diagnostico terapeutico che hanno permesso una miglior comprensione e un miglior trattamento della patologia prima che queste si possano verificare. Allo stesso tempo però sono aumentate le complicazioni neurologiche associate alla terapia

dialitica, al rigetto di trapianto renale e alla tossicità farmacologica (*Bronus and De Deyn, 2004; Skorecki et al., 2015*).

La prima complicazione neurologica per importanza è l'encefalopatia uremica, la cui patologia è complessa ed ancora oggi poco chiara. Nel processo patologico sono coinvolti: accumulo di metaboliti neurotossici (es. tossine uremiche), disturbi ormonali, disequilibrio di neurotrasmettitori eccitatori ed inibitori, deficienza di tiamina per perdita in emodialisi e tossicità farmacologica. I segni clinici più comuni sono: ottundimento del sensorio, letargia, alterazioni del comportamento, disturbi del sonno, anoressia, nausea, mioclonia, tremori, convulsioni fino a stupor e coma. I segni clinici risultano più gravi specialmente nei pazienti con una pregressa CKD (*Cowgill and Langston,2010*; *Skorecki et al., 2015*).

Altre complicazioni encefaliche associate alla circolazione di tossine uremiche includono: patologie vascolari cerebrali quali aterosclerosi, ischemie ed emorragie; alterazioni nervose quali mielinolisi e polineuropatia periferica (*Bronus and De Deyn, 2004*).

Farmaci potenzialmente neurotossici anche a dosi convenzionali in pazienti con uremia acuta sono gli anti-H2 (es. famotidina) e la metoclopramide (*Cowgill and Langston,2010*).

Le complicazioni gastroenteriche in corso di AKI sono dovute all'intossicazione da tossine uremiche circolanti nonché agli squilibri elettrolitici e all'acidemia. Oltre ai disturbi sopracitati rinvenibili all'EOG, altri segni specifici di lesioni all'apparato gastroenterico sono relativi a: vomito, gastrite, ulcere gastrointestinali con correlate emorragie, enterocolite, intussuscezioni, diarrea e melena. Le lesioni gastriche dovute alla circolazione delle tossine uremiche sembra siano associate anche ad un aumento della secrezione di gastrina nonché alla sua ridotta clearence renale. L'ipersecrezione di acido gastrico che consegue all'ipergastrinemia porta alla formazione di ulcere e alla genesi della Gastro Esophageal Reflux Disease (GERD). La patogenesi del vomito in corso di AKI è multifattoriale, comprende stimolazioni dirette alla Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ) dalle tossine uremiche e stimolazioni locali derivanti dall'ipergastrinemia.

Il quadro flogistico sistemico e le alterazioni gastroenteriche portano ad anoressia con conseguente deperimento proteico-energetico del paziente. Il deficit proteico energetico è uno stato di progressiva debilitazione del paziente, il quale va incontro a perdita di massa magra e grassa per diminuzione della capacità funzionale metabolica.

La deplezione energetica è indotta dalla flogosi relativa all'AKI che determina disordini endocrini come resistenza all'insulina e al Growth Hormone (GH), iperglucagonemia nonché da altri processi infiammatori non specifici.
La compromissione del metabolismo energetico porta ad altre delle comorbidità associate ad AKI, come: la compromissione della funzionalità del sistema immunitario, l'aggravamento dello stato di flogosi sistemica e dello stress ossidativo, il peggioramento del disequilibrio elettrolitico e dell'acidosi. Tutto questo determina un peggioramento della prognosi per il paziente (*Ficcadori and Cremaschi, 2009; Foque et al., 2008*).
Altri segni distintivi di stadi avanzati di AKI sono ecchimosi cutanee, emorragie sottocongiuntivali, CID. I suddetti sono secondari all'uremia e alla Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) che si genera in seguito a coinvolgimento sistemico dell'organismo. (*Gori et al., 2019; Langston and Eatroff, 2015*).

Panel laboratoristico

A discapito della gravità della sintomatologia clinica e della possibile eziologia sottostante all'AKI, una valutazione iniziale dei parametri emocromocitometrici, biochimici e urinari deve essere effettuata in ogni caso. In pazienti ospedalizzati in emergenza per una forma iperacuta di AKI, un valido Emergency Minimum Database (EMD) dovrebbe comprendere un'emogasanalisi venosa per identificare valori elettrolitici e metabolici, una valutazione del PCV e delle Proteine Totali (PT) per valutare lo stato di idratazione del paziente. Molti pazienti in AKI si presentano con uno stato di acidosi metabolica dovuta alla riduzione nella produzione di ioni bicarbonato (HCO_3^-), ma anche alla ridotta capacità nell'escrezione di ioni idrogeno e composti uremici a livello tubulare (*Finch, N., 2014*).
Essendo una patologia in rapida progressione specifici parametri scelti in base all'eziologia dovranno essere rivalutati giornalmente in modo da definire l'andamento della terapia (*Cowgill and Langston,2010; Mugford et al., 2013).*

Esame emocromocitometrico

L'esame emocromocitometrico spesso riporta valori non specifici, con alterazioni che variano in base all'eziologia sottostante e il tempo intercorso dal danno acuto.
La valutazione dei parametri relativi ai globuli rossi come la conta cellulare, il contenuto medio di emoglobina e la Redcell Distribution Width (RDW) risulta spesso nella norma,

ad eccezione dei casi in cui il paziente risulti disidratato o nel caso in cui vi sia una perdita di sangue acuta, secondaria o meno all'uremia. La disidratazione porta all'emoconcentrazione (policitemia relativa) facendo risultare più elevato il parametro dell'Ematocrito (HCT) espresso in percentuale.

Segni di anemia non rigenerativa quali la diminuzione dell'HCT, del volume cellulare e del Mean Corpuscolar Hemoglobin Concentration (MCHC), nonché la valutazione di aniso-poichilocitosi allo striscio ematico, suggeriscono una sottostante CKD. Va ricordato però che pazienti in anemia acuta non mostrano segni di rigenerazione, come la presenza di reticolociti allo striscio, se non prima di 3-5 giorni in seguito alla perdita. Le alterazioni sistemiche in corso di AKI inoltre possono rallentare il processo rigenerativo rendendo difficoltosa la caratterizzazione dell'anemia nell'immediato.

Per quanto riguarda le cellule della linea bianca frequentemente vengono riscontrate anormalità dovute alla risposta infiammatoria sistemica scaturita dall'AKI, ma anche per cause infettive e neoplastiche. Alterazioni che indicano processi infiammatori/infettivi sottostanti (es. pielonefrite o sepsi) sono relative a leucocitosi neutrofila con left shift della formula di Arneth. Mentre alterazioni in negativo della formula leucocitaria possono essere relative a patologie metaboliche preesistenti, ad ipercortisolemia iatrogena e a deficit proteico energetico cronico. Una disfunzione piastrinica è dovuta all'uremia, inoltre la trombocitopenia è associata ad una prognosi peggiore (*Cowgill and Langston,2010; Mugford et al., 2013; Rimer et al., 2022; Langston and Eatroff, 2015; Villiers and Ristić, 2016*).

Profilo biochimico

Il profilo biochimico è un elemento chiave nel fornire informazioni specifiche circa la funzionalità di reni, fegato, pancreas così come altri organi/apparati. Durante l'AKI diversi parametri possono subire variazioni in base all'eziologia ed al coinvolgimento sistemico. Per una migliore comprensione delle alterazioni correlate al danno renale acuto, verranno presi in considerazione i singoli parametri biochimici di rilevanza clinica.

I disturbi elettrolitici sono comuni in pazienti con AKI e sono tra le prime complicanze associate che possono mettere in pericolo la vita del paziente. L'iperkaliemia è l'anomalia più frequente e problematica, si sviluppa a causa della ridotta clearance dello ione che fisiologicamente viene escreto al 90% attraverso metabolismo renale. I pazienti più esposti saranno dunque quelli con un AKI oligo-anurica che presenteranno

valori di potassio maggiori del range di normalità (3,5 – 5,5 mEq/L). L'escrezione di potassio è compromessa nel momento in cui si viene a verificare una diminuzione dell'apporto di sodio ed acqua al nefrone distale. Il quadro sopra descritto si concretizza in corso di una diminuzione:

- di flusso sanguigno a livello renale (causa pre-renale);
- della GFR a livello glomerulare;
- nel deflusso tubulare dell'ultrafiltrato;
- della secrezione di aldosterone, la quale può essere diminuita a causa di una pregressa CKD o per terapie farmacologiche concomitanti (es. spironolattone, FANS, ACEi).

Fattori coadiuvanti all'iperkaliemia sono carenza di insulina ed acidosi sistemica. I principali effetti negativi dell'iperkaliemia sono relativi ai cambiamenti dell'eccitabilità transmembrana derivanti da una riduzione del gradiente dello ione K^+ a tale livello. Espressione di questi cambiamenti sono: debolezza muscolare generalizzata; alterazioni dell'ECG (Tabella 8) progressivamente peggiori con l'aumento della concentrazione di potassio sierico oltre i 6,5mEq/L, fino ad arrivare a fibrillazione ventricolare ed asistolia; anomalie neuromuscolari quali parestesia, iporiflessia, debolezza, paralisi flaccida ascendente e insufficienza respiratoria. (*Mugford et al., 2013; Skorecki et al., 2015; DiBartola, 2011*). Viceversa, animali che sviluppano poliuria significativa durante il decorso di AKI possono andare incontro ad ipokaliemia con conseguenze quali debolezza muscolare, spasmi, ed ipereccitabilità cardiaca (*Mugford et al., 2013*).

HYPERKALEMIA

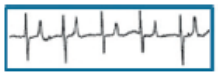
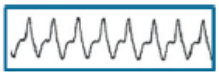
Potassium	5.5 to 6.5 mEq/L	6.5 to 8.0 mEq/L	8.0 to 10.0 mEq/L	> 10.0 mEq/L
EKG Findings Appearance of specific EKG abnormalities is highly variable and is not likely precisely to K+ concentration listed	Normal Tall, peaked T wave with narrow base	Peaked T wave Prolonged PR interval Prolonged P wave Decreased amplitude of P wave Widened QRS complex Depressed R wave amplitude Depressed ST segment Q-T interval shortening	Absence of P wave Atrial standstill Intraventricular block Fascicular blocks Bundle branch blocks QRS axis shift Progressive widening of QRS complex Sinoventricular rhythm (sine-wave pattern)	Sinoventricular rhythm Biphasic QRS complex Ventricular flutter Ventricular fibrillation Ventricular asystole
Conduction changes	Increased myocyte excitability Shortened myocyte action potential Increased slope of action potential	Prolonged membrane depolarization Slowed myocardial conduction	Shortened repolarization	
EKG examples				

Tabella 8: Sinossi relativa alle alterazioni ECG causate dall'iperkaliemia progressiva. Proveniente da DiBartola, 2011.

Le disnatremie sono meno comuni come disturbi elettrolitici, sono secondarie ad alterazioni del metabolismo dell'acqua o a disregolazione nella gestione del sodio nel nefrone. L'iponatremia è associata a: perdite eccessive di sodio attraverso il vomito, perdita renale di sale, somministrazione eccessiva di diuretici, fluidoterapia con soluzioni colloidali per ripristinare la volemia. L'ipernatremia viene a verificarsi in seguito: ad eccessiva perdita di acqua libera a causa di patologie concomitanti come il diabete insipido; in pazienti ospedalizzati in cui non vengono integrate le perdite insensibili di acqua libera (ca. il 30% delle perdite totali di acqua); quando vengono somministrate dosi eccessive di bicarbonato di sodio o soluzioni saline ipertoniche (*Mugford et al., 2013; Skorecki et al., 2015*; *DiBartola, 2011; Cowgill and Langston,2010*).

Il metabolismo del calcio è legato a quello del fosforo. In corso di AKI un decremento nella GFR porta ad un aumento della ritenzione di ioni fosfato che, come conseguenza, porta ad una diminuzione del calcio ionizzato per la legge di azione di massa che lega questi due elementi. L'iperfosfatemia in corso di AKI di norma è moderata e si presenta circa nel 75% dei cani e gatti alla presentazione. Solitamente non richiede interventi specifici addizionali alla fluidoterapia. Risulta invece essere molto marcata nelle intossicazioni da glicole etilenico e da altri liquidi antigelo che contengono ioni fosfato in grossi quantitativi. Inoltre, i liquidi antigelo portano alla formazione di ossalato, composto che complessa il calcio ionizzato rendendolo indisponibile per l'organismo. In tal modo si viene a definire una forte ipocalcemia con segni clinici come depressione, andatura rigida, tachicardia e tetania nei casi più gravi (*Cowgill and Langston,2010; Langston and Eatroff, 2015; Mugford et al., 2013*; *DiBartola, 2011*).

Le concentrazioni di magnesio possono risultare elevate in stadi avanzati di AKI in quanto l'escrezione renale è la via principale di eliminazione di questo ione. Allo stesso modo l'ipomagnesemia può occorrere negli stadi poliurici di ARF (*DiBartola, 2011*).

L'albumina sierica risulta essere un biomarker di danno glomerulare. L'albumina è una proteina dal peso molecolare di 65 kDa che normalmente non passa la barriera glomerulare per repulsione elettrica delle cariche negative esterne della struttura. Piccolissime quantità che riescono ad attraversare la barriera vengono riassorbite nel tubulo prossimale in condizioni fisiologiche. In casi di disfunzioni glomerulari e/o tubulari tali proteine saranno maggiormente escrete attraverso i reni e questo porterà

ad albuminuria nonché ad una diminuzione della concentrazione delle stesse nel circolo sanguigno. La presenza di albuminuria è correlata a patologie quali: CKD con o senza ipertensione, nefropatia diabetica, SIRS, linfoma ed osteosarcoma, ipercortisolismo e nefropatie ereditarie. Concentrazioni basse di albumina sierica in corso di AKI sono correlate a una maggiore mortalità (*Dunaevich et al., 2020; Foque et al., 2008*; *Kongtasai et al., 2022; Kovarikova, 2015*).

Le altre proteine che vengono valutate attraverso l'esame biochimico sono le gloubuline. Queste sono una classe di proteine divise in quattro categorie (alpha 1 e 2, beta e gamma) con diverse funzioni. Aumenti nel parametro sono significativi di processi infiammatori e, nel caso specifico dell'AKI, possono essere indicativi di eziologie come FIP nel gatto o mieloma multiplo (*Mugford et al., 2013; Hall J. E., 2016*).

L'aumento di concentrazione sierica dei parametri epatici come la Fosfatasi Alcalina (ALP), l'Alanina Transaminasi (ALT), la Gamma Glutamil Transferasi (GGT), l'Aspartato Aminotransferasi (AST) e la bilirubina totale possono essere indicativi di diverse eziologie di AKI come: infezioni sistemiche/sepsi (es. leptospirosi), MODS, SIRS, intossicazioni da farmaci epato e nefrotossici (es. chemioterapici, antifungini), diminuzione del flusso sanguigno epatico ed, in generale, di tutte quelle cause determinano un coinvolgimento sistemico dell'organismo. L'aumento dei suddetti parametri è un fattore prognostico negativo in corso di AKI (*Rimer et al., 2022*; Chancharoenthana and Leelahavanichkul, 2019).

Parametri biochimici specifici della funzionalità renale sono la creatinina e la BUN.

La creatinina è un prodotto endogeno del metabolismo muscolare, deriva in particolare dalla degradazione della creatina fosfato, composto utilizzato come accumulatore di energia nel muscolo scheletrico ed in altri tessuti in minima parte. Viene escreta attraverso la filtrazione renale ed in percentuale variabile anche attraverso la secrezione tubulare e il metabolismo enterico. In caso di patologie renali che compromettono la GFR la concentrazione di creatinina sierica tenderà a salire poiché non escreta a sufficienza. La misurazione della sua concentrazione nel plasma e nelle urine permette inoltre di calcolare la GFR attraverso una formula apposita (Formula 2) (*Finco et al., 1995*).

$$\mathrm{GFR} = \frac{\text{Urine volume x [Urinary creatinine]}}{\text{[Serum creatinine]}}$$

Nonostante l'ampio utilizzo, la creatinina presenta limitazioni significative per diagnosticare un AKI. In primis si deve verificare almeno il 75% di perdita di nefroni funzionanti prima che la concentrazione di creatinina sierica salga al di sopra dell'intervallo di riferimento (>1,6 mg/dL). Inoltre, come mostrato in precedenza (Figura 2), la relazione che intercorre tra la creatinina e la GFR non è lineare bensì, iperbolica: dunque, ampie variazioni della GFR all'inizio di una patologia renale si traducono in cambiamenti relativamente piccoli della concentrazione di creatinina circolante. Quanto appena detto fa sì che la creatinina non sia un marker precoce di funzionalità renale. Esistono poi fattori non renali che possono influenzare la concentrazione plasmatica di questo composto, tra cui: lo stato di idratazione, in quanto nella disidratazione ipertonica la deplezione dell'acqua corporea totale porta all'ipernatremia nel compartimento extracellulare. Questo processo richiama fluido all'interno del citosol insieme alla creatinina sottostimandone il valore sierico; cambiamenti nella secrezione tubulare; la massa muscolare, poiché essendo un prodotto di degradazione dei muscoli in animali cachettici o con scarsa muscolatura sarà sottostimata. Al contrario in animali con muscolatura ipertrofica risulterà falsamente aumentata; malattie acute come pancreatite, versamenti o scompensi cardiaci possono aumentare in modo aspecifico le concentrazioni di creatinina andando ad alterare il volume ed il flusso sanguigno a livello renale; fattori dietetici come ingestione di cibi altamente proteici possono portare a sovrastima del valore indipendentemente dalla GFR; alterazioni del campione da composti cromogeni non-creatininici (es. piruvato, glucosio, ascorbato) o anche campioni lipemici ed itterici, possono interferire con le metodiche di misurazione.

Un'altra importante limitazione della creatinina come misura della GFR è relativa al fatto che la sua concentrazione dovrebbe essere valutata quando il suo metabolismo è in steady state. Per steady state si intende una genesi ed escrezione costante di creatinina in un dato intervallo di tempo, in modo tale che la concentrazione plasmatica possa essere considerata come costante ed il valore possa essere predittivo della funzionalità renale. Chiaramente in corso di AKI lo steady state non è sempre garantito specialmente col progredire della patologia verso gradi più alti.

