



UNIVERSITA' DI PISA

Dipartimento di Scienze Veterinarie

Corso di Laurea Magistrale in Medicina Veterinaria

Approccio ecografico
all'insufficienza renale acuta nei cani

Candidato: Alessandra Caterina Barilla

Relatori: Prof.ssa Citi Simonetta

Dott. Mannucci Tommaso

ANNO ACCADEMICO 2012-2013

To Marilyn

INDICE

RIASSUNTO/ABSTRACT	pag. 5
PARTE GENERALE	
Introduzione	pag. 6
CAPITOLO 1:	
Insufficienza renale acuta	pag. 8
1.1 Eziologia e patogenesi.....	pag. 8
1.1.1 Cause tossiche.....	pag. 12
1.1.2 Intossicazioni uremiche	pag. 13
1.1.3 Cause ischemiche.....	pag. 14
1.2 Sintomatologia dell'AKI.....	pag. 18
1.2.1 Alterazione del volume dei liquidi organici – ipovolemia	pag. 19
1.2.2 Inadeguata produzione di urina	pag. 20
1.2.3 Complicazioni cardiovascolari	pag. 20
1.2.4 Complicazioni polmonari	pag. 21
1.2.5 Patologie neuromuscolari	pag. 22
1.2.6 Squilibri elettrolitici ed acido-basici.....	pag. 22
1.3 Diagnosi	pag. 24
1.3.1 Diagnosi di laboratorio	pag. 24
1.3.2 Emocromo	pag. 24
1.3.3 Urea e Creatinina	pag. 25
1.3.4 Sodio e potassio	pag. 27
1.3.5 Calcemia	pag. 27
1.3.6 Emogas analisi	pag. 28
1.3.7 Elettroforesi	pag. 29
1.3.8 Enzimi epatici	pag. 29
1.3.9 Urina	pag. 29
1.3.10 Velocità di filtrazione glomerulare.....	pag. 31
1.3.11 Istologia e sierologia.....	pag. 32
CAPITOLO 2:	
Diagnostica per immagini.....	pag. 34
2.1 Rilievi radiografici renali anormali.....	pag. 36
2.2 Urografia discendente	pag. 38
2.3 Ecografia renale	pag. 42
2.3.1 Lesioni parenchimatose	pag. 46
2.3.2 Lesioni delle vie escrettrici.....	pag. 52
2.3.3 Lesioni vascolari.....	pag. 53
2.3.4 Altre lesioni	pag. 53
2.4 Tomografia Computerizzata (TC).....	pag. 54
2.5 Scintigrafia renale.....	pag. 55

CAPITOLO 3:	
La classificazione RIFLE	pag. 59
3.1 Stadiazione di acute kidney inkury (AKI) mediante metodo RIFLE.....	pag. 60
3.2 Punti di forza e limiti della classificazione RIFLE	pag. 63
3.3 Futuro del RIFLE	pag. 66
PARTE SPECIALISTICA	
CAPITOLO 4:	
Materiali e metodi.....	pag. 67
4.1 Esame ecografico	pag. 68
4.2 Esami di laboratorio	pag. 78
CAPITOLO 5:	
Risultati.....	pag. 80
5.1 Gruppo A.....	pag. 80
5.1.1 Segnalamento	pag. 80
5.1.2 Creatinina	pag. 81
5.1.3 Parametri ecografici	pag. 81
5.1.4 Classificazione RIFLE	pag. 82
5.1.5 Emogramma	pag. 82
5.2 Gruppo B.....	pag. 85
5.2.1 Segnalamento	pag. 85
5.2.2 Creatinina	pag. 87
5.2.3 Parametri ecografici	pag. 87
5.2.4 Classificazione RIFLE	pag. 87
5.2.5 Emogramma	pag. 88
5.3 Gruppo C.....	pag. 92
5.3.1 Segnalamento	pag. 92
5.3.2 Creatinina	pag. 93
5.3.3 Parametri ecografici	pag. 94
5.3.4 Classificazione RIFLE	pag. 94
5.3.5 Emogramma	pag. 94
CAPITOLO 6: Discussioni.....	
CAPITOLO 7: Conclusioni	
Bibliografia.....	

Parole chiave: Acute kidney injury, ecografia, rene, RIFLE

Riassunto

L'insufficienza renale acuta (Acute Kidney Injury – AKI) segue a un improvviso calo di funzionalità d'organo, sul quale generalmente agisce un fattore di tipo ischemico o tossico. Quando la malattia ha raggiunto lo stadio cronico finale non è possibile migliorare la funzionalità renale. Per questi motivi appare chiara l'importanza di una diagnosi precoce in modo da anticipare il più possibile una terapia specifica e impedire lo sviluppo di una cronicizzazione. I sintomi non patognomonici e i criteri di classificazione normalmente utilizzati non forniscono informazioni utili né riguardo alla causa scatenante il processo patologico, né al tempo trascorso dall'inizio del processo. Lo scopo del nostro studio è quello di studiare ecograficamente i reni in B-mode nei pazienti canini presentati per insufficienza renale acuta, classificata con il sistema RIFLE. Questo per stabilire attraverso l'aiuto delle immagini la reale situazione funzionale del rene (danno renale acuto, cronico o cronico riacutizzato) ed eventualmente poter applicare la terapia dialitica. Sono stati esaminati ecograficamente 94 casi: di questi, dopo l'indagine ecografica, 55 hanno mostrato un quadro ecografico cronico, 20 un quadro acuto e 19 un quadro cronico con processo di riacutizzazione. In base a ciò è stato effettuato un trattamento dialitico su 25 soggetti, di cui 13 acuti e 12 cronici riacutizzati. Il nostro studio ha dimostrato l'utilità dell'ecografia nell'indagine del danno renale perché, fornendo informazioni circa le alterazioni del parenchima renale dovute alla patologia in corso, costituisce un aiuto importante per la decisione di un approccio terapeutico specifico.

