

LA SINDROME NEFROSICA NEL CANE: DIAGNOSI E TRATTAMENTO*

ROBERTA L. RELFORD, DVM, PhD

GEORGE E. LEES, DVM, MS

Texas A&M University

La sindrome nefrosica è composta da quattro alterazioni rappresentate da proteinuria, ipoalbuminemia, ipercolesterolemia ed edema periferico. La caratteristica tipica di questa sindrome è una proteinuria persistente di entità sufficiente ad indurre la comparsa delle restanti tre anomalie. Tuttavia, in molti soggetti con proteinuria grave non si sviluppano tutti gli aspetti della condizione. Pertanto, alcuni ricercatori definiscono la sindrome nefrosica umana come la perdita giornaliera di proteine attraverso le urine in quantità superiore a 3,5 grammi per 1,73 m² (superficie corporea).^{1,2}

Uno stato di proteinuria tanto grave da provocare la sindrome nefrosica può conseguire unicamente a nefropatie che aumentino in misura sostanziale la permeabilità glomerulare alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina.^{3,4} La nefropatia che comporta proteinuria glomerulare viene tipicamente classificata come glomerulonefrite immunomediata o amiloidosi.^{1,5}

Nel cane, la glomerulopatia immunomediata ha una prevalenza maggiore di quella dell'amiloidosi ed è caratterizzata da depositi di immunocomplessi nelle strutture glomerulari.^{1,5} I depositi sono formati dall'aggregazione di immunocomplessi in situ o dalla deposizione di immunocomplessi preformati circolanti e provocano danni a carico del glomerulo. La glomerulonefrite immunomediata può svilupparsi come patologia primaria oppure conseguire a diverse affezioni sistemiche (ad es. infezioni croniche, filariosi cardiopolmonare, lupus eritematoso sistemico, neoplasie maligne oppure iperadrenocorticismo).⁵

Nel cane, l'amiloidosi renale è caratterizzata dal deposito di sostanza amiloide reattiva (ad es. proteina amiloide A sierica) e conseguente danno a carico del glomerulo. La condizione può fare seguito a varie patologie infiammatorie croniche oppure decorrere in associazione a diabete mellito o ipotiroidismo o quale affezione apparentemente primaria, priva di un'eziologia identificabile (ad es. amiloidosi familiare).^{5,6} Sono già stati pubblicati lavori esaurienti circa la fisiopatologia e il trattamento dell'amiloidosi renale.^{6,7}

ANAMNESI ED ESAME CLINICO

Nei cani con sindrome nefrosica, i segni clinici sono variabili e comprendono perdita di peso, gonfiore degli arti o del settore ventrale del tronco (edema declive), distensione addominale moderata (dovuta ad ascite), segni associati allo sviluppo di insufficienza renale (ad es. vomito o diminuzione dell'appetito) o manifestazioni di tromboembolismo polmonare (ad es. dispnea e debolezza).^{5,8} Poiché le patologie glomerulari spesso conseguono ad altri processi patologici, è possibile che l'animale manifesti i segni clinici del disordine primario e che la sindrome nefrosica si rilevi principalmente attraverso i risultati dei test di laboratorio. Al contrario, negli animali con glomerulopatia secondaria, è possibile che la patologia primaria non risulti evidente; pertanto, in presenza di sindrome nefrosica, occorre sempre provvedere all'attenta ricerca di un'eziologia primaria identificabile.

INDAGINI DIAGNOSTICHE

La diagnosi di sindrome nefrosica si fonda sul riscontro di proteinuria glomerulare associata a ipoalbuminemia, ipercolesterolemia e raccolta di liquido interstiziale o nel terzo spazio (edema periferico o ascite) attribuibile a perdita di proteine attraverso le urine (Fig. 1).

Proteinuria

Spesso, la ricerca della sindrome nefrosica viene intrapresa in seguito al riscontro di proteinuria. Ogni qual volta questa sia presente, l'impegno iniziale deve essere rivolto a identificare la lesione o l'anomalia che ne è all'origine. A questo scopo, l'eziologia viene classificata in prerenale, postrenale o renale.^{1,9}

Proteinuria prerenale

La proteinuria prerenale si sviluppa in caso di passaggio di una quantità eccessiva di proteine di piccole dimensioni

* Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol.18, N.3, marzo 1996, 279. Con l'autorizzazione dell'Editore.

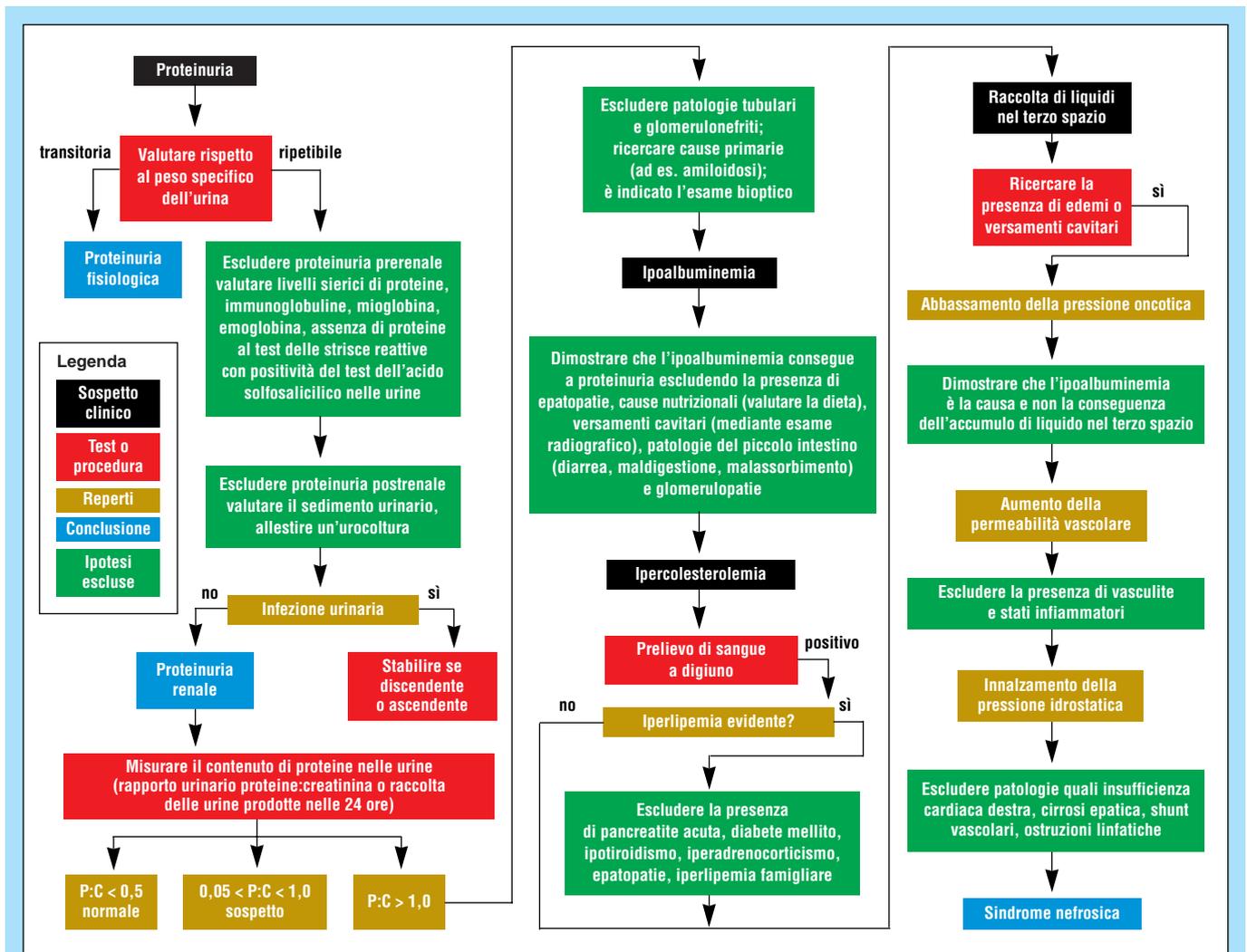


FIGURA 1 - Approccio diagnostico alla sindrome nefrosica nel cane.