Malgrado le note limitazioni cliniche, la creatinina ad oggi in medicina umana e veterinaria è il biomarker più utilizzato per valutare la funzionalità renale ed è l'unico inserito nella classificazione IRIS relativa all'AKI. (*Finco et al., 1995; Yerramilli et al., 2016*; *Cobrin et al., 2013; Paes-Leme et al., 2021).*

La BUN è un altro parametro di funzionalità renale. L'urea è una molecola che origina dal ciclo omonimo con lo scopo di trasformare l'ammoniaca, prodotto altamente tossico, in una forma meno reattiva che possa essere eliminata attraverso escrezione principalmente urinaria. La genesi dell'urea avviene principalmente nel fegato, anche se altri organi possono originarne piccole quantità data la presenza di enzimi arginasi in essi. Similmente alla creatinina, la BUN aumenta con la diminuzione della GFR ed è influenzata da numerosi fattori extra-renali che rendono il suo valore meno specifico come marcatore di funzionalità renale. I fattori principalmente coinvolti nella variazione della concentrazione della BUN sono relativi: al metabolismo proteico esogeno ed endogeno; alla funzionalità epatica; allo stato di idratazione; alla GFR; a terapie diuretiche che possono abbassarne la concentrazione. Queste influenze globali sulla BUN, la rendono un utile predittore della gravità clinica del paziente in quanto permette di valutare non solo la funzionalità renale, ma anche quella epatica e del metabolismo in generale (*Cowgill and Langston,2010*).

Esame delle urine

L'analisi urinaria risulta essenziale in caso di sospetta AKI in quanto può fornire informazioni sull'eziologia e sulla gravità della patologia renale. La migliore metodica di prelievo del campione biologico è tramite cistocentesi pre-fluidoterapia, in modo da evitare contaminazioni batteriche esterne in caso di esame batteriologico. Campionamenti per cateterizzazione o minzione spontanea sono delle alternative meno indaginose e comunque valide per valutare i parametri urinari. Risulta necessario esaminare l'urina poco dopo il campionamento in modo tale da evitare artefatti nella composizione biochimica e cellulare (*Langston and Eatroff, 2015; Mugford et al., 2013*).

L'esame delle urine si compone di: un'analisi fisica, che valuta parametri macroscopici come il colore, la torbidità e l'odore; un'analisi chimica, che analizza un'ampia gamma di fattori come lo Urine Specific Gravity (USG) ovvero il rapporto di densità tra un litro di urina ed un litro d'acqua pura, il pH e la presenza di molecole come glucosio, proteine, bilirubina e corpi chetonici; un esame microscopico del sedimento urinario per valutare la presenza di strutture anomale (es cilindri e cristalli), cellule e/o batteri (*Yadav et al., 2020*).

Nelle prime fasi di AKI la capacità di concentrazione e diluizione renale si deteriorano e tale insufficienza funzionale può essere osservata tramite la valutazione dell'USG.

L'USG viene valutato attraverso metodica rifrattometrica in maniera pratica ed economica. Il suddetto parametro per le prime fasi di patologia renale tenderà a calare determinando un'isostenuria (1008-1012). Un peso specifico >1030-1035, dunque fisiologico, in presenza di azotemia indica una componente pre-renale di AKI. Mentre un peso specifico che oscilla tra 1012-1030 associato all'azotemia è coerente con una componente emodinamica sovrapposta ad una componente renale. Il valore di riferimento dell'USG preso singolarmente può essere fuorviante dato che molte variabili contribuiscono al suo cambiamento. Dunque, l'attenzione dovrà essere focalizzata sulla correlazione del valore con lo stato di idratazione dell'individuo e sul riconoscimento delle variabili che si ritiene modifichino tale parametro. In aggiunta misurazioni seriali sono richieste per stabilire un trend del valore per monitorare la patologia (*Cowgill and Langston,2010*; *Mugford et al., 2013; Yadav et al., 2020*).

La misurazione degli elettroliti e della creatinina urinaria possono essere un ulteriore indice per la distinzione dell'azotemia pre-renale da quella primaria. Gli animali con azotemia pre-renale e funzionalità non compromessa tendono di norma a trattenere ioni sodio e cloruro andando ad espellere creatinina. Al contrario animali con AKI renale presenteranno un aumento di escrezione di ioni sodio e cloro ed una diminuzione nell'escrezione di creatinina il cui valore plasmatico tenderà a salire (*Ross L., 2011; Troìa et al.,2018*).

Il pH delle urine dei piccoli animali solitamente è acido con valori che variano da 5 a 7 in base alla dieta e allo stato di idratazione del paziente. In corso di Urinary Tract Infection (UTI) da batteri ureasi produttori quali *S. Aureus, Proteus spp.* e *Klebsiella* il pH urinario tenderà all'alcalosi. Nel suddetto caso, un esame batteriologico delle urine ed un conseguente antibiogramma sono importanti per confermare la diagnosi di infezione e per guidare il clinico nella scelta della terapia antibiotica migliore (*Ross L., 2011*; *Langston and Eatroff, 2015*; *Yadav et al., 2020*).

Qualora vi fosse danno tubulare acuto e/o necrosi è possibile riscontare una glicosuria da lieve a moderata. Tale parametro dovrà essere valutato in correlazione con la glicemia ematica in modo da poter differenziare possibili quadri di diabete. La somministrazione di farmaci antibiotici come cefalessina ed enrofloxacina, così come sbalzi di temperatura del campione possono invalidare i risultati di alcuni test volti a rilevare la glicosuria (*Cowgill and Langston,2010*; *Ross L., 2011*; *Yadav et al., 2020*).

La proteinuria viene definita come la presenza di proteine nelle urine. È un fenomeno che fisiologicamente avviene in minima parte attraverso filtrazione glomerulare e

secrezione tubulare, quando però la quota proteica supera un certo limite si parla di proteinuria patologica. È un reperto frequente in corso di danni renali, sia acuti che cronici, ma non è esclusivo di patologie renali. Difatti, si definisce una proteinuria funzionale nei casi in cui si verificano modificazioni emodinamiche glomerulari transitorie che portano ad una maggiore quota proteica escreta nelle urine. Esempi di proteinuria funzionale sono: stati febbrili, stress ambientali; ipertensione; Infezioni sistemiche e del tratto urinario; flogosi localizzate o sistemiche; crisi epilettiche; neoplasie come il mieloma multiplo; patologie endocrine come l'ipertiroidismo nei gatti e l'ipercortisolismo nei cani; presenza di pigmenti nelle urine di natura proteica (es. urocromo derivante dalla degradazione dell'emoglobina).

Le metodiche di valutazione si dividono in: semi quantitative tramite strisce reattive e qualitative tramite Urine Protein Creatinine ratio (UPC).

I risultati colorimetrici che si ottengono dalle strisce reattive sono espressione dei mg/dL di proteine presenti nelle urine. Sono frequenti bias relativi alla suddetta metodica dovuti al pH e alla diluizione delle urine, motivo per cui i valori ottenuti devono essere attentamente interpretati.

Il UPC invece è il gold standard nella valutazione della proteinuria, difatti anche un singolo valore è una buona approssimazione della quantificazione dell'escrezione di proteine urinarie in 24 ore. Il valore è correlato con la gravità del danno renale sia glomerulare che tubulo-interstiziale. Valori maggiori di 0.4-0.5 rispettivamente in gatti e cani definiscono una proteinuria. Valori molto alti (> 2.0) si rilevano in corso di danno glomerulare acuto, come nelle glomerulopatie da immunocomplessi e nelle amiloidosi (*Aresu et al., 2017; Langston and Eatroff, 2015; Ross L., 2011; Yadav et al., 2020; Harley and Langston, 2012*).

In aggiunta alle molecole sopracitate, tramite stick appositi, si può valutare anche la presenza di: bilirubina, corpi chetonici, emoglobina e mioglobina.

Per quanto riguarda la valutazione del sedimento urinario questo consiste nella centrifugazione di una quota del campione urinario (1000 rpm per 4 minuti) che verrà prelevata ed analizzata al microscopio, con o senza specifiche colorazioni per metterne in risalto strutture o microrganismi. L'esame del sedimento può mostrare la presenza di elementi cellulari quali globuli rossi e bianchi, la presenza di cilindri o cristalli di varia natura, nonché la presenza di microrganismi infettanti quali lieviti, funghi o batteri.

La presenza di cilindri nelle urine viene definita come cilindruria. I cilindri sono formati principalmente da proteine come l'albumina e da residui di cellule tubulari. Sono classificati a seconda del loro contenuto e del loro aspetto microscopico in: ialino, epiteliale, granulare, grasso, ceroso ed ematico. La presenza dei suddetti nelle urine sottende una patologia renale attiva con desquamazione tubulare o danno acuto glomerulare. Vengono rilevati in circa il 30% dei cani con AKI e la loro assenza non esclude la diagnosi di lesione parenchimale acuta (*Cowgill and Langston,2010*, *Yadav et al., 2020*).

La presenza di cristalli nel sedimento urinario non è indice di patologia, difatti spesso i cristalli possono essere indentificati in animali clinicamente sani. Quando sono presenti in elevate quantità però, possono portare alla formazione di uroliti e determinare abrasioni ed occlusioni delle vie urinarie andando a definire un AKI di tipo ostruttivo. I cristalli possono essere di diversa natura, sia organica che inorganica, spesso quando formano uroliti di grosse dimensioni la natura è mista con porzioni organiche, rappresentate da proteine e cellule di sfaldamento, che si alternano a porzioni inorganiche. Le componenti di natura organica sono rappresentate da:

- cistina, un amminoacido solforato che si viene a formare in ambiente acido la cui scarsa solubilità predispone alla genesi di uroliti;
- xantina, composto chimico appartenente alle basi puriniche facente parte del metabolismo dell'ATP e che viene convertito in acido urico nella tappa finale del suddetto metabolismo;
- urati di ammonio, presenti di norma nelle urine, la cui concentrazione aumenta con l'aumentare del pH urinario o per difetti del metabolismo dell'acido urico (es. cani razza dalmata). Inoltre, pazienti con shunt porto sistemici o patologie epatiche rappresentano un profilo di rischio per la genesi dei suddetti cristalli.

Cristalli di natura inorganica sono invece rappresentati da:

- fosfato di calcio, che può essere rinvenuto in forma normale o organizzato in strutture ad ago. Nel secondo caso prende il nome di brushite. Per lo più si trova in associazione con cristalli di struvite;
- ossalato di calcio in forma monoidrata o diidrata che, quando presente in grossi quantitativi, è suggestivo di intossicazione da glicole etilenico. È possibile il rinvenimento di ossalato in gatti che presentano un'alimentazione riccamente proteica che porta ad acidificazione delle urine;

- struvite, composto formato da fosforo azoto e magnesio, che risulta essere il cristallo più rinvenuto nelle urolitiasi in associazione con l'ossalato di calcio con percentuali che arrivano fino al 47% (*Kopecny et al., 2021*). La formazione di struvite è facilitata in caso di urine tendenti al neutro-basico, da scarso apporto d'acqua e da UTI sostenute da batteri ureasi produttori come gli *Stafilococchi* (*Brown, 2013; Yadav et al., 2020; Cowgill and Langston,2010; Kopecny et al., 2021*).

All'esame del sedimento è possibile rinvenire elementi cellulari quali: emazie, che se riscontrate in grosse quantità definiscono uno stato di ematuria che può essere associato o meno ad emoglobinuria in base a fenomeni di lisi cellulare; globuli bianchi; cellule epiteliali di origine renale, vescicale o uretrale. La presenza di cellule può essere correlata a danni glomerulari, a patologie urinarie inferiori come le cistiti nonché alla metodologia di prelievo tramite cateterismo (*Yadav et al., 2020*).

Output urinario

La produzione urinaria è un fattore chiave nella valutazione del danno renale acuto, difatti costituisce uno dei punti di valutazione nel sub-grading della classificazione IRIS. Relativamente al sub-grading i pazienti possono essere suddivisi in oligo-anurici, il cui output urinario è rispettivamente di <1 ml/kg/h per l'oliguria e <0.25ml/kg/h per l'anuria, oppure in non oligurici (>1 ml/kg/h).

La diminuzione della produzione di urine può essere associata sia ad una mancata produzione a livello renale che ad ostruzioni al deflusso delle stesse. Nel primo caso l'output si associa in maniera diretta alla GFR, la quale può diminuire per le cause pre-renali e renali precedentemente elencate. Nel secondo caso, cause post-renali determinano una stasi urinaria in diversi tratti delle vie urinarie che, a lungo andare, possono causare danni ascendenti a livello renale.

L'oligoanuria è un indice prognostico fortemente negativo che si associa alla severità della patologia. L'accumulazione di tossine uremiche negli stati oligo-anurici risulta molto rapida con una conseguente grave azotemia e gravi conseguenze cliniche. Questo lascia solo una piccola finestra temporale per il recupero clinico del paziente prima che vengano a definirsi, in assenza di una terapia renale sostitutiva, danni irreparabili al parenchima renale e all'organismo. In corso di ospedalizzazione il monitoraggio della produzione urinaria è un parametro importante per valutare la progressione della patologia e stimare il recupero funzionale dei reni. La metodica più accurata per valutare l'output urinario è tramite posizionamento di un catetere urinario

collegato ad un sistema collettore chiuso che permette di stimare un trend preciso della produzione del paziente. L'applicazione di un catetere è associata a rischio di infezione ascendente del tratto urinario, dunque la manualità di posizionamento deve essere effettuata con scrupolosa attenzione e sterilità. La porzione esposta del catetere deve essere disinfettata giornalmente ed il cambiamento dello stesso ogni 2-3 giorni è consigliato per ridurre il rischio di contaminazioni (*Mugford et al., 2013; Ross L., 2011; Rimer et al., 2022*; *IRIS, 2016: Ettinger et al., 2017*).

Biomarcatori renali e urinari

Negli ultimi anni sono stati effettuati diversi studi per validare ulteriori biomarker atti ad aumentare la precocità nello svelare le eziologie ed i danni che sottendono l'AKI. Al giorno d'oggi difatti non è più plausibile basare un algoritmo diagnostico su elementi che non permettono di valutare l'intero spettro dei danni strutturali e funzionali renali che avvengono durante l'AKI, a maggior ragione dato l'alto tasso di mortalità a cui essa è associata.

Per definizione un biomarker renale ideale dovrebbe avere le seguenti caratteristiche: essere specifico per il danno renale; in grado di rilevare sia AKI che CKD; sensibile in modo da rilevare precocemente la malattia; in grado di valutare l'estensione e la severità della patologia e di monitorarne l'andamento; predittivo dell'esito clinico; non invasivo, a basso costo e rapidamente disponibile in ambito laboratoriale (*Cobrin et al., 2013*). Nel seguente paragrafo verranno analizzati i pro e contro dei biomarker renali più promettenti che sono oggetto di ricerca per essere utilizzati nella diagnosi di AKI.

I marker renali possono essere divisi in base alla tipologia di campione nel quale vengono valutati oppure in base alla localizzazione del danno che vanno a svelare. Esistono marker sierici, urinari e misti, in grado di valutare sia la funzionalità che il danno renale a livello glomerulare e tubulare.

La Cistatina C (*CysC*) è un enzima inibitore delle proteinasi prodotto costitutivamente da tutte le cellule nucleate ad un rate costante. La CysC passa liberamente il filtro glomerulare (13 kDa) venendo riassorbita a livello tubulare prossimale per essere completamente metabolizzata a questo livello. È dibattuta in letteratura l'escrezione per secrezione renale in minima parte. Aumenti della concentrazione sierica ed urinaria di tale molecola sono dovuti a danni tubulari che ne impediscono il metabolismo. La concentrazione di CysC è valutabile sia nel siero che nelle urine

(*Kongtasai et al., 2022; Cobrin et al., 2013; Paes-Leme et al., 2021; De Loor et al., 2013).*

Vi è un'ampia disparità di specie tra cane e gatto: difatti nel cane viene considerata in letteratura come un buon surrogato alla creatinina nella valutazione della GFR. L'aumento della concentrazione di CysC (> 1.29 mg/dL sierica) in diversi studi di controllo si è dimostrato essere sensibile nello svelare malattie renali di varie cause nonché fortemente correlato con il GFR valutato attraverso la clearence dello ioexolo e della creatinina. Vi è una disparità negli studi sulla valutazione della precocità di diagnosi. Verosimilmente la discordanza tra fonti è dovuta al fatto che gli studi effettuati sono stati condotti su popolazioni con tipi variabili di lesioni renali che possono spiegare l'ampiezza dei risultati ottenuti. Nel complesso sono necessari ulteriori studi per determinare se la CysC è un marcatore migliore nel rilevare la malattia renale rispetto alla creatinina. Tuttavia, si ritiene che tale molecola sia più precoce, soprattutto nelle fasi iniziali del danno, rispetto alla creatinina (*Cobrin et al., 2013; Paes-Leme et al., 2021*); Nel gatto invece il parametro della CysC, pur essendo correlato con il valore della GFR, non risulta altrettanto sensibile nello svelare una malattia renale acuta o cronica quanto altri parametri. Studi di confronto con la creatinina hanno dimostrato una scarsa precisione nel differenziare i diversi gradi di AKI con aumenti di concentrazione della CysC che sembravano indipendenti da questi ultimi. Sembra però essere un buon marker di valutazione dell'ipertiroidismo indipendentemente dall'escrezione renale (*Kongtasai et al., 2022*).

La Di-Metil-Arginina Simmetrica (SDMA) è una molecola presente in tutte le cellule dell'organismo derivante dalla metilazione intranucleare dell'amminoacido arginina, che viene rilasciata in circolo dopo proteolisi citosolica. La SDMA è un composto estremamente cationico che viene escreto per più del 90% nelle urine passando liberamente il filtro glomerulare. È stato valutato che il valore sierico della SDMA è correlato alla GFR in studi di comparazione della suddetta molecola rispetto alle GFR calcolate attraverso le clearence della creatinina, dell'inulina e dello ioexolo. In particolare, rispetto alla creatinina sembra avere una sensibilità maggiore nel rilevare una patologia renale precoce. Riduzioni della massa renale funzionante di appena il 40% possono corrispondere ad aumenti della concentrazione sierica della SDMA, rispetto al 70-75% richiesto dalla creatinina prima di un aumento del suo valore sierico. La validazione della SDMA come marker di funzionalità renale è stata confermata tramite vari studi in cui si valutava la sua concentrazione in patologie renali primarie

come AKI e CKD, ma anche in casi di tossicosi da farmaci (es. chemioterapici, antibiotici) e patologie con coinvolgimento renale secondario (sindrome epato-renale, patologie cardiache). Un altro importante punto a favore della SDMA è che, a differenza della creatinina sierica, è totalmente indipendente da fattori extrarenali come l'età, il Muscle Condition Score (MCS) ed il genere. La comprovata efficacia di tale marker è arrivata al punto che l'IRIS l'ha inserito come marker nelle linee guida per la stadiazione della CKD.

