

Nefropatia cronica nel cane e nel gatto: approccio diagnostico



La malattia renale cronica (CKD) è una realtà assai conosciuta da chi si occupa di medicina interna dei piccoli animali. I sintomi clinici di questa patologia appaiono evidenti solo nelle fasi tardive e pertanto la diagnosi precoce spesso risulta difficoltosa. Un attento monitoraggio dei soggetti a rischio, tramite opportuni esami di laboratorio, facilita la diagnosi di CKD nelle fasi precedenti all'iperazotemia. Attraverso l'iter diagnostico è opportuno indagare le potenziali cause di CKD, valutare la funzionalità renale nei suoi diversi aspetti e determinare l'entità dei fattori di progressione. La stadiazione della patologia, in accordo con le linee guida della International Renal Interest Society (IRIS), facilita il medico internista nella gestione del monitoraggio e nelle scelte terapeutiche mirate al singolo paziente.



Marco Giraldi^{a,b,*}
Med Vet, PhD



Paola Scarpa^{a,b}
Med Vet, PhD

Con il termine nefropatia cronica (chronic kidney disease, CKD) si definisce una alterazione funzionale e/o strutturale di uno o entrambi i reni, che persiste per un periodo di tempo prolungato (oltre 3 mesi). La CKD è una patologia comune nel cane e nel gatto. La prevalenza riportata in letteratura varia in funzione dell'età, dei criteri di inclusione della popolazione oggetto di studio e dell'area geografica presa in considerazione. Nel cane, la prevalenza calcolata sulla base delle richieste di consulto veterinario è compresa tra lo 0.05% ed il 3.7% mentre quella stimata sulla popolazione è dello 0.37%.¹ Nel gatto è maggiore ed aumenta all'aumentare dell'età: alcuni studi suggeriscono una prevalenza del 15-30% nei gatti di età maggiore di 15 anni,² mentre altri più recenti suggeriscono che fino all'80% dei gatti della stessa fascia di età possano presentare un danno renale.³

La diagnosi di CKD spesso avviene tardivamente, quando con il progredire di danni strutturali si sono instaurati anche deficit funzionali, ovvero quando il danno renale cronico provoca una insufficienza renale.

Il termine CKD comprende nefropatie con caratteristiche anatomo-patologiche diverse tra loro che, quindi, possono avere diverse cause (Tabella 1). Nel cane sono più frequenti le forme primariamente glomerulari (proteino-disperdenti), le quali costituiscono il 43-90% delle CKD.⁴ Circa metà di queste sono immunomediata e sono spesso associate a malattie infettive sistemiche.⁵

Nel gatto predomina la forma tubulointerstiziale idiopatica,⁶ la cui patogenesi non è del tutto nota ma che sembra essere di origine multifattoriale.⁶⁻¹⁰

Indipendentemente dalla causa e dai meccanismi patogenetici iniziali, il danno renale cronico è irreversibile e, nella maggior parte dei casi, è progressivo sia per la possibile persistenza della causa (o cause) scatenante sia per l'insorgere di meccanismi compensatori autopertpetuanti (Tabella 2).

La vera sfida diagnostica per il medico veterinario è l'identificazione precoce del danno renale, prima dell'insorgenza della sintomatologia clinica e dello sviluppo di insufficienza renale, al fine di intraprendere le misure terapeutiche idonee a rallentare la progressione della patologia. Il sistema di classificazione proposto dall'International Renal Interest Society (IRIS), stadiando i pazienti affetti da nefropatia cronica, di fatto indica gli stru-

^a Dipartimento di Medicina Veterinaria - Università degli studi di Milano, Via Celoria, 10, Milano, Italy

^b Ospedale Veterinario Universitario - Università degli studi di Milano, Via dell'Università, 6, 26900, Lodi, Italy

*Corresponding Author (m.giraldi.vet@gmail.com)

Ricevuto: 27/06/2018 - Accettato: 03/09/2018

Tabella 1 - Diverse forme eziopatogenetiche di CKD nel cane e nel gatto

Nefropatie		
Familiari	Displasia	Razze canine: Shih Tzu, Barbone, Soft-Coated Wheaten Terrier, Chow-Chow, Alaskan Malamute, Schnauzer nano, Golden Retriever
	Amiloidosi	Razze canine: Shar Pei, English Foxhound, Beagle Razze feline: Abissino, Siamese, Orientale
	Glomerulopatie immunomediate	Razze canine: Bovaro del bernese, Soft Coated Wheaten Terrier
	Glomerulopatie primarie	Razze canine: Samoiedo, Cocker Spaniel inglese, Bull Terrier, Dalmata, Doberman, Bull Mastiff, Rottweiler, Pembroke Welsh Corgi, Beagle
	Policistosi	Razze canine: Bull Terrier, West Highland White Terrier Razze feline: Persiano
Acquisite	Malattie infettive sistemiche	Principali patologie canine: Leishmaniosi, borelliosi, dirofilariosi, babesiosi, erlichiosi, leptospirosi, hepatozoonosi Principali patologie feline: FIV, FeLV, FIP, bartonellosi
	Malattie infettive renali	Pielonefrite (batterica)
	Patologie ostruttive del tratto urinario	Nefrolitiasi, ureterolitiasi
	Neoplasie	Linfoma, leucemia, mastocitosi, istiocitosi sistemica
Idiopatiche		Fattori predisponenti (Tabella 2)
FIV, feline immunodeficiency virus; FeLV, feline leukemia virus; FIP, feline infectious peritonitis.		

Tabella 2 - Fattori di rischio e fattori di progressione della CKD

Fattori di rischio	Razza* Età (invecchiamento) Comorbilità Infezioni del tratto urinario (pielonefrite) Nefrolitiasi, ureterolitiasi Patologie infettive croniche (localizzate e sistemiche) Patologie infiammatorie croniche non infettive Odontopatie Neoplasie Cardiopatie, ipertensione Ipertiroidismo, diabete (gatto) Farmaci nefrotossici Vaccinazioni (gatto)
Fattori di progressione	Proteinuria Iperfosfatemia Anemia Ipertensione Eccesso di sodio
* Razze canine: Chinese Shar Pei, Bull Terrier, English Cocker Spaniel, Cavalier King Charles Spaniel, West Highland White Terrier e Boxer; razze feline: Persiano, Abissino, Siamese, Ragdoll, Burmese, Russian Blue e Maine Coon (http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html)	

Sulla base della creatinina sierica ogni paziente nefropatico viene stadiato in 4 classi, in accordo con le linee guida dall'International Renal Interest Society (IRIS).

menti necessari ad istituire un piano di lavoro finalizzato alla diagnosi precoce ed al monitoraggio della patologia.¹¹ La diagnosi non potrà prescindere dall'esame clinico, dalla diagnostica di laboratorio e dalla diagnostica per immagini, sebbene la classificazione si basi sulla valutazione indiretta della GFR per l'attribuzione dello stadio, e su una ulteriore sottostadiazione basata su due fattori di progressione della patologia (proteinuria ed ipertensione) (Tabella 3).

ESAME CLINICO

La diagnosi di CKD spesso avviene tardivamente, quando con il progredire di danni strutturali si sono instaurati anche deficit funzionali, ovvero quando il danno renale cronico provoca una insufficienza renale. I primi segni clinici cominciano a comparire quando la CKD progredisce nell'insufficienza renale: inizialmente la sintomatologia è subdola, aspecifica e passa spesso inosservata dal proprietario. I segni clinici più comuni associati ai primi stadi della nefropatia cronica sono: pelo ispido