(peso molecolare < 69.000 dalton) attraverso le normali barriere di filtrazione glomerulare.⁹ La condizione può conseguire all'innalzamento dei livelli plasmatici delle proteine normalmente presenti nell'organismo (ad es. emoglobina e mioglobina), oppure alla produzione di proteine anomale (ad es. proteine di Bence Jones che si formano nei soggetti affetti da mieloma multiplo).⁹ È corretto sospettare un'origine prerenale della proteinuria quando coesista uno stato di disproteinemia. La diagnosi viene confermata rilevando quantità eccessive della stessa proteina nel plasma e nelle urine.

Proteinuria postrenale

La proteinuria è di origine postrenale quando le proteine passano nell'urina dopo che questa è stata prodotta dal rene. I campioni di urina che vengono raccolti durante la minzione o con la cateterizzazione possono contenere proteine di origine extraurinaria (ad es. secrezioni, essudati o emorragie da prepuzio, vulva, vagina o utero). Per confermare che la proteina provenga dal tratto urinario occorre analizzare l'urina prelevata mediante cistocentesi.

La proteinuria postrenale si sviluppa quando l'epitelio del tratto urinario inferiore (pelvi renale, uretere, vescica e uretra) è alterato e permette il passaggio nell'urina di proteine ematiche ed essudati infiammatori. Solitamente, la condizione consegue a lesioni infiammatorie, traumatiche o neoplastiche del tratto urinario e viene riconosciuta rilevando nel sedimento urinario segni di emorragia (eritrociti) o di infiammazione (leucociti) o entrambi.¹⁰ Benché possa essere marcata, la proteinuria postrenale non induce mai la comparsa di ipoalbuminemia.

Proteinuria renale

Una volta escluse le origini pre- e postrenali di proteinuria, occorre prendere in considerazione l'ipotesi che la condizione sia di origine renale. La proteinuria renale può essere di tipo funzionale (ovvero in assenza di lesioni renali) oppure patologica (ovvero con lesioni renali).

Proteinuria funzionale. Nell'uomo, la proteinuria funzionale viene considerata quale alterazione non patologica della funzionalità renale.⁹ Alcuni autori preferiscono classificare la condizione fra le forme di proteinu-

ria prerenale (preglomerulare) poiché la causa che è alla base della disfunzione renale è extrarenale.¹¹ La proteinuria funzionale è transitoria e nell'uomo consegue a fattori quali febbre, stress, esercizio fisico molto intenso, congestione renale o esposizione a temperature ambientali estreme.¹¹

Nel cane, la condizione è stata segnalata come conseguenza di attività fisiche estenuanti.¹²

Proteinuria patologica. La proteinuria renale patologica di solito è persistente e viene ulteriormente classificata in base alla sede della lesione primaria, in glomerulare oppure tubulare.^{9,13} Lo stato infiammatorio parenchimale o il danno a carico dell'epitelio tubulare possono provocare la perdita di proteine nello spazio urinario.^{9,13} La proteinuria glomerulare si verifica quando la normale barriera di filtrazione glomerulare risulta danneggiata consentendo il passaggio delle proteine plasmatiche nelle urine. Solitamente, la proteinuria funzionale e quella tubulare sono di lieve entità e non sono stati segnalati casi di gravità sufficiente a provocare la sindrome nefrosica. Al contrario, la proteinuria glomerulare, benché di entità variabile, è in grado di provocare gravi perdite di proteine.

Analisi delle urine

Strisce reattive

La proteinuria viene individuata ricorrendo alle tecniche standard per le analisi delle urine. I test qualitativi e semiquantitativi impiegati per lo screening di solito consistono nell'uso di strisce reattive o nell'esame turbidimetrico (con acido sulfosalicilico).^{9,14} Nella striscia reattiva, il tamponcino utilizzato per rilevare le proteine contiene un indicatore di pH che cambia colore in base alla concentrazione proteica.

Quanto più sono elevati i livelli di proteine, tanto più intensa risulterà la colorazione. La variazione di colore del tamponcino deriva dall'*errore proteico degli indicatori*, ovvero dall'alterazione di colore di un indicatore di pH da parte delle proteine.¹⁵ Quando il pH di un campione è costante, il colore deve variare unicamente per la presenza di proteine. Tuttavia, i fattori che influenzano il pH del campione o i sistemi tampone della zona reattiva possono dare origine a risultati falsamente positivi o falsamente negativi.

Le reazioni falsamente positive possono conseguire a un innalzamento del pH urinario. Alcune situazioni, urine alcaline, terapie con fenazopiridina cloridrato o contaminazione del campione urinario con cloruro di benzalconio o clorexidina danno origine a false positività.¹⁶

Risultati falsamente negativi possono derivare da un'eccessiva acidità delle urine. Poiché la striscia reattiva è più sensibile all'albumina che alle altre proteine, è possibile ottenere false negatività quando nel campione siano presenti proteine diverse dall'albumina (fra cui proteine di Bence Jones o immunoglobuline).^{9,15,16} Tuttavia, in caso di sindrome nefrosica, l'albumina rappresenta il componente principale della proteinuria e viene rilevata facilmente col metodo delle strisce reattive.^{9,11}

Esame delle urine

Strisce reattive per la determinazione delle proteine

I test di screening per la ricerca delle proteine nelle urine possono fornire letture erroneamente basse se l'urina è diluita.

Test dell'acido sulfosalicilico

Questo test rileva la presenza di globuline, glicoproteine e proteine di Bence Jones oltre che di albumine e, quindi, permette di differenziare la proteinuria prerenale da quella renale. È possibile ottenere risultati falsamente negativi se l'urina è diluita o estremamente alcalina.

Peso specifico

È necessario proseguire le ricerche se il livello di proteine è $\geq 1+$ con peso specifico dell'urina ≤ 1.035 oppure $\geq 2+$ con peso specifico ≥ 1.035 .

Esame del sedimento e urocoltura

Ogni qualvolta siano state rilevate proteine, occorre ricercare la presenza di eritrociti, leucociti o batteri nel sedimento. È necessario allestire un'urocoltura quando si sospetti l'esistenza di un'infezione occulta.

Determinazione del contenuto urinario di proteine nelle 24 ore

È possibile raccogliere l'urina prodotta dall'animale nel corso dell'intera giornata e sottoporla ad analisi per calcolare la quantità di proteine perse nell'arco delle 24 ore. Tuttavia, raccogliere l'urina senza inquinarla può risultare difficile e impegnativo.

Rapporto proteine:creatinina

Questo rapporto è correlato alla determinazione dei livelli proteici nelle urine nelle 24 ore. Il valore non viene alterato dal peso specifico delle urine ma non consente di differenziare fra proteinuria pre-renale, renale e post-renale e deve essere valutato alla luce dell'esame del sedimento.

Test turbidimetrico

Un ulteriore esame per ricercare la proteinuria è quello dell'acido sulfosalicilico, che rappresenta un test turbidimetrico semiquantitativo. Il grado di intorbidamento prodotto dalla miscela di pari volumi di urina e acido sulfosalicilico è proporzionale al contenuto proteico delle urine.^{15,16} Quanto più la miscela è torbida, tanto più è elevato il livello di proteine; tuttavia, si possono verificare false negatività se l'urina viene diluita o se risulta estremamente alcalina.¹⁵ Il test dell'acido sulfosalicilico, oltre all'albumina rileva anche globuline, glicoproteine e proteine di Bence Jones. Pertanto, questo esame consente di differenziare le forme di proteinuria prerenale da quelle renali.^{9,15,17}

Peso specifico

Il reperto di proteinuria deve essere interpretato in relazione al peso specifico delle urine e all'esame del sedimento urinario. L'urina diluita deve contenere livelli più elevati di proteine totali prima che queste possano essere rilevate impiegando metodi semiquantitativi. Letture proteiche pari o superiori a +1 in campioni di urina con peso specifico inferiore a 1.035 richiedono ulteriori approfondimenti. Pertanto, una lettura pari o superiore a +2 in un campione con peso specifico superiore a 1.035 è indice di proteinuria.¹⁸ Al contrario, il significato delle proteine rilevabili nelle urine diminuisce con l'aumentare del peso specifico del campione.