Esiste anche una via alternativa di escrezione della SDMA tramite secrezione renale a carico di uno specifico enzima. Questa via alternativa in caso di danno renale da flogosi, fibrosi o infiltrazioni neoplastiche può essere ridotta andando a definire un aumento di concentrazione sierica della molecola. L'esistenza di una secrezione renale offre spunti diagnostici per effettuare studi relativi per validare la SDMA anche come marker di danno renale. Ad oggi però, non esistono prove a sufficienza per definire un uso del genere.

Sono disponibili test specifici per la valutazione di tale composto, quali: metodica a spettroscopia liquida-cromatografia di massa (LC-MS), gold-standard per l'accuratezza, ma dispendiosa e non prontamente disponibile; test immunologico omogeneo IDEXX SDMA su siero e su plasma convalidato secondo standard internazionali, il quale permette una rapida ed economica valutazione. Valori sierici definibili come patologici sono relativi a >14-15 µg/dL rispettivamente per cani e gatti adulti, mentre risultano >16 µg/dL per i cuccioli (*valori IDEXX*). Per quanto concerne le differenze di specie, sembra essere un parametro più sensibile e specifico nei gatti rispetto che nei cani. Difatti se nei gatti vi è una buona corrispondenza negli aumenti del valore di SDMA in base a gradi di AKI maggiori, per i cani non è così. Nei cani inoltre, non permette in tutti i casi di distinguere una patologia cronica da una acuta con sovrapposizioni nei range di valori.

In conclusione la SDMA risulta essere un parametro valido di funzionalità renale, sono però necessari ulteriori studi su popolazioni più ampie e selezionate per definirne una migliore applicazione come futuro biomarker per il rilevamento dell'AKI (*Kongtasai et al., 2022; Loane et al., 2022; Yerramilli et al., 2016; Dahlem et al., 2017*).

La Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (*NGAL*) è una promettente molecola che può essere utilizzata come marker di disfunzione tubulare in stati di AKI precoci. È una proteina di 24kDa con la funzione di legare siderofori, dunque attiva come batteriostatico in corso di infezioni. È stata originariamente scoperta nei neutrofili, ma

ad oggi è noto che viene espressa in tutti i tessuti dell'organismo. Nei reni in particolare è presente a livello tubulare, in particolare nell'ansa di Henle e nei dotti collettori. La trascrizione di tale molecola è aumentata in corso di danno tubulare acuto o per alterazioni della funzionalità tubulare. La sua concentrazione può essere valutata nel siero e nelle urine attraverso specifici test ELISA. La concentrazione urinaria è stata valutata anche in rapporto alla concentrazione di creatinina, definendo il parametro Urinary NGAL to Creatinine Ratio (UNCR). Il UNCR secondo diversi studi risulta molto sensibile nel rilevare stati di AKI precoce rispetto alla sola creatinemia. La valutazione del suddetto rapporto risulta utile anche nel definire una regressione della malattia renale poiché le concentrazioni rilevate tendono ad una diminuzione più rapida rispetto alla creatinina. L'escrezione di NGAL è risultata elevata in studi sperimentali in cui venivano indotti danni ipoperfusivi/ischemici renali ed in corso di nefrotossicosi da gentamicina. È stato constatato inoltre, che aumenti relativi si hanno in corso di: nefropatie ereditarie (es. X linked nephropathy); UTI e sepsi; flogosi localizzate o sistemiche quali ad esempio eczema, parodontite e colite; neoplasie; disturbi metabolici ed obesità. Tutte queste influenze nella concentrazione, unite all'espressione della NGAL in tutti i tessuti dell'organismo, rendono questa un parametro sensibile ma poco specifico di AKI in quanto potenzialmente anche danni non renali possono definirne un aumento.

Dunque, la NGAL è un biomarker promettente nella valutazione del danno renale, soprattutto se associata a parametri classici come la concentrazione di creatinina. Si rendono però necessari ulteriori studi per poter differenziare le possibili isoforme tessuto specifiche di tale molecola nonché la sua utilità nel definire la progressione di determinate patologie renali (*Palm et al., 2016; Chen et al., 2017; Cobrin et al., 2013; Yerramilli et al., 2016; Cao et al., 2020).*

Probabili futuri biomarker sono dati dalle proteine a basso peso molecolare. Queste comprendono la Retinol Binding Protein (RBP) e le alpha-1 e beta-2 microglobuline.

Per quanto riguarda la RBP (21 kDa), questa è una proteina sintetizzata dal fegato con la funzione di trasportatore plasmatico del retinolo (vitamina A). Il complesso RBP-retinolo è legato a sua volta alla transtiretina in circolo, questo legame ne preclude la filtrazione glomerulare. Il retinolo non complessato alla transtiretina è liberamente filtrato dal glomerulo e riassorbito a livello tubulare prossimale per poter essere metabolizzato a tale livello. Dato il suo metabolismo è un possibile marker di disfunzione tubulare valutabile nelle urine. Esistono 2 metodologie di rilevazione della

molecola che sono una tecnica ELISA specifica e una Western blot. Diversi studi veterinari hanno valutato l'utilità della RBP come marcatore precoce di AKI. In uno studio sulla nefropatia ereditaria X-linked dei cani, l'aumento del rapporto tra RBP e creatinina urinaria è risultato correlato alla creatinina sierica e al GFR. Inoltre, la RBP ha continuato ad aumentare con il progredire della malattia, mentre altri biomarcatori hanno raggiunto un picco e un plateau all'inizio del decorso della stessa. In un altro studio che caratterizzava il danno renale post colpo di calore nei cani è stato notato un aumento precoce della RBP rispetto alla creatinina sierica. Nei gatti uno studio ha mostrato una correlazione tra l'aumento della RBP in corso di CKD e di ipertiroidismo. Altri studi mostrano dati contraddittori riguardo la RBP come marker precoce di AKI. Nonostante questi dati, si pensa che la RBP sia un marker promettente di disfunzione tubulare e studi addizionali ne potranno confermare la validità in futuro. A conferma di quanto detto, tale proteina è inserita nella lista IRIS dei "candidate biomarkers" relativa alle potenzialità nello svelare un danno tubulare (*Segev, 2022; De Loor et al., 2013; Chen et al., 2017; Cobrin et al., 2013*).

Per quanto concerne le globuline alpha-1 e beta-2 anche queste sono state valutate in cani come possibili markers di disfunzione tubulare. Per le suddette sono state messe a punto delle tecniche ELISA specifiche. La loro utilità sembra essere associata al rilevamento e al monitoraggio della CKD, anche se alcuni studi ne hanno dimostrato la validità come marker urinari di GFR. Ad oggi sono necessari ulteriori ricerche per definirne il campo d'azione e la validità come marker di AKI (*Chen et al., 2017; Cobrin et al., 2013*).

Gli enzimi urinari sono possibili marker di danno tubulare renale. Gli enzimi in questione sono: N-acetil-b-D-glucosamidasi (NAG), fosfatasi alcalina (AP), gamma-glutamil transferasi (GGT), alanina aminopeptidasi (AAP), e la lattato deidrogenasi (LDH). Sono proteine primariamente localizzate nei lisosomi delle cellule tubulari o sull'orletto a spazzola delle stesse. Sono presenti in altri tessuti dell'organismo, ma il contributo degli equivalenti sierici nella concentrazione urinaria finale è nullo in quanto sono molecole ad elevato peso molecolare (>80 kDa) incapaci di attraversare il filtro glomerulare. Date queste premesse, aumenti di tali enzimi nelle urine sono fortemente implicati con danni tubulari acuti.

Gli studi relativi all'enzimuria si sono concentrati principalmente sulla valutazione del NAG e della GGT in quanto ritenuti marker più promettenti di AKI.

Per quanto riguarda il NAG, è stato messo a punto un saggio colorimetrico per valutarne la presenza urinaria sia per cani che per gatti. Non sembra presentare variazioni circadiane, né variazioni dovute all'età. La concentrazione può risultare aumentata in cani maschi a causa di contaminazioni spermatiche in quanto lo sperma è un importante fonte di tale enzima. Nei gatti non risulta esserci questa variazione di genere. In diversi studi l'aumento della concentrazione di NAG ha anticipato l'aumento della creatinina sierica di diverse ore con una forte correlazione rispetto alla severità del danno tubulare acuto. Il NAG urinario, in studi di controllo/sperimentali risultava aumentato in: patologie ereditarie renali (es. nefropatia X-linked); patologie renali primarie come la pielonefrite e glomerulonefrite; patologie con coinvolgimento secondario renale come piometra, leishmaniosi e diabete mellito; nefrotossicosi indotte da cisplatino e gentamicina.

La GGT è stata valutata principalmente come enzima atto a rilevare l'AKI. Esistono kit commerciali per valutarne la presenza nelle urine. Così come il NAG non presenta variazioni circadiane, ma è meno stabile nel campione biologico il che ne preclude utilizzi clinici. In numerosi studi, sia sperimentali che di confronto, le concentrazioni di GGT urinarie risultavano elevate precocemente rispetto alla creatinina sierica in seguito a danni renali indotti o naturali.

Entrambi gli enzimi sopra citati presentano però delle limitazioni: in primis la loro elevata sensibilità a danni renali può portare a falsi positivi. Questo si spiega poiché aumenti di attività enzimatica possono essere dovuti a stimolazione del sistema endocitico lisosomiale piuttosto che ad un danno vero e proprio, oltre al fatto che misurazioni non sequenziali non permettono di stimare un trend degli enzimi stessi. Inoltre relativamente alla GGT urinaria, aumenti del suo valore possono essere dovuti ad avvelenamenti da composti non nefrotossici appartenenti alla pianta dell'oleandro; alcuni studi hanno valutato inoltre, delle sovrapposizioni di valori tra gruppi di pazienti con AKI e CKD. Tali sovrapposizioni trovano spiegazione poiché negli stati cronici di malattia renale l'escrezione di enzimi a livello tubulare diminuisce per deplezione di cellule tubulari, mascherando l'entità del danno e rendendo l'enzimuria un marker poco sensibile di andamento della patologia (*Chen et al., 2017; Cobrin et al., 2013*; *De Loor et al., 2013; Kovarikova, 2015*).

La clusterina urinaria è una glicoproteina (70-80 kDa) nota anche come apoliproteina J. Ha la funzione di chaperone extracellulare ed è espressa da numerosi organi e coinvolta in altrettanto numerosi processi fisiologici. Esistono due isoforme della

glicoproteina: una forma nucleare che ha la funzione di innescare la morte cellulare; una forma secreta indotta in caso di danni d'organo che subisce modificazioni post trascrizionali in base al tessuto di origine nonché al processo patologico sottostante. L'isoforma secreta di clusterina è espressa nelle urine a livelli bassi/non rilevabili in un paziente sano, ma la secrezione aumenta significativamente in risposta ad una lesione renale. In egual misura le concentrazioni urinarie dell'isoforma diminuiscono in risposta al recupero da una lesione. Essendo una glicoproteina presente anche nel siero, contaminazioni ematiche del campione urinario possono portare a falsi positivi, motivo per cui andrebbe valutata solo l'isoforma specifica renale. La clusterina urinaria come marker di danno è stata valutata in una popolazione di cani affetti da leishmaniosi rispetto ad una popolazione di controllo. È stato osservato un aumento significativo sia delle concentrazioni urinarie di clusterina che del rapporto clusterina-creatinina urinaria in cani con evidenze analitiche di danno renale dovuto all'infezione. Un altro studio relativo a cani beagle con AKI indotta da gentamicina ha valutato un elevato incremento di clusterina urinaria in seguito a somministrazioni ripetute del suddetto farmaco. Inoltre, confrontando le concentrazioni di clusterina con altri biomarker quali NGAL e creatinina è stato stimato che la clusterina risultasse la più sensibile nel rilevare il danno renale precoce.

Sono necessari ulteriori studi per confermare i promettenti dati ottenuti dalle ricerche sperimentali, per validarne il campo di applicazione nell'AKI nonché le metodiche di rilevamento del composto nelle urine (*Kovarikova, 2015; Yerramilli et al., 2016; García-Martínez et al., 2012*).

Altra glicoproteina che ha mostrato risultati promettenti nella valutazione del danno renale acuto è la Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1). La KIM-1 è una glicoproteina di membrana cellulare espressa sulla superficie luminale delle cellule tubulari prossimali ed in altri segmenti specifici del nefrone. Quindi è considerata altamente specifica di danni a tale livello. Si pensa inoltre che abbia un ruolo nei processi di rigenerazione tubulare. La KIM-1 urinaria può essere misurato tramite tecnica ELISA o test immunocromatografico rapido dipstick. La concentrazione della molecola nelle urine risulta non valutabile in animali sani, ma marcatamente aumentata da 24 a 48 ore dopo un danno ischemico o tossico, in casi di fibrosi, flogosi e stati infettivi generalizzati. In studi sperimentali da AKI indotta da gentamicina è risultata più precoce rispetto alla creatinina sierica e alla BUN nel rilevare uno stato di AKI. Il contro principale imputato alla molecola è che, a seguito di danni tubulari maggiori con conseguente sfaldamento

dell'epitelio omonimo, il suo valore urinario cala non permettendo di rilevare stati avanzati di danno renale e di CKD. Come per le precedenti molecole citate, anche per la KIM-1 sono necessari ulteriori studi per validare il campo di applicazione ed un cut-off preciso in modo da poter essere sfruttata a livello clinico (*Kongtasai et al., 2022; Cobrin et al., 2013; Chen et al., 2017; De Loor et al., 2013; Bland et al., 2014*).
Altri biomarker come la cistatina B, le heat shock proteins, l'interleuchina 18, la liver-type fatty acid-binding protein e diversi fattori di crescita sono solo alcuni promettenti biomarker che sono attualmente oggetto di studio e dimostrano risultati incoraggianti (*Kongtasai et al., 2022; Cobrin et al., 2013*).

Diagnostica per immagini

L'esecuzione di radiogrammi ed ecografie rientra nelle indagini specialistiche complementari per la valutazione dell'AKI. Le suddette permettono di evidenziare alterazioni degli organi cavitari fornendo indicazioni sull'eziologia sottostante il danno renale acuto.
Le radiografie dell'addome permettono di valutare la grandezza, l'opacità, la forma ed il posizionamento dei reni. In particolare, il range di lunghezza dei reni nel cane si attesta tra le 2.5-3.5 volte la lunghezza della vertebra L2 valutata in proiezione ventro-dorsale mentre, nel gatto si attesta tra le 1.9-3.2 volte la lunghezza di L2 nella stessa proiezione. Condizioni che portano ad un aumento della grandezza dei reni sono: nefrite acuta o pielonefrite; shunt portosistemici; idronefrosi; neoplasie primarie o metastatiche; ematomi, ascessi o granulomi; pseudocisti perirenali e cisti renali. Al contrario condizioni che portano ad una diminuzione delle dimensioni del parenchima renale sono relative a: ipoplasia o displasia su base congenita; CKD unilaterale o bilaterale. Il rilevamento della renomegalia richiede sempre ulteriori accertamenti per determinarne la causa sia primaria che secondaria. Oltre che la grandezza altri elementi differenziali che possono essere valutati sono la forma, i margini e l'opacità renale i quali forniscono indicazioni sul processo patologico in atto.
Ulteriore indicazione d'uso della radiografia è per valutare la presenza di calcoli radiopachi presenti all'interno di organi quali reni, ureteri, vescica e uretra. I suddetti possono essere riconosciuti come foci radiopachi con margine delineato e sono una nota causa di azotemia post-renale specialmente nei casi in cui definiscono un'ostruzione completa al deflusso dell'urina. L'uretrografia-cistografia retrograda con mezzo di contrasto è un esame semplice e rapido da effettuare in caso di sospetto di

rotture delle basse vie urinarie o di ostruzioni uretrali che non vengono messe in evidenza attraverso il radiogramma in bianco (*Seiler, 2022 (1); Holloway and McConnell, 2014)*

L'apparato urinario viene esaminato di norma come parte integrante dell'ecografia addominale. L'ecografia permette di avere una panoramica sulla morfologia renale andandone a valutare: la grandezza, la forma, la variazione dell'ecogenicità rispetto alla norma, lo spessore della corticale e della midollare nonché il loro rapporto e la conformazione del bacinetto renale. L'utilizzo del color doppler in addizione all'ecografia in bianco da informazioni riguardo alla vascolarizzazione e a lesioni focali, permettendo ad esempio di poter distinguere una lesione neoplastica da una cisti renale. In genere, nelle malattie acute si riscontrano renomegalia con alterazioni dell'ecogenicità corticale ed alterazioni perirenali come steatite e versamento retroperitoneale. L'iperecogenicità corticale o corticomidollare diffusa può essere rinvenuta in caso di: tossicosi da ingestione di glicole etilenico, giglio o uva; necrosi tubulare acuta; nefrite interstiziale e glomerulare; neoplasie. All'iperecogenicità corticomidollare descritta si può aggiungere il cosiddetto "rim sign", ovvero una banda iperecogena al confine tra la corticale e la midollare.

Discorso a parte per i pazienti, specialmente geriatrici, che presentano un AKI su CKD per i quali alterazioni ecografiche come reni di minori dimensioni con contorni irregolari e diminuzione della distinzione corticomidollare sono elementi spesso rilevabili e devono essere considerati nella formulazione della prognosi a lungo termine.

Alterazioni parenchimali focali comprendono noduli, cisti, nefroliti, mineralizzazioni, infarti renali. Le cisti renali sono di comune riscontro e, se isolate, di solito non sono clinicamente rilevanti. Di norma le cisti sono anecogene e presentano un bordo ben delineato essendo ripiene di fluido, occasionalmente presentano alcuni echi interni. Se il contenuto è ecogeno con sedimenti ed alterazioni del parenchima renale circostante si dovrà sospettare un ascesso. Lesioni renali solide vengono differenziate dalle cisti in base alla loro forma, spesso irregolare, e per l'assenza di un aumento acustico distale. Un'eccezione è rappresentata dalle neoplasie renali, il cui aspetto varia da noduli ipoecogeni ben definiti fino a masse complesse di natura cistica ed emorragica.

