

Emodialisi veterinaria nel cane: risultati del primo anno di attività del Centro di Emodialisi e Purificazione Ematica Veterinaria (CEPEV) dell'Università di Pisa

RIASSUNTO

Introduzione e Scopo del lavoro - Le terapie sostitutive renali extracorporee e le tecniche di purificazione ematica costituiscono una realtà in continua espansione nel panorama veterinario mondiale. L'emodialisi, infatti, rappresenta spesso l'unica chance terapeutica per pazienti in insufficienza renale acuta, iperkaliemia e sovraccarico di fluidi. Lo scopo del presente lavoro è stato di valutare l'attività clinica del primo Centro universitario italiano di Emodialisi e Purificazione Ematica Veterinaria (CEPEV) ad un anno dall'apertura, in termini di numero di pazienti ricevuti, diagnosi, tipologia di trattamento ricevuto, numero di interventi per pazienti e mortalità intra ed inter-trattamento.

Materiali e metodi - Il presente studio ha preso in considerazione tutti i pazienti pervenuti presso il CEPEV per terapia renale sostitutiva extracorporea in dodici mesi di attività.

Risultati - Il 71,43% dei pazienti presentava AKI mentre il 28,57% AKI/CKD. La percentuale complessiva di sopravvivenza è risultata pari al 68,18%, con un valore del 83,84% in AKI e del 66,67% in AKI/CKD. La condizione di AKI risultava secondaria a tossicosi nel 38,09%, ad infezione nel 33,33%, ad ostruzione delle vie urinarie nel 9,52%, ad amiloidosi nel 4,76% e ad eziologia sconosciuta nel 14,30%.

Discussione - L'elevata percentuale di sopravvivenza sembra indicare il trattamento emodialitico intermittente quale efficace strumento terapeutico non solo del soggetto affetto da danno renale acuto ma anche del paziente con malattia renale cronica scompensata.

INTRODUZIONE

Le terapie sostitutive renali extracorporee (Extracorporeal Renal Replacement Therapies - ERRT) e le tecniche di purificazione ematica costituiscono una realtà in continua espansione nel panorama veterinario mondiale. Negli ultimi anni molti sono i centri universitari e privati che hanno avviato programmi di emodialisi, non solo negli Stati Uniti, ma anche in Europa ed Asia. La spiegazione principale di tale fenomeno risiede sia nella necessità di offrire un servizio veterinario sempre più specialistico e all'avanguardia, sia nelle innumerevoli possibilità terapeutiche che tali tecniche sono in grado di offrire. In alcune condizioni, quali insufficienza renale acuta oligurica/anurica, grave sovraccarico di fluidi ed iperkaliemia, l'emodialisi costituisce, infatti, il trattamento di elezione in grado di aumentare le probabilità di sopravvivenza del paziente. Con il termine emodialisi ci si riferisce comunemente sia all'emodialisi intermittente (della durata massima di 5-6 ore) che alla continua (della durata media di 12-24 ore). Le terapie dialitiche intermittenze e continue differiscono per molti aspetti quali durata, principali forze responsabili della clearance delle molecole ed utilizzo del liquido di dialisi, ma sono accomunate dalle caratteristiche extracorporee del circuito. In entrambe le tecniche, a differenza di quanto avviene nella dialisi peritoneale che costituisce una procedura intracorporea, il sangue del paziente viene spinto forzatamente nel filtro dializzatore dove, a seguito del contatto con una membrana semipermeabile e dello scambio in contro corrente con il liquido di dialisi, avviene la clearance delle tossine uremiche¹ (Figura 1A, B).

In medicina veterinaria l'emodialisi viene utilizzata principalmente nel trattamento del danno renale acuto (Acute Kidney Injury - AKI) ed è possibile affermare che l'emodialisi debba essere sempre consigliata in tutti i casi in cui ci sia incapacità di risolvere la condizione di iperazotemia con la sola terapia medica, indipendentemente dall'entità della produzione urinaria¹. Il termine AKI è stato adottato in medicina umana per definire un ampio spettro di pazienti affetti da danno renale acuto, dalle fasi più precoci e subcliniche a condizioni di grave insufficienza renale. Attualmente il termine AKI viene preferito ad insufficienza renale acuta (Acute Renal Failure - ARF) in quanto include anche gli stadi iniziali della patologia renale acuta. Con l'acronimo ARF, infatti, venivano più comunemente indicate le forme di insufficienza renale caratterizzate da maggiore gravità e mortalità^{2,3}. In medicina veterinaria, la classificazione AKI, proposta da Cowgill e Langston, si basa su tre criteri principali: creatinina sierica, entità di produzione urinaria e necessità o meno di instaurare una terapia sostitutiva renale. Tale classificazione si prefigge l'obiettivo di fornire al clinico un aiuto nell'approc-

I. Lippi, DVM, PhD - F. Perondi, DVM
S. Benedetti, DVM - V. Marchetti, DVM, PhD
G. Guidi, DVM, PhD

Dipartimento di Scienze Veterinarie
 Facoltà di Medicina Veterinaria - Università di Pisa

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 20/03/2013 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 17/03/2014".



FIGURA 1A - Circuito extracorporeo in un paziente sottoposto ad emodialisi intermittente.