Tabella 3 - Stadiazione e sottostadiazione IRIS nel cane e nel gatto

Stadio	Valori cane mg/dl	Valori gatto mg/dl	Note
“Zero” (a rischio)	< 1.4	< 1.6	Razza a rischio, precedenti danni renali acuti, anziano
1	< 1.4	< 1.6	Non azotemico. Sintomi clinici frequentemente assenti. Evidenze di ridotta funzionalità: PS ridotto, proteinuria, GFR ridotta, SDMA >14 µg/dl, ecografia, palpazione rene anomala, biopsia positiva
2	1.4 – 2	1.6 – 2.8	Lieve iperazotemia. Sintomi clinici frequentemente assenti o lievi. Se BCS ridotto e SDMA ≥25 µg/dl applicare raccomandazioni terapeutiche dello stadio IRIS 3
3	2.1 – 5	2.9 – 5	Moderata iperazotemia. Molti sintomi clinici sono probabilmente presenti. Se BCS ridotto e SDMA ≥45 µg/dl: applicare raccomandazioni terapeutiche dello stadio IRIS 4
4	> 5	> 5	Grave iperazotemia. Molti sintomi clinici sono presenti
Sottostadio UPC	Valori cane	Valori gatto	
NP	> 0.2	> 0.2	Non proteinurico
BP	0.2 – 0.5	0.2 – 0.4	Borderline proteinurico: monitorare
P	> 0.5	> 0.4	Proteinurico: trattare
Sottostadio Pressione	Sistolica	Diastolica	
Rischio minimo	< 150*	< 95	*Se disponibile un intervallo di riferimento razza specifico: considerare aumento <10 mmHg
Rischio basso	150 – 159*	95 – 99	Monitorare. *Se disponibile un intervallo di riferimento razza specifico: considerare aumento di 10-20 mmHg
Rischio moderato	160 – 179*	100 – 119	Trattamento. *Se disponibile un intervallo di riferimento razza specifico: considerare aumento di 20-40 mmHg
Rischio alto	> 180*	> 120	Trattamento. *Se disponibile un intervallo di riferimento razza specifico: considerare aumento di > 40

PS, peso specifico; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; SDMA, dimetilarginina simmetrica; BCS, body condition score; IRIS, international renal interest society; UPC, rapporto urinario proteine/creatinina.

ed opaco (primi segni di disidratazione), poliuria, poli-dipsia, perdita di peso (che, secondo un recente studio,¹² può cominciare fino a 3 anni prima dell'insorgenza di insufficienza renale), calo dell'appetito, disoressia, anoressia, vomito, diarrea, astenia.^{2,13,14}

Negli stadi più avanzati possono comparire: alitosi, evidente disidratazione, incontinenza urinaria, sarcopenia (ipotrofia muscolare dovuta non solo alla disoressia ma anche allo stato catabolico subentrante¹⁵), pallore delle mucose (per l'anemia), ipotermia, tremori, sintomi neurologici (per le tossine uremiche). Altri segni e sintomi possono essere presenti in caso di sindrome nefrosica (versamento addominale, dispnea, perdita di fun-

zione degli arti per tromboembolismo) o ipertensione (emorragie retiniche, ifema, distacchi retinici, cecità, stupore, convulsioni, coma).

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

Nell'approccio diagnostico alla CKD è opportuno adottare un pannello minimo di esami di laboratorio che permetta in primo luogo di valutare l'eventuale perdita di funzionalità renale. Le principali alterazioni funzionali indagabili con test di laboratorio non invasivi sono: la riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), l'eccessiva perdita di proteine con le urine (proteinuria) e la perdita della capacità di concentrare le

urine. La persistenza nel tempo di uno o più di questi deficit, in assenza di aumento dei comuni biomarker di insufficienza renale quali urea e creatinina, può consentire una diagnosi precoce di CKD. Il piano diagnostico dovrà inoltre valutare le altre alterazioni clinicopatologiche comunemente associate alla nefropatia, in primo luogo anemia, disproteidemie, squilibri elettrolitici, infezioni urinarie.

Le linee guida IRIS suggeriscono la determinazione della SDMA per individuare i pazienti in stadio 1.

Valutazione della GFR: creatinina sierica

La determinazione della creatinina sierica (SCr) permette di dare una stima della GFR.¹⁶ È generalmente accettato che l'aumento della creatinina oltre l'intervallo di riferimento avviene quando più di circa il 75% della massa funzionante del rene è compromessa, rendendo questo biomarker poco sensibile.

GFR e creatinina sono in rapporto esponenziale tra loro (Figura 1): questo significa che diminuzioni consistenti di GFR nelle fasi iniziali della nefropatia sono accompagnate da minimi cambiamenti di concentrazione di creatinina per l'elevata capacità compensatoria dei nefroni rimanenti, viceversa nelle fasi terminali ampi aumenti di creatinina possono corrispondere a piccole variazioni di GFR.¹⁷

L'aumento di SCr, tra due misurazioni seriali, di un valore superiore a 0.4 mg/dL (anche se all'interno dell'intervallo di riferimento), suggerisce una riduzione significativa della GFR.¹⁸ È necessario ricordare che la variabilità analitica inter-laboratorio può essere superiore

alla variabilità biologica,¹⁹ pertanto è importante utilizzare lo stesso laboratorio nella comparazione di misurazioni seriali dello stesso paziente.

Inoltre, poiché la creatinina è un prodotto del metabolismo muscolare, la sua concentrazione plasmatica è influenzata dalla condizione muscolare corporea, conseguentemente in presenza di sarcopenia (frequente soprattutto negli stadi avanzati della CKD¹⁵) potrebbe verificarsi una sovrastima della GFR ed una sottostima del deficit funzionale.

D'altro canto, la nefropatia potrebbe essere sovrastimata in quelle razze che presentano concentrazioni plasmatiche di creatinina fisiologicamente più elevate: tra i cani il gruppo dei levrieri presenta questa caratteristica,¹⁸ mentre Siberiano, Sacro di Birmania, e con minor entità Siamese e Somalo sono le razze feline segnalate.²⁰⁻²²

La SCr è il parametro primario su cui si basa la stadiazione IRIS. Tale sistema è nato per uniformare la classificazione dei pazienti nefropatici, facilitare la comunicazione tra colleghi, coordinare la ricerca scientifica nel campo, standardizzare l'approccio terapeutico e fornire accurate informazioni prognostiche dei pazienti. La stadiazione è correttamente eseguita misurando la SCr in almeno due occasioni quando il paziente è clinicamente stabile, adeguatamente idratato e non presenta altre patologie che incidono sulla GFR. La classificazione IRIS suddivide i pazienti in quattro stadi in base al valore di creatinina sierica. Inoltre, vengono inseriti nello stadio "zero" i pazienti a rischio di sviluppare nefropatia (Tabella 3). È importante ricordare che ogni clinica o laboratorio dovrebbe determinare il proprio intervallo di riferimento per la SCr: i valori indicati da IRIS per i diversi stadi non dovrebbero infatti essere adottati nel processo di diagnosi ma applicati successivamente nella fase di stadiazione. Questa dovrebbe essere ripetuta e aggiornata ad ogni controllo che verrà programmato in funzione della stabilità del paziente.

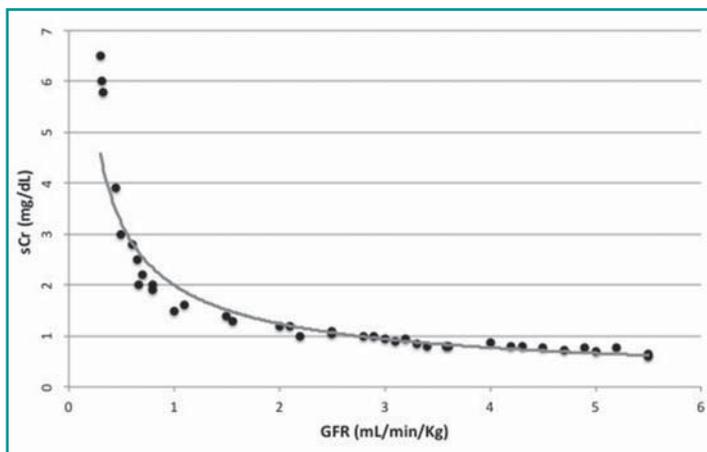


Figura 1 - Rappresentazione grafica della relazione tra creatinina sierica e GFR. L'analisi della curva suggerisce che, nelle fasi iniziali della CKD, consistenti diminuzioni della GFR determinano scarsi aumenti della creatinina sierica. Viceversa, nelle fasi terminali, anche minime riduzioni della GFR determinano notevole incremento della creatinina.

Valutazione della GFR: SDMA

Recentemente la dimetilarginina simmetrica (SDMA) è stata proposta come nuovo parametro di valutazione della funzionalità renale nel cane e nel gatto.²³ Si tratta della forma metilata dell'aminoacido arginina ed è rilasciata in circolo a velocità costante durante il normale catabolismo cellulare delle proteine.²⁴ Come la creatinina, è escreta primariamente dal rene (>90%)²⁵ e pertanto la GFR è il fattore che maggiormente determina la sua concentrazione plasmatica.