Sedimento e urocoltura

È consigliabile intraprendere l'esame del sedimento di tutti i campioni di urina con proteinuria evidente. La presenza di eritrociti, leucociti o batteri suggerisce l'esistenza di patologie del tratto urinario inferiore (proteinuria postrenale) che richiedono ulteriori indagini, quali esame colturale e studi per immagini (esami radiografico, ecografico o contrastografico).¹⁰ Quando si sospetti l'esistenza di un'infezione occulta è necessario allestire un'urocoltura.

Livelli urinari di proteine nelle 24 ore

Poiché il significato della proteinuria semiquantitativa è variabile e dipende da concentrazione dell'urina e valutazione soggettiva, è consigliabile eseguire un test quantitativo per determinare l'entità della perdita proteica in tutti i casi di proteinuria accertata. I principali test quantitativi sono rappresentati da determinazione dei livelli urinari di proteine nelle 24 ore e rapporto proteine/creatinina nelle urine.

La determinazione dei livelli urinari di proteine si esegue unificando tutti i campioni di urina raccolti nelle 24 ore, misurando la concentrazione e calcolando il contenuto di proteine in base al volume di urina prodotto.¹⁹ Nel cane normale, la perdita proteica nelle urine è inferiore a 30 mg/kg al giorno. Lo svantaggio di questo tipo di determinazione risiede nella necessità di raccogliere l'urina in modo pulito nell'arco di un periodo di 24 ore, un compito che può rivelarsi difficile e scomodo in assenza di attrezzature idonee.

Rapporto proteine:creatinina

Al contrario, il rapporto proteine:creatinina nelle urine può essere determinato misurando i livelli delle due frazioni in un singolo campione di urina. Il rapporto in un singolo campione prelevato a caso in cani con funzione glomerulare normale e alterata è proporzionale alle determinazioni del contenuto proteico nelle 24 ore.^{11,20-22} Un rapporto superiore a 1 viene considerato anomalo.¹¹ La misurazione non viene compromessa da volume e concentrazione dell'urina e pertanto fornisce indicazioni utili circa l'entità della proteinuria, indipendentemente dal peso specifico del campione. Tuttavia, il rapporto proteine:creatinina non consente di differenziare fra proteinuria prerenale,

renale e postrenale e deve essere valutato alla luce dei reperti nel sedimento.^{10,11}

Ipoalbuminemia

L'ipoalbuminemia è uno degli aspetti predominanti della sindrome nefrosica e deriva principalmente dalla perdita continua di grandi quantità di albumina attraverso le urine. Benché l'omeostasi dell'albumina comprenda meccanismi quali la sua velocità di sintesi e catabolismo e l'assunzione di proteine con la dieta, in corso di sindrome nefrosica il fattore scatenante l'ipoalbuminemia è rappresentato dalla proteinuria.

La diagnosi di sindrome nefrosica si basa sul riscontro di ipoalbuminemia conseguente alla perdita renale della proteina. Si giunge a questa conclusione determinando che la proteinuria è di gravità tale da provocare lo stato ipoalbuminemico ed escludendo altre possibili cause all'origine dell'alterazione. Poiché nella sindrome nefrosica l'ipoalbuminemia deriva dall'interazione di diversi meccanismi, l'entità della proteinuria necessaria a provocare il calo dell'albuminemia in un soggetto è variabile. Pertanto, è necessario escludere cause diverse di ipoalbuminemia per confermare che l'alterazione consegue a proteinuria.

L'albumina è la proteina plasmatica osmoticamente attiva presente in maggiore quantità e viene prodotta dal fegato sotto l'influenza della pressione oncotica del siero e della dieta. Lo stato ipoalbuminemico può conseguire a diete insufficienti, ridotta produzione di albumina da parte del fegato, aumentata perdita della proteina attraverso il tratto gastroenterico o i reni oppure sequestro della stessa nei compartimenti liquidi interstiziale o del terzo spazio.

Globulinemia

La valutazione dell'ipoalbuminemia deve iniziare con la misurazione dei livelli sierici di globuline. Quando si rilevi un abbassamento dei livelli sierici di entrambe le proteine, è corretto sospettare una perdita attraverso il tratto gastroenterico; tuttavia, in alcuni soggetti affetti da enteropatie proteinodisperdenti la globulinemia risulta normale o elevata. Le globuline sono molecole di grandi dimensioni e, quindi, solitamente vengono trattenute dal filtro glomerulare. Tuttavia, in presenza di gravi danni a carico della capacità di selezione dimensionale del glomerulo, è possibile che si verifichino delle perdite di globuline attraverso le urine.^{9,16}

Se l'ipoalbuminemia è associata a livelli globulinici normali o elevati, occorre prendere in considerazione ogni possibile meccanismo (ovvero, dieta scadente, ridotta produzione, aumentata perdita e sequestro). Il riscontro di proteinuria in presenza di ipoalbuminemia deve indurre a misurare il contenuto proteico nelle urine e a valutare altri aspetti della sindrome nefrosica.

Disturbi epatici e gastroenterici

L'assenza di proteine nelle urine di animali con ipoalbuminemia induce a prendere in considerazione situazioni di

ipoproduzione epatica di albumina o perdita della sostanza attraverso il tratto gastroenterico. Il reperto di risultati anomali dei test di funzionalità epatica, associato o meno a innalzamento degli enzimi specifici di quest'organo è indice di uno stato di insufficienza. La perdita di proteine per via gastroenterica può essere associata o meno a diarrea. Ulteriori indagini relative alla perdita di albumina per via gastroenterica comprendono l'esclusione delle sindromi di maldigestione o di malassorbimento. L'ipoalbuminemia può anche essere dovuta al sequestro dell'albumina nel fluido del terzo spazio. Tuttavia, poiché l'ipoalbuminemia può essere *sia* la causa *che* la conseguenza di questa raccolta di liquido nel terzo spazio, occorre stabilire esattamente quale sia il rapporto di causa-effetto fra i due eventi.

Edema e raccolta di liquidi

Lo stato ipoalbuminemico può indurre lo sviluppo di edema o la raccolta di liquidi negli spazi anatomici virtuali (ovvero terzo spazio). L'abbassamento della pressione oncotica vascolare può portare ad un accumulo anomalo di fluidi a basso contenuto proteico (trasudato) nel terzo spazio. Solitamente, l'entità dell'ipoalbuminemia necessaria a produrre tale raccolta è notevole ($< 1,5$ g/dl). Gradi moderati di ipoalbuminemia ($< 2,0$ g/dl) possono indurre accumuli anomali di liquido associati a innalzamento della pressione idrostatica. Al contrario, è possibile che si verifichi il sequestro di albumina nei fluidi (essudato) in seguito all'innalzamento della pressione idrostatica o all'aumento della permeabilità vascolare.²³ I fluidi riscontrati in queste anomalie in genere sono caratterizzati da un elevato contenuto proteico.

Ipercolesterolemia

L'ipercolesterolemia rilevabile in casi di nefrosi deriva da alterazioni del metabolismo lipidico, fra cui aumentata sintesi e ridotta *clearance* delle lipoproteine.¹ In ambito veterinario, l'ipercolesterolemia patologica è associata a un minore numero di condizioni che in medicina umana; pertanto, nella valutazione di un soggetto occorre innanzitutto accertare l'effettiva presenza di uno stato ipercolesterolemico. A tale scopo, prima di procedere ad ulteriori esami occorre prelevare un campione di sangue dopo un periodo di digiuno di 12 ore ed inviarlo al laboratorio per confermare l'ipercolesterolemia.²⁴ La presenza di iperlipemia postprandiale è un reperto comune, mentre nel cane normale, dopo un periodo di digiuno di 12 ore, i livelli sierici di lipidi devono essere bassi.²⁴

Oltre alla sindrome nefrosica, le poche altre patologie che provocano ipercolesterolemia nel cane sono rappresentate da ipotiroidismo, iperadrenocorticismo, dislipoproteinemia primaria, diabete mellito, pancreatite ed epatopatie. Queste ultime tre spesso vengono rilevate o sospettate sulla base di anamnesi, esame clinico, esame emocromocitometrico completo, profilo biochimico ed analisi delle urine. L'individuazione di un'epatopatia può richiedere l'esecuzione di test ausiliari di funzionalità (ad es. determinazione dei livelli di acidi biliari). Gli stati di ipotiroidi-

dismo e iperadrenocorticismo sono documentabili mediante valutazione dei test di funzionalità tiroidea e surrenalica. La presenza di dislipoproteinemia primaria deve essere presa in considerazione soltanto dopo avere escluso le più comuni cause di ipercolesterolemia.