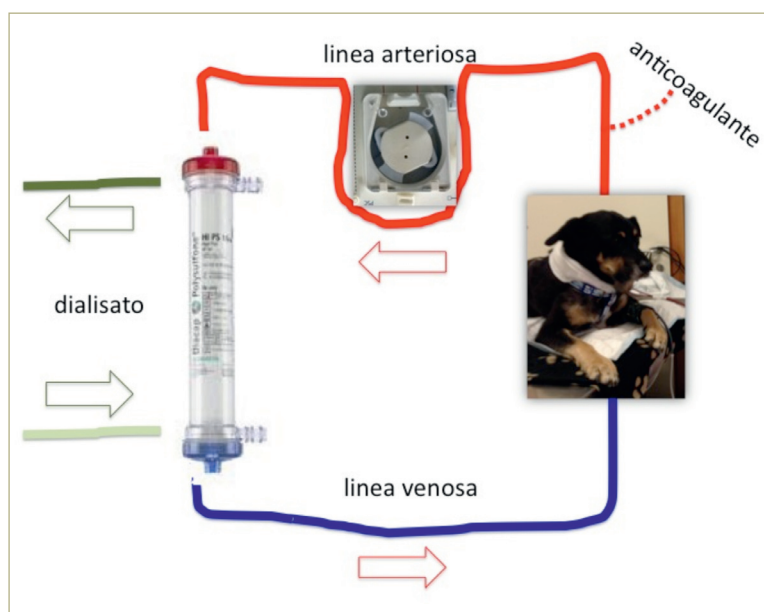


FIGURA 1B - Rappresentazione schematica del circuito extracorporeo. Il sangue in uscita dal paziente (linea arteriosa) viene spinto da una pompa peristaltica all'interno della parte apicale del filtro. Il sangue scorre all'interno di migliaia di microfibre capillari disposte in parallelo, che fungono da membrana di filtrazione. Il dialisato prodotto a partire da acqua ultra purificata, bicarbonato e concentrato acido scorre nel filtro in controcorrente rispetto al sangue, al fine di massimizzare lo scambio osmotico tra i due compartimenti. Il sangue così purificato viene condotto nuovamente al paziente mediante la linea venosa. La coagulazione del circuito extracorporeo viene impedita mediante infusione di anticoagulante.

cio diagnostico e terapeutico della patologia renale acuta, tuttavia essa rappresenta ancora una base preliminare e, come tale, soggetta a possibili modificazioni e revisioni⁴.

La terapia medica del paziente oligurico in AKI ha l'obiettivo di ripristinare una diuresi adeguata (≥ 1 ml/kg/h) e si basa principalmente sull'istituzione di

una corretta fluidoterapia e sull'impiego di diuretici e vasodilatatori renali. Tuttavia, qualora tali terapie non riescano ad indurre una diuresi adeguata nell'arco di 6-12 ore, la forma di AKI è da considerarsi non responsiva a fluidi ed ogni ulteriore apporto può incrementare il rischio di sviluppare una condizione di sovra-idratazione⁵. In medicina umana, la presenza di sovra-idratazione (definita come incremento $> 10\%$ del normale stato di idratazione) in pazienti AKI è risultata influenzare in modo indipendente la mortalità^{6,7}. In medicina veterinaria l'impiego di diuretici d'ansa od osmotici per stimolare la produzione urinaria è ancora largamente diffuso e generalmente accettato, sebbene il loro utilizzo derivi più da evidenze aneddotiche che scientificamente provate^{8,9,10}. L'efficacia del mannitolo, quale promotore della diuresi, si riduce, infatti, significativamente al progredire della patologia renale e al peggiorare della condizione di uremia del paziente. Inoltre, non sono presenti studi che attestino effetti benefici ed efficacia dei diuretici d'ansa nell'AKI conclamata¹¹. In pazienti umani in AKI oligurica la risposta ai diuretici indica soltanto una minore gravità della patologia renale in atto, ma non può essere utilizzata quale fattore prognostico positivo. Il riscontro di una risposta positiva ai diuretici può, infatti, essere associato ad una riduzione della sopravvivenza e del recupero funzionale¹². Rimane ancora oggetto di dibattito, sia in medicina veterinaria che in medicina umana, quale sia il momento ideale per iniziare il trattamento dialitico. In linea generale, i soggetti che non rispondono alla terapia convenzionale dovrebbero essere sottoposti il prima possibile ad emodialisi. Il ritardo nell'iniziare la terapia dialitica può infatti condurre ad un aggravamento del quadro sintomatologico, allo sviluppo di alterazioni multi organiche e ad un peggioramento della prognosi¹. La terapia sostitutiva renale dovrebbe, quindi, divenire parte integrante della gestione del paziente veterinario in AKI ed essere presa in considerazione ogniqualvolta le condizioni di iperazotemia, produzione urinaria inadeguata, sovraccarico di fluidi o alterazioni dell'equilibrio elettrolitico ed acido-base non siano risolvibili mediante trattamento medico⁴.

A fianco dell'utilizzo prettamente nefrologico, le tecniche di purificazione ematica presentano ulteriori campi applicativi di particolare interesse, quali la rimozione di molecole legate alle proteine plasmatiche o liposolubili che non possono essere eliminate mediante emodialisi, tossine e mediatori dell'infiammazione, tossici e macromolecole che tendono ad accumularsi nel plasma^{13,14}. In medicina veterinaria, le principali tecniche di purificazione ematica sono rappresentate dall'emoperfusione e dalla plasmaferesi e vengono impiegate in svariate condizioni patologiche, quali intossicazioni da FANS, veleno di vipera, insufficienza epatica, sepsi¹⁵.