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is due to a sudden functional loss of this organ, frequently because of an ischemic or toxic agent. When the disease has developed to a chronic final stage it is not possible to improve kidney function. In fact it is very important to make a precocious diagnosis to anticipate a specific therapy and to prevent the chronic development of the disease. The ordinary used criteria and the unspecific symptoms do not provide neither useful information about the cause that started the pathologic process, nor about the amount of time since the beginning of the process. The aim of our study is to examine the dogs' kidneys that were presented for acute kidney injury through ultrasound in B-mode, classified with the RIFLE system. This is to establish, through the help of the ultrasound images, the real functional situation of the kidney (acute kidney injury, chronic kidney injury or chronic that has re-acute phase) and to be able whether to advice haemodialysis. We have examined 94 cases; of these, after the ultrasound exam, 55 have shown chronic ultrasound features, 20 cases have shown acute features and 19 of them were re-acute cases. By this evaluation 25 cases have undergone haemodialysis, of these 13 were acute cases and 12 were re-acute cases. Our study has demonstrated the benefit of ultrasound in the examination of kidney injury because, providing information about kidney alterations which are due to the current pathology, it gives an important help for the choice of a specific therapy.

PARTE GENERALE

INTRODUZIONE

L'insufficienza renale insorge quando circa di $\frac{3}{4}$ dei nefroni di entrambi i reni perdono la propria funzionalità¹. L'insufficienza renale acuta (Acute Kidney Injury – AKI) segue a un improvviso calo di funzionalità di questo organo, sul quale generalmente agisce un fattore di tipo ischemico o tossico; quest'ultimo causa un danno a carico delle cellule epiteliali metabolicamente attive dei tubuli prossimali e del tratto ascendente dell'ansa di Henle, determinando un'alterazione del normale equilibrio tra acqua e soluti. Le sostanze nefrotossiche interferiscono con le funzioni essenziali delle cellule tubulari, danneggiandole e provocando edema e morte cellulare. L'ischemia renale induce ipossia cellulare e insufficiente apporto di substrati nutritivi, con conseguente deplezione dell'adenosintrifosfato (ATP), e un rigonfiamento delle cellule, che successivamente andranno incontro a morte. La condizione di vasocostrizione che si determina a seguito del danno tubulare causa un'ulteriore diminuzione della filtrazione glomerulare; questo danno e le alterazioni funzionali successive possono essere reversibili, al contrario del danno a carico del nefrone che è associato a insufficienza renale cronica (Cronic Kidney Disease - CKD)¹.

Una lesione irreversibile in una qualsiasi parte del nefrone impedisce il suo intero funzionamento, indipendentemente dal fatto che la malattia responsabile del problema abbia coinvolto in principio il glomerulo, i tubuli, il tessuto interstiziale o la vascolarizzazione renale¹. I nefroni danneggiati in modo irreversibile sono sostituiti da tessuto fibroso ed in queste condizioni è difficile risalire ad un'eziologia specifica quando la malattia ha raggiunto il suo stadio cronico finale, che si sviluppa nell'arco di settimane, mesi o anni. Al raggiungimento di tale stadio finale, di solito non è possibile migliorare

la funzionalità renale. Pertanto, la terapia dell'insufficienza renale, qualora la si diagnostichi allo stadio finale, deve essere mirata a diminuire il sovraccarico di lavoro del rene e ad attenuare i segni clinici associati al suo calo di funzionalità, prevenendo nel contempo il progredire delle lesioni e della disfunzione.

Per questi motivi appare chiara l'importanza di una diagnosi precoce in modo da anticipare, durante la visita clinica, i rischi nei pazienti predisposti a crisi uremiche ed impedirne lo sviluppo. La difficoltà nella formulazione di una diagnosi ai primi esordi della malattia renale deriva dal fatto che i sintomi significativi si rendono manifesti quando questa si trova già ad uno stadio avanzato, ed i criteri di classificazione normalmente utilizzati (insufficienza pre-renale/renale/postrenale) non forniscono informazioni utili né sulla causa scatenante il processo patologico, né sul tempo trascorso dall'inizio del processo, ma solo sulla funzionalità del rene e sulla misura in cui i nefroni sono stati danneggiati in maniera irreversibile.

Lo scopo del nostro studio è quello di indagare ecograficamente i reni in B-mode nei casi presentati in qualità di insufficienza renale acuta, per stabilire attraverso l'aiuto delle immagini la reale situazione renale, e poter, quindi, fare delle valutazioni riguardo alla terapia da adottare; in questo senso l'ecografia si rivela utile, ad esempio, nella decisione della terapia farmacologica e/o, talvolta, dialitica.

Capitolo 1 – Insufficienza renale acuta

L'insufficienza renale acuta è una sindrome caratterizzata da una rapida (da ore a giorni) diminuzione della funzione escretoria renale, con accumulo di prodotti del catabolismo azotato come la creatinina e l'urea. Altre manifestazioni includono la diminuzione della produzione urinaria (non sempre presente), accumulo di acidi del metabolismo, e aumento della concentrazione di potassio e fosfati².

Recentemente si parla di AKI (Acute Kidney Injury, insufficienza renale acuta), definizione che ha sostituito la vecchia Acute Renal Failure (ARF, insufficienza renale acuta), per sottolineare che un danno renale prolungato nel tempo inizia molto prima che una sufficiente perdita di funzionalità renale possa essere misurata con i normali esami di laboratorio. Questo termine, inoltre, suggerisce una continuità della prognosi, con aumento della mortalità associato ad aumenti anche esigui di creatinina³.

1.1 Eziologia e patogenesi

L'eziologia dell'AKI è multifattoriale, ma classificabile come 1) prerenale, 2) renale e 3) postrenale secondo l'origine funzionale, l'estensione e la durata della condizione che ha determinato la sindrome⁴.