Alterazioni al deflusso di urina a valle, si manifestano a livello renale con pielectasia ed idronefrosi. La pielectasia, definita come la dilatazione della pelvi renale, risulta evidenziabile attraverso una visione trasversale del rene dove viene messo in evidenza il bacinetto renale. La misurazione del diametro della pelvi sul piano

trasverso è una convenzione che permette di avere una metodologia coerente nella valutazione in studi ecografici seriali. In uno studio recente effettuato su cani e gatti è stato valutato come la larghezza della pelvi renale pari o superiore a 13 mm aveva una specificità del 95% nell'identificazione di un'ostruzione al deflusso urinario. La pielectasia, oltre che in caso di ostruzioni al deflusso, è osservabile anche in corso di malattie renali croniche, pielonefrite, ectopia ureterale, fluidoterapia eccessiva e neoplasie.

Lo spazio retroperitoneale viene valutato ecograficamente per verificare la presenza di fluido libero, la quale potrebbe essere indicativa di rotture delle vie urinarie o in caso di pazienti in overload di fluidi. Biopsie e aghiaspirati ecoguidati possono essere effettuati come conferma diagnostica in casi di neoplasie (es. linfoma), tossicosi da glicole, necrosi tubulare acuta e patologie glomerulari. Chiaramente le suddette metodiche sono associate ad un rischio elevato di danno renale per cui non vengono effettuata routinariamente, ma solo in casi selezionati. (*Mugford et al., 2013*; *Cowgill and Langston,2010*; Seiler, 2022 (2); *Cole et al., 2019*; *Langston and Eatroff, 2015*).

La tomografia assiale computerizzata (TAC) in bianco o con mezzo di contrasto trova indicazione nei casi di: malformazioni dell'apparato urinario; neoplasie per valutarne l'invasività e la conformazione; urolitiasi per meglio svelare il numero ed il posizionamento delle formazioni suddette; infarti renali messi in evidenza attraverso mezzi di contrasto. Gli infarti sono visibili come retrazioni cicatriziali della capsula verso l'interno del parenchima, non sono vascolarizzati ed appaiono come ipoattenuanti. Altre tecniche di imaging quali scintigrafia renale e risonanza magnetica possono avere indicazioni in pazienti selezionati ma non sono utilizzate di routine nella diagnosi di AKI (*Cowgill and Langston,2010*; *Sutthigran et al., 2022*).

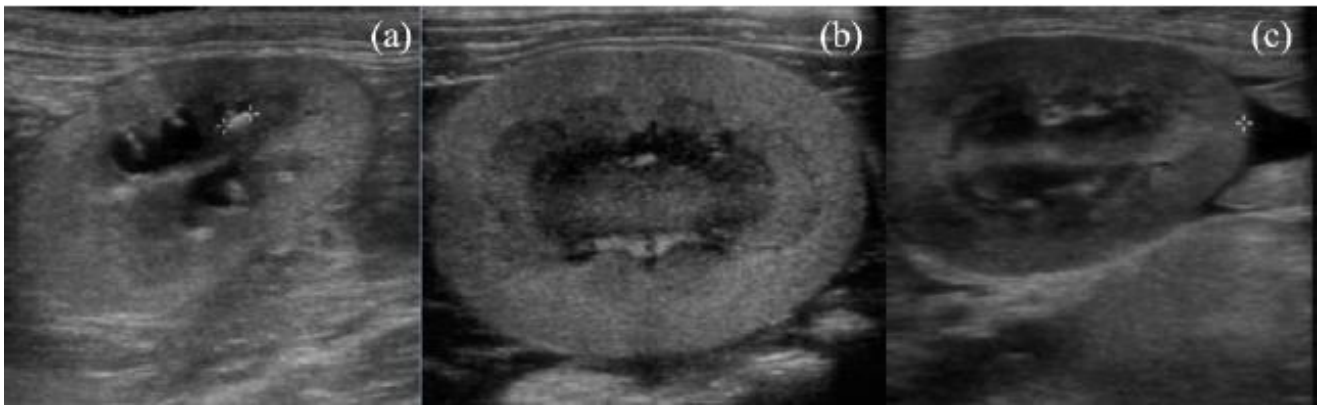


Figura 3 Immagini ecografiche rilevate in gatti con AKI. Si possono osservare: la presenza di un nefrolita (a); l'aumento dell'ecogenicità corticale e midollare (b); la presenza di fluido retroperitoneale che segue a stati infiammatori. Tratta da Cole et al., 2019

Test diagnostici specifici

Test diagnostici specifici sono necessari affinché si possa avere una diagnosi di certezza relativa ad eziologie infettive e tossiche.

La leptospirosi è causa comune di AKI nei cani, al contrario nei gatti è molto rara. Esistono diverse sierovarianti con prevalenze che variano geograficamente. La vaccinazione non fornisce cross-protezione verso tutte le sierovarianti, dunque anche animali vaccinati possono infettarsi. Il sospetto di leptospirosi è dato da un panel laboratoristico che mette in evidenza: leucocitosi, trombocitopenia, aumento delle transaminasi epatiche ed iperbilirubinemia. I suddetti segni laboratoristici possono non essere sempre presenti, complicando così l'iter diagnostico.

La diagnosi di certezza di leptospirosi si basa sulla coltura del microrganismo, sulla Polymerase Chain Reaction (PCR) di sangue e urine e sui test sierologici. La coltura del microrganismo è una pratica poco comune in quanto la crescita batterica in vitro è molto lenta così come la fase di identificazione. Inoltre, sono possibili falsi negativi dovuti alla mancanza delle leptospire nel campione biologico (sangue e urine) nel momento del prelievo. Test maggiormente utilizzati al giorno d'oggi sono: il Microscopic Agglutination Test (MAT) ed un test ELISA per il rilevamento del DNA delle leptospire nel sangue e nelle urine.

Il MAT è il test più diffuso, si basa sulla determinazione della capacità di diluizioni seriali di siero di agglutinare in vitro le sierovarianti di leptospira. I limiti della MAT sono relativi alla sensibilità, alla specificità e ripetibilità del test, specialmente se eseguito solo una volta nel paziente. Difatti pazienti infetti possono non presentare anticorpi circolanti nella fase acuta della patologia. Allo stesso modo, pazienti non infetti ma vaccinati con vaccini bi o tetravalenti possono avere titoli anticorpali agglutinanti uguali o maggiori di 1:6400 sia per sierovarianti vaccinali che non.

Secondo linee guida, per avere una certezza diagnostica di infezione tramite MAT in individui vaccinati, andrebbero effettuati due test ad almeno due settimane di distanza in modo da poter valutare l'eventuale sierconversione. Se nel secondo test vi è un aumento di titoli anticorpali doppio rispetto al primo questo è altamente suggestivo di leptospirosi. Similmente, se un paziente negativo alla prima MAT, presenta un titolo anticorpale di almeno 1:800 alla seconda si considera positivo. In passato, per pazienti vaccinati un titolo maggiore di 1:800 per uno o più sierogruppi era considerato suggestivo di leptospirosi. Date le difficoltà di interpretazione del test MAT, secondo le

attuali linee guida è opportuno associare un doppio test ad una storia vaccinale nota e a rilevamenti clinici per poter avere una diagnosi di leptospirosi.

Negli ultimi anni sono stati messi in commercio anche test rapidi per il rilevamento degli anticorpi anti leptospira come il *WITNESS® Lepto Rapid Test* della Zoetis. Il suddetto test rivela le IgM verso le quattro più comuni sierovarianti di Leptospira: *Leptospira canicola, L. grippotyphosa, L. icterohaemorrhagiae and L. pomona*. Presenta una sensibilità che si attesta intorno all'83% ed una specificità del 90% (valori Zoetis), anche se studi successivi definiscono percentuali più alte. (*Schuller et al., 2015*; *Mugford et al., 2013*; *Stokes and Forrest, 2004; Kodjo et al., 2016*).

In caso di sospetta eziologia infettiva deve essere considerata l'effettuazione di test diagnostici specifici per infezioni da *Ehrlichia canis*, *Borrelia burgdorferi*, *Rickettsia spp.* e *Leishmania spp.* (*Mugford et al., 2013*).

Nelle intossicazioni da glicole etilenico è possibile eseguire test rapidi per il rilevamento del composto nelle urine e nel sangue. I suddetti test però peccano di sensibilità e specificità e spesso risultano non diagnostici negli animali domestici. In alternativa possono essere effettuate delle analisi chimiche da laboratori specifici per valutare la presenza del composto e dei suoi metaboliti in diverse matrici biologiche. Di per sé, anche il solo rilevamento di cristalli di ossalato di calcio diidrato nell'esame del sedimento urinario è fortemente suggestivo della tossicosi.

Test per altre nefrotossine si basano sul rilevamento delle stesse in matrici come: sangue intero (es. arsenico e piombo), siero (farmaci e glicole etilenico), contenuto gastrico (pesticidi, piante, tossici alimentari), urine (farmaci) (*Cowgill and Langston,2010*).

TERAPIA

Le strategie terapeutiche nella gestione dell'AKI sono rivolte a correggere le conseguenze cliniche attraverso terapie specifiche per la causa e terapie di supporto per ristabilire l'equilibrio emodinamico, acido-base ed elettrolitico dei pazienti. Animali di grado I e II di AKI possono riacquisire un'adeguata funzionalità renale nel giro di 2-5 giorni, con una risoluzione del quadro azotemico ed elettrolitico con solo supporto a breve termine e sospensione nella somministrazione di farmaci potenzialmente nefrotossici. Per gradi superiori di AKI spesso sono richieste settimane di cure prima dell'inizio della fase riparativa. Animali di grado IV o V possono avere una prognosi

infausta a discapito di un'appropriata gestione convenzionale, a meno che non vi sia la possibilità di supporto tramite RRT (*Cowgill and Langston,2010*).

Terapia di supporto

I pilastri di una terapia di supporto sono relativi alla correzione ed al mantenimento dello stato di idratazione dell'animale, dell'equilibrio acido base e dello status elettrolitico.

L'ipovolemia è una causa ed una conseguenza frequente di AKI. La fluidoterapia rimane il trattamento di scelta per le alterazioni volumetriche dei fluidi circolanti.

La prescrizione della fluidoterapia ha l'obiettivo primario di ripristinare il volume intravascolare ed interstiziale, normalizzare la pressione arteriosa e migliorare la perfusione renale per ristabilire una corretta diuresi. La fluidoterapia può essere considerata come un processo in 3 step: il primo è relativo a quei pazienti che si presentano in shock ipovolemico e dunque hanno bisogno di una fluidoterapia di rianimazione per ripristinare il volume intravascolare e la perfusione agli organi. In questo caso si possono utilizzare volumi di cristallodi di 60-90 ml/kg per i cani e 45-60 ml/kg per i gatti con il 25% del volume somministrato nei primi 5-15 minuti. Se la prima somministrazione non dovesse sortire effetto se ne può effettuare un'altra a dose equivalente. La fluidoterapia aggressiva, specialmente negli stati di shock, deve essere protratta finché il paziente non diventa emodinamicamente stabile.

In assenza di shock ipovolemico e compromissioni vascolari, il secondo step prevede la reidratazione del paziente. In questo caso i deficit di fluidi vanno corretti con soluzioni cristalloidi come Ringer lattato o soluzione fisiologica somministrate in base alla percentuale stimata di disidratazione del paziente nell'arco di 2-4 ore dalla presentazione. È sconsigliato l'uso di soluzioni colloidali in quanto sono documentati diversi effetti deleteri relativi alla funzione renale e, in generale, sulla sopravvivenza del paziente. Inoltre, i colloidi non forniscono migliorie nel ristabilire il flusso renale rispetto ai cristalloidi.

In passato, anche in assenza di shock, veniva utilizzata la fluidoterapia intravenosa ad alti rate con lo scopo di massimizzare la perfusione renale ed aumentare la GFR e l'eliminazione delle tossine metaboliche. Ad oggi non vi sono evidenze al supporto di una fluidoterapia ad elevati volumi e se ne sconsiglia l'utilizzo in quanto risulta spesso in un overload di fluidi. L'overload di fluidi o sovraccarico volumetrico, viene definito come un accumulo di liquidi che porta ad un aumento del peso corporeo di oltre il 10%.

Nella pratica clinica il sovraccarico porta a manifestazioni come: edema periferico (es. a livello del tarso e nello spazio intermandibolare), effusioni cavitarie, chemosi, esoftalmo, scolo nasale, tachipnea, edema polmonare. Pazienti con evidenze cliniche di sovraccarico volumetrico non richiedono alcuna fluidoterapia.

In pazienti oligo-anurici e con patologie cardiache il ripristino del volume circolante tramite fluidoterapia deve essere effettuato con cautela ed in un arco di tempo più dilatato onde evitare sovraccarichi di fluidi e congestione circolatoria. Nei suddetti pazienti, specialmente se presenti patologie concomitanti l'AKI come l'Acute Lung Injury (ALI), è stato osservato come una restrizione dalla fluidoterapia è associata ad un miglioramento dei parametri respiratori e ad un miglior outcome dei pazienti.

Monitoraggio frequenti sono essenziali per valutare l'andamento della fluidoterapia, questi includono: stima dello stato di idratazione (Tabella 7); stima della produzione urinaria tramite apposizione di un catetere urinario collegato ad un sistema di raccolta chiuso; valutazione del tempo di riempimento capillare; valutazioni delle frequenze cardiaca e respiratoria; misurazioni della pressione arteriosa o della pressione venosa centrale tramite catetere omonimo. Nel secondo metodo valori maggiori di 10cmH_2O (7 mmHg) sono suggestivi di un sovraccarico volumetrico; valutazione del PCV e degli elettroliti; misurazione del peso corporeo le cui variazioni sono indicative di cambiamenti nell'equilibrio dei fluidi.

Una volta corretta la disidratazione, il terzo step consiste nell'impostare una fluidoterapia di mantenimento (22-44 ml/Kg/die) ed un'integrazione per ripristinare le perdite sensibili da cause quali minzione, vomito, diarrea e versamenti.

Se l'iniziale amministrazione di fluidi fallisce nell'indurre una diuresi efficace nell'arco delle prime 6-12 ore di terapia, va presunto che il paziente è in uno stato di AKI non responsiva all'aumento del volume circolante. Nel suddetto caso il paziente dovrà essere trattato con una terapia farmacologica nel tentativo di ripristinare la diuresi o attraverso una terapia sostitutiva. (*Cowgill and Langston,2010; Langston and Eatroff, 2015; Li et al., 2013; Thomovsky et al., 2016; Ross L., 2011; DiBartola, 2011; Langston and Gordon, 2021; Ettinger et al., 2017;* Keir and Kellum, 2015; *Monaghan et al., 2012)*.

La conversione dagli stati oligo-anurici di AKI in stati non oligurici è uno degli obiettivi principali in corso di terapia. Il ritorno ad una diuresi normale tramite la fluidoterapia e l'uso di farmaci atti ad aumentare l'output urinario è fondamentale per prevenire

l'overload di fluidi, per migliorare l'escrezione delle tossine uremiche e ristabilire un equilibrio acido-base.

Farmaci ampiamente utilizzati nel trattamento degli stati oligo-anurici sono relativi alle classi dei diuretici e dei vasodilatatori renali. L'uso di diuretici d'ansa come la furosemide è ampiamente diffuso anche senza una stabilita evidenza scientifica a riguardo. La furosemide è un potente agente natriuretico che inibisce il riassorbimento attivo di sodio e cloro agendo a livello del cotrasportatore $Na^{+}K^{+}2Cl^{-}$ sito sulla membrana luminale delle cellule tubulari del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle. Tramite la sua azione promuove la formazione di maggiori volumi urinari, è un modesto vasodilatatore ed aumenta minimamente il flusso sanguigno renale tramite eventi mediati dalla prostaglandina PGE2. Inoltre, ha il potenziale di diminuire il consumo di ossigeno tubulare rendendo le cellule meno sensibili a danni ossidativi. L'effetto della furosemide è strettamente dipendente dal flusso sanguigno renale e della GFR per la sua distribuzione a livello dell'ansa di Henle. Nonostante i suoi effetti sull'output urinario non ha nessuna azione sull'aumento effettivo della GFR. Indicazioni d'uso della furosemide in corso di AKI sono relativi al management dell'overidratazione, dell'iperkaliemia e dell'eliminazione delle tossine uremiche. Dosaggi raccomandati consistono in una dose d'attacco iniziale di 0.5-1 mg/kg IV che può essere seguita da una Constant Rate Infusion (CRI) di 0.5-1 mg/kg/h o boli intermittenti ogni 8 ore. Principali effetti avversi dell'utilizzo di furosemide in animali oligurici sono relativi a: diminuzione del volume di sangue circolante che può peggiorare il flusso sanguigno a livello renale e definire una causa pre-renale di AKI; diminuzione dell'output cardiaco per azione indiretta sul volume ematico; definire un'attivazione del RAAS per i motivi suddetti andando ad alterare ulteriormente il flusso sanguigno corticomidollare promuovendo danni addizionali. Recentemente per i suddetti motivi e data l'azione limitata della molecola, la sua utilità in stati avanzati di AKI è stata messa in discussione (*Ross L., 2011; Cowgill and Langston,2010; Li et al., 2013; Ettinger et al., 2017; Monaghan et al., 2012; Elliott et al., 2017*).

Il mannitolo è un diuretico osmotico utilizzato nel trattamento dell'AKI con lo scopo di aumentare la produzione urinaria. La sua azione si esplica andando ad elevare l'osmolarità plasmatica con conseguente espansione del volume intravascolare per movimento di fluidi dal LEC. Il mannitolo è liberamente filtrato dal glomerulo e non viene riassorbito né filtrato. Altre azioni del mannitolo sono relative a: stimolare il rilascio di peptide natriuretico atriale che ne aumenta indirettamente il potere diuretico;

promuovere la vasodilatazione delle arteriole renali; diminuire la resistenza vascolare e la viscosità sanguigna; avere un'azione di scavenging verso i radicali liberi; preservare l'autoregolazione del flusso sanguigno renale in studi sperimentali di cani con AKI ischemica indotta.