Lo scopo del presente studio retrospettivo descrittivo è stato di valutare l'attività clinica del CEPEV nei primi dodici mesi di attività, in termini di numero di pazienti ricevuti, diagnosi, tipologia di trattamento ricevuto, numero di interventi per pazienti e mortalità intra ed inter-trattamento.

MATERIALI E METODI

Il presente studio retrospettivo ha preso in considerazione tutti i pazienti canini (n=21) pervenuti presso il CEPEV per terapia sostitutiva renale in un intervallo di tempo di 12 mesi. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a raccolta anamnestica, esame fisico diretto, profilo emato-biochimico (esame emocromocitometrico, albumina, proteine totali, creatinina, BUN, calcio totale, calcio ione, fosfati, sodio, potassio, bicarbonato, ALT, AST, ALKP, GGT, bilirubina totale), analisi dell'urina (peso specifico, UP/UC, dipstick ed esame microscopico del sedimento) ecografia addominale ed esame radiografico del torace (proiezioni latero-laterale destra e ventro-dorsale). Al momento della visita i pazienti sono stati classificati affetti da danno renale acuto (Acute Kidney Injury - AKI) o da danno renale acuto su preesistente malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease - AKI/CKD). I criteri di inclusione per il gruppo AKI erano rappresentati da evidenze anamnestiche, cliniche, di laboratorio e di diagnostica per immagini riferibili ad una condizione di iperazotemia acuta (creatinina plasmatica > 2,0 mg/dl) o incremento della concentrazione plasmatica della creatinina di almeno 0,3 mg/dl nelle 48 ore precedenti in soggetti non iperazotemici. Il gruppo AKI/CKD era costituito da soggetti presentanti malattia renale cronica (CKD) da un periodo di tempo superiore ai tre mesi, in cui tale patologia aveva subito uno scompenso. I soggetti appartenenti al gruppo AKI/CKD presentavano, infatti, evidenze anamnestiche, cliniche, di laboratorio e di diagnostica per immagini riconducibili ad AKI su CKD. In tali pazienti veniva diagnosticata una riacutizzazione di malattia renale cronica, che non ne permetteva più la classificazione mediante i criteri IRIS CKD. I cani appartenenti ad entrambi i gruppi sono stati classificati in base alla classificazione AKI sulla concentrazione di creatinina plasmatica e sulla produzione urinaria⁴ (Tabella I). In base all'entità di produzione urinaria, i soggetti sono stati suddivisi in non-oligurici (produzione urinaria ≥ 1 ml/kg/h; NO) ed oligurici (produzione urinaria < 1 ml/kg/h; O).

Previo consenso informato dei proprietari, tutti i soggetti sono stati sottoposti ad anestesia generale ed applicazione di un catetere venoso centrale (Flexicon II Dialysis Catheter Kit 12F x 24 cm, C.R. Bard® Inc, USA) mediante tecnica di Seldinger e di una sonda esofagostomica. Nei soggetti sottoposti

TABELLA I

Principi di classificazione dei pazienti affetti da danno renale acuto (AKI)⁷. I pazienti in AKI vengono ulteriormente sotto classificati come oligurici (O) o non oligurici (NO) in base all'entità della produzione urinaria e a seconda della necessità o meno di essere sottoposti a terapia sostitutiva renale (RRT)

Stadio AKI	Creatinina sierica (mg/dl)	Sintomi clinici
- Stadio 1	< 1,6 mg/dl	AKI non iperazotemica o forme responsive a fluidi. Evidenze anamnestiche, cliniche, di laboratorio o di diagnostica per immagini riconducibili a danno renale acuto. Incremento progressivo della creatinina sierica (sempre all'interno del range di normalità) o incremento ≥ 0,3 mg/dl in 48 ore.
- Stadio 2	1,6-2,5 mg/dl	Evidenze anamnestiche, cliniche, di laboratorio o di diagnostica per immagini di AKI o progressiva iperazotemia.
- Stadio 3	2,6-5,0 mg/dl	Danno renale acuto da moderato a grave. AKI manifesto o progressivo aumento del grado di iperazotemia ed insufficienza renale.
- Stadio 4	5,1-10,0 mg/dl	
- Stadio 5	> 10,0 mg/dl	

- **NO**: produzione urinaria ≥ 1 ml/kg/h
 - **O**: produzione urinaria < 1 ml/kg/h
 - **RRT**: necessaria
 - **RRT**: non necessaria

a biopsia, il prelievo bioptico veniva eseguito per via percutanea eco-guidata mediante pistola Bard® Magnum®. Per tali pazienti il primo intervento di emodialisi veniva effettuato non prima delle 24 ore successive alla biopsia. Per tutti gli altri pazienti il trattamento dialitico veniva iniziato immediatamente dopo la radiografia del torace in proiezione latero-laterale destra per il controllo della posizione del catetere venoso centrale, in fase di risveglio.