Alcune recenti pubblicazioni suggeriscono che SDMA possa essere considerata un biomarker precoce per la diagnosi e la previsione dell'evoluzione di CKD. Infatti, due diversi studi hanno rilevato come l'incremento di SDMA oltre il limite di riferimento, preceda quello della creatinina sierica, segnalando più precocemente la di-

minuzione della GFR: in un primo studio²⁶ la diagnosi veniva anticipata di circa un mese, mentre in un secondo studio²⁷ di circa 10 mesi. Nel gatto è stato suggerito che SDMA possa anticipare la diagnosi di CKD di circa 17 mesi.²⁸

La SDMA non è influenzata dalla massa magra corporea, pertanto sembra essere il biomarker più attendibile per la valutazione della CKD nei soggetti cachettici.²⁹ Inoltre, l'aumento della SDMA nei soggetti ipertiroidici non iperazotemici prima del trattamento ha una specificità prossima al 100% nell'identificare la concomitante CKD.³⁰ Nel gatto Birmano SDMA sembra essere un marker di CKD migliore della creatinina quando non sono utilizzati intervalli di riferimento razza-specifici; in questa razza l'aumento fisiologico oltre l'intervallo di riferimento della popolazione felina è infatti proporzionalmente minore rispetto a quello che si verifica per la creatinina.²² Anche nel cane, rispetto alla creatinina, SDMA sembra essere meno soggetta a variabilità biologica, rendendo meno problematico l'utilizzo di intervalli di riferimento per l'intera popolazione canina.³¹

Le linee guida IRIS quindi suggeriscono di utilizzare la determinazione della SDMA sia per individuare i pazienti in stadio 1 (pazienti normocreatininemici ma con SDMA >14 ug/dL), sia per valutare con maggior precisione i pazienti negli stadi successivi, laddove lo scadimento delle condizioni corporee potrebbe portare ad una sottostima del danno renale (Tabella 3).

La misurazione della GFR mediante clearance plasmatica è il test più utile e sensibile per indagare riduzioni precoci di funzionalità renale.

Misurazione della GFR

La determinazione della GFR ha il vantaggio di identificare il deficit funzionale nelle fasi precoci, precedentemente all'aumento della creatinina quando, per esempio, la presenza di alterazioni del peso specifico urinario, di proteinuria renale o di una diagnostica per immagini significativa suggeriscono la presenza di nefropatia.

Esistono due principali approcci alla misurazione della GFR: clearance urinaria e clearance plasmatica, entrambi basati sull'inoculazione di un marker in grado di essere filtrato liberamente dal glomerulo e non essere riassorbito né secreto dal tubulo renale. Nella pratica clinica, la clearance urinaria non è praticabile per la necessità di infusione continua del marker e la sua misurazione in campioni di urina in tempi prestabiliti, mentre la clearance plasmatica è più facilmente attuabile. Quest'ultimo metodo è caratterizzato dall'infusione in bolo per via endovenosa del marker e dalla misurazione della sua con-

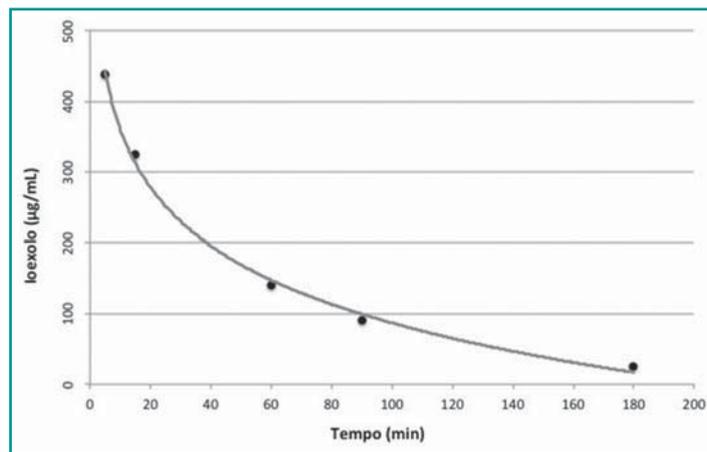


Figura 2 - Rappresentazione grafica della clearance plasmatica dello ioexolo. Le concentrazioni dello ioexolo plasmatico, misurati nei diversi tempi previsti dalla metodica, delineano una curva dalla cui area sottostante viene determinata la GFR.

La progressiva riduzione del peso specifico urinario è uno dei segni precoci di CKD.

centrazione plasmatica in prelievi di sangue seriali (nell'arco di qualche ora). I dati ottenuti delineano la curva di scomparsa plasmatica del marker utilizzato (Figura 2) e la clearance plasmatica verrà calcolata con la seguente equazione:

$$CL_{\text{plasmatica}} = \text{dose} / \text{AUC}$$

in cui AUC è l'area sotto la curva. I 3 marker più adatti a questo scopo sono l'inulina, la creatinina (esogena) e lo ioexolo.

Nella pratica la procedura prevede l'applicazione di due accessi venosi, l'inoculazione in bolo del marker attraverso uno degli accessi venosi e l'esecuzione di prelievi seriali di sangue attraverso l'altro accesso.

In tabella 4 sono riportate le procedure descritte in letteratura³²⁻³⁴ e i relativi intervalli di riferimento dei 3 marker.

Peso specifico urinario

La capacità di concentrare le urine viene stimata attraverso la misurazione del loro peso specifico (PS). Nel cane il valore oltre il quale la capacità di concentrare le urine è definita adeguata è 1030.³⁵ Nella specie felina viene comunemente indicato 1035 ma alcuni gatti mantengono la capacità di concentrare le urine anche negli stadi più avanzati di CKD ed è stato quindi proposto il limite di 1045.³⁶

Oltre questi valori, può essere attribuita al paziente un'adeguata capacità di concentrare le urine e, di riflesso, una buona funzionalità renale. È necessario ricordare che il PS va interpretato congiuntamente allo stato di idratazione: la presenza di un PS uguale o di poco superiore

Tabella 4 - Descrizione delle procedure di misurazione della GFR con ioexolo, creatinina esogena ed inulina. È buona norma contattare il laboratorio a cui saranno inviati i campioni prima di procedere con la procedura diagnostica, in modo da assicurarsi che il laboratorio sia in grado di eseguire l'analisi del marker prescelto, confermare che il protocollo validato dal laboratorio (dose di marker iniettata e tempi di prelievo) corrisponda a quello pubblicato per quel tipo di marker, conoscere l'anticoagulante e metodo di stoccaggio più idonei

Marker	Procedura	Intervalli di riferimento	Vantaggi	Svantaggi
ioexolo ³¹	Dose iniettata: 64,7 mg/kg Prelievi: Cane: T0 - 5' - 15' - 60' - 90' - 180' Gatto: T0 - 5' - 30' - 60' In plasma di litio eparina	Cane: ≥ 60 mL/min/m ² Gatto: ≥ 2 mL/min/kg	Tempi della procedura relativamente brevi È facilmente reperibile.	Costi relativamente alti per cani di grossa taglia Rare reazioni avverse. La dose utilizzata per eseguire la GFR è circa 10 volte più bassa rispetto a quella usata in diagnostica per immagini e l'effetto tossico renale è ridotto e reversibile
Creatinina esogena ³²	Dose iniettata: 40 mg/kg (in soluzione 80 mg/ml) Prelievi: T0 - 5' - 15' - 30' - 1h - 2h - 3h - 6h - 8h - 10h In plasma o siero	Cane: $\geq 3.7 \pm 0.77$ mL/min/kg Gatto: $\geq 2.3 \pm 0.66$ mL/min/kg	Misurazione della creatinina semplice e rapida	Procedura e ospedalizzazione più lunga. Creatinina esogena difficile da reperire
Inulina ³³	Dose iniettata: 3000 mg/m ² Prelievi: T0 - 3' - 10' - 20' - 40' - 80' - 120' In siero	Cane: ≥ 83.5 mL/min/m ² Gatto: 35.9 - 58.5 mL/min/m ² oppure 2.07 - 3.69 mL/min/kg	Tempi della procedura relativamente brevi	È instabile nel plasma e i campioni devono essere spediti congelati.