Raccolta di liquidi negli spazi extracellulari

La distribuzione dei liquidi negli spazi extracellulari (comparti vascolare, interstiziale e terzo spazio) è controllata da valori di pressione oncotica e idrostatica all'interno di capillari e interstizio, permeabilità vascolare e drenaggio linfatico.²⁵ La sindrome nefrosica provoca l'accumulo di trasudato alterando la pressione oncotica vascolare. L'albumina è la principale proteina plasmatica deputata a mantenere la pressione colloidosmotica del plasma. Quando la perdita di albumina nei soggetti con sindrome nefrosica riduce le concentrazioni sieriche di questa proteina a valori inferiori ad $1,5$ g/dl, il calo della pressione oncotica nei vasi favorisce la raccolta di liquido nell'interstizio o nel terzo spazio.

I segni clinici legati all'accumulo extracellulare di liquidi (edema sottocutaneo, distensione addominale o dispnea) possono apparire evidenti nel corso dell'esame clinico. Talvolta, è necessario ricorrere all'esame radiografico ed ecografico del torace o dell'addome per individuare eventuali versamenti nelle cavità corporee.

In caso di sindrome nefrosica, questi versamenti in genere presentano i caratteri di un trasudato puro. Il liquido è incolore e limpido, con basso contenuto totale in cellule (< 1000 cellule/mm³), bassi livelli proteici e basso peso specifico.

Le cellule nucleate sono in numero molto limitato e sono rappresentate principalmente da elementi mononucleari e mesoteliali. Se il versamento è di vecchia data, è possibile che il trasudato sia modificato da un aumento del contenuto cellulare.

Altri disordini da considerare quali potenziali cause di edema o versamento trasudatizio comprendono le patologie all'origine di ipoalbuminemia o di innalzamento della pressione idrostatica intracapillare.²⁶ Le diagnosi differenziali dell'ipoalbuminemia sono state trattate in precedenza. Le cause comunemente all'origine di innalzamento della pressione idrostatica intracapillare sono rappresentate da insufficienza cardiaca destra, ipertensione portale e *shunt* vascolare. L'innalzamento della pressione idrostatica all'interno dei vasi linfatici, conseguente a ostruzioni o innalzamento della pressione venosa centrale, comporta la formazione di edema o l'accumulo di fluido linfatico nelle cavità corporee. Questo liquido contiene tipicamente proteine della linfa e linfociti.

Le patologie che alterano la permeabilità vascolare di solito sono associate a vasculiti o stati infiammatori in grado di produrre essudazione di liquido e cellule. Il miglior modo per diagnosticare la vasculite associata allo stato infiammatorio è la biopsia cutanea.²⁷ I versamenti dovuti all'alterazione della permeabilità capillare di solito danno origine a trasudati modificati o a essudati attraverso la modificazione del contenuto proteico e cellulare. Al contrario, la sindrome nefrosica produce un trasudato puro.

Farmaci impiegati nel trattamento della sindrome nefrosica

Farmaci immunosoppressori - - - - non esistono indicazioni specifiche.

Terapia antiplastrinica - - - - - l'unico trattamento consigliato è rappresentato dall'acido salicilico a bassi dosaggi (da 0,5 a 5,0 mg/kg ogni 12 ore).

Acido eicosapentaenoico ed acido α -linolenico - - - - - in ambito sperimentale, le diete contenenti elevate quantità di questi acidi grassi comportano un'attenuazione dell'infiammazione e della proteinuria.

Furosemide - - - - - questo farmaco può essere utilizzato con cautela (da 2 a 4 mg/kg ogni 12 - 48 ore) per controllare l'accumulo di liquido.

Agenti anti-ipertensivi - - - - - se il soggetto è iperteso, si deve seguire un approccio graduale:

- Diete iposodiche
- Diuretici dell'ansa (furosemide, da 2 a 4 mg/kg ogni 12 -24 ore)
- Inibitori dell'enzima angiotensina-convertente (enalapril, da 0,5 a 1,0 mg/kg ogni 12 - 24 ore)
- Antagonisti β -adrenergici (propranololo [da 5 a 20 mg ogni 8 - 12 ore] o atenololo [2 mg/kg ogni 24 ore])
- Vasodilatatori (prazosin cloridrato, 1 mg ogni 8 - 12 ore)

TRATTAMENTO

Evoluzione della glomerulopatia

Il trattamento della sindrome nefrosica è rivolto a correggere la causa primaria, prevenire l'ulteriore evoluzione della patologia, garantire misure di sostegno e trattare le complicazioni secondarie.^{28,29} La diagnosi di sindrome nefrosica deve prevedere una ricerca approfondita dell'eziologia primaria. Le patologie associate a glomerulonefrite comprendono filariosi cardiopolmonare, piometra, infezioni cutanee croniche ed ehrlichiosi.²⁸

Il meccanismo più comune alla base di glomerulonefrite da cui deriva lo sviluppo di sindrome nefrosica è l'accumulo di immunocomplessi nel glomerulo, conseguente a formazione degli stessi in situ o a deposizione di prodotti preformati circolanti. Questa è in realtà una spiegazione semplicistica; in letteratura sono stati pubblicati lavori approfonditi circa i meccanismi che provocano danni glomerulari.^{1,5,30,31}

Inizialmente, il trattamento medico della sindrome nefrosica deve essere inteso a limitare l'esposizione all'antigene e a modulare la produzione anticorpale da parte dell'organismo. L'abbassamento dei livelli anticorpali sembrerebbe la soluzione ideale, ma, in alcuni casi, si rivela vantaggioso l'aumento della produzione di anticorpi e la modificazione del rapporto fra questi e l'antigene. Poiché spesso il meccanismo coinvolto è sconosciuto, l'identificazione e il trattamento specifico della patologia primaria costituisce il metodo più efficace per modificare l'esposizione all'antigene e la produzione anticorpale.^{5,28}

Terapia immunodepressiva

Modulare la produzione anticorpale mediante terapia immunodepressiva si è rivelato vantaggioso nel trattamento di alcune forme glomerulonefritiche nell'uomo, benché l'uso di questi agenti rimanga controverso.³² Non sono stati condotti studi controllati per determinare l'utilità di questa terapia nel trattamento della glomerulonefrite e della sindrome nefrosica nella specie canina. Inoltre, alcune osservazioni cliniche condotte in ambito veterinario hanno suggerito che la terapia immunodepressiva può favorire la progressione della glomerulopatia.²⁸

Non esistono criteri specifici per l'applicazione di queste terapie nel cane; pertanto, qualsiasi tentativo di trattamento della sindrome nefrosica mediante immunodepressione deve essere controllato attentamente e sospeso se l'affezione sembra peggiorare. Il monitoraggio deve comprendere misurazioni periodiche di contenuto proteico e peso specifico delle urine, oltre che di azotemia e creatinemia.

Attenuazione dell'infiammazione glomerulare

Nel trattamento della glomerulonefrite è utile attenuare lo stato infiammatorio glomerulare. Studi condotti su modelli sperimentali di sindrome nefrosica in ratti, conigli, e topi hanno dimostrato che le piastrine possono avere un doppio ruolo nell'evoluzione della patologia glomerulare.^{31,33-35} Oltre ad intervenire nella coagulazione e nello sviluppo di trombosi intraglomerulare, le piastrine favorisco-

no l'instaurarsi dell'infiammazione rilasciando sostanze dotate di attività chemiotattica e mitogena. La terapia antiplastrinica è stata impiegata per contrastare il ruolo di questi elementi nel mantenere l'infiammazione e la deposizione di fibrina nel glomerulo.

