

CORNER DIAGNOSTICO

Medicina interna



PRESENTAZIONE CLINICA

Aki, pastore tedesco femmina intera di 5 anni, veniva presentata in visita per astenia, anoressia ed ematochezia insorte nelle 48 ore precedenti.

Aki era stata sottoposta a visita oculistica circa 2 settimane prima per deficit visivo, e in seguito alla diagnosi di uveite bilaterale di sospetta origine immunomediata con glaucoma secondario era stata intrapresa terapia con antinfiammatori topici (desametasone e ketorolac) e sistemici (prednisolone) e farmaci antiglaucoma (travoprost, brinzolamide e timololo).

All'esame fisico Aki presentava depressione del senso-

Jari Zambarbieri¹
DVM, PhD, SCMPA

Chiara Locatelli¹
DVM, PhD

¹Ospedale Veterinario Universitario,
Università degli Studi di Milano, Via dell'Università 6 - Lodi

rio, discreto stato di nutrizione (BCS 4/9), lieve disidratazione (<5%), assenza bilaterale di reazione alla minaccia e di riflesso fotomotore. Poche ore dopo il ricovero insorgevano testa ruotata e movimenti di maneggio. L'iter diagnostico prevedeva l'esecuzione di esami ematochimici, esame delle urine, esame neurologico, ecografia addominale ed ecocardiografia. Gli esami eseguiti evidenziavano danno renale, lieve aumento degli enzimi epatici e leucocitosi neutrofila (Tabella 1), mentre l'esame delle urine prelevate per cistocentesi mostrava diminuzione del peso specifico, proteinuria, ematuria e leucocituria all'esame del sedimento (Tabella 2). L'ecografia addominale mostrava la presenza di gravi alterazioni renali bilaterali con margini marcatamente irregolari, corticale iperecogena e disomogenea, perdita della de-

Tabella 1 - Parametri principali del profilo ematobiochimico (in grassetto i valori alterati).

Parametro	Valore	Intervallo di riferimento
Eritrociti	6.8	5.7-8.8 10 ⁶ /ml
Emoglobina	16.9	12.9-18.4 g/dl
Ematocrito	45.7	37.1-57 %
Leucociti	16.56	6.0-13.9 10 ³ /ml
Neutrofili	14.94	3-11.5 10 ³ /ml
Linfociti	0.40	1-4.8 10 ³ /ml
Monociti	0.40	0.1-1.5 10 ³ /ml
Eosinofili	0.81	0.1-1.2 10 ³ /ml
Piastrine	128	143-400 10 ³ /ml
Urea	103	20-60 mg/dl
Creatinina	3.2	<1.5 mg/dl
Glucosio	62	80-100 mg/dl
Colesterolo	111	135-270 mg/dl
Bilirubina totale	0.42	0.1-0.5 mg/dl
Proteine totali	5.8	5.4-7.5 g/dl
Albumine	2.8	2.3-3.5 g/dl
Globuline	3	1.9-5.2 g/dl
Sodio	145	141-152 mmol/l
Potassio	4.6	3.7-5.8 mmol/l
Calcio	9.5	8-12 mg/dl
Fosforo	7.7	3.5-6.2 mg/dl
ALT	73	<60 U/l
ALP	285	<180 U/l
GGT	15	<14 U/l

Tabella 2 - Esame delle urine prelevate per cistocentesi (in grassetto i valori alterati).

Parametro	Valore	Intervallo di riferimento
Colore	Paglierino	-
Aspetto	Sub limpido	-
Peso specifico	1009	1020-1060
pH	7	5.5-7
Albumine	+	-
Glucosio	-	-
Chetoni	-	-
Urobilinogeno	-	-
Bilirubina	-	-
Nitriti	-	-
Eritrociti	++++	-
Emoglobina	++++	-
UP/UC	2.69	<0.5
Sedimento	Eritrociti e leucociti a tappeto	-

Risposte alle pagine successive



Figura 1 - Scansione ecografica longitudinale sagittale di rene sinistro: si notano in particolare margini irregolari, corticale disomogenea e perdita di definizione cortico-midollare (Per gentile concessione Servizio di Diagnostica per immagini).

finizione cortico-midollare e pielectasia (Figura 1), mentre l'ecocardiografia evidenziava un grave quadro ipocinetico dilatativo, associato a un significativo aumento della troponina I (>25000 ng/ml, normalità <0.06). L'esame neurologico identificava deficit vestibolare.