1) **L'insufficienza renale prerenale** è definibile come un declino funzionale della filtrazione glomerulare che origina da carenze di flusso ematico o della pressione di perfusione, o da eccessiva vasocostrizione. Questo tipo di insufficienza non è associata a danni morfologici dei reni ed è completamente reversibile con una correzione tempestiva delle carenze emodinamiche sottostanti. Si sviluppa come una risposta umorale ai deficit

emodinamici, all'ipotensione ed all'ipovolemia, in modo tale da conservare la perfusione ad organi vitali, come il cuore ed il cervello. L'insorgenza dei deficit emodinamici, per mezzo dell'attivazione del sistema nervoso simpatico, del sistema renina-angiotensina-aldosterone e con il rilascio di ormone antidiuretico, aumenta la ritenzione renale di NaCl ed acqua e la concentrazione urinaria. Quando la pressione sanguigna sistemica media supera gli 80 mmHg, la filtrazione glomerulare riesce ad autoregolarsi; tuttavia, quando le carenze emodinamiche gravi o persistenti (pressione sanguigna sistemica inferiore a 80mmHg) superano la capacità di autoregolazione del glomerulo, la filtrazione non si instaura^{5,6}.

L'iperazotemia e l'aumento del peso specifico urinario sono caratteristici dell'iperazotemia prerenale, ma possono essere mascherati da condizioni sottostanti (insufficienza renale cronica, insufficienza delle ghiandole surrenali, insufficienza epatica) che ostacolano la capacità renale di concentrazione delle urine. L'iperazotemia prerenale può svilupparsi durante modeste carenze emodinamiche negli animali con insufficienza cardiaca preesistente o con insufficienza renale cronica compensata ed è legata all'attivazione dei meccanismi autoregolatori per conservare la pressione basale di filtrazione. In modo analogo, i farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e l'enzima angiotensina-convertente (ACE) possono aggravare l'iperazotemia prerenale, scompensando la funzione glomerulare negli animali, la cui filtrazione dipende dalla compensazione emodinamica glomerulare mediata dalle prostaglandine e dall'angiotensina II⁶.

Nella tabella 1 sono riportate le cause principali di insufficienza renale prerenale.

Shock/ipovolemia	Malattia sistemica	Ischemia
Emorragia Shock ipotensivo Shock settico Shock cardiogeno Anestesia profonda/prolungata Ipovolemia Colpi di calore Traumi Ustioni Abuso di diuretici	Pancreatiti Peritoniti Insufficienza epatica (epatorenale) Coagulazione intravasale disseminata Insufficienza corticosurrenale Vasculiti	Occlusione tromboembolica Ipertensione maligna

Tabella 1: principali cause di AKI prerenale.

2) **Insufficienza renale propriamente detta:** l'AKI del parenchima renale è prodotta da un danno intrinseco alla vascolarizzazione, ai glomeruli, all'epitelio tubulare ed all'interstizio del rene. Si può sviluppare come una continuazione di deficienze emodinamiche prerenali od eventi ischemici, tossine esogene che agiscono direttamente sui reni, patologie intrinseche renali o patologie sistemiche con manifestazioni renali. Le cause di AKI, emodinamicamente mediata, sono identiche a quelle determinate dall'iperazotemia prerenale, ma gli eventi hanno progredito nel tempo oppure in gravità fino a generare danni morfologici che non possono regredire rapidamente. La filtrazione glomerulare è in relazione al flusso di sangue nei glomeruli. Ipotensione, ipovolemia, collasso circolatorio, eccessiva vasocostrizione renale ed ischemia predispongono ad una insufficiente filtrazione e ad uremia acuta^{7,8}. L'ischemia renale si può anche sviluppare da trombosi delle arterie renali, da coagulazione intravasale disseminata, da trasfusioni con sangue incompatibile o da trombi settici. Le vasculiti, le pancreatiti, l'ipoproteinemia, l'infarto cardiaco e la torsione gastrica sono ad alto rischio per un'uremia ischemica acuta. Il clinico deve essere molto attento alle condizioni associate a questi eventi emodinamici ed alle loro potenzialità di indurre l'AKI. L'età avanzata e una malattia renale preesistente possono aggiungere ulteriori fattori di rischio per l'AKI⁸.

Nella tabella 2 sono riportate le principali cause di insufficienza renale intrinseca.

Cause infettive	Leptospirosi Pielonefriti Borreliosi Leishmaniosi Babesiosi Setticemia (emboli settici)
Malattia sistemica-renale	Insufficienza a vari organi Glomerulonefriti Lupus eritematoso sistemico Trombosi delle arterie renali Trombosi delle vene renali Ostruzione delle vie urinarie Emolisi-uremia Emepigmenturia-sindrome da schiacciamento Policitemia
Varie	Nefrotossine Neoplasie (linfoma) Ipercalcemia Traumi (avulsioni) Ipertensione maligna Nefrosi da ossalati

Tabella 2: cause di AKI intrinseca

L'AKI del parenchima renale origina da nefrotossine esogene o endogene, da malattie renali intrinseche o da patologie sistemiche con manifestazioni renali secondarie. Le nefrotossine sono chimiche o farmacologiche e producono lesioni epiteliali dirette che determinano danni cellulari subletali o morte delle cellule, in alternativa possono diminuire il flusso ematico renale, determinando lesioni cellulari indotte dall'ipossia e, quindi, morte⁹. Le nefrotossine reagiscono direttamente sulle membrane apicali, basolaterali o subcellulari delle cellule tubulari alterando la loro permeabilità, distruggendo la loro protezione proteica oppure attivando la fosfolipasi. Possono promuovere la produzione di radicali liberi, interferire con la funzione lisosomiale, attivare le endonucleasi e le proteinasi cellulari, interferire con la fosforilazione ossidativa e bloccare i processi cellulari dipendenti dall'energia¹⁰. Le nefrotossine che possono

causare il danno sono diverse, ma gli animali sono, in genere, esposti a composti organici e solventi, a farmaci antimicrobici e vasoattivi ed a varie sostanze terapeutiche. Le malattie renali intrinseche sono delle malattie acquisite di tipo infettivo, immunomediato, neoplastico o degenerativo che si esprimono principalmente nel rene. Se una malattia renale intrinseca, fulminante ed estesa produce una crisi uremica acuta, questa deve essere differenziata da eziologie ischemiche o nefrotossiche.