In pazienti umani affetti da sindrome nefrosica sono stati utilizzati acido acetilsalicilico, warfarin, dipiridamolo, inibitori della trombassano-A sintetasi e altri farmaci antiplastrinici.³⁶ Data la mancanza di studi controllati nel cane e il potenziale sviluppo di complicazioni emorragiche legate a molte di queste sostanze, l'unico trattamento attualmente consigliato è rappresentato dalla somministrazione di bassi dosaggi di acido acetilsalicilico (da 0,5 a 5,0 mg/kg ogni 12 ore).^{37,38}

Studi recenti relativi a un inibitore sperimentale della trombassano-A sintetasi (CGS-12970) hanno fornito risultati favorevoli.³⁹ L'uso di questo agente nel trattamento di un cane affetto da glomerulonefrite membranoproliferativa a insorgenza spontanea e sindrome nefrosica ha indotto una diminuzione della proteinuria e la risoluzione dell'ascite e dell'edema.⁴⁰ L'interruzione della terapia ha comportato l'innalzamento della proteinuria e la ricomparsa dell'ascite e dell'edema. Questi ultimi si sono nuovamente risolti e i livelli proteici nelle urine sono diminuiti riprendendo la somministrazione del farmaco.

Acidi grassi nella dieta

In modelli sperimentali di glomerulonefrite nel topo, è stato possibile modificare il grado di infiammazione glomerulare e di proteinuria aumentando il contenuto di acidi grassi ω -3 nella dieta allo scopo di alterare la biosintesi degli eicosanoidi.⁴¹⁻⁴³

Questi ultimi sono prodotti del metabolismo dell'acido arachidonico e comprendono prostaglandine, trombassano e leucotrieni. Il ruolo di questi prodotti nell'emodinamica renale e nell'infiammazione glomerulare è complesso e non è stato completamente chiarito; tuttavia, le diete ad elevato contenuto in acido eicosapentanoico o acido α -linolenico si sono rivelate efficaci nel ridurre l'infiammazione e la proteinuria in modelli sperimentali di glomerulopatia. Inoltre, è stato dimostrato che l'olio estratto da pesci marini riduce il rischio di trombosi in diverse specie, fra cui quella canina.^{44,45}

Insufficienza renale concomitante

Nei cani con sindrome nefrosica, le misure di sostegno comprendono trattamento dell'insufficienza renale (se presente), attenuazione della proteinuria e dell'accumulo extracellulare di liquido e trattamento delle complicazioni secondarie (ad es. ipertensione sistemica e tromboembolismo).

Al fine di formulare uno schema terapeutico, occorre innanzitutto classificare la velocità di filtrazione glomerulare come adeguata oppure sostanzialmente ridotta (tale da provocare iperazotemia). Nei cani con insufficienza renale associata a sindrome nefrosica, in genere si riserva la precedenza al trattamento medico della prima condizione.

Terapia idratante

Benché il trattamento medico dell'insufficienza renale⁴⁶⁻⁴⁹ esuli dagli obiettivi del presente lavoro, si ritiene opportuno evidenziarne due aspetti. In primo luogo, la terapia idratante intesa a correggere gli squilibri idrici dell'organismo e a favorire la diuresi, spesso si rivela vantaggiosa nei cani con insufficienza renale, mentre in presenza di sindrome nefrosica contenuta o clinicamente manifesta può provocare la comparsa oppure aggravare l'edema già esistente. Pertanto, questo tipo di trattamento deve essere utilizzato con cautela oppure evitato.

Assunzione di proteine

In secondo luogo, le indicazioni dietetiche ampiamente consigliate nei cani con iperazotemia conseguente a patologie renali (ovvero insufficienza renale) comprendono almeno una limitazione moderata nell'assunzione di proteine, sodio e fosfati.⁵⁰⁻⁵⁵ È possibile che queste indicazioni non siano completamente adatte per cani con sindrome nefrosica.

Nei cani con insufficienza renale cronica, compresi quelli affetti da sindrome nefrosica, è accertato e ampiamente consigliato limitare l'assunzione di proteine quanto basta a controllare i segni di uremia.⁵⁰⁻⁵⁵ I vantaggi clinici, conseguenti alla minore produzione di tossine uremiche derivanti dal metabolismo proteico, in genere si ottengono in soggetti con iperazotemia moderata o grave e sono correlati all'abbassamento dei livelli azotemici indotti con la dieta. Tuttavia, nei cani affetti da proteinuria il fabbisogno di proteine è maggiore ed il veterinario deve sorvegliare attentamente l'eventuale comparsa di segni di malnutrizione proteica.²⁸

Nell'insufficienza renale cronica, un'ulteriore potenziale vantaggio della limitazione proteica è la possibilità di rallentare la perdita progressiva di funzionalità renale diminuendo il grado di ipertensione e iperfiltrazione glomerulare. Questi vantaggi giustificano l'impiego di diete ipoproteiche nei cani con iperazotemia lieve in cui non siano ancora comparsi segni di uremia. Benché prove sperimentali condotte nel ratto abbiano evidenziato tali effetti, studi analoghi non hanno dimostrato che le diete a basso tenore proteico influenzino la progressione dell'insufficienza renale cronica nel cane. In cani con riduzione sperimentale della massa renale, le diete ipoproteiche non inducono modificazioni a carico di lesioni renali, mineralizzazione del parenchima e stato di proteinuria.⁵⁶

Poiché i vantaggi dell'alimentazione con diete a ridotto tenore proteico nei cani che non mostrano segni di uremia sono discutibili, il rischio di indurre una malnutrizione proteica limitando troppo rigorosamente l'assunzione di proteine sembra ingiustificato. D'altro canto, poiché la somministrazione illimitata di proteine può favorire la comparsa di uremia, in questi animali è probabilmente meglio utilizzare una razione a contenuto proteico moderato (da 2,2 a 2,5 g/kg/die).

Sembrerebbe logico aumentare l'assunzione di proteine nei soggetti con carenze proteiche dovute a proteinuria; tuttavia, questo tipo di alimentazione può accelerare le

perdite proteiche e, quindi, arrecare più danni che benefici. Studi condotti nel ratto e nei pazienti umani con sindrome nefrosica hanno confermato questo meccanismo.⁵⁷⁻⁵⁹ Infatti, queste ricerche hanno dimostrato che limitando l'assunzione di proteine nei soggetti affetti da sindrome nefrosica, si ottengono diminuzioni di proteinuria, aumenti della massa albuminica dell'organismo e innalzamenti dei livelli sierici di albumina.⁵⁷⁻⁵⁹

Occorre usare estrema cautela nell'estrapolare tali osservazioni; infatti, gli effetti delle variazioni nel contenuto proteico della dieta in cani con sindrome nefrosica non sono stati studiati. Come accennato, gli effetti delle proteine della dieta sulla progressione delle nefropatie nel cane non concordano con i risultati ottenuti in altre specie. Pertanto, non è corretto formulare ipotesi circa la risposta alle variazioni di contenuto proteico nella dieta in cani con sindrome nefrosica. Ciò nonostante, studi condotti in altre specie suggeriscono che una riduzione attenta dell'apporto proteico in questi cani sembra più appropriata rispetto all'integrazione di proteine.

Pertanto, nei cani con sindrome nefrosica, gli autori solitamente consigliano di somministrare una razione contenente la stessa quantità moderata di proteine presente nelle diete adatte ai soggetti con insufficienza renale e lieve iperazotemia.

Status nutrizionale

Dopo avere apportato queste modifiche della dieta, gli autori effettuano il monitoraggio delle variabili che indicano se la quota di proteine somministrate è troppo scarsa oppure eccessiva. I segni dell'inadeguata assunzione proteica sono rappresentati da perdita di peso dovuta a consunzione muscolare oppure progressiva diminuzione dell'albumina sierica. Se la deplezione proteica sembra peggiorare quando il paziente consuma una quantità moderata di proteine, si provvede ad aumentare con cautela la quota presente nella razione, utilizzando fonti di elevato valore biologico.⁶⁰ I segni dell'eccessiva assunzione di proteine sono rappresentati da aumento della proteinuria o iperazotemia. In entrambi i casi, quando è possibile farlo senza indurre o aggravare la deplezione, si riduce l'assunzione di proteine.