Le terapie emodialitiche sono state eseguite mediante apparecchiatura Diapact® CRRT System (BBraun, Melsungen, AG) impostata in modalità intermittente, con filtro dializzatore (Diacap® Acute S, BBraun, Melsungen, AG), linee sangue (Diapact® CRRT bloodlines, BBraun, Melsungen, AG), e liquido di dialisi pre-confezionato (Duosol Solutions per CRRT, BBraun, Melsungen, AG). La prescrizione e la frequenza dei trattamenti venivano stabilite prima di ogni intervento di emodialisi in base allo stato clinico del soggetto, ai valori plasmatici di creatinina e BUN, all'entità della produzione urinaria e al tempo di coagulazione attivata (Activated Clotting Time - ACT) (Hemocron® Response, ITC, USA). Durante il trattamento i soggetti venivano sottoposti a monitoraggio continuo di ECG, volume ematico e SpO₂ (CritLine® III TQA, Hema Metrics LLC, USA). Il volume ematico del paziente veniva stimato mediante determi-

nazione continua di emoglobina ed ematocrito. Ogni 15 minuti venivano monitorati anche pressione arteriosa sistolica, diastolica e media, temperatura corporea ed ACT. Il prelievo di sangue post dialisi per la determinazione di creatinina, BUN, calcio totale, fosforo, sodio e potassio veniva effettuato alla fine di ciascun trattamento, prelevando 2 ml di sangue intero dalla linea arteriosa, a flusso sangue 50 ml/min ed attendendo 15 secondi dall'interruzione del flusso dializzato. L'intero volume di sangue extracorporeo veniva restituito al paziente al termine della terapia.

I dati relativi a numero di casi, razza, età, sesso, peso, stato di idratazione, stadio di AKI, produzione urinaria e diagnosi dei pazienti trattati con emodialisi intermittente, nonché i dati relativi al numero e alla durata dei trattamenti extracorporei e alla mortalità intra (relativa alla sessione dialitica) ed inter trattamento (periodo compreso tra due trattamenti consecutivi), sono stati analizzati statisticamente mediante il programma GraphPad

Prism® per Macintosh. I valori di mortalità intra ed inter trattamento si riferivano al numero di soggetti deceduti spontaneamente durante il trattamento dialitico o nell'intervallo tra due trattamenti consecutivi. I valori medi sono stati espressi come media \pm deviazione standard.

RISULTATI

In un anno di attività sono stati sottoposti ad emodialisi intermittente (Intermittent hemodialysis - IHD) 21 cani. La Tabella 2 riassume i dati relativi a distribuzione di sesso, razza, diagnosi, stadio di insufficienza renale, stato di idratazione, produzione urinaria, biopsia e numero di dialisi effettuate. Per quanto riguarda il sesso 11/21 soggetti (52,39%) erano rappresentati da maschi, 10/21 (47,61%) da femmine. L'età media dei pazienti è risultata $5,88 \pm 3,74$ anni ed il peso medio $26,07 \pm 11,29$ kg.

TABELLA 2										
Risultati percentuali relativi ai principali dati del lavoro.										
Tutti i valori presenti sono espressi in percentuale										
Sesso	Maschi 11/21 52,39%		Femmine 10/21 47,61%							
Razza	M 9/21 42,85%	B 2/21 9,53%	L 2/21 9,53%	BT 2/21 9,53%	SH 1/21 4,76%	T 1/2 4,76%	S 1/21 4,76%	FCR 1/21 4,76%	EB 1/21 4,76%	C 1/21 4,76%
Diagnosi	AKI/CKD 6/21 28,57%		AKI 15/21 71,43%							
Stadio	AKI I 2/21 9,52%		AKI 2	AKI 3 1/21 4,76%	AKI 4 9/21 42,86%	AKI 5 9/21 42,86%				
SI	Normale 4/21 19,05%		Ipo 4/21 19,05%	Iper 13/21 61,90%						
PU	NO 9/21 42,85%		O 12/21 57,15%							
Eziologia	Tox 8/21 38,09%		Infet 7/21 33,33%		Ostr 2/21 9,52%		Amil 1/21 4,76%		Scon 3/21 14,30%	
	- uva (2/8) - GE (3/8) - funghi (1/8) - endotossine (2/8)		- Leptospirosi (1/7) - Leishmaniosi (5/7) - pielonefrite (1/7)		- calcoli ureteri (1/2) - iatrogena (1/2)					
Biopsia	SI 4/21 19,04%		NO 17/21 80,96%							
N° dialisi	1 8/21 38,09%		2 2/21 9,52%	3 7/21 33,33%	4 1/21 4,76%	5 3/21 14,30%				
M: Meticcio, B: Beagle, L: Labrador, BT: Bracco Tedesco, SH: Siberian Husky, T: Terranova, S: Sharpei, FCR: Flat Coated Retriever, EB: Epagneul Breton, C: Cane Corso. SI: stato di idratazione, Ipo: disidratazione, Iper: iperidratazione. PU: produzione urinaria, NO: non oligurico, O: oligurico. Tox: tossico, Infet: infettivo, Ostr: ostruttivo, Amil: amiloidosi, Scon: sconosciuto.										