1.1.1 Cause tossiche

Le sostanze tossiche distruggono il substrato metabolico necessario alla formazione di ATP, mentre l'ischemia determina un rapido calo delle sue riserve. La riduzione di energia che ne consegue causa l'inattivazione della pompa sodio-potassio, con conseguente rigonfiamento delle cellule e loro morte. Le cellule dell'epitelio tubulare, riassorbendo acqua ed elettroliti dal filtrato glomerulare, possono essere esposte a concentrazioni di sostanze tossiche sempre maggiori, che possono accumularsi in quantità elevate all'interno delle cellule stesse. In modo analogo, il sistema controcorrente di moltiplicazione può concentrare queste sostanze all'interno della midollare.

Le sostanze potenzialmente nefrotossiche possono essere così classificate:

- **Agenti terapeutici:** antibiotici (aminoglicosidi, cefalosporine, nafcillina, polimixina, sulfonamidi, tetracicline), antimicotici (amfotericina B), antielmintici (tiacetarsamide), analgesici (piroxicam, ibuprofene, fenilbutazone, naproxene)
- **Metalli pesanti:** piombo, cadmio, mercurio, cromo
- **Composti organici:** glicole etilenico, tetracloruro di carbonio, cloroformio, pesticidi, erbicidi, solventi
- **Pigmenti:** emoglobina, mioglobina

- **Composti a uso endovenoso:** mezzi di contrasto per la radiologia
- **Chemioterapici:** cisplatino, metotrexato, doxorubicina
- **Anestetici:** metossiflurano
- **Composti vari:** veleno di serpente

1.1.2 Intossicazioni uremiche

Molte tossine uremiche di diverse dimensioni molecolari e di diversa classificazione chimica si accumulano negli animali con insufficienza escretoria dei reni o con alterazioni del metabolismo. Insieme, le tossine uremiche contribuiscono a molte delle complicazioni classiche dell'uremia acuta, in modo direttamente proporzionale alla gravità dell'iperazotemia. I problemi gastrointestinali comprendono anoressia, vomito, alitosi, stomatite, ulcerazioni orali, necrosi della punta e dei margini laterali della lingua, gastriti, ulcere gastrointestinali, enterocoliti, diarrea, intussuscezione e ileo¹¹. La conversione dell'urea secretoria ad ammoniacca da parte dei batteri ureasi-produttori nella cavità orale e nell'apparato gastrointestinale è considerata parzialmente responsabile dello sviluppo di lesioni uremiche nella cavità orale, nello stomaco e nell'intestino. Le gastriti e le ulcerazioni gastriche peggiorano l'anoressia, la nausea e il vomito associati ad uremia acuta. Le lesioni gastriche sono spesso associate ad ipergastrinemia come risultato di un aumento della sua secrezione o di una ridotta clearance della gastrina. L'ipersecrezione di acidi gastrici ed il danno diretto alla mucosa gastrica, alla sottomucosa e alla vascolarizzazione da parte delle tossine uremiche contribuiscono ulteriormente allo sviluppo di gastriti. La ridotta protezione da parte delle barriere della mucosa gastrica e l'aumento della diffusione di acido nella parete dello stomaco inducono infiammazione, ulcerazioni, emorragie ed il mantenimento delle lesioni gastriche. Il vomito può essere indotto anche dagli effetti diretti delle tossine uremiche sui recettori D2-dopaminergici

nella zona di innesco chemiorecettoriale¹². Dopo un vomito grave e persistente si può sviluppare esofagite da reflusso. Il sanguinamento uremico si manifesta come petecchie, ecchimosi, soffiusioni emorragiche, sanguinamento dei margini gengivali e dai punti di inoculo, epistassi e perdita di sangue gastrointestinale. Quest'ultima può essere occulta o evidente e contribuisce allo sviluppo di anemia. La diminuzione dell'interazione piastrine-parete vasale, indotta dalle tossine uremiche, causa sanguinamento uremico, ma la lesione renale iniziale, le disfunzioni epatiche concomitanti e gli interventi terapeutici possono contribuire alle tendenze emorragiche. Inoltre, le tossine uremiche causano o contribuiscono all'ipotermia, alle polmoniti uremiche ed all'intolleranza ai carboidrati osservata in alcuni casi. L'ipotermia è più pronunciata negli animali con uremia grave e la temperatura corporea può raggiungere i 35,5°C, o meno. Una temperatura normale in animali con iperazotemia moderata (BUN superiore a 100mg/dl) suggerisce la presenza di febbre o di processi infettivi o infiammatori sottostanti.

1.1.3 Cause ischemiche

I reni sono in grado di mantenere un'adeguata pressione di perfusione servendosi di particolari meccanismi di autoregolazione, almeno fino a quando la pressione arteriosa media del sangue si mantiene superiore a 60-70 mmHg. Quando la pressione arteriosa media (MAP, *mean arterial pressure*) è inferiore a 60 mmHg la perfusione renale è compromessa e se non diagnosticata e prontamente trattata può causare una AKI. Nei pazienti affetti da squilibriemodinamici (ad es. disidratazione, shock ipovolemico scompensato) la MAP deve essere ripristinata il più precocemente possibile e mantenuta 70 mmHg¹³.

Questi fattori sono necessari perché possano avere luogo la filtrazione glomerulare e l'apporto di ossigeno e di sostanze nutritive alle cellule. In seguito a un calo di attività

della pompa sodio-potassio si determina, per estrazione osmotica, una fuoriuscita di acqua dagli spazi extracellulari, che causa rigonfiamento cellulare e una diminuzione della concentrazione idrica del plasma. Questa, a sua volta, agisce sul sistema vascolare del rene determinando aggregazione degli eritrociti, congestione vasale e stasi; tutto ciò contribuisce ad aggravare e a perpetuare il rallentamento del flusso ematico glomerulare e a diminuire l'apporto di ossigeno e di principi nutritivi. A carico di ogni singolo nefrone, in presenza di AKI l'alterazione della funzionalità e la riduzione della filtrazione glomerulare dipendono dall'azione combinata di:

1. un'ostruzione del tubulo renale;
2. un riflusso di liquido verso il tubulo;
3. un fenomeno di vasocostrizione delle arteriole renali;
4. un calo della permeabilità del capillare glomerulare.