GFR, glomerular filtration rate.

a 1030 nel cane e 1035 nel gatto, se il paziente è disidratato, suggerisce un'adeguata funzionalità renale. Con l'avanzare della nefropatia, la capacità di recuperare la componente liquida dell'ultrafiltrato glomerulare da parte dei nefroni rimanenti diminuisce ed il PS tende a ridursi al di sotto questi valori.

La proteinuria persistente con sedimento urinario inattivo è un marker di CKD sia nel cane che nel gatto.

La riduzione progressiva del PS può essere quindi un primo segno di CKD. La presenza di isostenuria (osmolalità uguale a quella dell'ultrafiltrato glomerulare, ovvero PS tra 1008 e 1012) in soggetti tendenzialmente disidratati è comunemente riscontrata nei soggetti CKD ma, oltre ad essere un reperto comune ad altre patologie, si riscontra generalmente quando il soggetto è già iperazotemico.

Proteinuria

La proteinuria talvolta può essere il primo e unico dato di laboratorio associato alla CKD. È un segno precoce delle forme primariamente glomerulari e può essere una conseguenza più tardiva delle forme tubulointerstiziali.³⁷ È considerata un fattore di progressione della CKD: l'eccesso di proteine ultrafiltrate dal glomerulo danneggiato contribuisce alla sofferenza tubulare cronica ed alla conseguente infiammazione interstiziale.³⁸

Nel cane il 95% dei pazienti affetti da glomerulopatia presenta proteinuria.³⁹ Nel gatto la proteinuria non appare così frequentemente (20% dei soggetti con CKD)^{40,41} e ciò è imputabile al fatto che le lesioni glomerulari sono meno frequenti mentre i danni tubulointerstiziali determinano proteinuria principalmente negli stadi tardivi.⁸ Quando invece la glomerulopatia è il danno primario, come in caso di amiloidosi⁴² o è secondaria a infezione da FIV, la proteinuria risulta più elevata rispetto a quella riscontrabile in gatti CKD di pari stadio con ne-

Tabella 5 - Schema di interpretazione dei valori di proteinuria ottenuti con il dipstick in funzione del peso specifico nel cane, come proposto nell'articolo di Zatelli e collaboratori.⁵¹ Per esempio, nel caso in cui il dipstick dia esito negativo e il peso specifico sia maggiore di 1030, il soggetto è con ogni probabilità classificato come non proteinurico (UPC < 0.2); quando invece il risultato del dipstick è 2+ (proteine urinarie > 100mg/dL) con ogni probabilità il soggetto è borderline proteinurico o proteinurico (UPC > 0.2), indipendentemente dal peso specifico

Peso specifico	Risultato del Dipstick		
	0	1+	≥ 2+
≤1012	Non proteinurico	Probabile proteinurico. Calcolare UPC	Proteinurico. Calcolare UPC
>1012 e <1030	Non proteinurico	Non proteinurico	Proteinurico. Calcolare UPC
≥1030	Non proteinurico	Non proteinurico	Proteinurico. Calcolare UPC

UPC, rapporto urinario proteine/creatinina.

fropatia tubulointerstiziale.⁴³⁻⁴⁷ La proteinuria ha valore prognostico: nel cane con insufficienza renale cronica, il rapporto proteine urinarie su creatinina urinaria (UPC) >1 è associato ad un rischio di crisi uremica 3 volte maggiore rispetto ai cani con UPC<1.⁴⁸ Nel gatto, la proteinuria è un fattore predittivo della progressione della CKD⁴⁹ ed è riportato che l'aspettativa di vita nei soggetti proteinurici (UPC>0.4) supera di poco l'anno, risultando 3 volte minore rispetto a quella riscontrata nei gatti non proteinurici (UPC<0.2) (400 vs 1000 giorni).⁴⁰ Le linee guida IRIS includono la misurazione del UPC come parametro di sottostadiazione del paziente nefropatico. Una volta escluse le cause extrarenali di proteinuria ed accertata la persistenza nell'arco di 2-3 settimane, il valore di UPC ottenuto permette di classificare i pazienti come non proteinurico, proteinurico borderline e proteinurico (Tabella 3).

Una prima valutazione della proteinuria si esegue con il dipstick. Il dipstick reagisce maggiormente alle albumine rispetto alle globuline urinarie e generalmente produce un netto cambiamento di colore quando la concentrazione proteica supera 30 mg/dL; è un metodo di screening che non è esente da variabilità analitica⁵⁰ e può generare falsi positivi in caso di urine alcaline³⁵ o in presenza di contaminanti quali materiale fecale e detergenti;⁵¹ inoltre la capacità di identificare un eccesso di proteine è dipendente dal grado di diluizione delle urine.

Nel cane è stato proposto un metodo di interpretazione dei risultati del dipstick combinato al peso specifico,

con il quale è possibile stimare la presenza o l'assenza della proteinuria e decidere quando è necessario approfondire l'indagine diagnostica attraverso la determinazione dell'UPC (Tabella 5).⁵²

Al fine di stimare la gravità della nefropatia e valutare la risposta alla terapia o la progressione della patologia, la stima quantitativa della proteinuria è un passaggio diagnostico essenziale. Sebbene il metodo più accurato sia la valutazione della proteinuria sulla raccolta delle urine nelle 24 ore, la determinazione dell'UPC nel singolo campione di urine è ritenuta sufficientemente accurata.⁵³

L'anemia si sviluppa e progredisce nella maggior parte dei pazienti con CKD, presentandosi come normocitica normocromica ipoproliferativa.

La variazione giornaliera dell'UPC nei soggetti proteinurici può però rendere difficoltoso il monitoraggio della risposta alla terapia antiproteinurica o del peggioramento della nefropatia. In uno studio, condotto su cani affetti da una glomerulopatia ereditaria x-linked,⁵⁴ è stato proposto uno schema di interpretazione dei cambiamenti di UPC da utilizzare come guida nel monitoraggio dei cani proteinurici (Tabella 6). Secondo questo studio, in presenza di valori di UPC>4 è opportuno quantificare la proteinuria su più giorni consecutivi per determinarne il valore medio più prossimo al reale (Tabella 6). Per ridurre misurazioni multiple (e maggiori costi per i proprietari) è possibile determinare il UPC medio sul pool di urine raccolte in giorni consecutivi,^{55,56} avendo cura di mantenere refrigerati i campioni dei giorni precedenti all'analisi.⁵⁷ Infine è importante conoscere le cause di variabilità preanalitica ed analitica del UPC al fine di intraprendere accurate decisioni cliniche (Tabella 7).⁵⁷⁻⁶⁹

La proteinuria renale è associata alla progressione della CKD: maggiore è il rapporto UPC, maggiore è il rischio di progressione della malattia e mortalità.

Tabella 6 - Schema di interpretazione del rapporto UPC nel monitoraggio dei cani proteinurici, come proposto nell'articolo di Nabity e collaboratori.⁵³ Nella colonna a destra, per ogni valore di UPC, è indicato il numero di campioni da raccogliere ed analizzare in giorni consecutivi (o in pool) per ottenere un UPC prossimo al reale

UPC iniziale	UPC successivo		Numero di campioni necessari per ottenere un UPC medio affidabile
	Valore necessario per dimostrare una diminuzione	Valore necessario per dimostrare un aumento	
0,5	< 0,1	> 0,9	1
1	< 0,3	>1,7	1
2	< 0,9	> 3,1	1
4	< 2,1	> 5,9	1
6	< 3,5	> 8,8	2
8	< 4,9	>11,1	3
10	< 6,3	>13,7	4
12	< 7,8	>16,2	5

UPC, rapporto urinario proteine/creatinina.

Ematologia

La CKD è accompagnata da una progressiva anemia normocitica normocromica³ che può contribuire sia alla sintomatologia clinica (letargia, debolezza) sia al peggioramento della CKD per l'ipossia cronica del parenchima renale.⁴⁹

Sebbene non vi siano dati sulla sua prevalenza e gravità, l'anemia si presenta progressivamente soprattutto ne-

gli stadi avanzati della CKD. È stato dimostrato che la sopravvivenza aumenta con valori di ematocrito superiori a 35%.⁷⁰

La patogenesi dell'anemia è multifattoriale ed i meccanismi principali sono la riduzione della produzione EPO da parte delle cellule iuxtaglomerulari,⁷¹ l'infiammazione cronica con carenza funzionale di ferro,⁷²⁻⁷⁴ la perdita cronica di ferro nelle feci (confermata in un recente studio nel cane, dove è stata dimostrata la presenza di sangue occulto nelle feci di pazienti nefropatici),⁷⁵ la carenza di elementi nutritivi secondaria all'anoressia, l'effetto delle tossine uremiche sul midollo e sulla emivita degli eritrociti.⁷⁶ La presenza di MCV tendenzialmente elevato in cani o gatti anemici con CKD associata a malattie infettive sistemiche suggerisce che una componente immuno-mediata possa contribuire alla perdita di globuli rossi.