La distribuzione di razza ha evidenziato 9/21 Meticcici (42,85%), 2/21 Beagle (9,53%), 2/21 Labrador Retriever (9,53%), 2/21 Bracco Tedesco (9,53%), 1/21 Siberian Husky (4,76%), 1/21 Terranova (4,76%), 1/21 Shar-pei (4,76%), 1/21 Flat Coated Retriever (4,76%), 1/21 Epagneul Breton (4,76%), 1/21 Cane Corso (4,76%). Le concentrazioni plasmatiche medie di creatinina e BUN al momento dell'ingresso in dialisi sono risultate rispettivamente di $9,64 \pm 4,13$ mg/dl (range di riferimento 0,70 - 1,70 mg/dl) e $135,30 \pm 65,07$ mg/dl (range di riferimento 10 - 30 mg/dl). Al momento dell'ingresso in dialisi 6/21 pazienti (28,57%) presentavano AKI/CKD, 15/21 (71,43%) presentavano AKI. Per quanto concerne la concentrazione di creatinina plasmatica al momento dell'ingresso in dialisi, 9/21 soggetti (42,86%) presentavano una creatinina $> 10,0$ mg/dl (stadio AKI 5), 9/21 (42,86%) una creatinina compresa tra 5,1 mg/dl e 10,0 mg/dl (stadio AKI 4), 1/21 (4,76%) una creatinina compresa tra 2,6 mg/dl e 5,0 mg/dl (stadio AKI 3), 2/21 (9,52%) una creatinina $< 1,6$ mg/dl (stadio AKI 1). La valutazione dello stato di idratazione evidenziava che 13/21 soggetti (61,90%) presentavano uno stato di idratazione superiore alla norma, il 15% dei quali esibiva segni clinici e radiografici di edema polmonare, 4/21 soggetti (19,05%) uno stato di idratazione normale e 4/21 soggetti (19,05%) uno stato di disidratazione $>5\%$. Per quanto riguarda la produzione urinaria, 9/21 pazienti (42,85%) risultavano non oligurici (NO), mentre 12/21 (57,15%) risultavano oligurici (O). La condizione di AKI risultava secondaria a tossicosi in 8/21 soggetti (38,09%), ad infezione in 7/21 soggetti (33,33%), ad ostruzione delle vie urinarie in 2/21 soggetti (9,52%), ad amiloidosi in 1/21 soggetti (4,76%), ad eziologia sconosciuta in 3/21 soggetti (14,30%). I soggetti con AKI secondaria a tossicosi risultavano così distribuiti: intossicazione da uva (2/8), glicole etilenico (3/8), ingestione di funghi tossici (1/8), endotossicosi (2/8). I pazienti con AKI secondaria ad infezione erano affetti da: Leishmaniosi (5/7), Leptospirosi (1/7) e pielonefrite (1/7). I due soggetti con ostruzione delle vie urinarie presentavano rispettivamente calcolosi ureterale bilaterale e recisione e stenosi iatrogena degli ureteri a seguito di precedente chirurgia. In entrambi i casi si procedeva ad emodialisi al fine di correggere il grave stato di iperidratazione, iperkaliemia ed iperazotemia, prima di sottoporli ad intervento chirurgico.

La biopsia renale è stata effettuata in 4/21 pazienti (19,04%), mentre non è stata effettuata in 17/21 pazienti (80,96%). In due dei quattro pazienti sottoposti a biopsia l'esame istopatologico ha evidenziato una glomerulonefrite membranoproliferativa la cui eziologia è stata successivamente ricondotta ad un'infezione da *Leishmania infantum*. Nei restanti due soggetti sono stati evi-

TABELLA 3 Risultati relativi ai pazienti sopravvissuti e deceduti in relazione al totale dei soggetti (21), al gruppo in AKI (n=14) e al gruppo in AKI/CKD (n=7). Risultati relativi alla mortalità inter- ed intra-trattamento, espressa sul totale dei soggetti		
Totale pazienti n=21	Sopravvissuti 15/21 68,18%	Deceduti 6/21 31,82%
Gruppo AKI n=14	Sopravvissuti 10/14 71,42%	Deceduti 4/14 28,58%
Gruppo AKI/CKD n=7	Sopravvissuti 5/7 71,42%	Deceduti 2/7 28,58%
Mortalità n=21	Inter-trattamento 5/21 23,80% - edema polmonare (2/5) - emorragia polmonare (1/5) - arresto cardio-circolatorio (2/5)	Intra-trattamento 1/21 4,76% - emorragia polmonare

denziati rispettivamente depositi di sostanza amiloide e depositi di ossalato di calcio riconducibili ad avvelenamento da glicole etilenico. Il paziente affetto da amiloidosi faceva parte del gruppo di soggetti in AKI/CKD ed era stato sottoposto ad emodialisi a causa del peggiorare delle condizioni cliniche, in attesa del referto istologico della biopsia renale.

Il numero di trattamenti di emodialisi è risultato uno in 8/21 pazienti (38,09%), due in 2/21 pazienti (9,52%), tre in 7/21 pazienti (33,33%), quattro in 1/21 pazienti (4,76%), cinque in 3/21 pazienti (14,30%), con un numero medio di trattamenti per paziente pari a $2,4 \pm 1,45$. La durata media in termini di tempo dei trattamenti di emodialisi è risultata di $4,73 \pm 0,41$ ore (Tabella 2).