In particolare, un'ostruzione del tubulo renale può essere dovuta alla presenza di detriti cellulari addensati che ostacolano il flusso del filtrato attraverso il nefrone¹¹, oppure ad edema interstiziale.

Il riflusso, o un anomalo riassorbimento del filtrato, sono la conseguenza della perdita di integrità delle cellule epiteliali del tubulo, e sono facilitati dall'ostruzione luminale tubulare a causa dell'aumento di pressione in prossimità dell'occlusione; questo danno fa sì che il filtrato possa passare direttamente dal tubulo all'interstizio renale e successivamente ai vasi sanguigni renali. La diminuzione del riassorbimento di soluti e acqua da parte delle porzioni danneggiate provoca un aumento del loro passaggio nelle porzioni più distali del nefrone e della macula densa; ne consegue una costrizione dell'arteriola afferente del glomerulo. Non si sa con certezza quale sia il mediatore di

questa vasocostrizione, ma si suppone che possano essere coinvolti un fattore natriuretico, il sistema renina-angiotensina e i trombossani. Anche un calo della permeabilità del capillare glomerulare può determinare una riduzione della velocità di filtrazione. L'alterazione della permeabilità che viene a crearsi nell'AKI spesso persiste anche dopo la correzione della vasocostrizione e il ripristino del normale flusso ematico.

Alcune delle potenziali cause di riduzione della perfusione renale e della successiva ischemia sono:

- Disidratazione
- Emorragia
- Ipovolemia
- Riduzione della pressione oncotica
- Anestesia profonda
- Aumento della viscosità del sangue
- Sepsi
- Shock/vasodilatazione
- Somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei, riduzione della produzione di prostaglandine renali
- Ipertermia
- Ipotermia
- Ustioni
- Trauma
- Trombosi dei vasi renali o formazione di microtrombi
- Reazioni da trasfusione di sangue

3) **L'AKI postrenale** è caratterizzata da ostruzione o da deviazione del flusso di urina e conseguente accumulo dei prodotti escretori all'interno dell'organismo. In presenza di una diagnosi e di una correzione precoce delle patologie sottostanti, l'iperazotemia si risolve rapidamente senza danni morfologici permanenti ai reni. Se si ritarda il trattamento l'animale può morire a causa delle conseguenze dell'uremia acuta o per lo sviluppo di danni strutturali secondari ai reni. Le più comuni cause di AKI postrenale includono ostruzione completa o parziale dell'uretra o della vescica da parte di uroliti, tappi mucosi, coaguli di sangue oppure masse intra- o extraluminali. La lacerazione dell'apparato urinario permette la fuoriuscita di urina nello spazio retroperitoneale (ureterale), nella cavità peritoneale (uretra, vescica), o nell'interstizio pelvico (uretra) e causa oliguria e uremia.

L'AKI è caratterizzata da tre fasi:

1) Fase iniziale, in cui l'animale è soggetto alla lesione renale, all'evoluzione delle lesioni parenchimali ed anche l'epitelio tubulare viene colpito da lesioni subletali. Se la lesione persiste, la morte cellulare è il risultato dell'apoptosi o della necrosi. A questo stadio si osservano un progressivo declino della GFR, la perdita della capacità a concentrare l'urina e lo sviluppo di oliguria o poliuria oltre l'iperazotemia. Nel sedimento urinario si notano cellule tubulari renali e cilindri in numero crescente, nel surnatante si rilevano glucosio, proteine ed enzimi tubulari renali. La fase iniziale può durare da ore a giorni, ma non è diagnosticata perché i cambiamenti della GFR e del peso specifico urinario non sono clinicamente palesi. In questa fase si devono adottare misure terapeutiche al fine di ridurre il danno e prevenire l'instaurarsi dell'insufficienza.

2) Fase di mantenimento, che è la progressione della fase iniziale quando si stabilisce una quantità critica di danni epiteliali irreversibili. La GFR e il flusso ematico renale sono diminuiti, la produzione di urina, di solito, è diminuita e si sviluppano le complicazioni dell'uremia. La fase di mantenimento può durare da alcuni giorni a numerose settimane⁴.

Sebbene gli interventi terapeutici eseguiti in questa fase siano spesso in grado di salvare la vita dell'animale, essi hanno poca azione sulle lesioni già in atto, non riescono a migliorare di molto la funzionalità o ad accelerare il risanamento.

3) Fase di guarigione, in cui le lesioni si risolvono e la funzionalità migliora. Il danno tubulare può essere reversibile se la membrana basale rimane intatta e se sono ancora presenti cellule epiteliali vitali. Non si possono formare nuovi nefroni e quelli danneggiati in modo irreversibile non possono essere riparati; tuttavia, l'ipertrofia funzionale di quelli rimasti ancora vitali può compensare in modo adeguato la riduzione del loro numero. Anche se il recupero della funzionalità è incompleto, si potrà stabilire un'adeguata attività.