Domande

- 1) Quali sono le diagnosi differenziali per le alterazioni renali di laboratorio?
- 2) Quali patogeni possono essere identificati nel sedimento urinario? Come procederesti nella gestione del caso?
- 3) Come interpreti la proteinuria?

RISPOSTE E DISCUSSIONE

Sulla base dei rilievi di laboratorio e della sintomatologia acuta si sospettava un danno renale acuto (AKI), senza possibilità di escludere una sottostante nefropatia cronica (CKD). La distinzione tra le due entità, spesso difficile nella pratica clinica, deve essere eseguita in base all'anamnesi, all'esame fisico e al quadro clinico. Il danno renale può essere causato da:

- nefropatie genetiche e/o ereditarie (es. displasia, glomerulopatia primaria, policistosi)
- cause infiammatorie (es. pancreatite, prostatite, malattie immunomediate)
- cause infettive (leptospirosi, malattie da vettori, pielonefrite, piometra, malattie dentali, setticemia)
- malattie metaboliche (es. ipoadrenocorticismo)
- neoplasia (es. linfoma, mastocitosi, istiocitosi sistemica)
- ostruzioni (urolitiasi)

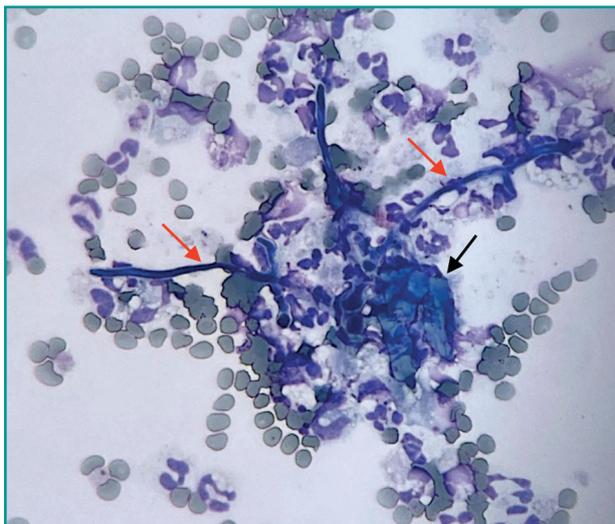


Figura 2 - Sedimento urinario colorato con colorazione rapida tipo Romanowsky ingrandimento 40x: eritrociti, leucociti, spore (freccia nera) e ife fungine (freccia rossa) (Per gentile concessione Laboratorio di Patologia Clinica).

- cause tossiche (es. farmaci, sostanze tossiche)

La valutazione del sedimento urinario può permettere di identificare la presenza di batteri ma anche di ife e spore fungine, come in questo caso, in cui erano associate a eritrociti e leucociti in numero elevato, e all'esame colturale risultavano appartenere al genere *Aspergillus* (Figura 2).

La proteinuria può essere di origine pre-renale, renale o post-renale. La proteinuria post-renale, ritenuta preponderante in questo caso, è causata dalla presenza di proteine secondariamente a infiammazione, infezione ed emorragie macroscopiche delle vie urinarie distalmente al rene¹.

In base a tali reperti si diagnosticava una cistite micotica associata a sospetta pielonefrite e micosi sistemica con possibile coinvolgimento oculare e nervoso, in assenza di conferma tramite diagnostica per immagini avanzata.

Considerato il rapido peggioramento delle condizioni generali con aggravamento del quadro neurologico e comparsa di ipertermia non responsiva, Aki veniva sottoposta ad eutanasia; l'esame autoptico dimostrava la presenza di diffuse lesioni granulomatose multiorgano contenenti numerose ife e spore fungine (Figura 3).

L'aspergillosi disseminata è una patologia sistemica causata da funghi saprofiti ambientali, più comunemente *Aspergillus terreus*, *Aspergillus deflexus*, *Aspergillus flavipes* e *Aspergillus fumigatus*, verosimilmente in seguito all'inhalazione di spore e successiva diffusione ematogena. I casi riportati colpiscono quasi sempre Pastori tedeschi giovani-adulti e più frequentemente femmine, probabilmente a causa di una scarsa risposta del sistema immunitario nei confronti del patogeno, dovuta a un deficit di funzionamento delle IgA mucosali².