Al termine del ciclo di trattamenti di emodialisi i soggetti sopravvissuti sono risultati 15/21 (68,18%) ed i soggetti deceduti 6/21 (31,82%). La mortalità inter-trattamento è stata evidenziata in 5/21 soggetti (23,80%). Le cause di tale mortalità sono state ricondotte ad edema polmonare in 2/5 pazienti (40%), ad emorragia polmonare in 1/5 pazienti (20%) e arresto cardio-circolatorio in 2/5 pazienti (40%). La mortalità intra-trattamento è stata riportata in 1/21 soggetti (4,76%) e la causa è stata ricondotta ad emorragia polmonare. Nel gruppo di pazienti in AKI i soggetti deceduti sono risultati 4/14 (28,58%) ed i sopravvissuti 10/14 (71,42%). Nel gruppo di pazienti in AKI/CKD i soggetti deceduti sono risultati 2/7 (28,58%), ed i sopravvissuti 5/7 (71,42%) (Tabella 3).

DISCUSSIONE

I pazienti canini sottoposti ad emodialisi nei primi dodici mesi di attività del CEPEV sono risultati

nel complesso 21. Di tali pazienti, la maggior parte (71,43%) era rappresentata da soggetti affetti da forme di danno renale acuto (15/21), la restante parte (28,57%) da soggetti in fase di riacutizzazione di patologia renale cronica (6/21). Nella presente casistica la maggior parte (18/21) dei soggetti sottoposti ad emodialisi si presentava, al momento dell'ingresso in dialisi, nelle fasi più avanzate di AKI. Gli stadi AKI 4 e AKI 5 risultavano, infatti, i più rappresentati, con un numero di soggetti di 9/21 ciascuno. Al momento della presentazione, le concentrazioni medie di creatinina ($9,64 \pm 4,13$ mg/dl) e BUN ($135,30 \pm 65,07$ mg/dl) erano ampiamente al di sopra del range di riferimento. Tale dato non stupisce, in quanto, sebbene il momento migliore in cui iniziare l'emodialisi sia ancora oggetto di dibattito, il trattamento dialitico viene generalmente preso in considerazione a fronte di concentrazioni di creatinina > 5 mg/dl¹. È comunque importante sottolineare la presenza tra i pazienti trattati di due soggetti in stadio AKI I (creatinina $< 1,6$ mg/dl). Entrambi i pazienti risultavano intossicati da glicole etilenico ed erano stati sottoposti a trattamento su base anamnestica, prima di aver sviluppato una forma più grave di AKI. L'intossicazione da glicole etilenico costituisce, infatti, una condizione particolare di AKI, in cui è consigliabile sottoporre il paziente a terapia sostitutiva renale il prima possibile, indipendentemente dalla comparsa o meno di sintomi clinici e/o ecografici¹⁵.

Nel gruppo di pazienti considerati, l'emodialisi intermittente ha evidenziato una elevata sopravvivenza intra (95,24%) ed inter-trattamento (76,20%). Nei 21 cani sottoposti ad emodialisi la percentuale totale di sopravvivenza è risultata pari al 68,18%. Tale dato rappresenta un riscontro significativamente confortante e si allinea con quanto riportato in letteratura, in cui la percentuale di sopravvivenza media dei pazienti affetti da AKI sottoposti ad emodialisi si attesta intorno al 41% - 52%; tuttavia, è riportato che tale percentuale sia strettamente influenzata dalla causa scatenante l'insufficienza renale. Infatti, cause emodinamiche e metaboliche presentano una sopravvivenza compresa tra 40% e 72%, cause infettive una percentuale variabile tra 58% e 100%, percentuale che tende ad abbassarsi ad un 20% - 40% nel caso di agenti tossici, quali glicole etilenico¹⁶.

Nel presente studio la condizione di AKI secondaria a tossicosi è risultata la più frequente (38,09%), seguita dalla infettiva (33,33%), dalla ostruttiva (9,52%) e dalla amiloidosi (4,76%). Nel gruppo di pazienti con eziologia riconducibile a tossicosi la percentuale di sopravvivenza ha raggiunto l'87,50%, con assenza di mortalità intra-dialitica ed un solo episodio di mortalità nell'intervallo inter-dialitico a causa di arresto cardiocircolatorio. Il dato relativo alla percentuale di sopravvivenza è tanto più incoraggiante se si consi-

dera che 3/8 soggetti risultavano intossicati da glicole etilenico, due dei quali presentavano già evidenze ecografiche di deposito di sali di calcio a livello renale. Inoltre, deve essere considerato che i pazienti in insufficienza renale che necessitano di emodialisi rappresentano tendenzialmente un gruppo di soggetti con segni clinici e di laboratorio più gravi rispetto ai pazienti che possono essere gestiti con la sola terapia medica e con una prognosi generalmente peggiore^{1,14}. Anche nel presente studio, infatti, la maggior parte dei cani sottoposti a trattamento dialitico apparteneva alle classi di gravità più alte, con una distribuzione uguale tra classe AKI IV e V, con una concentrazione plasmatica media complessiva di creatinina e BUN pari a, rispettivamente, $9,64 \pm 4,13$ mg/dl e $135,30 \pm 65,07$ mg/dl. È tuttavia interessante notare la presenza di una piccola percentuale di pazienti (9,52%), i quali, al momento dell'ingresso in dialisi, mostravano una concentrazione di creatinina plasmatica $< 1,9$ mg/dl. È doveroso precisare che tali pazienti appartenevano tutti al gruppo dei cani intossicati da glicole etilenico, per i quali l'emodialisi è stata iniziata in fase molto precoce, al fine di ridurre gli effetti tossici legati alla metabolizzazione del tossico.