1.2 Sintomatologia clinica dell'AKI

Gli animali affetti da AKI, in genere, manifestano ottundimento del sensorio, ma sono coscienti e mostrano un mantello e un peso normali. Alla visita clinica appaiono disidratati in grado variabile. Alcuni riscontri abbastanza tipici di AKI da modesta a grave sono: ipotermia, ulcerazioni orali, alito uremico, iperemia della vascolarizzazione sclerale, ecchimosi cutanee, alterazioni di colore o necrosi della lingua, tachicardia o bradicardia, tachipnea, dolore addominale, fascicolazioni muscolari, crisi convulsive ed ingrandimento dei reni alla palpazione. Alcune cause eziologiche dell'AKI (per esempio

la Leishmaniosi) possono determinare zoppie, ittero, febbre, cambiamenti di colore dell'urina, dolori lombari e disuria¹⁴. Le conseguenze cliniche dell'AKI possono essere attribuite a una insufficiente funzione escretoria, metabolica ed endocrina del rene, a malattie concomitanti, o anche a complicazioni iatrogene. L'anamnesi deve documentare l'insorgenza improvvisa della patologia con sintomi registrati in un arco di tempo inferiore ad una settimana; tuttavia, gli animali con uremia acuta secondaria ad una malattia sistemica o ad una malattia urinaria sottostante possono avere un decorso più lungo dell'insorgenza della malattia. Sebbene la maggior parte dei casi di AKI sia associata a patogenesi prerenale e si considera dovuta a necrosi tubulare acuta, in qualche paziente la malattia è secondaria a una patologia infiammatoria del parenchima. Di questi casi, patologie come vasculite, glomerulonefrite, e nefrite interstiziale sono le più comuni, e altre cause comuni di danno renale acuto parenchimale sono ipertensione maligna, pielonefrite, necrosi corticale bilaterale, amiloidosi, nefrotossine¹².

1.2.1 Alterazione del volume dei liquidi organici – ipovolemia

Molti animali con AKI sono ipovolemici alla presentazione iniziale a causa di un apporto idrico insufficiente e per l'eccessiva perdita di liquidi associata a vomito, diarrea, febbre, poliuria ed emorragie¹⁵. La disidratazione e l'ipovolemia peggiorano l'iperazotemia costituendo un contributo prerenale all'uremia sottostante e questo predispone i reni ad una ulteriore lesione ischemica.

1.2.2 Inadeguata produzione di urina

L'oliguria o l'anuria rappresenta un segno caratteristico e pericoloso dell'AKI. L'oliguria è definita come una produzione di urina inferiore a 0,27 ml/kg/ora (6,5 ml/kg/giorno) mentre con anuria si intende la totale mancanza di formazione di urina. E' importante

determinare se l'oliguria è un risultato funzionale di disturbi prerenali oppure è secondaria a malattie postrenali. Dopo il ripristino della pressione sanguigna sistemica e del volume extracellulare di liquidi è necessario determinare le dimensioni della vescica e la pervietà dell'uretra. Circa il 50% degli animali con AKI parenchimale mostra oliguria, mentre l'altra metà mostra una produzione urinaria normale od aumentata. Sebbene l'oliguria sia un segno clinico significativo, non è né specifico né sensibile. Nella maggior parte dei casi l'AKI è diagnosticata in situazioni ad alto rischio (per esempio sepsi, chirurgia complessa, emorragie) attraverso esami di laboratorio. Le concentrazioni di creatinina e urea sono i parametri diagnostici presi come gold standard.

1.2.3 Complicazioni cardiovascolari

Le patologie cardiovascolari possono svilupparsi dalla causa sottostante di un'AKI o dall'uremia in sé. Come possibili conseguenze si possono osservare: aritmie cardiache, dilatazione biventricolare, insufficienza cardiaca, ipertensione, pericarditi, effusioni pericardiche e tamponamento cardiaco. Le anomalie della contrattilità e nell'eccitabilità del miocardio possono essere causate o peggiorate dall'ipovolemia, dall'acidosi, dall'iperpotassiemia o da altre tossine uremiche. Le alterazioni elettrocardiografiche sono bradicardia (iperpotassiemia), contrazioni premature sopraventricolari o ventricolari e tachicardia parossistica ventricolare. L'insufficienza cardiaca congestizia può precedere l'insorgenza di AKI, ma può essere aggravata da squilibri metabolici, acido-basici ed elettrolitici associati ad uremia. I reni, il cuore, gli occhi ed il cervello sono bersagli dell'ipertensione sistemica. Le manifestazioni comprendono la cecità acuta determinata da distacco della retina, ifema, emorragie retiniche, ipertrofia del ventricolo sinistro, ischemia miocardica, encefalopatia ipertensiva (ottundimento del sensorio, collasso), demenza ed emorragie cerebrovascolari che causano crisi convulsive, coma e morte¹⁶.

L'arresto cardiaco può derivare da una grave iperpotassiemia o dagli squilibri metabolici collettivi, acido-basici ed elettrolitici dell'uremia acuta.

1.2.4 Complicazioni polmonari

Le complicazioni respiratorie dell'uremia comprendono edema polmonare, polmonite, versamento pleurico e tromboembolia arteriosa polmonare. La malattia respiratoria è comune negli animali gravemente iperazotemici, molto spesso pericolosa per la sopravvivenza e, a volte, refrattaria alla terapia. L'incidenza di complicazioni polmonari non è ancora stata definita negli animali uremici ma rappresenta una causa significativa di mortalità nel 50% dei pazienti umani con AKI ed è un fattore di rischio per la mortalità¹⁷. Queste osservazioni sono interamente compatibili con l'esperienza degli autori, per il cane. Oltre a un eventuale sovraccarico di liquidi derivante da terapia, le cause di compromissione respiratoria comprendono polmonite ab ingestis negli animali con vomito protratto, polmoniti uremiche e tromboembolia arteriosa polmonare. L'insufficienza respiratoria che necessita di ventilazione assistita è associata ad una prognosi riservata per quanto riguarda la guarigione. L'arresto respiratorio è una complicazione frequente della sofferenza respiratoria nei pazienti uremici¹⁸.