Calcio e fosforo

Nei pazienti affetti da CKD, il calcio può subire alterazioni sia in eccesso che in riduzione: l'ipercalcemia è più frequente nel gatto e l'ipocalcemia è un evento più comune nel cane. La frazione ionizzata (libera) del calcio totale determina i maggiori effetti biologici. Calcio totale e calcio libero non sono in diretta proporzionalità: nel cane il calcio totale tende a sovrastimare il calcio ionizzato e nel gatto a sottostimarlo.³⁵ Sebbene il calcio totale sia il test più comunemente impiegato, la misurazione del calcio ionizzato è quindi da preferire ove possibile. La ritenzione di fosforo secondaria alla perdita cronica di nefroni è uno dei meccanismi che innescano l'iperparatiroidismo secondario renale.⁷⁷ La diminuzione della GFR determina un progressivo aumento della fosfo-

Tabella 7. Potenziali cause di variabilità preanalitica ed analitica del UPC

Sedimento urinario attivo	<ul style="list-style-type: none"> Nel cane, la contaminazione ematica determina aumento significativo del UPC (fino 0.4 con ematuria macroscopica)⁵⁷ Nel gatto, urolitiasi, cistite idiopatica e infezioni urinarie provocano aumento significativo del UPC (>0.4)^{58,59} Gatti non proteinurici presentano UPC elevato (>0.4) in presenza di ematuria elevata (250 eritrociti per campo microscopico 400x)⁶⁰
Sesso	<ul style="list-style-type: none"> Cani maschi interi possono presentare UPC tra 0.2 e 0.5 Dopo la castrazione il UPC scende sotto 0.2⁶¹
Metodo e luogo di raccolta	<ul style="list-style-type: none"> La minzione spontanea e la cistocentesi forniscono valori di UPC paragonabili nel cane^{62,63} Nel cane, il UPC aumenta in modo significativo quando le urine sono prelevate in ambiente clinico, rispetto alla raccolta in ambiente domestico⁶⁴ Nel gatto il UPC non cambia se misurato su campione raccolto per cistocentesi rispetto al campione raccolto per compressione manuale della vescica⁶⁵
Conservazione	<ul style="list-style-type: none"> Il UPC è stabile a temperatura ambiente e a +4°C fino a 12 ore (dopo tali periodi tende ad aumentare) Il congelamento del surnatante riduce gli artefatti della conservazione a lungo periodo⁶⁶
Metodo e laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> UPC ottenuti da diversi metodi analitici (e di conseguenza diversi laboratori) possono dare risultati discordanti (differenza media di 0.1-0.2 in entrambe le specie)⁶⁶⁻⁶⁸

UPC, rapporto urinario proteine/creatinina.

remia che risulta essere il maggiore stimolo alla produzione di FGF-23 che, a sua volta, inibirà l'attività della 1 α -idrossilasi, enzima responsabile della conversione a livello renale del 25-idrossicolecalciferolo nella forma più attiva 1,25 idrossicolecalciferolo (Vit D3; calcitriolo). La carenza di quest'ultima determina una diminuzione dell'assorbimento di calcio a livello intestinale e, soprattutto, la mancanza di un feedback negativo sul paratormone (PTH). Inoltre, l'iperfosforemia persistente determina ipertrofia ed iperplasia delle cellule paratiroidi con conseguente maggiore secrezione di PTH. A ciò si aggiunge che, nei soggetti uremici, diminuisce l'effetto inibitore del calcio ionizzato e del calcitriolo sulla secrezione di PTH. La conseguenza dell'iperPTH è una mobilitazione di calcio e fosforo dalle ossa con conseguente demineralizzazione ossea. In questo quadro, le concentrazioni di calcio e fosforo plasmatico superano il prodotto di solubilità dei sali, determinando mineralizzazioni ectopiche dei vasi e dei tessuti molli (Figura 3) ed in particolare nefrocalcinosi con amplificazione del danno renale. È dimostrato quindi che la fosforemia influisce sulla sopravvivenza del paziente nefropatico.^{17,49}

Un prodotto $\text{Ca} \times \text{P} \geq 70$ esprime la presenza di un iperparatiroidismo secondario e risulta associato ad un rischio di mortalità 4.2 volte superiore rispetto ai pazienti in cui risulta nella norma.⁷⁸

L'iperfosfatemia è un fattore prognostico negativo. Nel gatto, ad ogni incremento di fosforo di 1 mg/dL corrisponde un aumento del rischio di progressione di CKD di circa 40%.

Urinocoltura

La presenza di batteri nelle vie urinarie si riscontra approssimativamente nel 18% dei cani⁷⁹ e circa nel 15-30% dei gatti⁸⁰⁻⁸¹ con CKD. Quando l'infezione coinvolge il bacinetto renale, è considerata causa o fattore complicante della CKD.⁷

La nefropatia, viceversa, è considerata un fattore predisponente per le UTI,⁸² presente nel 30% dei cani con infezione urinaria, secondo uno studio.⁸³

Le infezioni urinarie possono presentarsi clinicamente manifeste o sub-cliniche. Da un recente studio è emerso che la pielonefrite nel cane si presentava sintomatica (con febbre, dolore lombare o addominale, poliuria e polidipsia) solo nel 45% dei casi.⁸⁴

L'esame delle urine deve quindi essere volto a valutare la presenza di agenti infettivi complicanti la nefropatia. Quando i cocci e bastoncelli sono presenti in concentrazione rispettivamente maggiore di 10⁵/mL e 10⁴/mL, possono essere identificati durante la valutazione

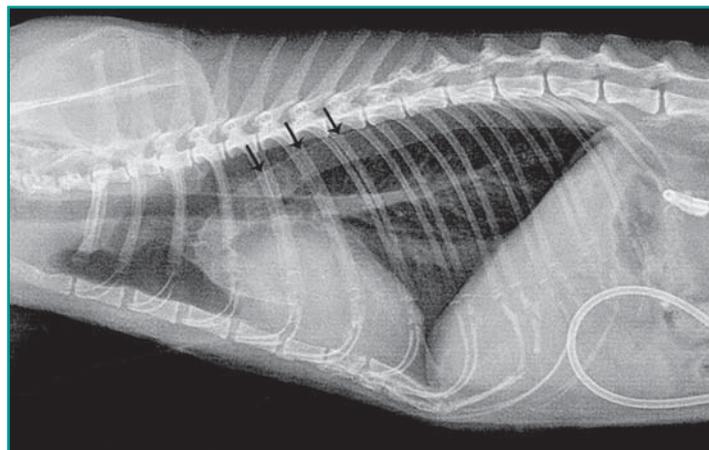


Figura 3 - Radiografia toracica latero-laterale destra in un gatto affetto da CKD stadio IRIS 4. In questo paziente, l'iperparatiroidismo secondario e gli elevati livelli di fosforo hanno determinato la calcificazione della parete dell'aorta (indicata dalle frecce). Al momento della radiografia il calcio totale era 10.0 mg/dL ed il fosforo 16.7 mg/dL. Sulla destra è visibile l'impianto di un subcutaneous ureteral bypass (SUB).

del sedimento.⁸⁵ La colorazione del sedimento a secco (lasciando essiccare all'aria una goccia di sedimento), colorato con i metodi comunemente utilizzati in citopatologia come le colorazioni di tipo Romanowsky o la colorazione di Gram, aumenta sensibilità e specificità.⁸⁶⁻⁸⁸ La coltura delle urine con antibiogramma è il gold standard per l'identificazione dei batteri e per indentificare l'antibiotico necessario e dovrebbe sempre accompagnare l'esame delle urine nei pazienti nefropatici con il sospetto clinico o laboratoriale di infezione. La cistocentesi è indiscutibilmente il metodo di raccolta prioritario per eseguire l'urinocoltura,⁸⁹ ma nel caso in cui non sia possibile eseguirla può essere utilizzato il valore limite di 100.000 UFC come cut-off oltre il quale l'urina raccolta per minzione spontanea è considerata positiva.⁹⁰