La sopravvivenza è risultata simile (71,42%) nel gruppo ad eziologia infettiva. I due episodi di mortalità si sono distribuiti egualmente nell'intervallo intra- ed inter-dialitico. È interessante evidenziare che, in entrambi i casi, la morte è avvenuta per emorragia polmonare. Nel cane è stata recentemente identificata una sindrome emorragica polmonare (Emerging Pulmonary Haemorrhagic Syndrome-EPHS), associata a leptospirosi. Sebbene la sua eziopatogenesi rimanga da chiarire, è presumibile che le lesioni polmonari siano riconducibili a tossine sviluppate dal batterio stesso o ad un meccanismo immunomediato. Minore importanza patogenetica è stata accordata alla piastrinopenia che, nonostante costituisca un reperto frequente in corso di leptospirosi, in tali pazienti, non risulta generalmente associata ad emorragia polmonare¹⁷. Nel presente studio, entrambi i cani deceduti per emorragia polmonare sono risultati, però, negativi per leptospirosi sia al test sierologico che alla PCR. Al momento dell'ingresso in dialisi tali pazienti presentavano un quadro clinico-sintomatologico riconducibile a SIRS, trombocitopenia, aumento dei d-dimeri e un valore di ACT pre-dialisi > 400 . Sulla base di tali reperti, per entrambi i soggetti è stata ipotizzata una Coagulazione Intravasale Disseminata (CID). Sia per quanto riguarda la mortalità intra- che inter-trattamento, le complicazioni polmonari sono risultate la causa principale di decesso. Sebbene nel paziente umano affetto da insufficienza renale acuta segni clinici riconducibili a "polmone uremico" (uremic pneumonitis) costituiscano un riscontro molto frequente¹⁸, la cui eziopatogenesi è

da ricondursi principalmente ad una alterata permeabilità capillare polmonare a causa dell'aumento di concentrazione di citochine infiammatorie, quali l'interleukina 6, e conseguente sviluppo di un pattern interstiziale, recenti acquisizioni nel cane¹⁸ hanno evidenziato che, nonostante segni clinici e radiografici di alterazione polmonare siano frequenti in corso di AKI, essi non risultano correlati ad un peggioramento della prognosi. Inoltre, nel paziente canino è stata riscontrata una maggiore prevalenza di lesioni alveolari a distribuzione prevalentemente focale, la cui patogenesi è stata attribuita con maggiore probabilità a fenomeni di polmonite *ab-ingestis* e meno frequentemente a condizioni di ipoalbuminemia o aumento della pressione idrostatica capillare per sovraccarico di fluidi¹⁹.

Da non sottovalutare il fatto che 3/21 pazienti (14,30%) sono stati classificati ad eziologia sconosciuta, in quanto privi di dati anamnestici, clinici e di laboratorio riconducibili ad una specifica eziologia. Tale dato si associa anche ad una bassa prevalenza di biopsie renali. Molto spesso, infatti, le condizioni cliniche ed ematologiche dei pazienti richiedevano un intervento emodialitico immediato, che rendeva impossibile l'esecuzione della biopsia, a causa del rischio di sanguinamento connesso all'utilizzo di eparina in emodialisi. È inoltre noto che, sebbene l'eziologia rappresenti uno dei fattori che maggiormente influenzano la sopravvivenza dei cani affetti da AKI, al momento dell'ingresso in dialisi essa tende ad essere sconosciuta per la maggior parte dei soggetti, e, per il 22% di essi, a rimanere tale per l'intero decorso della patologia¹⁶.

È inoltre significativo riportare che la maggior parte dei cani trattati (61,90%) evidenziava segni clinici di iper-idratazione. Tale riscontro è risultato associato ad una elevata prevalenza di oliguria (38,09%) ed anuria (19,04) e dovuto frequentemente al tentativo infruttuoso di indurre o stimolare la diuresi mediante fluidoterapia endovenosa. Infine, è interessante segnalare che, sebbene i pazienti affetti da AKI siano risultati il gruppo più rappresentato (con una prevalenza del 71,43%), quasi il 30% dei cani sottoposti ad emodialisi era costituito da soggetti in fase di riacutizzazione di processo cronico. Tali pazienti sono stati trattati con emodialisi solo per un periodo di tempo limitato, al fine di ritornare in una condizione di CKD stabile. Sebbene i costi elevati della procedura emodialitica ne limitino spesso l'applicazione ai soli casi di AKI, è interessante notare che un terzo del totale dei pazienti pervenuti presso il centro presentava una forma di riacutizzazione di patologia cronica. La gestione emodialitica cronica del paziente veterinario prevede uno schema terapeutico simile al paziente umano. In medicina umana, l'emodialisi si applica principalmente al paziente cronico con rene terminale. In

tale condizione il paziente può essere mantenuto per anni. In medicina veterinaria, l'obiettivo principale della dialisi cronica rimane il garantire la migliore qualità di vita per il maggior tempo possibile. Nel paziente canino in CKD, l'emodialisi viene generalmente presa in considerazione quando la condizione di iperazotemia non è più controllabile mediante terapia medica e il trattamento continuato a vita¹. Tuttavia, esperienze cliniche non pubblicate hanno evidenziato il possibile effetto benefico che pazienti in fase di riacutizzazione di CKD possono ricevere da un trattamento emodialitico intermittente e limitato nel tempo. Tale ciclo di trattamenti si pone l'obiettivo di ricondurre il paziente ad una fase di stabilità e al superamento della condizione di uremia. Il trattamento emodialitico del paziente cronico scompensato, può inoltre facilitare la gestione post anestetica di tali pazienti a seguito di posizionamento di sonda esofago-stomica. Nel presente studio, l'elevata percentuale di sopravvivenza (66,67%) riscontrata in tale gruppo di pazienti, associata ad una buona qualità e durata di vita, sembrano indicare il trattamento emodialitico intermittente quale potenziale strumento terapeutico anche del paziente cronico scompensato, oltretutto dell'acuto.