Assunzione di sodio e fosforo

Le razioni con una moderata restrizione proteica sono state formulate per cani con insufficienza renale cronica e sono caratterizzate anche da ridotto contenuto in sodio e fosforo.^{50,52,56}

Lo scarso contenuto sodico di queste diete è sicuramente adatto ai cani con sindrome nefrosica poiché favorisce il controllo dell'edema. Nei soggetti affetti dalla condizione, la limitazione del fosforo alimentare può rivestire o meno un ruolo importante, è comunque probabile che non sia dannosa purché non si sviluppi uno stato di deplezione fosforica. I livelli sierici di fosforo (al pari di altre variabili accennate in precedenza) devono essere monitorati dopo avere modificato la dieta di soggetti affetti da sindrome nefrosica.

Assunzione di lipidi

Gli effetti svolti dai lipidi contenuti nella dieta sulla proteinuria e sull'evoluzione della nefropatia sono al centro di un gran numero di ricerche attualmente in corso in ambito nefrologico.⁴¹⁻⁴³ Studi condotti nel ratto e nell'uomo hanno evidenziato che l'alterata sintesi di prostaglandine e trombossano ottenuta modificando l'apporto lipidico della dieta si rivela vantaggiosa nel trattamento di alcune forme di glomerulopatia. Studi analoghi condotti nel cane sono tutt'ora in via di svolgimento; tuttavia, i dati disponibili non sono ancora sufficienti per fornire indicazioni sull'uso terapeutico dei lipidi alimentari nel trattamento delle glomerulopatie spontanee del cane.

Accumulo di fluidi negli spazi extracellulari

L'eccessivo accumulo di liquido nello spazio extracellulare può manifestarsi in forma localizzata, come edema sottocutaneo diffuso o come versamento trasudatizio peritoneale o pleurico. L'edema localizzato di lieve entità, che può essere transitorio e che solitamente non arreca alcun disturbo, in genere non richiede alcun intervento terapeutico oltre al riposo e all'assunzione di diete a ridotto tenore di sodio, due misure adeguate in tutti i cani affetti da sindrome nefrosica.^{5,29}

Tuttavia, quando l'edema è di entità moderata o grave oppure quando il versamento addominale o pleurico risulta clinicamente rilevabile, è consigliabile l'uso attento di un diuretico. La furosemide (da 2 a 4 mg/kg ogni 12-48 ore) è un diuretico dell'ansa dotato di efficacia e ampiamente utilizzato nel controllo dell'accumulo di liquidi in cani con sindrome nefrosica.^{5,29,61} L'obiettivo è accrescere l'escrezione renale di sodio e acqua con trattamento conservativo (riposo e limitazione del sodio nella dieta) quanto basta per controllare adeguatamente i disturbi clinici conseguenti all'accumulo di liquido. Bisogna impiegare la dose più bassa in grado di garantire una risposta clinica soddisfacente e controllare l'eventuale comparsa di segni di ipovolemia (ad es. tachicardia e debolezza).

Nei soggetti affetti da sindrome nefrosica, la somministrazione di furosemide può ridurre il volume intravascolare anche quando l'accumulo di liquidi negli spazi extravascolari rimane eccessivo. È importante evitare questa evenienza, in parte perché l'ipoperfusione renale può aggravare ulteriormente il danno a carico dell'organo. Inoltre, l'uso protratto di furosemide, soprattutto se a dosaggi elevati, può indurre gravi squilibri idrici ed elettrolitici oltre a fatti di mineralizzazione del parenchima; pertanto, la somministrazione a lungo termine di questo farmaco deve essere monitorata attentamente.⁵ Nei cani con sindrome nefrosica, spesso è sufficiente un impiego discontinuo del diuretico (ad es. a giorni alterni oppure ogni tre giorni) per il trattamento protratto delle raccolte di liquido.

Se possibile, è consigliabile evitare di risolvere i versamenti cavitari mediante paracentesi. In presenza di sindrome nefrosica, raramente si rende necessaria la toracentesi per prevenire la compromissione respiratoria. Inoltre, la paracentesi o le terapie diuretiche energetiche provocano un allontanamento improvviso di liquidi a cui possono conseguire situazioni quali contrazione volumetrica, ipotensione, ipofunzionalità renale e anomalie elettrolitiche.

Iperensione sistemica

L'ipertensione e il tromboembolismo sono le due complicazioni principali della sindrome nefrosica.^{1,5,29,62,63} I soggetti affetti dalla condizione costituiscono una popolazione eterogenea per quanto riguarda lo stato ipertensivo, la cui eventuale presenza deve essere accertata prima di istituire la terapia.^{64,65} In passato si riteneva che la sindrome nefrosica fosse accompagnata da ipovolemia; tuttavia, osservazioni recenti hanno dimostrato che tale situazione è rara e che molti soggetti colpiti presentano ipervolemia con conseguente ipertensione. I meccanismi che conducono all'ipervolemia comprendono stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, alterata mediazione della natriuresi da parte del peptide natriuretico atriale e alterazione del meccanismo intrarenale di trasporto del sodio.^{1,66-68}

Il trattamento dell'ipertensione deve seguire un protocollo graduale o sostitutivo e comprendere diete iposodiche, diuretici, antagonisti β -adrenergici, vasodilatatori e inibitori dell'enzima angiotensina-convertente (ACE).^{65,69,70} Dopo avere istituito la terapia, bisogna misurare la pressione a intervalli di 1 o 2 settimane. In caso di mancato miglioramento, è necessario passare alla fase successiva del protocollo terapeutico, aggiungendo o sostituendo qualche trattamento.

La limitazione del sodio e la terapia diuretica vengono impiegate comunemente e possono già essere state introdotte nel trattamento dell'insufficienza renale e nel controllo dell'edema. Benché siano i farmaci di prima scelta per il controllo di numerose forme ipertensive, i diuretici tiazidici risultano privi di efficacia nei cani con insufficienza renale.⁶⁵ Pertanto, il diuretico di elezione è rappresentato dalla furosemide (da 2 a 4 mg/kg ogni 12-24 ore).^{65,69} Quando la terapia diuretica viene impiegata per il controllo dell'edema, il soggetto deve essere monitorato attentamente per rilevare eventuali segni di ipovolemia e di squilibri elettrolitici.

Se l'animale non risponde alla sola terapia con diete iposodiche e diuretici, occorre provvedere alla somministrazione di antagonisti β -adrenergici. Fra questi ultimi, vengono maggiormente utilizzati il propranololo (da 5 a 20 mg ogni 8-12 ore) e l'atenololo (2 mg/kg ogni 24 ore). I vantaggi dell'atenololo risiedono nella natura di β -bloccante cardiosellettivo dotato di un numero relativamente esiguo di effetti collaterali e nella comodità della somministrazione unica giornaliera.⁶⁹

Se il regime terapeutico descritto non è sufficiente a controllare l'ipertensione, occorre associarvi un vasodilatatore. Il prazosin cloridrato (1 mg ogni 8-12 ore) è un antagonista α -adrenergico dotato di effetti collaterali di minima entità che può essere impiegato unitamente alla terapia citata oppure quale unico agente per il controllo dell'ipertensione. Questo farmaco provoca dilatazione arteriolare e venosa con conseguente abbassamento della pressione sanguigna.

Essendo stati riferiti episodi di ipotensione e sincope in seguito alla prima dose, è consigliabile ricoverare l'animale nelle prime 24-48 ore di terapia.^{65,70} L'assunzione di prazosin cloridrato è comunemente associata a tachifilassi che può limitare l'uso del prodotto nel controllo a lungo termine dell'ipertensione sistemica.