Le sedi colpite dalla disseminazione embolica sono principalmente rappresentate da dischi intervertebrali, glomeruli renali e uvea, anche se tutti gli apparati, compresi

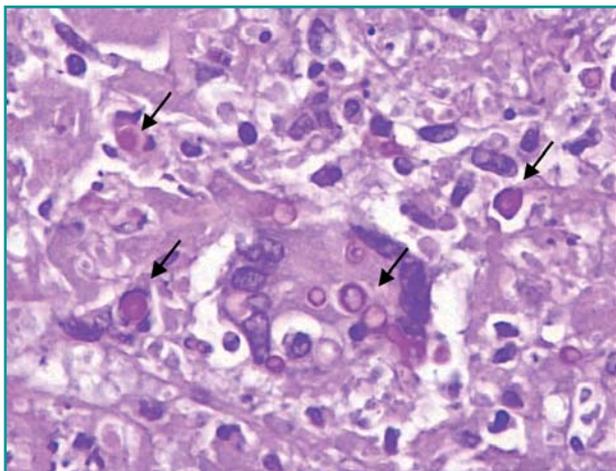


Figura 3 - Particolare di preparato istologico di rene con colorazione PAS, ingrandimento 100x: le frecce indicano i miceti all'interno di una lesione piogranulomatosa (Per gentile concessione Servizio di Anatomia Patologica).

ossa, muscoli e sistema nervoso centrale possono essere coinvolti, con conseguenti relativi segni clinici¹. Come in questo caso, è riportato che l'uveite e i segni clinici oculari possono insorgere prima della diffusione sistemica³.

Il danno cardiaco è riportato molto raramente in caso di aspergillosi¹; tuttavia, il quadro ipocinetico dilatativo riscontrato e l'elevatissimo valore di troponina I risultavano in questo caso fortemente suggestivi di miocardite.

La diagnosi può essere eseguita attraverso esame colturale, citologico o istopatologico di vari tessuti e organi col-

piti. L'identificazione di ife fungine nel sedimento di urine prelevate sterilmente risulta di estremo aiuto nella diagnosi in quanto il campione è di facile raccolta e coltura, anche se l'urinocoltura risulta positiva solo in circa il 50% dei casi di aspergillosi diffusa^{2,4}.

La prognosi è spesso sfavorevole a causa della grave diffusione sistemica e immunocompromissione dei pazienti affetti, che muoiono spontaneamente o vengono sottoposti a eutanasia. In aggiunta, *Aspergillus* spp. presenta spesso intrinseca resistenza agli antimicotici dovuta alla scarsa quantità di ergosterolo nella membrana, target d'azione dei suddetti farmaci, e gli effetti collaterali come la nefrotossicità possono essere anche gravi. I farmaci più comunemente utilizzati in caso di aspergillosi sono itraconazolo e posaconazolo per lunghi tempi, anche mesi, idealmente oltre l'ottenimento di una urinocoltura negativa. I rischi di inefficacia e recidiva e gli elevati costi terapeutici devono sempre essere contemplati^{2,5}.

BIBLIOGRAFIA

1. Harley L, Langston C. Proteinuria in dogs and cats. *Canadian Veterinary Journal* 53:631-638, 2012.
2. Elad D. Disseminated canine mold infections. *The Veterinary Journal* 243:82-90, 2019.
3. Lewis B. Disseminated aspergillosis diagnosed in a German Shepherd. Available at: <https://tvmdl.tamu.edu/2017/11/07/disseminated-aspergillosis-diagnosed-german-shepherd/>. Accesso al sito 26 ottobre 2022.
4. Schultz RM, Johnson EG, Wisner ER, *et al.* Clinicopathological and diagnostic imaging characteristics of systemic aspergillosis in 30 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22:851-859, 2008.
5. Corrigan VK, Legendre AM, Wheat IJ, *et al.* Treatment of disseminated aspergillosis with posaconazole in 10 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30:167-173, 2016.