Il protocollo di somministrazione raccomandato prevede la somministrazione di 0.25-1 g/kg IV in 15-20 minuti ogni 4-6 ore oppure una CRI di 1-2 mg/kg/minuto. La somministrazione deve essere sospesa se non si osservano effetti benefici nell'arco di un'ora. Ci sono diversi potenziali effetti indesiderati relativi all'uso di mannitolo, tra cui: la genesi di una lesione della morfologia tubulare definita come nefrosi osmotica caratterizzata dal rigonfiamento e vacuolizzazione delle cellule tubulari; iperosmolarità sanguigna; l'aumento del consumo renale di ossigeno; l'overload di fluidi, il quale può essere transitorio se il mannitolo viene escreto a livello renale, ma anche stabile se permane nel compartimento vascolare; deplezione volumetrica ed ipernatremia per sovradosaggi. Per i motivi sopracitati è fortemente sconsigliato l'uso del mannitolo in animali con severo sovraccarico volumetrico, edema polmonare o con insufficienza cardiaca congestizia in quanto il mannitolo stesso può portare a tali complicazioni (*Cowgill and Langston,2010; Li et al., 2013; Ettinger et al., 2017; Monaghan et al., 2012; Elliott et al., 2017*).

La dopamina esogena è un ulteriore farmaco utilizzato nel trattamento degli stati oligo-anurici di AKI. È una catecolammina sintetizzata a partire dall'amminoacido L-tirosina con la funzione di neurotrasmettitore, ha effetto sui recettori omonimi DA-1 e DA-2 e sui recettori adrenergici α e β-1. Gli effetti renali mediati dai recettori dopaminergici sono relativi: all'aumento della vasodilatazione pre e post glomerulare attraverso un'azione sia diretta che indiretta sulla muscolatura, riducendo il tono simpatico vascolare ed incrementando la produzione di prostaglandine PGE2; alla riduzione delle resistenze vascolari a livello renale con conseguente aumento generale del flusso sanguigno; alle proprietà natriuretiche e diuretiche che determinano l'inibizione della pompa sodio potassio ATPasi e l'antiporto sodio idrogeno nelle cellule tubulari renali. Gli effetti suddetti vengono osservati per dosaggi di 0.5-3 µg/kg/min, mentre per dosaggi maggiori si osservano effetti inotropi positivi mediati dai recettori β-1.

La somministrazione di dopamina esogena non è senza rischi, difatti anche se somministrata nei range sopra indicati può determinare: vasocostrizione renale mediata da recettori α; tachiaritmie ventricolari; ipossia e potenziale ischemia miocardica, intestinale e renale. Inoltre, va sottolineato che la letteratura a riguardo

dell'uso di farmaci dopaminergici per il trattamento dell'AKI è molto limitata, con studi sperimentali che dimostrano scarsi o nulli risultati terapeutici. Dati i potenziali effetti avversi e la mancanza di letteratura su una documentata efficacia di tale molecola non è raccomandato l'uso della suddetta nel trattamento dell'AKI (*Ross L., 2011; Cowgill and Langston,2010; Li et al., 2013; Ettinger et al., 2017; Monaghan et al., 2012; Keir and Kellum, 2015*).

Il fenoldopam, farmaco dopaminergico agonista selettivo dei recettori DA-1, è stato testato in medicina umana come promettente molecola nel promuovere la diuresi ed aumentare il flusso sanguigno a livello renale. In medicina veterinaria sono stati effettuati studi sperimentali sulla suddetta molecola, i quali però non hanno portato ai risultati sperati. Difatti, in diversi modelli sperimentali di AKI indotta o in pazienti renali critici il fenoldopam non si è dimostrato in grado di migliorare i parametri biochimici renali e la prognosi dei pazienti (*Nielsen et al., 2015; Segev et al., 2018; Keir and Kellum, 2015*).

Alterazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido base sono altri due punti fondamentali nella terapia di supporto dell'AKI. Tra le anormalità elettrolitiche, l'iperkaliemia è di certo la più comune e grave complicazione in corso di AKI specialmente durante gli stati oligo-anurici. Se l'iperkaliemia non è grave e non ci sono segni clinici ad essa associata, tramite la fluidoterapia ed il ritorno ad uno stadio di euvolemia il valore del potassio dovrebbe tornare nei range di normalità.

Il trattamento di scelta in caso di una severa iperkaliemia (> 8mEq/L) associata ad aritmie e disturbi di conduzione che mettono in pericolo la vita del paziente prevede la somministrazione di calcio gluconato al 10% a 0.5-1.0 ml/kg (50-100 mg/kg) IV in 5-10 minuti con un attento monitoraggio dell'ECG. Se si dovesse verificare un peggioramento delle aritmie la somministrazione va sospesa. Il calcio gluconato ha un onset di azione di qualche minuto ed una durata d'azione inferiore ad un'ora, inoltre non ha alcun effetto sulla diminuzione del potassio circolante per cui può essere utilizzato solo nel trattamento immediato.

Un ulteriore farmaco utilizzato frequentemente in casi di emergenza è l'albuterolo. L'albuterolo è un β-2 agonista somministrato per via inalatoria, agisce attivando le pompe sodio potassio ATPasiche e presenta un onset di 10 minuti con una durata d'effetto di 2-3 ore. L'associazione albuterolo e calcio gluconato viene attualmente utilizzata in medicina umana come trattamento di scelta in corso di iperkaliemia.

Per diminuire la quota di potassio circolante è raccomandato l'utilizzo di 0.25-0.55 UI/kg di insulina rapida IV o IM associata alla somministrazione di soluzione glucosata al 2.5-5% in modo da prevenire l'ipoglicemia. L'insulina determina l'upregolazione della sintesi delle pompe sodio potassio ATPasiche stimolando la traslocazione intracellulare del potassio. Inoltre, la soluzione glucosata definisce un rilascio di insulina endogena che favorisce il controllo dell'ipekaliemia. L'insulina ha un onset di 15 minuti ed una durata d'effetto di circa 3-4 ore. In seguito alla somministrazione va monitorata la glicemia ed effettuate correzioni nella somministrazione di glucosata se necessario.

In corso di acidosi metabolica da acidi minerali (es. NH_4Cl, HCl), l'iperkaliemia è causata da uno spostamento del potassio dal compartimento intracellulare al LEC. In questo caso la correzione dell'acidosi tramite soluzioni endovenose di bicarbonato di sodio permette al potassio di rientrare nelle cellule risolvendo così l'iperkaliemia. Dosaggi di 1-2 mEq/kg IV in10-20 minuti di bicarbonato di sodio sono indicati nel trattamento dell'acidosi. Il bicarbonato inoltre favorisce la kaliuresi indipendentemente dal pH sanguigno ed ha effetti lievi nel controllo dei disturbi di conduzione del miocardio. Il trattamento con bicarbonato di sodio è controindicato negli stati di alcalosi ed ipercapnia e può esacerbare l'overload di fluidi e l'ipertonicità sanguigna.

Concludendo il discorso, va fatto notare che la terapia farmacologica nel trattamento dell'iperkaliemia rappresenta soltanto un palliativo se la funzionalità renale è compromessa e la diuresi non riprende. Se le terapie convenzionali dovessero fallire nella gestione dell'iperkaliemia l'ultima soluzione è quella della RRT (*Cowgill and Langston,2010; Langston and Eatroff, 2015; Li et al., 2013; DiBartola, 2011; Ettinger et al., 2017; Monaghan et al., 2012*).

L'ipokaliemia può svilupparsi in qualsiasi stadio dell'AKI in cui si vengono a definire perdite di questo ione non bilanciate da integrazioni esogene. L'uso di diuretici, vomito, diarrea e la diuresi post-ostruttiva sono le cause principali di perdita di potassio. In questi casi basterà integrare il potassio perso o per via orale o tramite addizione di potassio cloruro alla fluidoterapia (*Cowgill and Langston,2010; DiBartola, 2011; Ettinger et al., 2017*).

La concentrazione di sodio in corso di AKI può essere normale, aumentata o diminuita. L'ipernatremia può essere dovuta ad uno stato di disidratazione oppure a somministrazioni di bicarbonato di sodio o saline ipertoniche. Il ritorno ad uno stato di euvolemia coincide col ritorno a valori normali del sodio. L'iponatremia risulta essere

una complicazione più frequente, si verifica per perdita eccessiva dello ione tramite le urine, il vomito, la diarrea o per diluizione transitoria causata dal mannitolo. L'integrazione del sodio viene effettuata tramite fluidoterapia. (*Langston and Eatroff, 2015; Li et al., 2013; DiBartola, 2011; Ettinger et al., 2017*)

Negli stati di AKI con marcata acidosi si riscontra spesso un'ipercalcemia dovuta all'aumento della frazione ionizzata del calcio. Nei suddetti casi il controllo della calcemia si basa sulla gestione dell'acidosi tramite fluidoterapia con soluzione fisiologica: La suddetta contenendo sodio favorisce la calciuresi. In casi gravi possono essere utilizzati anche farmaci come la furosemide, la quale promuove l'escrezione di calcio urinaria, oppure la calcitonina esogena.

Il trattamento dell'ipocalcemia causata da ingestione di glicole etilenico si basa sulla somministrazione di calcio gluconato al 10% a 0.5-1.0 ml/kg (50-100 mg/kg) in 20-30 minuti (*Ettinger et al., 2017*).

L'iperfosfatemia è una condizione molto comune in corso di AKI dovuta principalmente alla diminuita escrezione del fosforo per via renale. L'iperfosfatemia poi contribuisce a peggiorare lo stato di acidosi nonché a definire uno stato di iperparatiroidismo renale secondario. In genere, con la fluidoterapia ed il conseguente ristabilimento del flusso sanguigno renale le concentrazioni di fosforo tornano nella norma. Se ciò non dovesse accadere le alternative terapeutiche sono rappresentate dall'utilizzo di chelanti del fosforo somministrati per via orale preferibilmente attraverso sonde da alimentazione. In genere vengono utilizzati idrossido di allumino o carbonato di allumino ad una dose di 30-90 mg/kg/die diviso nei pasti. L'utilizzo di chelanti deve essere giudizioso e riservato a pazienti stabili in modo da evitare intossicazioni da alluminio che potrebbero peggiorare il quadro. La seconda alternativa all'iperfosfatemia è rappresentata dalla RRT. (*Monaghan et al., 2012; Cowgill and Langston,2010; Ettinger et al., 2017*)

L'acidosi metabolica è una complicazione frequente in corso di AKI, si presenta con gravità variabile ed è dovuta ad un danno funzionale dei nefroni che non risultano in grado di espellere ioni idrogeno e riassorbire ioni bicarbonato. Allo stesso modo la gravità dell'acidosi è peggiorata dall'aumento di acidi organici (es. acido lattico) e a una compromessa perfusione tissutale. Di norma con la correzione della disidratazione il valore di pH dovrebbe tornare alla normalità. Se ciò non dovesse accadere la somministrazione di una soluzione alcalina di bicarbonato di sodio IV è consigliata per valori di pH<7.2 o valori di HCO_3^-< 12 mEq/L. Il dosaggio del bicarbonato viene calcolato attraverso la formula (*Langston and Eatroff, 2015*):

$$Bicarbonato\ (mEq) = 0.3\ x\ Peso\ corporeo\ (kg)\ x\ deficit\ di\ basi$$

Dove il deficit di basi è pari a 24 mEq/L meno la concentrazione di bicarbonato del paziente. La somministrazione iniziale prevede un bolo lento da ¼ a ½ della dose di somministrazione totale, mentre i successivi quarti vengono somministrati nelle successive 4-6 ore. Nonostante la formula fornisca una stima appropriata del bicarbonato da somministrare, l'osmolarità delle soluzioni commerciali può essere diversa e va tenuta in considerazione nella formulazione della dose da somministrare. Carichi eccessivi di bicarbonato possono portare ad alcalosi metabolica, overload di fluidi, edema polmonare, ipertensione ed ipernatremia. Inoltre, la concentrazione del potassio sierico e del calcio ionizzato potrebbero drasticamente diminuire con la correzione dell'acidemia causando ipoventilazione secondaria, ipercapnia, ridotta perfusione di ossigeno tissutale ed acidosi cerebrale paradossa. Nei casi di AKI oligo-anurica in cui è difficile risolvere l'acidemia senza provocare perturbazioni nell'equilibrio dei fluidi ed indurre un overload iatrogeno è consigliato il trattamento dialitico. L'obiettivo terapeutico della somministrazione di bicarbonato è portare il suo valore sierico tra i 18-20 mEq/L. Passata la fase critica addizioni di bicarbonato possono essere somministrate per OS attraverso sonde alimentari. La posologia nel suddetto caso prevede la somministrazione di 30-40 mg/kg di bicarbonato di sodio BID o in alternativa di potassio citrato 75 mg/kg BID (*Cowgill and Langston,2010; Langston and Eatroff, 2015; Ettinger et al., 2017; Monaghan et al., 2012*).

Una alcalosi da lieve a moderata può essere osservata in caso di vomito e diarrea persistenti o a causa di una diuresi aumentata nella fase di recupero dell'AKI. Normalmente il trattamento con fluidi bilanciati (es. NaCl 0,9%) per ripristinare il volume circolante ed il deficit di cloro ne permette la gestione.

Disordini acido-base di origine respiratoria concomitanti possono essere presenti date le complicazioni polmonari in corso di AKI. Il management dei disequilibri acido-base di origine respiratoria prevede la correzione del sottostante processo patologico polmonare nonché un appropriato apporto di ossigeno ed eventualmente un supporto alla ventilazione (*Cowgill and Langston,2010*).

L'ipertensione sistemica è una complicazione molto comune in corso di AKI, ha una prevalenza stimata del 37% all'ammissione con aumenti fino all'80% durante l'ospedalizzazione. La pressione deve essere valutata serialmente in pazienti affetti da AKI specialmente durante gli stati oligo-anurici o dove vi sia evidenza di overload di fluidi e TOD. Il trattamento farmacologico è indicato se la pressione sistolica è

maggiore di 180 mmHg e se la sola sospensione dalla fluidoterapia non determina un abbassamento della stessa. Tra le classi di farmaci maggiormente utilizzate vi sono i bloccanti dei canali del calcio L come l'amlodipina, la quale presenta un effetto graduale sulla riduzione della pressione (24-48h). La posologia è di 0.05-0.25 mg/kg SID o BID PO nel cane, mentre è di 0.625-1.25 mg/kg SID PO nel gatto. Va tenuto in considerazione che la formulazione per OS non è utilizzabile nei pazienti con vomito e che alte dosi del farmaco possono ripercuotersi sulla GFR diminuendola. Nei casi in cui l'ipertensione grave debba essere controllata nell'immediato possono essere utilizzati antiipertensivi per via parenterale come l'idralazina o il nitroprussiato di sodio. L'idralazina è un principio attivo appartenente alla famiglia dei vasodilatatori arteriolari con un meccanismo d'azione relativo: all'apertura dei canali cellulari del potassio (iperpolarizzazione), alla stimolazione della sintesi di monossido di azoto (NO) e all'inibizione del rilascio degli ioni calcio nelle cellule endoteliali. La posologia è di 0.25-2 mg/kg SC, IM BID o TID oppure 0.1-0.2 mg/kg/ora IV CRI nel cane, mentre nel gatto è di 0.25-2.5 mg/kg SC, IM BID o TID. Effetti avversi alla somministrazione di idralazina sono: tachicardia riflessa per attivazione del sistema nervoso simpatico; ritenzione di sodio; debolezza; alterazioni gastrointestinali quali vomito e diarrea.

Il nitroprussiato di sodio è un vasodilatatore arteriolare che funge da donatore di NO a livello vascolare. Il meccanismo d'azione del nitroprussiato porta a diminuzione delle resistenze vascolari periferiche con conseguente riduzione del pre e postcarico. La posologia è di 0.5-3.5 µg/kg/min CRI IV per cani e gatti. L'azione rapida sulla pressione sistolica non è correlata ad una diminuzione del flusso sanguigno renale. In seguito alla somministrazione va attentamente monitorata la pressione sanguigna onde evitare severe ipotensioni e shock. È sconsigliato l'utilizzo in pazienti con diminuita funzionalità epatica ed in generale non oltre le 48 ore onde evitare possibili intossicazioni da cianuro.

L'utilizzo di ACEi come benazepril ed enalapril è sconsigliato da diversi autori in corso di AKI il meccanismo d'azione di vasocostrizione dell'arteriola afferente che determina una diminuzione della perfusione renale e della GFR (*Acierno et al., 2018*; *Li et al., 2013; Ross L., 2011; Ettinger et al., 2017; Monaghan et al., 2012*).

La terapia di supporto delle complicazioni secondarie associate all'uremia acuta è un altro tassello fondamentale in corso di AKI in quanto le suddette complicazioni contribuiscono in modo significativo allo stato di salute ed alla prognosi del paziente. Le complicazioni relative all'apparato gastroenterico sono tra le più comuni sequele di

AKI, tra queste vi sono: vomito, anoressia, nausea, ileo paralitico, ulcere orali e gastriche con sanguinamenti. Come detto in precedenza la patogenesi del vomito in corso di AKI è multifattoriale e beneficia di un trattamento farmacologico con farmaci che agiscono sia a livello centrale (CTZ) sia a livello periferico (Tabella 9). La terapia antiemetica è indispensabile nel controllo dell'equilibrio dei fluidi, degli elettroliti, dei disturbi acido base e del fabbisogno nutrizionale.

Farmaci	Indicazioni	Dosaggi cane e gatto	Commenti addizionali
Metoclopramide (D-2 antagonista; 5-HT3 antagonista)	Antiemetico, procinetico	Cane: 0.1-0.5 mg/kg PO, SC, IM q 6-8 h Gatto: 0.2-0.4 mg/kg SC q 6-8h	Dosaggio adattato per pazienti con insufficienza renale o epatica
Ondansetron (5-HT3 antagonista)	Antiemetico CTZ e periferico	Cane: 0.1 mg/kg PO q 12-24h Gatto: 0.1 mg/kg PO, IV q 6-8h	Possibili reazioni di ipersensibilità
Dolasetron (5-HT3 antagonista)	Antiemetico CTZ e periferico	Cane e gatto: 0.5 mg/kg PO, SC, IV q 24h	
Maropitant (Antagonista recettore neurochinina)	Antiemetico centrale e periferico	Cane e gatto: 1 mg/kg IV, SC q 24h	
Mirtazapina (5-HT2 e 5-HT3 Antagonista)	Antiemetico indiretto, stimolante dell'appetito	Cane: 1.1 mg/kg PO q 24 Gatto: 1.88 mg PO q 48h	Esiste in formulazione di ungento transdermico da applicare una volta ogni 3 giorni

Tabella 9: Sinossi relativa ai principi farmacologici maggiormente utilizzati nel trattamento del vomito acuto. I dati inseriti provengono da ettinfer e cowgill et al. Variazioni della posologia possono essere previste in base alle indicazioni terapeutiche.