Gli inibitori dell'enzima angiotensina-convertente possono essere utilizzati quali primi agenti anti-ipertensivi oppure essere associati a diuretici o ad antagonisti β -adrenergici. Negli individui nefropatici, la scelta di uno di questi prodotti per il controllo dell'ipertensione è importante, poiché alcuni hanno rivelato diversi effetti collaterali in pazienti umani e cani con proteinuria e possono provocare un declino reversibile della funzionalità renale.^{71,72}

Il captopril è un inibitore dell'enzima angiotensina-convertente contenente un gruppo sulfidrilico che potenzia lo stato di proteinuria preesistente nell'uomo e nel cane; invece, l'enalapril non è dotato di gruppo sulfidrilico e nell'uomo provoca soltanto un aumento transitorio della proteinuria nel momento in cui viene instaurata la terapia.^{72,73} Il meccanismo sottostante non è stato chiarito. È possibile che il sulfidrilico sia dotato di effetti immunogeni in grado di alterare la permeabilità glomerulare.

L'accresciuta proteinuria associata alla somministrazione di enalapril sembra regredire con il protrarsi della terapia e non costituirebbe un inconveniente nei trattamenti a lungo termine; tuttavia, non sono stati eseguiti studi nel cane. Ciò nonostante, l'enalapril (da 0,5 a 1,0 mg/kg ogni 12 - 24 ore) sembra essere l'ACE-inibitore di elezione nel trattamento dei cani con sindrome nefrosica.

Tromboembolismo

Nei soggetti affetti da sindrome nefrosica si osserva comunemente la presenza di ipercoagulabilità con conseguenti complicazioni tromboemboliche.^{1,5,29, 62,63,74} Lo sviluppo dello stato di ipercoagulabilità nel corso della sindrome è un evento complesso e dipende dalla concomitante perdita renale di albumina, antitrombina e inibitori della fibrinolisi (ovvero plasminogeno e α_1 -antitripsina) associata a iperfibrinogenemia e incremento di numero e funzionalità piastrinica.⁷⁴ È difficile stabilire quali soggetti siano predisposti a tromboembolismo e non sono stati messi a punto dei criteri guida affidabili; tuttavia, il riscontro di elevati livelli sierici di fibrinogeno e bassi livelli sierici di antitrombina associati a trombocitosi suggerisce un grado di sospetto elevato.

Idealmente, il trattamento consiste nel prevenire gli episodi di tromboembolismo che mettono in pericolo la vita del soggetto provvedendo ad abbassare la colesterolemia, ridurre le perdite di proteine per via urinaria e mantenere lo stato di idratazione tissutale.⁷⁴ La terapia specifica con inibitori piastrinici (fra cui acido acetilsalicilico, farmaci antiplastrinici o inibitori della trombassano-A sintetasi) costituisce l'approccio più sicuro per il controllo dell'ipercoagulabilità. L'inibizione piastrinica svolge effetti favorevoli modificando il grado di infiammazione glomerulare e di deposizione di fibrina e prevenendo il tromboembolismo. L'unico inibitore piastrinico attualmente disponibile e approvato è l'acido acetilsalicilico; tuttavia è possibile che si rendano reperibili anche inibitori specifici della trombassano-A sintetasi.

Nei soggetti ritenuti a elevato rischio di sviluppo di complicazioni tromboemboliche, è possibile utilizzare l'acido acetilsalicilico (da 0,5 a 5,0 mg/kg ogni 12 ore) per inibire la funzione piastrinica.^{37,38,75} Si sconsiglia l'uso di routine degli anticoagulanti, dato il rischio di complicazioni emorragiche.

In caso di formazione di trombi, è possibile impiegare, con cautela, prodotti quali eparina, derivati cumarinici o agenti trombolitici. L'effetto dell'eparina è limitato poiché la sua azione dipende dalla disponibilità di antitrombina, che nei soggetti con sindrome nefrosica subisce una deplezione. Inoltre, l'eparina accresce il turnover dell'antitrombina, riducendone in tale modo ulteriormente i livelli plasmatici. I derivati cumarinici e gli agenti trombolitici (quali streptochinasi, attivatore dell'u-plasminogeno [urochinasi] e attivatore del t-plasminogeno ricombinante) comportano il maggiore rischio di emorragia. Inoltre, il costo di questi prodotti può essere proibitivo.

Note sugli Autori

I Dr. Relford e Lees sono affiliati al Department of Small Animal Medicine and Surgery, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University, College Station, Texas. Il Dr. Relford è Diplomate of the American College of Veterinary Internal Medicine and the American College of Veterinary Pathologists. Il Dr. Lees è Diplomate of the American College of Veterinary Internal Medicine.

Bibliografia

- Chew DJ, DiBartola SP: Diagnosis and pathophysiology of renal disease, in Ettinger SJ (ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1893-1962.
- Mitas JA: Nephrotic syndrome: Pathogenesis, clinical and therapeutic considerations. Postgrad Med 76(6):88-97, 1984.
- DiBartola SP, Spaulding GL, Chew DJ, Lewis RM: Urinary protein excretion and immunopathologic findings in dogs with glomerular disease. JAVMA 177(1):73-77, 1980.
- Kaysen GA, Myers BD, Couser WG, et al: Biology of disease: Mechanisms and consequences of proteinuria. Lab Invest 54(5):479-498, 1986.
- Polzin DJ, Osborne CA, O'Brien TD: Diseases of the kidneys and ureters, in Ettinger SJ (ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1963-2046.
- DiBartola SP: Renal amyloidosis in dogs and cats, in Kirk RW, Bonagura JD (eds): Current Veterinary Therapy. XI. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp 823-826.
- Spyridakis L, Brown S, Barsanti JA, et al: Amyloidosis in a dog: Treatment with dimethylsulfoxide. JAVMA 189(6): 690-691, 1986.
- DiBartola SP, Meuten DJ: Renal amyloidosis in two dogs presented for thromboembolic phenomena. JAAHA 16:129-135, 1980.
- Russo EA: Assessment of proteinuria in the dog and cat, in Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy. IX Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 1111-1114.
- Bagley RS, Center SA, Lewis RM, Shin S, et al: The effect of experimental cystitis and iatrogenic blood contamination on the urine protein/creatinine ratio in the dog. J Vet Intern Med 5:66-70, 1991.
- Lulich JP, Osborne CA: Interpretation of urine protein-creatinine ratios in dogs with glomerular and nonglomerular disorders. Compend Contin Educ Pract Vet 12(1):59-72, 1990.
- Biewenga WJ, Gruys E, Henriks HJ: Urinary protein loss in the dog: Nephrological study of 29 dogs without signs of renal disease. Res Vet Sci 33:366-374, 1982.
- Abuelo JG: Proteinuria: Diagnostic principles and procedures. Ann Intern Med 98:186-191, 1983.
- Moore FM, Brum SL, Brown L: Urine protein determination in dogs and cats: Comparison of dipstick and sulfosalicylic acid procedures. Vet Clin Pathol 20:95-97, 1991.
- Graff L: A Handbook of Routine Urinalysis. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1983.
- Osborne CA, Stevens JB: Handbook of Canine and Feline Urinalysis. St Louis, Ralston Purina Co, 1981.
- Bradley M, Schumann GB, Ward PCJ: Examination of urine, in Henry JB (ed): Todd-Sandord-Davidson's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Philadelphia, WB Saunders Co, 1979, pp 559-634.
- Willard MD: Urinary disorders, in Willard MD Tvedten H, Turnwald GH (eds): Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 121-153.
- DiBartola SP, Chew DJ, Jacobs G: Quantitative urinalysis including 24-hour protein excretion in the dog. JAAHA 16:537-546, 1980.
- Center SA, Wilkinson E, Smith CA, Erb H, et al: 24-Hour urine protein-creatinine ratio in dogs with protein-losing nephropathies. JAVMA 187(8):820-824, 1985.
- Grauer GF, Thomas CB, Eicker SW: Estimation of quantitative proteinuria in the dog using the urine protein-to-creatinine ratio from a random, voided sample. Am J Vet Res 46(10):2116-2119, 1985.
- White JV, Olivier NB, Reimann K, Johnson C: Use of protein-to-creatinine ratio in a single urine specimen for quantitative estimation of canine proteinuria. JAVMA 185(8):882-885, 1984.
- Turnwald GH, Barta O: Immunologic and plasma protein disorders, in Willard MD, Tvedten H, Turnwald GH (eds): Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 264-282.
- Turnwald GH, Willard MD: Endocrine, metabolic, and lipid disorders, in Willard MD, Tvedten H, Turnwald GH (eds): Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 154-188.
- Guyton AC: Textbook of Medical Physiology, Philadelphia, WB Saunders Co, 1991.
- Willard MD: Fluid accumulation disorders in Willard MD Tvedten H, Turnwald GH (eds): Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 229-242.
- Bolton G, Ettinger SJ: Peripheral edema, in Ettinger SJ (ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 41-45.
- Vaden SL, Grauer GF: Medical management of canine glomerulonephritis, in Kirk RW, Bonagura JD (eds): Current Veterinary Therapy. XI. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp 861-864.
- Barsanti JA, Finco DR, Vaden SL: Medical management of canine glomerulonephropathies, in Kirk RW, Bonagura JD (eds): Current Veterinary Therapy. X. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1174-1178.
- Furness PN: The formation and fate of glomerular immune complex deposits. J Pathol 164:195-202, 1991.
- Couser WG: Mediation of immune glomerular injury. J Am Soc Nephrol 1:13-29, 1990.
- Gans ROB, Brentjens JRH, Donker AJM: Therapeutic approach to the nephrotic syndrome. J Nephrol 2:117-131, 1990.
- Barnes JL, Venkatchalam MA: The role of platelets and polycationic mediators in glomerular vascular injury. Semin Nephrol 5:57-68, 1985.
- Barnes JL, Hevey KA: Glomerular mesangial cell migration in response to platelet-derived growth factor. Lab Invest 62: 379-382, 1990.
- Duffus P, Parbtani A, Frampton G, Cameron JS: Intraglomerular localization of platelet related antigens, platelet factor 4 and beta-thromboglobulin in glomerulonephritis. Clin Nephrol 17:288-297, 1982.
- Hirsh J, Salzman EW, Harker L, et al: Aspirin and other platelet active drugs: Relationship among dose, effectiveness, and side effects. Chest 95:12S-18S, 1989.
- Escudero-Vela MC, Alvarez L, Rodriguez V, et al: Prevention of the formation of arterial thrombi using different antiplatelet drugs: Experimental study in dogs. Thromb Res 54 (Suppl):187-195, 1989.
- Backear D, Feldman B, Farver T, Lelong L: The effect of three different dosages of acetylsalicylic-acid on canine platelet aggregation. JAAHA 24:23-26, 1986.
- Grauer GF: Treatment of glomerulonephritis with thromboxane synthetase inhibitors: New findings. Proc Ninth Annu Vet Med Forum:585-588, 1991.
- Grauer GF, Frisbie DD, Snyder PS, et al: Treatment of membranoproliferative glomerulonephritis and nephrotic syndrome in a dog with a thromboxane synthetase inhibitor. J Vet Intern Med 6:77-81, 1992.
- Donadio JV: Omega-3 polyunsaturated fatty acids: A potential new treatment of immune renal disease. Mayo Clin Proc 66:1018-1028,1991.
- Bauer JE: Dietary n-3 fatty acids in domestic animals. Proc Tenth Annu Vet Med Forum:pp 463-465, 1992.
- Brown SA: Role of dietary lipids in renal disease in the dog. Proc Tenth Annu Vet Med Forum: 568-570, 1992.
- Logas D, Beale KM, Bauer JE: Potential clinical benefits of dietary supplementation with marine-life oil. JAVMA 199: 1631-1636, 1991.
- Casali RE, Hale JA, LeNarz L: Improved graft patency associated with altered platelet function induced by marine fatty acids in dogs. J Surg Res 40:6-12, 1986.
- Grauer GF, Allen TA: Chronic renal failure in the dog. Compend Contin Educ Pract Vet 3(11):1009-1018, 1981.
- Osborne CA, Polzin DJ: Strategy in the diagnosis, prognosis, and management of renal disease, renal failure, and uremia. Proc 46th AAHA Annu Meet 559-630, 1979.