PRESSIONE SISTEMICA

L'ipertensione sistemica è un importante fattore complicante nei pazienti con CKD.⁹¹ A seconda della popolazione studiata e del cut-off utilizzato per definirla, l'ipertensione può raggiungere una prevalenza del 75% nel cane² e variare dal 19.4% fino al 61% nel gatto.⁹¹ Viceversa, la CKD è la malattia più comune associata a ipertensione nei gatti: secondo uno studio circa 3/4 dei pazienti ipertesi sono iperazotemici.⁹²

Non si riconosce una singola causa nello sviluppo dell'ipertensione associata alla CKD ma l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) è ritenuta predominante nella patogenesi.⁹¹

L'ipertensione persistente può portare a gravi conseguenze cliniche per il danno di organi bersaglio quali retina, miocardio, sistema nervoso e tessuto renale.⁹²

La pressione arteriosa (PA) è comunemente valutata nella pratica clinica mediante i metodi indiretti come

l'oscillometria e il metodo doppler. Per ottenere valori affidabili nella misurazione della PA, è importante che l'operatore abbia dimestichezza con la metodica e che sia applicato un protocollo standard, mantenendo invariato il procedimento e la strumentazione nel monitoraggio nel tempo.^{92,93} Il paziente deve essere acclimato alle condizioni di misurazione per evitare il cosiddetto "effetto camice bianco", che viene definito come

La pielonefrite è una potenziale causa di CKD: l'esame delle urine completo di urinocoltura su prelievo per cistocentesi è un test importante nell'iter diagnostico della CKD.

l'aumento transitorio di PA in ambiente clinico non rilevato in ambiente casalingo o in generale in ambiente non stressante e che può far salire la pressione mediamente di 30 mmHg oltre il valore reale, fino a 70 mmHg.⁹⁴ La sede preferenziale di misurazione è l'avambraccio anteriore (sinistro) per il metodo doppler e la coda per il metodo oscillometrico.⁹² La misurazione con metodo doppler dalla coda produce in media un aumento della PA di circa 20 mmHg.⁹⁵

È consigliato eseguire ripetute misurazioni (almeno 6) fino a quando 3 misurazioni consecutive abbiano fornito valori simili (<20% di differenza); il valore reale è determinato escludendo la prima misurazione e calcolando la media delle misurazioni.⁹³ La misurazione della pressione sistolica completa la stadiazione in accordo con le linee guida IRIS. Attraverso tale sottostadiazione i pazienti sono classificati in 4 gruppi, ovvero normoteso, iperteso borderline, iperteso e gravemente iperteso, ai quali corrispondono diversi gradi di rischio di sviluppare danno agli organi bersaglio, rispettivamente minimo, basso, moderato ed alto rischio (Tabella 3).

ECOGRAFIA

L'ecografia addominale dovrebbe essere parte dell'iniziale piano diagnostico della CKD ed è consigliato ripeterla ogniqualvolta si verifica un deterioramento clinico.^{17,96} Permette di indagare alcune patologie potenzialmente causa di CKD quali ostruzione delle vie urinarie, neoplasie e pielonefrite, ed è un esame fondamentale nella diagnosi di policistosi.

Le alterazioni ecografiche tipiche del paziente nefropa-

L'ipertensione può presentarsi in qualsiasi stadio di CKD e può provocare danni persistenti agli organi bersaglio, compreso il rene.

tico cronico sono l'assottigliamento e l'aumento di ecogenicità della corticale e la riduzione della definizione cortico-midollare. Possono essere riscontrate inoltre piccole cisti anecogene (esito di dilatazioni acquisite di segmenti di nefroni), mineralizzazioni della midollare ed un certo grado di pielectasia secondaria alla poliuria. Negli stadi terminali si rileva riduzione delle dimensioni del rene e irregolarità della superficie renale.⁹⁷

BIOPSIA RENALE

La biopsia renale permette di ottenere informazioni riguardo tipo, gravità, cronicità e/o eventuale reversibilità del danno renale. Consente di identificare quei casi che possano beneficiare di una terapia immunosoppressiva (glomerulopatia immunomediata).

È indicata nei pazienti proteinurici, specialmente con UPC ingravescente, dopo aver escluso le malattie infettive sistemiche (potenzialmente causa di glomerulopatia).

Le maggiori indicazioni all'esecuzione della biopsia renale sono:

- Glomerulopatie nefritiche: proteinuria caratterizzata da gradi diversi di gravità, con o senza ipoalbuminemia, segni di infiammazione evidenti all'esame delle urine, azotemia che può essere rapidamente ingravescente.

Nei soggetti proteinurici, specialmente cani con UPC progressivo negativi alle malattie infettive, è indicata la biopsia renale per identificare quei pazienti che beneficiano della terapia immunosoppressiva.

- Glomerulopatie nefrosiche: presentano un UPC elevato (UPC>3.5), ipoalbuminemia associata o meno ad edemi e versamenti, sedimento urinario inattivo. La sindrome nefrosica gravemente disperdente potrebbe essere associata alla deposizione di sostanza amiloide e non accompagnata da infiammazione glomerulare.
- Glomerulopatie caratterizzate da una proteinuria renale subclinica persistente (di grado generalmente lieve-moderato) associato ad albuminemia normale o poco al di sotto della norma. Questa categoria spesso si sovrappone agli stadi I, II e prima parte dello stadio III della CKD secondo il sistema di stadiazione IRIS.

Sottolineiamo che la biopsia renale viene raccomandata ogniqualvolta la proteinuria sia di grave entità (UPC≥3.5) e associata ad una mancata risposta ai trattamenti terapeutici, o sia progressiva nonostante il paziente sia sottoposto ad una terapia standard e/o la somministrazione pregressa di farmaci immunosoppressori.

La biopsia trova indicazione soprattutto quando il rene non è in una condizione di end-stage.⁹⁶ È controindicata in corso di ipertensione.

Affinché la valutazione istopatologica sia accurata, è necessario che il campione sia valutato da patologi esper-

ti e che, oltre alle classiche colorazioni istopatologiche su tessuto fissato in formalina, siano eseguite l'immunofluorescenza (soluzione di Michel) e la microscopia elettronica (su tessuto fissato in glutaraldeide al 3%) per una accurata ricerca di immunocomplessi.⁹⁸

PUNTI CHIAVE

- L'aumento progressivo di creatinina sierica (anche quando rimane nell'intervallo di riferimento), la proteinuria persistente e la graduale riduzione del peso specifico urinario, suggeriscono la presenza di CKD e permettono una diagnosi precoce.
- La misurazione della GFR, attraverso la clearance plasmatica di un marker come lo ioexolo, è il metodo migliore per identificare riduzioni di funzionalità renale nelle fasi iniziali di CKD.
- La biopsia renale nei soggetti con proteinuria persistente e progressiva permette di caratterizzare il danno glomerulare e identificare quei soggetti con glomerulopatia immunomediata che beneficiano della terapia immunosoppressiva.
- L'attento monitoraggio dei fattori di progressione quali anemia, iperfosfatemia, proteinuria e ipertensione permette di mirare le scelte terapeutiche e di migliorare qualità e aspettativa di vita del paziente.
- L'International Renal Interest Society (IRIS) ha proposto un sistema di classificazione della CKD in quattro stadi in base al valore di creatinina sierica, al quale segue una sottostadiazione in base alla presenza/assenza di proteinuria renale e/o ipertensione sistemica.

Diagnostic approach to canine and feline chronic kidney disease

Summary

Chronic kidney disease (CKD) is a common disease in small animal clinical practice. Clinical symptoms are evident only at late stages of the disease, therefore in most cases an early diagnosis is difficult. Monitoring patients at risk, through appropriate laboratory tests, helps the diagnosis of CKD prior to the development of azotemia. The diagnostic plan should evaluate the possible causes of CKD, the different renal functions and the progression factors. The staging of the disease, according to the guidelines of the International Society of Renal Interest (IRIS), facilitates the clinician in the management of each patient.