Per il trattamento dell'ipergastrinemia conseguente alla circolazione di tossine uremiche, i farmaci maggiormente utilizzati sono i Proton Pump Inhibitors (PPI) come l'omeprazolo ed il pantoprazolo. L'omeprazolo presenta una posologia di 0.5-1 mg/kg IV, PO SID per il cane, mentre è di 0.7 mg/kg PO, IV SID per il gatto. Il pantoprazolo invece di 0.5-1 mg/kg IV SID per entrambe le specie. I dosaggi e la frequenza di somministrazione possono variare in base alla gravità della patologia. L'utilizzo di farmaci antisecretivi come gli anti-H2 (es. ranitidina e famotidina) è sconsigliato da diversi autori per due motivi principali: il primo, è che hanno minor effetto rispetto ai PPI nel controllo dell'ipergastrinemia e nella prevenzione allo sviluppo di ulcere; il secondo, è che vengono metabolizzati al 50-75% attraverso escrezione renale per cui in stati oligo-anurici il dosaggio dovrebbe essere diminuito o l'intervallo di somministrazione prolungato. Se vi è evidenza clinica di ulcerazione gastroenterica l'utilizzo di gastroprotettori come il sucralfato o citoprotettori come il misoprostolo è consigliato. Il sucralfato è una forma di saccarosio octasolfato complessato con idrossido di alluminio che in ambiente acido assume la consistenza di un gel e si lega alla mucosa danneggiata proteggendola da ulteriori insulti. La posologia è di 0.5-1g/paziente PO TID o QID. Il misoprostolo è un analogo della prostaglandina PGE1 che agisce andando a stimolare la secrezione di bicarbonati e muco dalla mucosa ed inibendo al contempo la secrezione di pepsina ed acido a livello gastrico. La posologia è di 0.1-0.3 mg/kg IV, IM, SC TID o QID.

Per il trattamento delle stomatiti e delle ulcere orali vengono consigliate soluzioni battericide specifiche a base di clorexidina in modo da prevenire sovrainfezioni batteriche e favorire il processo di guarigione (*Cowgill and Langston,2010; Li et al., 2013; Ross L., 2011; Ettinger et al., 2017; Monaghan et al., 2012*).

L'AKI è una patologia che determina un importante catabolismo proteico correlato a un'esacerbazione dell'iperfosfatemia, dell'iperkaliemia e dell'aumento della BUN. L'anoressia associata ad uno stato di catabolismo porta ad un rapido deperimento fisico del paziente peggiorandone la prognosi. In assenza di vomito, la somministrazione di diete specifiche tramite sonde rino-esofagee o esofagostomiche è fortemente raccomandata per supportare lo stato catabolico ed aiutare a preservare l'integrità della mucosa gastroenterica. Va chiarito che non esiste una dieta commerciale specifica per i pazienti con AKI, per cui molti autori scelgono di utilizzare formulazioni dietetiche di tipo intestinal/recovery ad elevata digeribilità e con un contenuto calorico di 1-2.2 Kcal/ml. La composizione dell'alimento non è sempre

adatta al passaggio attraverso la sonda, dunque in alcuni casi l'alimento va frullato e diluito con acqua per consentirne il transito nella stessa. Si ricordi inoltre, che le formulazioni dietetiche specifiche per il passaggio in sonda contengono una porzione liquida elevata, dunque negli stati di AKI oligo-anurica il volume di alimento somministrato deve essere limitato onde evitare alterazioni del volume circolante. In presenza di vomito incoercibile viene consigliata una nutrizione parenterale parziale o totale (*Li et al., 2013; Ross L., 2011; Ettinger et al., 2017; Monaghan et al., 2012; Langston and Eatroff, 2015*).

L'anemia è un'ulteriore sequela di AKI dovuta all'uremia. La causa principale dell'anemia è relativa a sanguinamenti gastrointestinali e a procedure invasive come le biopsie renali. L'anemia diventa grave se associata ad emorragie cerebrali o polmonari. In caso di presenza di segni clinici e laboratoristici di anemia (es. tachicardia, soffio cardiaco, debolezza, ematocrito diminuito) è indicata la trasfusione di sangue. È preferibile la trasfusione di emazie concentrate rispetto al sangue intero dato il rischio di alterazioni nel volume di fluidi circolante. Possono essere somministrati anche derivati piastrinici come il Plasma Rich Platelet (PRP) nei casi in cui venga rilevata una disfunzione piastrinica dovuta all'uremia. Prodotti ricombinanti dell'eritropoietina quali l'Epogen e la darbopoietina non vengono utilizzati di routine sia per la lentezza d'azione (circa una settimana per osservare effetti sull'ematocrito) sia per gli eventuali rischi di reazioni immunomediate (*Cowgill and Langston,2010; Ettinger et al., 2017*).

Terapie specifiche

Quando vi è una diagnosi eziologica di certezza un rapido intervento con una terapia specifica può limitare il danno renale e prevenirne la progressione.

In animali per cui in anamnesi viene riportata una recente ingestione di tossici, quali ad esempio glicole etilenico, uva/uvetta o gigli, l'induzione dell'emesi è indicata a patto che il paziente sia in uno stato di coscienza tale per cui non si rischi una polmonite ab ingestis. Nel cane il farmaco emetico più utilizzato è l'apomorfina con una posologia di 0.1 mg/kg IV, IM o SC in base alle indicazioni di produzione. Nel gatto invece viene utilizzata la xilazina alla dose di 0.1-1 mg/KG IM o SC, che presenta un onset di azione di 5-10 minuti. La xilazina può dare effetti collaterali quali ipotensione, bradicardia, depressione del sensorio e del centro del respiro, motivo per cui in seguito alla somministrazione va attentamente monitorato il paziente (*Hovda et al., 2016*).

Se l'ingestione è avvenuta da più di due ore, antidoti specifici quando presenti possono essere somministrati per limitare l'azione tossica delle sostanze ingerite. In alternativa l'utilizzo di carbone attivo può essere utile nel prevenire l'assorbimento ulteriore di tossine e per decontaminare l'apparato gastroenterico.

In particolare, per l'ingestione di glicole etilenico la terapia specifica prevede l'inibizione dell'alcool deidrogenasi attraverso la somministrazione di etanolo o 4-metilprazolo nell'arco di 6-8 ore in seguito all'ingestione. La somministrazione del 4-metilprazolo è stata maggiormente studiata nel cane ni e per questa specie viene considerata come terapia farmacologica di elezione. Il 4-metilpirazolo è un inibitore non competitivo dell'alcool deidrogenasi che non presenta gli effetti avversi del trattamento con etanolo. La posologia prevede un'iniziale dose di attacco a 20 mg/kg IV, ripetuta a distanza di 12 e 24 ore a 15 mg/kg, poi ogni 12 ore scalando la dose di 5 mg/kg. Nel gatto, data la scarsa letteratura a supporto del 4-metilprazolo, è consigliata la somministrazione di soluzioni di etanolo al 20% alla dose di 5 ml/kg CRI in 6 ore per 5 trattamenti consecutivi, poi ogni 8 ore per ulteriori 4 trattamenti. Se non si hanno miglioramenti clinici con la terapia farmacologica va effettuata una terapia renale sostitutiva prima che si instaurino danni irreparabili al parenchima renale. (*Regehr, 2022; Hovda et al., 2016; Li et al., 2013*).

Trattamenti antibiotici specifici in caso di pielonefrite vengono stabiliti in base all'esame colturale delle urine/sangue o, aneddoticamente, in base all'epidemiologia della patologia la quale vede batteri Gram negativi maggiormente coinvolti. Gli antibiotici consigliati nel trattamento iniziale appartengono alle classi dei fluorochinoloni (es. enrofloxacina) o delle cefalosporine di III generazione (es. cefpodoxima) per PO. In alternativa la cefotaxima e la ceftazidima sono opzioni di scelta per la somministrazione intravenosa. La scelta della via di somministrazione si basa sullo stato clinico del paziente. La terapia iniziale può essere modificata in base ai risultati colturali e di suscettibilità. La durata raccomandata per la terapia antibiotica è di 7-14 giorni. Se dopo 72h dall'istituzione della terapia antibiotica specifica non vi sono miglioramenti clinici, ematologici o biochimici nello stato del paziente deve essere sospettata una diagnosi di batteriuria subclinica oppure la presenza di fattori sottostanti incontrollati quali uroliti o neoplasie che non permettono il controllo dell'infezione (Wees et al., 2019).

Per il trattamento dell'infezione da *Leptospira spp.* secondo le attuali linee guida viene raccomandato l'uso di una terapia antibiotica appropriata, anche nei casi sospetti, in

attesa della conferma diagnostica laboratoristica. Le leptospire sono suscettibili ad un'ampia gamma di antibiotici, il trattamento di elezione prevede la somministrazione di doxiciclina a 5 mg/kg BID o 10 mg/kg SID OS per 14 giorni. Spesso pazienti affetti da leptospirosi presentano segni gastrointestinali che precludono l'utilizzo immediato della doxiciclina per OS. Motivo per cui un primo trattamento iniziale della fase leptospiremica può essere effettuato con derivati delle penicelline (es. ampicillina, amoxicillina) somministrati per via intravenosa nel tentativo di ridurre la moltiplicazione del microrganismo. In ogni caso per la fase leptospirulica è raccomandata la doxiciclina o in alternativa l'eritromicina, in quanto principi attivi efficaci nel trattamento dello stato di portatore (*Ettinger et al., 2017*; *Schuller et al., 2015; Li et al., 2013*).

Renal replacement therapy

La RRT o terapia renale sostitutiva in corso di AKI è indicata per i pazienti con: inadeguata produzione urinaria nonostante la terapia di supporto; overload di fluidi ed edema polmonare; iperkaliemia ed altre alterazioni elettrolitiche o acido base in grado di metterne a rischio la sopravvivenza del paziente; uremia ingravescente con circolazione delle tossine omonime; tossicosi acuta di sostanze che possono essere rimosse tramite dialisi (*Ettinger et al., 2017; DiBartola, 2011*).

Le terapie dialitiche si dividono in Dialisi Peritoneale (PD) e in Terapia Renale Sostitutiva Extracorporea (ERRT). Il principio alla base delle suddette terapie è lo stesso, ovvero lo scambio di soluti ed acqua dall'organismo verso una soluzione artificiale (dialisato) mediante l'interposizione di una membrana semipermeabile. La differenza sta nel fatto che la membrana semipermeabile per la PD è data dal peritoneo; dunque il dialisato va inserito all'interno della cavità addominale. Mentre per la ERRT il sangue del paziente passa in un circuito extracorporeo e lo scambio di soluti avviene all'interno del dializzatore. Il dializzatore è un filtro artificiale composto da fibre capillari che costituiscono una membrana semipermeabile con una struttura microporosa immersa all'interno del dialisato (*Elliott et al., 2017; DiBartola, 2011*).

Prima di definire le varie tecniche dialitiche è bene chiarire i meccanismi alla base del processo di scambio. Per l'appunto, il passaggio di soluti e fluidi dall'organismo al dialisato avviene attraverso 3 modalità:

- Diffusione dei soluti, la quale si basa sulla tendenza delle molecole di muoversi per gradiente osmotico da aree ad alta concentrazione (organismo) verso aree a minor concentrazione (dialisato). Il potenziale di diffusione è specifico per i vari soluti e

dipende: dal peso molecolare, molecole piccole come l'urea (60 Da) diffondono più velocemente rispetto a soluti più pesanti (es. creatinina 113 Da); dalla permeabilità intrinseca della membrana filtrante, definita a sua volta dall'area di scambio, dallo spessore e dal numero e la conformazione dei micropori per la ERRT; da altre caratteristiche dei soluti come la carica elettrica, il potenziale di legame con proteine, il volume di distribuzione e da eventuali assorbimenti cellulari.

- Convezione/ultrafiltrazione, in cui il passaggio dei soluti e dell'acqua attraverso la membrana è definito da un gradiente di pressione che si genera tra i due compartimenti. La pressione idrostatica transmembrana, l'area di scambio e la permeabilità idraulica della membrana sono i fattori che determinano il movimento per convezione dei soluti. Tale modalità di scambio è sfruttata principalmente dalla ERRT, mentre il suo contributo nella dialisi peritoneale è molto limitato. La convezione permette la clearance di molecole di grandi dimensioni, è indipendente e non altera il gradiente di diffusione dei soluti.
- Assorbimento/adesione, avviene quando i soluti aderiscono alla membrana dializzante venendo rimossi dalla circolazione. La percentuale di assorbimento dipende dalle caratteristiche di legame dei soluti e dalle caratteristiche intrinseche della membrana semipermeabile.

Il liquido che si forma dal passaggio di soluti ed acqua verso il dialisato prende il nome di ultrafiltrato.

Considerazioni cliniche che influenzano il processo decisionale su quale sia la migliore tecnica da utilizzare per il singolo soggetto, sono relative: alle caratteristiche del paziente quali specie, dimensioni, peso (>1,5 Kg), età e BCS; alla severità dell'uremia; alle alterazioni elettrolitiche ed acido-base; ad eventuali processi di tossicosi in atto (es. glicole etilenico); allo status fisiologico del paziente definito dalla PAS (> 80 mmHg), dalla temperatura, dal grado di saturazione di ossigeno del sangue circolante e da eventuali alterazioni del sensorio (*Acierno, 2011; Elliott et al., 2017; DiBartola, 2011*).

La dialisi peritoneale è raramente utilizzata nel trattamento dell'AKI. È una tecnica più semplice che non prevede l'utilizzo di materiale specifico, ma più lenta e meno efficace rispetto alla ERRT. Prevede l'inserimento di un catetere specifico per via percutanea o chirurgica all'interno della cavità addominale. La tecnica di inserimento del catetere dipende dalle specifiche di produzione dello stesso, ma in generale il catetere viene fatto passare per qualche centimetro nel sottocute lateralmente alla linea alba, prima

di forare la muscolatura addominale. Sono disponibili diverse formulazioni di dialisato peritoneale le quali presentano una concentrazione fisiologica di elettroliti con aggiunta di destrosio ed altre molecole osmoticamente attive in modo da creare un fluido moderatamente iperosmolare. Le concentrazioni di destrosio variano dal 1.5-4.25% in base all'ultrafiltrazione desiderata; maggiori concentrazioni definiscono una maggiore ultrafiltazione. Al dialisato viene aggiunta anche eparina (250-1000 UI/l) onde evitare la formazione di coaguli di fibrina che possono ostruire il flusso del dialisato in entrata o in uscita. La sacca col dialisato viene collegata ad un deflussore, il quale a sua volta è collegato al catetere peritoneale per mezzo di un connettore ad Y. Il connettore nella sua seconda uscita è collegato ad un deflussore che permette la rimozione del dialisato post-intervento dialitico. Per evitare flussi retrogradi e contaminazioni, i deflussori vengono clampati in modo alterno per l'entrata e l'uscita del dialisato.

La procedura di scambio prevede la somministrazione di dialisato a 38° per un volume di 40 ml/kg per scambio. La frequenza dei cicli di scambio è inizialmente alta, con ripetizione ogni 45 minuti, poi con il miglioramento dell'uremia la frequenza di scambio può essere gradualmente ridotta fino a 4 volte al giorno. Il processo di drenaggio del dialisato ha una durata approssimativa di 15-30 minuti e dovrebbe essere effettuato con gentili ballottamenti dell'addome e riposizionamenti del paziente in modo da facilitare la fuoriuscita di fluido. L'obiettivo della terapia è far rientrare e mantenere una concentrazione della BUN plasmatica in un range tra i 60-90 mg/dL.

Complicazioni frequentemente associate alla dialisi peritoneale sono: infezioni del sito di cateterizzazione; peritoniti e fibrosi peritoneale dovute sia al trattamento dialitico prolungato che ad infezioni provenienti dal sito di cateterizzazione; ernie addominali in seguito alla rimozione del catetere; stati ipercatabolici dovuti alla perdita di proteine attraverso il peritoneo; ritenzione di dialisato per occlusioni del catetere dovute a deposizione di fibrina oppure all'omentalizzazione dello stesso; alterazioni elettrolitiche; disequilibrio dialitico dovuto al calo dell'osmolarità sierica (*Elliott et al., 2017; Ettinger et al., 2017; Li et al., 2013; Bersenas, 2011*).

La ERRT può essere suddivisa ulteriormente in due tecniche: l'emodialisi intermittente (IHD) e l'emodialisi continua (CRRT). Entrambe si basano sul passaggio del sangue in un circuito extracorporeo nel quale è presente un filtro, la differenza tra le suddette sta nelle tempistiche di dialisi e nel volume di dialisato utilizzato.

Per la dialisi extracorporea è necessario avere attrezzature specifiche. In primis l'accesso venoso viene effettuato con un catetere specifico a doppio lume inserito

all’interno della vena giugulare mediante la tecnica di Seldinger. La tecnica suddetta prevede, in seguito alla venipuntura, l’inserimento di una guida sulla quale far scivolare il catetere. Per una maggiore sicurezza di inserimento, il processo può essere effettuato per via ecoguidata.

Il dializzatore è un filtro cilindrico che presenta un foro d’entrata per il passaggio del sangue da purificare. Una volta entrato il sangue si distribuisce all’interno di fibre cave, le quali presentano una parete microporosa che permette il passaggio di soluti ed acqua verso il dialisato nel quale sono immerse. Le fibre sono connesse ad un raccordo dal quale si apre il foro di uscita per il passaggio del sangue purificato. Il filtro contiene anche due fori per l’ingresso e l’uscita del dialisato. Il dialisato, in base al macchinario utilizzato, potrà essere contenuto all’interno del dializzatore sia in modo statico (senza un flusso continuo) sia in modo dinamico con un flusso direzionale opposto rispetto a quello del sangue. Sfruttando il flusso anterogrado del dialisato si viene a creare un gradiente pressorio ai lati della membrana filtrante che determina un aumento della quota di ultrafiltrato prodotto sia per diffusione che per convezione/ultrafiltrazione.