1.2.5 Patologie neuromuscolari

Le manifestazioni neurologiche dell'uremia acuta riflettono le alterazioni diffuse e non specifiche della corticale cerebrale e della funzione neuromuscolare periferica e sono chiamate con il termine generico di encefalopatie uremiche. La gravità e la progressione dei segni neurologici sono, in genere, correlate con il grado e la progressione dell'iperazotemia. I sintomi tipici includono: ottundimento del sensorio, letargia, alterazione dello stato mentale, alterazioni comportamentali, confusione, stupore,

tremori, crisi convulsive, coma, crampi muscolari, mioclonie, riflessi periferici ipotonicici, affaticamento, debolezza muscolare e neuropatie periferiche che sono causate dall'uremia in sé oppure sono manifestazioni di eziologie sottostanti (ad esempio intossicazione da glicole etilenico). Le encefalopatie uremiche migliorano quando si risolve l'iperazotemia, ma per questi disordini non sono state identificate né singole tossine uremiche né una patogenesi.

1.2.6 Squilibri elettrolitici ed acido-basici

Spesso, in corso di uremia acuta, gli squilibri elettrolitici sono le complicazioni più pericolose per la sopravvivenza.

L'iperpotassiemia è causata da una escrezione inadeguata di potassio dovuta ad una diminuita filtrazione, dalla diminuzione dell'escrezione di sodio a livello dei dotti collettori della corticale, da lesioni ai siti di escrezione del potassio lungo i nefroni e dalla incapacità di aumentare la secrezione renale di potassio¹⁹. L'iperpotassiemia può essere ulteriormente aggravata dalla lisi cellulare e dal rilascio di potassio dalle scorte intracellulari (lesioni da incidente, lisi tumorale, miositi), da rilascio di potassio dalle cellule associato ad acidosi sistemica, dall'aumento del carico di potassio dovuto alla dieta oppure dal potassio contenuto nell'intestino, dalle soluzioni somministrate per via parenterale e dai farmaci che interferiscono con l'omeostasi renale del potassio (bloccanti beta-adrenergici, ACE inibitori)²⁰. Gli effetti indesiderati dell'iperpotassiemia derivano dalla riduzione dei gradienti transmembranari del potassio e dai cambiamenti nella eccitabilità della membrana cellulare, dall'aumentato potenziale di membrana a riposo e dalla sua persistente depolarizzazione. Le cellule periferiche conducenti e contrattili sono le più colpite da questi cambiamenti, determinando una debolezza muscolare

generalizzata, una riduzione della contrattilità cardiaca, disturbi della conduzione cardiaca, aritmie cardiache ed anormalità neurologiche.

In corso di uremia acuta, l'acidosi metabolica si sviluppa invariabilmente per eccessiva produzione di metaboliti acidi non volatili, per la diminuzione della filtrazione del carico acido, per il diminuito riassorbimento di bicarbonato e per la produzione di ammoniaca per facilitare l'escrezione acida netta. La gravità dell'acidosi può essere peggiorata da una chetoacidosi diabetica concomitante, da acidosi lattica o dalla intossicazione da glicole etilenico o da salicilati²¹. Una grave acidosi metabolica determina tachipnea ed aumento della respirazione tidale (respiro di Kussmaul), la diminuzione della contrattilità cardiaca, aritmie cardiache, vasodilatazione arteriosa periferica e vasocostrizione centrale che possono aggravare l'edema polmonare²². Come sintomi neurologici si osservano ottundimento del sensorio, letargia, stupore e coma.

Negli animali con contrazione del volume extracellulare di liquidi o con vomito incoercibile lo squilibrio acido-basico prevalente può essere l'alcalosi metabolica. Gli squilibri acido-basici misti (acidosi metabolica-acidosi respiratoria o acidosi metabolica-alcalosi respiratoria) vengono diagnosticati comunemente negli animali con edema polmonare o emorragie concomitanti, con versamenti pleurici, polmoniti, polmoniti ab ingestis, iperventilazione o tromboembolia polmonare. L'iponatriemia può essere indotta da patologie che contribuiscono all'uremia acuta, come le pancreatiti, l'insufficienza surrenalica o la somministrazione di diuretici, la quale determina una eccessiva perdita di sodio nel vomito, nelle feci o nell'urina²².

L'ipernatriemia si verifica negli animali con una eccessiva perdita di acqua libera che origina da colpi di calore o da diabete mellito.

1.3 Diagnosi

La presentazione clinica dell'uremia acuta è in relazione alle sue cause ed alla gravità, alle terapie precedenti ed alle malattie concomitanti. La diagnosi è stabilita sulla base di dati completi che comprendono l'anamnesi, l'esame clinico, i test di laboratorio, la diagnostica per immagini, l'istopatologia e speciali test diagnostici.

1.3.1 Diagnosi di laboratorio

Le valutazioni iniziali di laboratorio devono comprendere un esame emocromocitometrico completo, un profilo ematochimico (creatinina sierica, urea, fosfati, calcio, bicarbonato, sodio, potassio, cloruri, glucosio, albumine, globuline, transaminasi epatiche e bilirubina), analisi dell'urina e del sedimento ed urinocoltura. Si possono includere le lipasi sieriche se si sospetta che l'animale possa avere una pancreatite.

1.3.2 Emocromo

L'emocromo completo non è specifico per l'uremia acuta, ma può riflettere delle complicazioni primarie o secondarie di rilevanza diagnostica. L'emogramma deve essere interpretato con attenzione per evitare una stima eccessiva della reale massa di eritrociti negli animali disidratati ed una sottovalutazione della reale massa di eritrociti negli animali troppo idratati.

Solitamente in corso di AKI non si riscontra anemia, salvo in caso di emorragie, e il conteggio eritrocitario risulta nella norma.

Una leucocitosi può indicare una causa infettiva di AKI. In particolare una neutrofilia può essere rilevata in pazienti affetti da pielonefrite o sepsi.

Disfunzioni piastriniche possono essere riscontrare in corso di uremia, aumentando il rischio di sanguinamento eccessivo dopo il prelievo di sangue.

L'emoglobina carbamilata è il prodotto di una reazione non enzimatica e irreversibile del cianato, un metabolita dell'urea, con l'emoglobina. La concentrazione ematica di emoglobina carbamilata riflette il periodo di tempo di esposizione del sangue all'iperazotemia ed è stato notato che possono differenziare cani con iperazotemia acuta da quelli con funzione renale normale oppure con insufficienza renale cronica²³.