BIBLIOGRAFIA

1. O'Neill DG, Elliott J, Church DB, et al. Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: Prevalence, Risk Factors, and Survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:814-821, 2013.
2. Reynolds BS, Lefebvre HP. Feline CKD: Pathophysiology and risk factors--what do we know? *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 15 Suppl 1:3-14, 2013.
3. Jepson RE. Current Understanding of the Pathogenesis of Progressive Chronic Kidney Disease in Cats. *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice* 46:1015-1048, 2016.
4. Vaden SL. Glomerular disease. *Topics in Companion Animal Medicine* 26:128-134, 2011.
5. Schneider SM, Cianciolo RE, Nabity MB, et al. Prevalence of Immune-Complex Glomerulonephritides in Dogs Biopsied for Suspected Glomerular Disease: 501 Cases (2007-2012). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:S67-S75, 2013.
6. Brown CA, Elliott J, Schmiedt CW, Brown SA. Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. *Veterinary Pathology* 53:309-326, 2016.
7. Chakrabarti S, Syme HM, Brown CA, Elliott J. Histomorphometry of feline chronic kidney disease and correlation with markers of renal dysfunction. *Veterinary Pathology* 50:147-155, 2013.
8. McLeland SM, Cianciolo RE, Duncan CG, Quimby JM. A comparison of biochemical and histopathologic staging in cats with chronic kidney disease. *Veterinary Pathology* 52:524-534, 2015.
9. Khan TM, Khan KNM. Acute kidney injury and chronic kidney disease. *Veterinary Pathology* 52:441-444, 2015.
10. Schmiedt CW, Brainard BM, Hinson W, et al. Unilateral Renal Ischemia as a Model of Acute Kidney Injury and Renal Fibrosis in Cats. *Veterinary Pathology* 53:87-101, 2016.
11. IRIS staging of CKD. Available at: http://www.iris-kidney.com/pdf/3_staging-of-ckd.pdf. Accesso al sito 10 giugno 2018.
12. Freeman LM, Lachaud MP, Matthews S, et al. Evaluation of Weight Loss Over Time in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30:1661-1666, 2016.
13. Bartlett PC, Van Buren JW, Bartlett AD, Zhou C. Case-Control Study of Risk Factors Associated with Feline and Canine Chronic Kidney Disease. *Veterinary Medicine International* 2010:1-9, 2010.
14. Polzin DJ. Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41:15-30, 2011.
15. Freeman LM. Cachexia and Sarcopenia: Emerging Syndromes of Importance in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:3-17, 2011.
16. Yerramilli M, Farace G, Quinn J, Yerramilli M. Kidney Disease and

- the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 46:961-993, 2016.
17. Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, et al. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18:219-239, 2016.
 18. Braun JP, Lefebvre HP, Watson ADJ. Creatinine in the dog: a review. *Veterinary Clinical Pathology*. 32:162-179, 2003.
 19. Ulleberg T, Robben J, Nordahl KM, et al. Plasma creatinine in dogs: intra- and inter-laboratory variation in 10 European veterinary laboratories. *Acta Veterinaria Scandinavica* 53:25, 2011.
 20. Reynolds BS, Concordet D, Germain CA, et al. Breed dependency of reference intervals for plasma biochemical values in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24:809-818, 2010.
 21. Paltrinieri S, Ibba F, Rossi G. Hematological and biochemical reference intervals of four feline breeds. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16:125-136, 2014.
 22. Paltrinieri S, Giraldi M, Prolo A, et al. Serum symmetric dimethylarginine and creatinine in Birman cats compared with cats of other breeds. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2017.
 23. IRIS CKD Guidelines Updates 2014 – 2015. Available at: http://www.iris-kidney.com/guidelines/guidelines_updates_2014-2015.html. Accesso al sito 10 giugno 2018.
 24. Fleck C, Schweitzer F, Karge E, et al. Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. *Clinica Chimica Acta*. 336:1-12, 2003.
 25. Schwedhelm E, Böger RH. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nature review of nephrology* 7: 275-285, 2011.
 26. Nability MB, Lees GE, Boggess MM, et al. Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:1036-1044, 2015.
 27. Hall JA, Yerramilli M, E. Obare E, et al. Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30:794–802, 2016.
 28. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Jewell DE. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28:1676-1683, 2014.
 29. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, et al. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. *Veterinary Journal* 202:588-596, 2014.
 30. Peterson ME, Varela FV, Rishniw M, and Polzin DJ. Evaluation of Serum Symmetric Dimethylarginine Concentration as a Marker for Masked Chronic Kidney Disease in Cats with Hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32:295–304, 2018.
 31. Kopke MA, Burchell RK, Ruaux CG, et al. Variability of Symmetric Dimethylarginine in Apparently Healthy Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 32:736-742, 2018.
 32. Lippi I, Meucci V, Guidi G, Soldani G. Valutazione della velocità di filtrazione glomerulare mediante clearance plasmatica dello ioexolo nel cane: confronto tra metodi semplificati. *Veterinaria* 22: 53-56, 2008.
 33. Watson ADJ, Lefebvre HP, D Concordet, et al. Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 16: 22–33, 2002.
 34. Haller M, Rohner K, Müller W, et al. Single-injection inulin clearance for routine measurement of glomerular filtration rate in cats *Journal of Feline Medicine and Surgery* 5:175-181, 2003.
 35. Stockham SL, Scott MA. Urinary system. In: Stockham SL, Scott MA. *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. 2nd ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell; 2008:415-494.
 36. Reppas G, Foster SF. Practical urinalysis in the cat: 1: Urine macroscopic examination 'tips and traps. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18:190-202, 2016.
 37. Harley L, Langston C. Proteinuria in dogs and cats. *Canadian Veterinary Journal* 53:631-638, 2012.
 38. D'amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney International*. 63:809-825, 2003.
 39. Aresu L, Martini V, Benali SL, et al. European Veterinary Renal Pathology Service: A Survey Over a 7-Year Period (2008-2015). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:S67–10, 2017.
 40. Syme HM, Markwell PJ, Pfeiffer D, et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20:528–535, 2006.
 41. King JN, Tasker S, Gunn-Moore DA, et al. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:906–916, 2007.
 42. Boyce J, DiBartola SP, Chew DJ, et al. Familial renal amyloidosis in Abyssinian cats. *Veterinary Pathology* 21:33-38, 1984.
 43. White J, Norris J, Bosward K et al. Persistent haematuria and proteinuria due to glomerular disease in related Abyssinian cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10:219-229, 2008
 44. Baxter KJ, Levy JK, Edinboro CH, et al. Renal disease in cats infected with feline immunodeficiency virus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:238-243, 2012.
 45. Poli A, Tozon N, Guidi G, et al. Renal alterations in feline immunodeficiency virus (FIV)-infected cats: a natural model of lentivirus-induced renal disease changes. *Viruses* 4:1372-1389, 2012.
 46. Paltrinieri S, Sironi G, Giori L, et al. Changes in serum and urine SAA concentrations and qualitative and quantitative proteinuria in Abyssinian cats with familial amyloidosis: a five-year longitudinal study (2009-2014). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:505-512, 2015.
 47. Taffin ER, Paepe D, Ghys LF, et al. Systolic blood pressure, routine kidney variables and renal ultrasonographic findings in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 19:672-679, 2017.
 48. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226:393–400, 2005.
 49. Chakrabarti S, Syme HM, Elliott J. Clinicopathological Variables Predicting Progression of Azotemia in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:275-281, 2012.
 50. Giraldi M, Paltrinieri S, Zatelli A. Evaluation of the analytical variability of dipstick protein pads on canine urine. *Veterinary Clinical Pathology*. In press, 2018.
 51. Siska WD, Meyer DJ, Schultze AE, Brandoff C. Identification of contaminant interferences which cause positive urine reagent test strip reactions in a cage setting for the laboratory-housed nonhuman primate, Beagle dog, and Sprague-Dawley rat. *Veterinary Clinical Pathology* 46:85-90, 2017.
 52. Zatelli A, Paltrinieri S, Nizi F, et al. Evaluation of a urine dipstick test for confirmation or exclusion of proteinuria in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 71:235-240, 2010.
 53. Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, O'Brian TD. Correlation of urine protein/creatinine ratio and twenty-four-hour urinary protein excretion in normal cats and cats with surgically induced chronic renal failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 6:36-40, 1992.
 54. Nability MB, Boggess MM, Kashtan CE, Lees GE. Day-to-Day variation of the urine protein: creatinine ratio in female dogs with stable glomerular proteinuria caused by X-linked hereditary nephropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:425-430, 2007.
 55. LeVine DN, Zhang D, Harris T, Vaden SL. The use of pooled vs serial urine samples to measure urine protein:creatinine ratios. *Veterinary Clinical Pathology* 39:53-56, 2010.
 56. Shropshire S, Quimby J, Cerda R. Comparison of Single, Averaged, and Pooled Urine Protein:Creatinine Ratios in Proteinuric Dogs Undergoing Medical Treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 226:393-397, 2017.
 57. Rossi G, Giori L, Campagnola S, et al. Evaluation of factors that affect analytic variability of urine protein-to-creatinine ratio determina-