Esistono macchinari per l’emodialisi, a bassi ed alti volumi di sangue circolante, che generano valori costanti di escrezione di soluti ed elettroliti specifici che ne definiscono l’efficacia di filtrazione. In generale un macchinario da emodialisi è composto da un computer centrale che coordina dalle 2 alle 4 pompe peristaltiche in base alla complessità dello stesso (*Figura 4*). Le pompe servono per generare l’efflusso: di sangue in entra ed uscita del dializzatore (presente in tutti i macchinari); di dialisato all’interno del dializzatore per permettere uno scambio controcorrente rispetto alla direzione di entrata del sangue; dell’ultrafiltrato all’esterno del dializzatore (presente in tutti i macchinari); di una soluzione reidratante che può essere addizionata al sangue in uscita dal dializzatore in quanto quest’ultimo, risulterà emoconcentrato per perdita di acqua e soluti durante il processo. La soluzione reidratante è una soluzione elettrolitica bilanciata in base alle necessità del paziente.

Un’eventuale quinta pompa è presente frequentemente in diversi macchinari per l’infusione in CRI di eparina all’interno del circuito in modo da prevenire la formazione di coaguli. Come agente anticoagulante può essere utilizzato anche il citrato, il quale viene infuso nel circuito dialitico prima dell’ingresso sangue del paziente. Diversi autori sconsigliano l’uso del citrato dato il costo maggiore rispetto all’eparina e data l’attività

alcalinizzante ed ipocalcemizzante sul sangue filtrato che può risultare in complicazioni post dialitiche.

Macchinari a bassi volumi di solito utilizzano dialisati pre-confenzionati selezionati in base alle indicazioni terapeutiche per ogni singolo paziente. Mentre macchinari ad alti flussi come quelli utilizzati per la IHD presentano delle componenti che permettono alla macchina di generare il dialisato a partire dall'acqua distillata e da soluzioni elettrolitiche concentrate.

Per verificare l'adeguatezza dell'intervento dialitico molti macchinari di nuova generazione forniscono al veterinario diversi parametri calcolati sia a priori del processo, che in seguito sull'ultrafiltrato generato. La clearance di diversi soluti quali urea, creatinina, ioni fosfato e vitamina B12 espressi in ml/min, è indicata dai valori Kd (clearance dell'emodializzatore) specifici forniti a priori dal macchinario in base all'area di superficie dializzante ed al volume di dialisato che esso può contenere. Altri due valori chiave per valutare l'adeguatezza della dialisi sono dati dall'Urea Reduction Ratio (URR) e dal Kt/V. L'URR è un valore predittivo, espresso in percentuale, di riduzione dell'urea durante il trattamento dialitico. Il valore viene calcolato in base alla concentrazione plasmatica di urea pre e post dialisi, la quale viene rapportata al volume di sangue processato durante il trattamento. La media dei trattamenti dialitici in cani e gatti permette di definire valori di URR intorno al 95%. Tale percentuale può aumentare in base alla metodica dialitica utilizzata. In generale, dialisi ad alti flussi determinano valori più elevati di URR a parità di sangue processato rispetto a metodiche a bassi flussi. Il parametro Kt/V esprime la clearance frazionaria del volume di distribuzione dell'urea nell'unità di tempo. In base a quanto definito, la clearance dell'urea è il parametro principale nella valutazione dell'adeguatezza del processo dialitico. Questo è dovuto al fatto che l'urea essendo una molecola solubile di piccole dimensioni può essere utilizzata come marker surrogato di escrezione per altri soluti simili (es.tossine uremiche). Ovviamente, nonostante l'utilizzo di marker laboratoriali, l'adeguatezza del processo dialitico viene anche definita da parametri clinici come: il recupero della funzionalità renale, il miglioramento delle manifestazioni sistemiche di uremia e la risoluzione delle complicanze ad essa associate (*Elliott et al., 2017; Ettinger et al., 2017; DiBartola, 2011; Acierno 2011*).

L'IHD prevede interventi dialitici effettuati 3-4 volte a settimana, con una durata dell'intervento di 4-5 ore. L'emodialisi intermittente comporta il passaggio attraverso il dializzatore di sangue e dialisato ad alti flussi in modo da massimizzare i volumi di

filtrazione per diffusione. La capacità di carico di dialisato per i macchinari da IHD è di 20-50 L/h. L'obiettivo della IHD è quello di modificare drasticamente lo stato uremico, acido base e dei fluidi del paziente in brevi periodi di tempo. Uno dei maggiori punti a sfavore di questa tecnica è proprio l'elevato volume di dialisato utilizzato per massimizzare il processo di scambio dialitico. Dati gli alti volumi di filtrazione, inoltre, sono frequenti complicazioni come: instabilità cardiovascolari dovute alle rapide alterazioni di volume ed elettrolitiche definite dal processo; disequilibrio dialitico per azione del processo sull'osmolarità; Complicazioni dovute alla cateterizzazione come trombosi, sanguinamenti ed infezioni; effusione pleurica ed edema polmonare.

LA CRRT è una modalità di purificazione del sangue più recente rispetto alle precedenti. Come suggerisce il nome, è un processo continuo di sostituzione della funzionalità renale che viene prolungato fino al ritorno della normale funzionalità renale oppure per transizione ad un processo intermittente. Rispetto all'IHD la CRRT presenta vantaggi significativi, difatti essendo pensato come un trattamento continuo a bassi flussi permette un miglior controllo dell'equilibrio elettrolitico ed acido base. La CRRT combina diffusione e convezione per produrre 4 distinte modalità di trattamento dialitico: Ultrafiltrazione continua lenta (SCUF); emofiltrazione continua venovenosa (CVVH); emodialisi continua venovenosa (CVVHD); emodiafiltrazione continua venovenosa (CVVHDF). La SCUF e la CVVH sono le modalità più semplici, sfruttano principalmente la convezione per la filtrazione del sangue attraverso l'applicazione di una pressione positiva transmembrana a livello delle fibre. La differenza tra le due sta nel fatto che nella CVVH è prevista la reidratazione del sangue emoconcentrato in uscita. La CVVHD invece è una modalità che ricorda l'IHD. Difatti, nella suddetta modalità, il dialisato attraverso una pompa viene spinto in direzione opposta rispetto al sangue all'interno del dializzatore. Questo permette un miglior passaggio delle tossine verso il dialisato ed allo stesso tempo anche la diffusione di sostanze ad alta concentrazione nel dialisato (es. bicarbonato) verso il sangue. In ultima analisi la CVVHDF combina le metodiche di CVHD e CVVH per offrire le migliori prestazioni sia convettive che diffusive (Figura 4). La scelta tra le diverse modalità è dettata dalla disponibilità dei macchinari e dalle esigenze di trattamento del paziente. Le complicazioni più significative in corso di CRRT sono relative a: coaguli che nonostante l'utilizzo di eparina e di materiali biocompatibili possono comunque formarsi. Per prevenire tale complicazione, viene attentamente monitorata la composizione del sangue nel circuito esterno e, quest'ultimo, viene cambiato di routine ogni 48h.

L'ipotensione transitoria è un'altra potenziale complicanza soprattutto per pazienti di piccole dimensioni. L'eziologia dell'ipotensione è multifattoriale, ma sicuramente la quantità di sangue necessaria per riempire il circuito dialitico (50-84 ml) ne è in parte la causa. Una soluzione a questo problema consiste nel riempire preventivamente il circuito con sangue intero o plasma in modo tale che, nel momento in cui il sangue viene prelevato dal paziente, in contemporanea questo riceva una trasfusione. Prima di avviare il processo dialitico è raccomandata la dialisi (per 30 minuti) del sangue intero o plasma in modo da regolarne il pH e rimuovere eventuali bradichinine attivate dai materiali presenti all'interno del dializzatore. Un'ulteriore soluzione all'ipotensione è data dalla regolazione della temperatura del dialisato. Dialisati scaldati a temperature più elevate di quella corporea promuovono vasodilatazione ed ipotensione, mentre dialisati più freddi portano a vasocostrizione con incremento della pressione periferica (*Acierno, 2011; Elliott et al., 2017; Ettinger et al., 2017; DiBartola, 2011*).

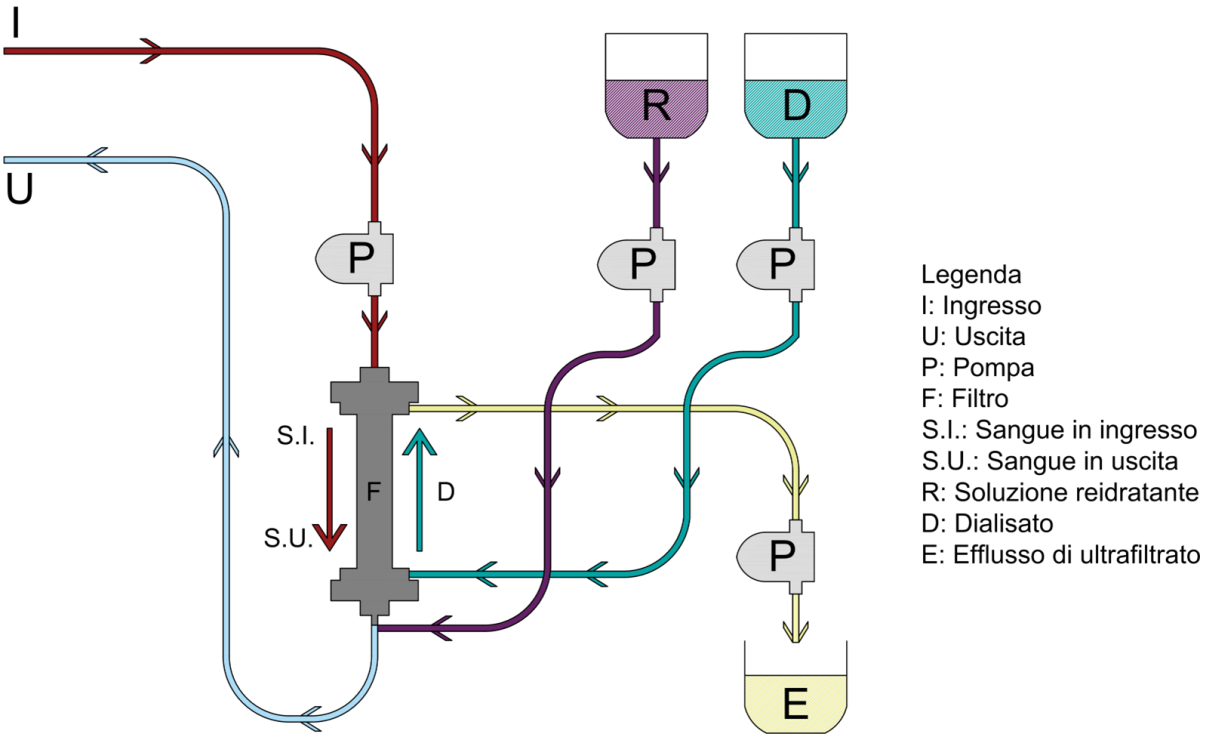


Figura 4 Schema relativo al funzionamento di un macchinario per emodialisi tramite modalità CVVHDF. Come si può notare le quattro pompe peristaltiche agiscono in modo da migliorare i flussi convettivi e lo scambio per diffusione. Modalità di dialisi più semplici prevedono l'assenza della soluzione reidratante e di un flusso anterogrado del dialisato. Su idea di Acierno, 2011 sviluppata con software AutoCad.

Per la prognosi di animali trattati con dialisi i dati mostrano percentuali molto variabili dovute verosimilmente all'ampio spettro di eziologie e alla gravità dei pazienti all'ammissione in dialisi. Secondo diversi studi, il tasso complessivo di sopravvivenza

alle dimissioni dei pazienti trattati con emodialisi si attesta intorno al 40-65% per i gatti e al 53% per i cani. I tassi di sopravvivenza risultano più alti per eziologie ostruttive (70-75%) o infettive (58-86%), mentre sono peggiori per le tossicosi (18-35%) (*Elliott et al., 2017; Li et al., 2013; Eatroff et al., 2012; Monaghan; Rimer et al., 2022*). Per i pazienti trattati con dialisi peritoneale gli studi mostrano percentuali fortemente variabili del 22-80%. In generale, la prognosi sembra migliore per AKI pre-renali e da leptospira (*Li et al., 2013; Bersenas, 2011; Cooper and Labato, 2011; So-Jeong et al., 2009*).

PROGNOSI

Ci sono numerosi fattori che determinano la prognosi a breve e lungo termine nei cani e gatti con AKI. Tra i fattori in questione vi sono: management clinico, severità della patologia definita in gradi della classificazione IRIS, comorbidità associate, eziologia sottostante e complicazioni concomitanti.

Nei tassi di mortalità per eziologie sono presenti grosse differenze. Difatti, la percentuale di mortalità per eziologie non infettive si attesta intorno al 60% per cani e gatti. Mentre la percentuale per eziologie infettive si attesta intorno al 20% per entrambe le specie. Lo studio citato afferma che per i gatti non vi siano differenze statisticamente significative nella mortalità tra le eziologie infettive e non (*Legatti et al., 2018*).

Nonostante le percentuali di mortalità riportate, va fatto notare che l'eziologia scatenante l'AKI ha implicazioni nella prognosi anche nel lungo periodo. Ad esempio, nei casi di AKI sostenuti da tossicosi da gigli il tasso di sopravvivenza si attesta intorno al 50%. Ciononostante la maggior parte dei gatti che sopravvive va incontro ad una CKD per danni irreparabili subiti dal parenchima renale, venendo quindi predisposta a successivi danni acuti potenzialmente fatali. Dunque, nel definire la prognosi dovrebbe essere tenuta in considerazione anche la reversibilità del danno renale oltre che la severità iniziale (*Segev, 2011*; *Bar-nathan et al., 2022*).

Percentuali di sopravvivenza per eziologie specifiche sono ampiamente variabili. Per la leptospirosi la percentuale di guarigione è dell'80%, con un tasso influenzato dal fatto che la maggior parte dei pazienti infetti che va incontro ad AKI non subisce un danno irreversibile. Tuttavia, pazienti che sviluppano complicazioni polmonari sono esposti ad una prognosi più grave. Per la pielonefrite una prognosi favorevole si ha nel 40-58%. Tali variazioni sono dovute all'eziologia infettiva sottostante nonché alla precocità di instaurazione e risposta alla terapia antibiotica. Nelle AKI sostenute da

tossici la prognosi varia tra i composti che inducono ischemia (es. FANS, ACEi), che di norma determinano danni reversibili, e tossine che determinano danni irreparabili (es. glicole etilenico). In particolare, nelle AKI sostenute da glicole i bassi tassi di sopravvivenza sono dovuti ad un intervento terapeutico spesso tardivo. La prognosi risulta migliore quando viene istituita una terapia prima che il glicole venga metabolizzato (*Segev, 2011*; *Rimer et al., 2022*).

Il tasso di mortalità generalmente riportato nei pazienti trattati con dialisi nel cane si attesta intorno al 51-52%. Nel gatto la mortalità riportata è intorno al 52-54% con RRT. Nonostante la percentuale di mortalità sia maggiore nei gruppi trattati con dialisi, nello studio citato non veniva riportata una differenza statisticamente significativa. Questo è dovuto al fatto che, in medicina veterinaria, la maggior parte dei pazienti che vengono trattati con la RRT precedentemente non ha risposto al trattamento di supporto. Tra gli studi, inoltre, sussiste un potenziale bias legato all'effetto del trattamento e alle dimensioni del campione (*Legatti et al., 2018*).

Altri fattori prognostici negativi da considerare alla presentazione, includono: ematocrito < 33%; proteinuria, stati oligo-anurici avanzati, ipocalcemia (<2.2 mmol/L), iperkaliemia, ipoalbuminemia, patologie concomitanti come pancreatiti, polmoniti e sepsi (*Li et al., 2013*).

CONCLUSIONI

In conclusione, questo elaborato di tesi si inserisce nell'ampio filone di letteratura volto alla comprensione dell'AKI. Il presente studio integra la letteratura degli ultimi 20 anni con l'obiettivo di fornire una base teorica sulle conoscenze condivise relative al danno renale acuto, ed eventuali spunti di riflessione sulle metodiche correntemente in uso applicate nell'iter diagnostico e terapeutico.

Una volta definito il concetto di danno renale acuto, è stata trattata la patologia del danno con lo scopo di comprendere a fondo i meccanismi cellulari alla base dello stesso. A seguire sono stati indicati nel particolare i gruppi di eziologie che concorrono alla genesi del danno, rilevando tra queste differenze di incidenza sulla popolazione. Successivamente sono state trattate le metodiche utilizzate nell'iter diagnostico definendone le capacità ed i limiti. Inoltre, sono stati messi in luce nuovi potenziali elementi diagnostici che attualmente sono oggetto di studio come marker di AKI. Dopodiché la trattazione si è concentrata sugli attuali iter terapeutici utilizzati nella

patologia con un approfondimento tecnico sulla terapia renale sostitutiva. Infine, è stata analizzata la prognosi relativa all'AKI.

Successivi studi porteranno certamente alla genesi di una classificazione di AKI più completa che permetta un migliore approccio diagnostico e terapeutico alla patologia e, eventualmente, ad un miglioramento della prognosi complessiva.

BIBLIOGRAFIA

Acierno M. J. (2011). Continuous renal replacement therapy in dogs and cats. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 41(1), 135–146. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.09.001

Acierno, M. J., Brown, S., Coleman, A. E., Jepson, R. E., Papich, M., Stepien, R. L., & Syme, H. M. (2018). ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. Journal of veterinary internal medicine, 32(6), 1803–1822. https://doi.org/10.1111/jvim.15331

Aresu, L., Martini, V., Benali, S. L., Brovida, C., Cianciolo, R. E., Dalla Riva, R., Trez, D., Van Der Lugt, J. J., Van Dongen, A., & Zini, E. (2017). European Veterinary Renal Pathology Service: A Survey Over a 7-Year Period (2008-2015). Journal of veterinary internal medicine, 31(5), 1459–1468. https://doi.org/10.1111/jvim.14796

Bar-Nathan, M., Chen, H., Rimer, D., & Segev, G. (2022). Long-term outcome of dogs recovering from acute kidney injury: 132 cases. Journal of veterinary internal medicine, 36(3), 1024–1031. https://doi.org/10.1111/jvim.16435

Basile, D.P., Anderson, M.D., Sutton, T.A. Pathophysiology of acute kidney injury. Compr Physiol. 2012 Apr;2(2):1303-53. doi: 10.1002/cphy.c110041. PMID: 23798302; PMCID: PMC3919808.