Parole chiave

Emodialisi, AKI, CKD, cane.

■ Veterinary hemodialysis in the dog: results of the first year of activity of the Veterinary Haemodialysis and Blood Purification Centre (CEPEV) of the University of Pisa

Summary

Introduction - Extracorporeal renal replacement therapies and blood purification techniques are in continuous expansion in veterinary medicine. Haemodialysis represents often the only therapeutic chance for patients affected by acute kidney injury, hyperkalemia and fluid overload. The aim of the present study has been to evaluate the one-year clinical activity of the first Veterinary Haemodialysis and Blood Purification Centre (CEPEV), in terms of number of patients, diagnosis, kind and number of treatments, intra-dialysis and inter-dialysis mortality.

Materials e methods - The present study has taken into consideration all patients come to the CEPEV for extracorporeal renal replacement therapies between June 2011 and June 2012.

Results - The 71.43% of patients presented AKI and the 28.57% AKI/CKD. Total survival rate was 68.18%, with a survival rate of 83.84% in AKI and 66.67% in AKI/CKD. AKI was due to toxic agents

in the 38.09%, infection in the 33.33%, urinary tract obstruction in the 9.52%, amyloidosis in the 4.76% and unknown in the 14.30%.

Discussion - Intermittent haemodialysis seems to be an effective therapeutic tool, which can of-

fer a high survival rate in both patients with acute kidney injury and acute on chronic renal disease.

Key words

Hemodialysis, AKI, CKD, dog.

BIBLIOGRAFIA

1. Langston C. Hemodialysis. In: Barteges J. and Polzin DJ. Ed. *Nephrology and Urology of Small Animals*. Chichester: Blackwell Publishing LTD, 2011, pp. 255-285.
2. Kellum JA., Bellomo R., Ronco C. The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria. *Contributions to Nephrology* 156: 10-16, 2007b.
3. Himmelfarb J., Joannidis M., Molitoris B., et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury 3: 962-967, 2008.
4. Cowgill LD. And Langston C. Acute Kidney Insufficiency. In: Barteges J. and Polzin DJ. Ed. *Nephrology and Urology of Small Animals*. Chichester: Blackwell Publishing LTD, 2011, pp. 472-523.
5. Cowgill LD. And Francey T. Acute uremia. In: Ettinger SJ. and Feldman EC. Ed. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, pp. 1731-1751.
6. Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M., et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney International* 76(4): 422-427, 2009.
7. Bouchard J. and Mehta R.L. Fluid accumulation and acute kidney injury: consequence or cause. *Current Opinion in Critical Care* 15(6): 509-513, 2009.
8. Cowgill LD. And Elliott D. Acute renal failure. In: Ettinger SJ. and Feldman EC. Ed. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp. 1615-1633.
9. Labato MA. Strategies for management of acute renal failure. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 31(6): 1265-1287, 2001.
10. Grauer GF. Acute Renal Failure and Chronic Kidney Disease. In: Nelson RW. And Couto CG. Ed. *Small Animal Internal Medicine*. St. Louis: Mosby Elsevier, 2009, pp. 645-659.
11. McClellan JM. Effects of administration of fluids and diuretics on glomerular filtration rate, renal blood flow, and urine output in healthy awake cats. *American Journal of Veterinary Research* 67: 715-722, 2006.
12. Cerda J., Sheinfeld G., Ronco C. Fluid overload in critically ill patients with acute kidney injury. *Blood Purification* 29: 331-338, 2010.
13. Ismail N., Kiproff DD., Hakim RM. Plasmapheresis. In: Daugirdas JT., Blake PG., Ing TS. Ed. *Handbook of Dialysis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp. 275-299.
14. Canaud B., Krieter D. Hemodiafiltration and Hemofiltration. In: Daugirdas JT., Blake PG., Ing TS. Ed. *Handbook of Dialysis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp. 265-275.
15. Cowgill LD. and Francey T. Hemodialysis and Extracorporeal Blood Purification. In: Di Bartola SP. Ed. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders In Small Animal Practice*. St. Louis: Elsevier Saunders, 2012, pp. 680-713.
16. Segev G., Kass PH., Francey T. et al. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by haemodialysis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22: 301-308, 2008.
17. Klopfeleisch R., Kohn B., Plog S., et al. An emerging pulmonary haemorrhagic syndrome in dogs: similar to the human leptospiral pulmonary haemorrhagic syndrome? *Veterinary Medicine International*: 2010.
18. Pierson DJ. Respiratory considerations in the patient with renal failure. *Respiratory Care* 51: 413-422, 2006.
19. Le Boide CK., Heng HG., Snyder PW. et al. Pulmonary abnormalities in dogs with renal azotemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26: 1099-1106, 2012.