- tion in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 73:779-788, 2012.
58. Vaden SL, Pressler BM, Lappin MR, Jensen WA. Effects of urinary tract inflammation and sample blood contamination on urine albumin and total protein concentrations in canine urine samples. *Veterinary Clinical Pathology* 33:14-19, 2004.
 59. Lemberger SIK, Deeg CA, Hauck SM, et al. Comparison of urine protein profiles in cats without urinary tract disease and cats with idiopathic cystitis, bacterial urinary tract infection, or urolithiasis. *American Journal of Veterinary Research*. 1407-1415, 2011.
 60. Panboon I, Asawakarn S, Pusoonthornthum R. Urine protein, urine protein to creatinine ratio and N-acetyl- β -D-glucosaminidase index in cats with idiopathic cystitis vs healthy control cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 19:869-875, 2017.
 61. Vientós-Plotts AI, Behrend EN, Welles EG, et al. Effect of blood contamination on results of dipstick evaluation and urine protein-to-urine creatinine ratio for urine samples from dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research*. 79:525-531, 2018.
 62. Bertieri M-B, Lapointe C, Conversy B, Gara-Boivin C. Effect of castration on the urinary protein-to-creatinine ratio of male dogs. *American Journal of Veterinary Research* 76:1085-1088, 2015.
 63. Beatrice L, Nizi F, Callegari D, et al. Comparison of urine protein-to-creatinine ratio in urine samples collected by cystocentesis versus free catch in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 236:1221-1224, 2010.
 64. Marynissen SJJ, Willems AL, Paepe D, et al. Proteinuria in Apparently Healthy Elderly Dogs: Persistence and Comparison Between Free Catch and Cystocentesis Urine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31:93-101, 2017.
 65. Duffy ME, Specht A, Hill RC. Comparison between Urine Protein: Creatinine Ratios of Samples Obtained from Dogs in Home and Hospital Settings. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:1029-1035, 2015.
 66. Vilhena HCR, Santos RR, Sargo TJ, et al. Urine protein-to-creatinine concentration ratio in samples collected by means of cystocentesis versus manual compression in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 246:862-867, 2015.
 67. Rossi G, Bertazzolo W, Dondi F, et al. The effect of inter-laboratory variability on the protein:creatinine (UPC) ratio in canine urine. *Veterinary Journal* 204:66-72, 2015.
 68. Rossi G, Bertazzolo W, Binnella M, et al. Measurement of proteinuria in dogs: analytic and diagnostic differences using 2 laboratory methods. *Veterinary Clinical Pathology* 45:450-458, 2016.
 69. Giraldi M, Rossi G, Bertazzolo G, et al. Evaluation of the analytic variability of urine protein-to-creatinine ratio in cats. *Veterinary Clinical Pathology*. In press.
 70. Cowgill LD1, James KM, Levy JK, et al. Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212:521-528, 1998.
 71. King LG, Giger U, Diserens D, Nagode LA. Anemia of chronic renal failure in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 6:264-270, 1992.
 72. Raila J, Schweigert FJ, Kohn B. C-reactive protein concentrations in serum of dogs with naturally occurring renal disease. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 23:710-715, 2011.
 73. Gest J, Langston C, Eatroff A. Iron Status of Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:1488-1493, 2015.
 74. Javard R, Grimes C, Bau-Gaudreault L, Dunn M. Acute-Phase Proteins and Iron Status in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31:457-464, 2017.
 75. Crivellenti LZ, Borin-Crivellenti S, Fertal KL, et al. Occult gastrointestinal bleeding is a common finding in dogs with chronic kidney disease. *Veterinary Clinical Pathology* 46:132-137, 2017.
 76. Georgatzakou HT, Antonelou MH, Papassideri IS, Kriebardis AG. Red blood cell abnormalities and the pathogenesis of anemia in end-stage renal disease. *Proteomics. Clinical application* 10:778-790, 2016.
 77. Parker VJ, Gilor C, Chew DJ. Feline hyperparathyroidism: Pathophysiology, diagnosis and treatment of primary and secondary disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 17:427-439, 2015.
 78. Lippi I, Guidi G, Marchetti V, et al. Prognostic role of the product of serum calcium and phosphorus concentrations in dogs with chronic kidney disease: 31 cases (2008-2010) *Journal of the American Veterinary Medical Association* 245:1135-40, 2014.
 79. Foster JD, Krishnan H, Cole S. Characterization of subclinical bacteriuria, bacterial cystitis, and pyelonephritis in dogs with chronic kidney disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 252:1257-1262, 2018.
 80. White JD, Stevenson M, Malik R, et al. Urinary tract infections in cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15:459-465, 2013.
 81. Mayer-Roenne B, Goldstein RE, Erb HN. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 9:124-132, 2007.
 82. Martinez-Ruzafa I, Kruger JM, Miller R, et al. Clinical features and risk factors for development of urinary tract infections in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 14:729-740, 2012.
 83. Wong C, Epstein SE, Westropp JL. Antimicrobial Susceptibility Patterns in Urinary Tract Infections in Dogs (2010-2013). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:1045-1052, 2015.
 84. Bouillon J, Snead E, Caswell J, et al. Pyelonephritis in Dogs: Retrospective Study of 47 Histologically Diagnosed Cases (2005-2015). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 77:193-11, 2017.
 85. Bartges JW. Diagnosis of urinary tract infections. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34:923-933, 2004.
 86. Swenson CL, Boisvert AM, Kruger JM, Gibbons-Burgener SN. Evaluation of modified Wright-staining of urine sediment as a method for accurate detection of bacteriuria in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 224:1282-1289, 2004.
 87. Swenson CL, Boisvert AM, Gibbons-Burgener SN, Kruger JM. Evaluation of modified Wright-staining of dried urinary sediment as a method for accurate detection of bacteriuria in cats. *Veterinary Clinical Pathology* 40:256-264, 2011.
 88. Way LI, Sullivan LA, Johnson V, Morley PS. Comparison of routine urinalysis and urine Gram stain for detection of bacteriuria in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 23:23-28, 2013.
 89. van Duijkeren E, van Laar P, Houwers DJ. Cystocentesis is essential for reliable diagnosis of urinary tract infections in cats. *Tijdschr Diergeneeskd* 129:394-396, 2004.
 90. Sorensen TM, Jensen AB, Damborg P, et al. Evaluation of different sampling methods and criteria for diagnosing canine urinary tract infection by quantitative bacterial culture. *Veterinary Journal* 216:168-173, 2016.
 91. Syme H. Hypertension in Small Animal Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41:63-89, 2011.
 92. Taylor SS, Sparkes AH, Briscoe K, et al. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Hypertension in Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 19:288-303, 2017.
 93. Brown S, Atkins C, Bagley R, et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:542-558, 2007.
 94. Belew AM, Barlett T, Brown SA. Evaluation of the white-coat effect in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 13:134-142, 1999.
 95. Zeugswetter FK, Tichy A, Weber K. Radial vs coccygeal artery Doppler blood pressure measurement in conscious cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2, 2017.
 96. Littman MP, Daminet S, Grauer GF, et al. Consensus Recommendations for the Diagnostic Investigation of Dogs with Suspected Glomerular Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:S19-S26, 2013.
 97. Dennis R, McConnell. Diagnostic imaging of the urinary tract. In: Elliott J, Grauer GF. *BSAVA Manual of nephrology and urology* 2nd ed. Quedgeley, UK: BSAVA, 2007:126-158
 98. Lees GE, Cianciolo RE, Clubb FJ. Renal Biopsy and Pathologic Evaluation of Glomerular Disease. *Topics in Companion Animal Medicine*. 26:143-153, 2011.