Bersenas A. M. (2011). A clinical review of peritoneal dialysis. Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001), 21(6), 605–617. https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2011.00679.x

Bland, S. K., Côté, O., Clark, M. E., DeLay, J., & Bienzle, D. (2014). Characterization of kidney injury molecule-1 in cats. Journal of veterinary internal medicine, 28(5), 1454–1464. https://doi.org/10.1111/jvim.12428

Bortolami, R., Callegari, E., Clavenzani, P., Viscardo, B. (2009). Anatomia e fisiologia degli animali domestici, Edagricole – Edizione Agricole Il Sole 24 ORE s.p.a

Bryan, J. N., Henry, C. J., Turnquist, S. E., Tyler, J. W., Liptak, J. M., Rizzo, S. A., Sfiligoi, G., Steinberg, S. J., Smith, A. N., & Jackson, T. (2006). Primary renal neoplasia of dogs. Journal of veterinary internal medicine, 20(5), 1155–1160. https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[1155:prnod]2.0.co;2

Brouns, R., & De Deyn, P. P. (2004). Neurological complications in renal failure: a review. Clinical neurology and neurosurgery, 107(1), 1–16. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.07.012

Brown, S. A. (2016). Pyelonephritis in Small Animals. MSD manual, Veterinary manual, infectious disease of the urinary system in small animals section. https://www.msdvetmanual.com/urinary-system/infectious-diseases-of-the-urinary-system-in-small-animals

Brown, S. A. (2013). Urolithiasis in Small Animals. MSD manual, Veterinary manual, non infectious diseases of the urinary system in small animals section. https://www.msdvetmanual.com/veterinary/urinary-system/noninfectious-diseases-of-the-urinary-system-in-small-animals/urolithiasis-in-small-animals

Cao, J., Lu, X., Gao, F., Zhang, X., Xia, X., & Sun, H. (2020). Assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for canine renal ischemia-reperfusion injury. Annals of translational medicine, 8(22), 1491. https://doi.org/10.21037/atm-20-6314

Chancharoenthana, W., & Leelahavanichkul, A. (2019). Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand?. World journal of gastroenterology, 25(28), 3684–3703. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3684

Chawla, L. S., & Ronco, C. (2016). Renal Stress Testing in the Assessment of Kidney Disease. Kidney international reports, 1(1), 57–63. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.04.005

Chen, H., Avital, Y., Segev, G. (2017). Biomarkers of acute kidney injury. Israel journal of veterinary medicine, Vol.72. http://www.ijvm.org.il/sites/default/files/biomarkers_of_acute_kidney_injury.pdf

Cobrin, A. R., Blois, S. L., Kruth, S. A., Abrams-Ogg, A. C., & Dewey, C. (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. The Journal of small animal practice, 54(12), 647–655. https://doi.org/10.1111/jsap.12150

Cole, L. P., Mantis, P., & Humm, K. (2019). Ultrasonographic findings in cats with acute kidney injury: a retrospective study. Journal of feline medicine and surgery, 21(6), 475–480. https://doi.org/10.1177/1098612X18785738

Cooper, R. L., & Labato, M. A. (2011). Peritoneal dialysis in cats with acute kidney injury: 22 cases (2001-2006). Journal of veterinary internal medicine, 25(1), 14–19. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0655.x

Cowgill, L. D., & Langston, C. (2010). Acute kidney insufficiency. In Nephrology and Urology of Small Animals (pp. 472-523). Wiley. https://doi.org/10.1002/9781118785546.ch49

Cowgill, L. D., Polzin, D. J., Elliott, J., Nabity, M. B., Segev, G., Grauer, G. F., Brown, S., Langston, C., & van Dongen, A. M. (2016). Is Progressive Chronic Kidney Disease a Slow Acute Kidney Injury?. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 46(6), 995–1013. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.001

Dahlem, D. P., Neiger, R., Schweighauser, A., Francey, T., Yerramilli, M., Obare, E., & Steinbach, S. (2017). Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. Journal of veterinary internal medicine, 31(3), 799–804. https://doi.org/10.1111/jvim.14694

Daniela, B. S. K. R., Júlio, C. C. V., Veado, Mariah, G. C. et al. (2021). Predisposition to acute pancreatitis in dogs with severe acute renal failure. Pesq. Vet. Bras.. Vol. 41. https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6697

Davis, H., Jensen, T., Johnson, A., Knowles, P., Meyer, R., Rucinsky, R., Shafford, H., American Association of Feline Practicioners, & American Animal Hospital Association (2013). 2013 AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats. Journal of the American Animal Hospital Association, 49(3), 149–159. https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5868

De Loor, J., Daminet, S., Smets, P., Maddens, B., & Meyer, E. (2013). Urinary biomarkers for acute kidney injury in dogs. Journal of veterinary internal medicine, 27(5), 998–1010. https://doi.org/10.1111/jvim.12155

DiBartola, S. (2011). Fluid, Elecrtolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice, 4th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Dunaevich, A., Chen, H., Musseri, D., Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Aroch, I., & Segev, G. (2020). Acute on chronic kidney disease in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. Journal of veterinary internal medicine, 34(6), 2507–2515. https://doi.org/10.1111/jvim.15931

Eatroff, A. E., Langston, C. E., Chalhoub, S., Poeppel, K., & Mitelberg, E. (2012). Long-term outcome of cats and dogs with acute kidney injury treated with intermittent hemodialysis: 135 cases (1997-2010). Journal of the American Veterinary Medical Association, 241(11), 1471–1478. https://doi.org/10.2460/javma.241.11.1471

Elliott, J., Grauer, G. F., Westropp, J. L. (2017). Bsava manual of canine and feline nephrology and urology. British Small Animal Veterinary Association.

Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Cote, E. (Eds.). (2017). Textbook of veterinary internal medicine (8th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Faubel S. (2008). Pulmonary complications after acute kidney injury. Advances in chronic kidney disease, 15(3), 284–296. https://doi.org/10.1053/j.ackd.2008.04.008

Fiaccadori, E., & Cremaschi, E. (2009). Nutritional assessment and support in acute kidney injury. Current opinion in critical care, 15(6), 474–480. https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328332f6b2

Finch, N. (2014). Acute kidney injury in cats: part two – diagnosis of AKI. Vet Times UK site, article section. https://www.vettimes.co.uk/article/acute-kidney-injury-in-cats-part-two-diagnosis-of-aki/

Finco, D. R., Brown, S. A., Vaden, S. L., & Ferguson, D. C. (1995). Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration rate in dogs. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 18(6), 418–421. https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1995.tb00619.x

Fouque, D., Kalantar-Zadeh, K., Kopple, J., Cano, N., Chauveau, P., Cuppari, L., Franch, H., Guarnieri, G., Ikizler, T. A., Kaysen, G., Lindholm, B., Massy, Z., Mitch, W., Pineda, E., Stenvinkel, P., Treviño-Becerra, A., & Wanner, C. (2008). A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney international, 73(4), 391–398. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002585

García-Martínez, J. D., Tvarijonaviciute, A., Cerón, J. J., Caldin, M., & Martínez-Subiela, S. (2012). Urinary clusterin as a renal marker in dogs. Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc, 24(2), 301–306. https://doi.org/10.1177/1040638711435112

Gori, E., Lippi, I., Guidi, G., Perondi, F., Pierini, A., & Marchetti, V. (2019). Acute pancreatitis and acute kidney injury in dogs. Veterinary journal (London, England: 1997), 245, 77–81. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.01.002

Hall, J. E. 1. (2016). Guyton and Hall textbook of medical physiology, 13th edition. Philadelphia, PA: Elsevier.

Harley, L., & Langston, C. (2012). Proteinuria in dogs and cats. The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne, 53(6), 631–638.

Holloway, A., McConnell, F. (2014). BSAVA Manual of Canine and Feline Radiography and Radiology: A Foundation Manual. Wiley-Blackwell editor.

International Renal Interest Society (IRIS). (2016). Guideline reccomandations for Grading of AKI in Dogs and Cats. http://www.iris-kidney.com/guidelines/grading.html

Hovda, L. R., Brutlag, A., Poppenga R. H., Peterson, K. (2016). Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion: Small Animal Toxicology, 2nd Edition. Wiley-Blackwell editor.

Keir, I., & Kellum, J. A. (2015). Acute kidney injury in severe sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations. Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001), 25(2), 200–209. https://doi.org/10.1111/vec.12297

Kodjo, A., Calleja, C., Loenser, M., Lin, D., & Lizer, J. (2016). A Rapid In-Clinic Test Detects Acute Leptospirosis in Dogs with High Sensitivity and Specificity. BioMed research international, 2016, 3760191. https://doi.org/10.1155/2016/3760191

Kovarikova, S. (2015). Urinary biomarkers of renal function in dogs and cats: a review. Veterinarni Medicina, 60: 589-602. https://doi.org/10.17221/8527-VETMED

Kongtasai, T., Paepe, D., Meyer, E., Mortier, F., Marynissen, S., Stammeleer, L., Defauw, P., & Daminet, S. (2022). Renal biomarkers in cats: A review of the current status in chronic kidney disease. Journal of veterinary internal medicine, 36(2), 379–396. https://doi.org/10.1111/jvim.16377

Kopecny, L., Palm, C. A., Segev, G., & Westropp, J. L. (2021). Urolithiasis in dogs: Evaluation of trends in urolith composition and risk factors (2006-2018). Journal of veterinary internal medicine, 35(3), 1406–1415. https://doi.org/10.1111/jvim.16114

Langston, C., & Eatroff, A. (2016). Acute Kidney Injury. August's Consultations in Feline Internal Medicine, Volume 7, 483–498. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-22652-3.00050-5

Langston, C., & Gordon, D. (2021). Effects of IV Fluids in Dogs and Cats With Kidney Failure. Frontiers in veterinary science, 8, 659960. https://doi.org/10.3389/fvets.2021.659960

Le Boedec, K., Heng, H. G., Snyder, P. W., & Pressler, B. M. (2012). Pulmonary abnormalities in dogs with renal azotemia. Journal of veterinary internal medicine, 26(5), 1099–1106. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00964.x

Legatti, S., El Dib, R., Legatti, E., Botan, A. G., Camargo, S., Agarwal, A., Barretti, P., & Paes, A. C. (2018). Acute kidney injury in cats and dogs: A proportional meta-analysis of case series studies. PloS one, 13(1), e0190772. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190772

Li, R. H. L., Mugford, A., & Humm, K. (2013). Acute kidney injury in dogs and cats 2. Management, treatment and outcome. In Practice 35(6):302-316. https://doi.org/10.1136/inp.f3640

Loane, S. C., Thomson, J. M., Williams, T. L., & McCallum, K. E. (2022). Evaluation of symmetric dimethylarginine in cats with acute kidney injury and chronic kidney disease. Journal of veterinary internal medicine, 10.1111/jvim.16497. Advance online publication. https://doi.org/10.1111/jvim.16497

Lynch, A. (2019). Pancreatitis Associated Acute Kidney Injury. European Veterinary Emergency and Critical Care Congress.

Monaghan, K., Nolan, B., & Labato, M. (2012). Feline acute kidney injury: 2. Approach to diagnosis, treatment and prognosis. Journal of feline medicine and surgery, 14(11), 785–793. https://doi.org/10.1177/1098612X12464460

Mugford, A., Li, R. H. L., & Humm, K. (2013). Acute kidney injury in dogs and cats 1. Pathogenesis and diagnosis. In Practice, 35(5), 253-264. https://doi.org/10.1136/inp.f2868

Nielsen, L. K., Bracker, K., & Price, L. L. (2015). Administration of fenoldopam in critically ill small animal patients with acute kidney injury: 28 dogs and 34 cats (2008-2012). Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001), 25(3), 396–404. https://doi.org/10.1111/vec.12303

Oystein, V. S., Iav, S., Knut, H. (2013). Fisiologia degli animali domestici prima edizione italiana, Casa editrice Ambrosiana.

Paes-Leme, F. O., Souza, E. M., Paes, P., Gomes, M. G., Muniz, F. S., Campos, M., Peixoto, R. B., Vaz de Melo, P. D., Arndt, M., & Costa Val, A. (2021). Cystatin C and Iris: Advances in the Evaluation of Kidney Function in Critically Ill Dog. Frontiers in veterinary science, 8, 721845. https://doi.org/10.3389/fvets.2021.721845

Palm, C. A., Segev, G., Cowgill, L. D., LeRoy, B. E., Kowalkowski, K. L., Kanakubo, K., & Westropp, J. L. (2016). Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin as a Marker for Identification of Acute Kidney Injury and Recovery in Dogs with Gentamicin-induced Nephrotoxicity. Journal of veterinary internal medicine, 30(1), 200–205. https://doi.org/10.1111/jvim.13819

Regehr, T. (2022). Ethylene glycol toxicosis in animals. MSD manual, Veterinary manual, Ethylene glycol toxicosis in toxicology section. https://www.msdvetmanual.com/toxicology/ethylene-glycol-toxicosis

Rimer, D., Chen, H., Bar-Nathan, M., & Segev, G. (2022). Acute kidney injury in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. Journal of veterinary internal medicine, 36(2), 609–618. https://doi.org/10.1111/jvim.16375

Ross, L. (2011). Acute kidney injury in dogs and cats. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 41(1), 1–14. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.09.003

Scheel, P. J., Liu, M., & Rabb, H. (2008). Uremic lung: new insights into a forgotten condition. Kidney international, 74(7), 849–851. https://doi.org/10.1038/ki.2008.390

Schuller, S., Francey, T., Hartmann, K., Hugonnard, M., Kohn, B., Nally, J. E., & Sykes, J. (2015). European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. The Journal of small animal practice, 56(3), 159–179. https://doi.org/10.1111/jsap.12328

Segev, G. (2022). Biomarkers of urinary tract disease: potential utilities. Renal Biomarker, IRIS site, education section. http://www.iris-kidney.com/education/renal_biomarkers.html

Segev, G. (2011). Outcome Prediction of Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. Israel Journal of Veterinary Medicine 66(3):82-88 http://ijvm.org.il/sites/default/files/acute_kidney_injury_from_september_book_en_250911-7.pdf

Segev, G., Bruchim, Y., Berl, N., Cohen, A., & Aroch, I. (2018). Effects of fenoldopam on kidney function parameters and its therapeutic efficacy in the management of acute kidney injury in dogs with heatstroke. Journal of veterinary internal medicine, 32(3), 1109–1115. https://doi.org/10.1111/jvim.15081

Seiler, G. (2022). Is radiology still helpful in staging renal disease?. Congresso internazionale SCIVAC Rimini 2022. (1)

Seiler, G. (2022). Updates in the Ultrasonographic Examination of the Kidneys. Congresso internazionale SCIVAC Rimini 2022. (2)

Skorecki, K., Chertow, G., Marsden, P. A., Maarten, T. W., Yu, A. S. L. (2015). Brenner e Rector's The Kidney, 2 volume set, 10th Edition. Elsevier Health Books editor.

So-Jeong, N., Ran, C., Won-Seok, O., Changbaig, H. (2009). Peritoneal Dialysis in Dogs: 20 cases (2006-2008). Journal of Veterinary Internal Medicine Volume 26(1) : 23-28. https://koreascience.kr/article/JAKO200908349655020.pdf

Stokes, J. E., & Forrester, S. D. (2004). New and unusual causes of acute renal failure in dogs and cats. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 34(4), 909–vi. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.03.006

Sutthigran, S., Saisawart, P., Klaengkaew, A., Horoongruang, K., Chaivoravitsakul, N., Komin, K., Thanaboonnipat, C., & Choisunirachon, N. (2022). Use of contrast-enhanced computed tomography to detect kidney infarction in dogs. Journal of veterinary internal medicine, 36(1), 164–170. https://doi.org/10.1111/jvim.16343

Syme, H. (2011). Hypertension in small animal kidney disease. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 41(1), 63–89. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.11.002

Thomovsky, E., Brooks, A., & Johnson, P. (2016). Fluid Overload in Small Animal Patients. Topics in companion animal medicine, 31(3), 94–99. https://doi.org/10.1053/j.tcam.2016.08.007

Troìa, R., Gruarin, M., Grisetti, C., Serafini, F., Magna, L., Monari, E., Giunti, M., & Dondi, F. (2018). Fractional excretion of electrolytes in volume-responsive and intrinsic acute kidney injury in dogs: Diagnostic and prognostic implications. Journal of veterinary internal medicine, 32(4), 1372–1382. https://doi.org/10.1111/jvim.15146

Weese, J. S., Blondeau, J., Boothe, D., Guardabassi, L. G., Gumley, N., Papich, M., Jessen, L. R., Lappin, M., Rankin, S., Westropp, J. L., & Sykes, J. (2019). International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. Veterinary journal (London, England : 1997), 247, 8–25. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.02.008

White, J., Heiene, R. (2022). Pyelonephritis, IRIS site, education section. http://www.iris-kidney.com/education/pyelonephritis.html

Villiers, E., Ristić, J. (2016). Bsava manual of canine and feline clinical pathology. British Small Animal Veterinary Association.

Yadav, S. N., Ahmed, N., Nath, A. J., Mahanta, D., & Kalita, M. K. (2020). Urinalysis in dog and cat: A review. Veterinary world, 13(10), 2133–2141. https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.2133-2141

Yerramilli, M., Farace, G., Quinn, J., & Yerramilli, M. (2016). Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury: The Role of Novel Biomarkers as Early and Accurate Diagnostics. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 46(6), 961–993. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.011

Zini, E., Benali, S., Coppola, L., Guscetti, F., Ackermann, M., Lutz, T. A., Reusch, C. E., & Aresu, L. (2014). Renal morphology in cats with diabetes mellitus. Veterinary pathology, 51(6), 1143–1150. https://doi.org/10.1177/0300985813516645