48. Polzin DJ, Osborne CA: Update—Conservative medical management of chronic renal failure, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy*. IX Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 1167-1173.
49. Chew DJ: Acute intrinsic renal failure. *Proc 14th Annu Kal Kan Symp Treat Small Anim Disease*:69-92, 1990.
50. Finco DR: Effects of dietary protein and phosphorus on the kidney of dogs. *Waltham/OSU Symp*:39-42, 1992.
51. Polzin DJ, Osborne CA, Hayden DW: Effects of modified protein diets in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res* 183:980-986, 1983.
52. Barsanti JA, Finco DR: Dietary management of chronic renal failure in dogs. *JAAHA* 21:371-376, 1985.
53. Polzin DJ, Osborne CA, Hayden DW: Influence of reduced protein diets on morbidity, mortality, and renal function in dogs with induced chronic renal failure. *Am J Vet Res* 45:506-517, 1984.
54. Polzin DJ, Osborne CA, Stevens JB: Influence of modified protein diets on the nutritional status of dogs with induced chronic renal failure. *Am J Vet Res* 44:1698-1702, 1983.
55. Polzin DJ, Osborne CA: Management of chronic primary polyuric renal failure with modified protein diets: Concepts, questions, and controversies. *Proc 29th Annu Gaines Vet Symp*: 24-35, 1979.
56. Finco DR: Effects of dietary components on progression of renal failure. *Proc 10th Annu ACVIM Vet Forum*:460-462, 1992.
57. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, et al: Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 29:572-577, 1986.
58. Neugarten J, Feiner HD, Schacht RG, Baldwin DS: Amelioration of experimental glomerulonephritis by dietary protein restriction. *Kidney Int* 24:595-601, 1983.
59. Kaysen GA: Albumin metabolism in the nephrotic syndrome: The effect of dietary protein intake. *Am J Kidney Dis* 12(6):461-480, 1988.
60. Polzin DJ, Osborne CA: The importance of egg protein in reduced protein diets designed for dogs with renal failure. *J Vet Intern Med* 2:15-21, 1988.
61. Fleming EJ, McCaw DL, Mikiciuk MG: Managing dogs with glomerular disease. *Vet Med* 84:304-306, 1989.
62. Greco DS, Green RA: Coagulation abnormalities associated with thrombosis in a dog with nephrotic syndrome. *Compend Contin Educ Pract Vet* 9(6):653-658, 1987.
63. Rasedee A, Feldman BF, Washabau R: Naturally occurring canine nephrotic syndrome is a potentially hypercoagulable state. *Acta Vet Scand* 27:369-377, 1986.
64. Cowgill LD, Kallet AJ: Systemic hypertension, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy*. IX. Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 360-364.
65. Ross LA, Labato MA: Use of drugs to control hypertension in renal failure, in Kirk RW, Bonagura JD (eds): *Current Veterinary Therapy*. X Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1201-1204.
66. Koepke JP, DiBona GF: Blunted natriuresis to atrial natriuretic peptide in chronic sodium-retaining disorders. *Am J Physiol* 252:F865-F871, 1987.
67. Dorhout Mees EJ, Geers AB, Koomans HA: Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: A controversial pathophysiological concept *Nephron* 36:201-211, 1984.
68. Herman PJ, Sawin LL, DiBona GF: Role of renal nerves in renal sodium retention of nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 256:F823-F829, 1989.
69. Littman MP: Update: Treatment of hypertension in dogs and cats, in Kirk RW, Bonagura JD (eds): *Current Veterinary Therapy*. XI. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp 838-841.
70. Snyder PS: Canine hypertensive disease. *Compend Contin Educ Pract Vet* 13(12):1785-1792, 1991.
71. MacGregor GA: Blood pressure, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, and the kidney. *Am J Med* 92:4B-20S-4B-27S, 1992.
72. Sauter ER, Bakris GL: The effects of enalapril on urinary protein excretion in patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Clin Pharmacol* 30:155-158, 1990.
73. Knowlen GG, Kittleson MD: Captopril therapy in dogs with heart failure, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy*. X Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 334-339.
74. Relford RL, Green RA: Coagulation disorders in glomerular diseases, in Kirk RW, Bonagura JD (eds): *Current Veterinary Therapy*. XI. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp 827-829.
75. Jackson ML: Platelet physiology and platelet function: Inhibition by aspirin. *Compend Contin Educ Pract Vet* 9(6):627-638, 1987.