1.3.3 Urea e Creatinina

Il rilievo di maggior interesse per la diagnosi di AKI è dato dai valori di creatinina sierica e urea, che in pazienti insufficienti renali risultano superiori alla norma.

Soggetti con AKI sono incapaci di espellere cataboliti proteici (come la creatinina) per ridotta filtrazione glomerulare, diminuzione della secrezione tubulare, ipoperfusione per fattori extrarenali e aumento del catabolismo tissutale.

Il dosaggio della creatinina, che viene escreta esclusivamente per filtrazione glomerulare, è il metodo più importante per valutare l'effettiva funzionalità renale, anche se tardivo. La concentrazione normale di creatinina nel cane deve essere inferiore a 1,4 mg/dl, mentre in corso di AKI è possibile trovare questo valore aumentato di diverse volte.

La concentrazione dell'urea, che nel cane normale va da 20 a 60 mg/dl, va interpretata insieme alla concentrazione di creatinina soprattutto nei soggetti che consumano cibo a basso contenuto proteico. Quando viene effettuata una dieta ipoproteica, infatti, il rapporto pU/cU diminuisce; se invece tale rapporto aumenta, può indicare che il soggetto è anoressico o è presente un ipercatabolismo proteico o una emorragia gastrointestinale, disidratazione e/o diminuzione delle masse muscolari²⁴.

Attraverso la concentrazione della creatinina è stata stilata una importante classificazione dell'AKI, ovvero la RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease).

Qui di seguito la tabella 3 illustra brevemente la classificazione RIFLE²⁵.

Classe	GFR	Produzione urina
Risk= rischio di disfunzione renale	Aumento della SCr di 1,5 volte o diminuzione GFR di almeno il 25%	Minore di 0,5 ml/kg/h x 6h
Injury= insulto renale	Aumento della SCr del doppio o diminuzione GFR almeno 50%	Minore di 0,5ml/kg/h
Failure=insufficienza renale	Aumento della SCr di almeno tre volte oppure diminuzione della GFR almeno 75%, oppure SCr basale maggiore di 350 $\mu\text{mol/L}$ ($\geq 4\text{mg/dL}$) all'inizio di un processo infiammatorio acuto, oppure aumento SCr maggiore di 44,2 $\mu\text{mol/L}$ ($>0,5\text{mg/dL}$)	Minore di 0,5 ml/kg/h x 6h
Loss of kidney function=perdita della funzionalità renale	Perdita completa della funzionalità renale da un tempo maggiore di 4 settimane	Minore di 0,5ml/kg/h x 12h
End-stage kidney disease	Perdita completa della funzionalità renale da un tempo maggiore di 3 mesi	Minore di 0,3 ml/kg/h x 24h oppure anuria x 12h

Tabella 3: classificazione RIFLE (Legenda: SCr=creatinina sierica)

1.3.4 Sodio e Potassio

La sodiemia può essere alta, normale o bassa a seconda del processo patologico, della presenza o meno di vomito e/o diarrea, e dell'eventualità di un'effettuata terapia.

L'iperpotassiemia compare negli animali che si trovano nella fase oligurica o anurica dell'AKI.

La concentrazione sierica di potassio varia considerevolmente a seconda della gravità del vomito o della somministrazione di diuretici. Tipicamente la concentrazione di potassio si aggira tra 5,5 e 9,0 mEq/l in proporzione al grado di iperazotemia, e spesso causa disfunzione cardiaca²⁶.

Una patologia che può causare iperazotemia e iperpotassiemia è l'ipocorticosurrenalismo (sindrome di Addison) e deve essere differenziata dall'AKI.

1.3.5 Calcemia

La calcemia solitamente è normale, a meno che non vi sia AKI indotta da ipercalcemia. Il calcio ionico può aiutare la diagnosi di intossicazione da glicole etilenico, poiché viene chelato per formare ossalato di calcio in presenza della tossina, il che conduce ad ipocalcemia; questa può risultare abbastanza grave da causare depressione cardiovascolare, peggiorando gli effetti dell'iperpotassiemia, se presente. Animali con ipercalcemia da supposta intossicazione da rodenticidi o da eccesso di vitamina D dovrebbero fare l'esame del colecalciferolo. Tutti i cani con AKI che vivono in aree endemiche dovrebbero essere sospetti affetti da Leptospirosi^{27,28}.

1.3.6 Emogas analisi

E' spesso presente acidosi metabolica, a causa di una diminuita escrezione di ioni H⁺ da parte del rene. Un pH minore di 7,1 è un valore critico perché può condurre a depressione cardiovascolare significativa e danni ai percorsi enzimatici.

Un caso particolare in cui l'acidosi metabolica può risultare uno dei dati più significativi per una diagnosi è l'intossicazione da glicole etilenico. La diagnosi di laboratorio per questa intossicazione può essere emessa in modo presunto notando la presenza di un aumento della osmolalità sierica, del gap osmolale, di una grave acidosi metabolica, di un aumento del gap anionico e della presenza di cristalluria di calcio ossalato^{29,30}. La conferma della diagnosi, la documentazione del grado di intossicazione e la risposta alla terapia sono raggiunti dalle analisi chimiche eseguite in laboratorio per la ricerca del glicole etilenico o dei suoi metaboliti tossici nel sangue o nell'urina. Nonostante si pensi che il glicole etilenico sia introvabile nel siero o nell'urina da 48 a 72 ore dopo l'ingestione, gli autori hanno documentato concentrazioni sia di glicole etilenico sia di acido glicolico da 700 a molte migliaia di ppm nel sangue di cani anurici ben oltre questo limite di tempo^{33,34}. Queste osservazioni indicano la necessità continua di iniziare la terapia con antidoti o la dialisi per impedire l'insorgenza di eventi nefrotossici anche se la presentazione clinica è in stadio tardivo.

1.3.7 Elettroforesi

Un'iperglobulinemia può suggerire un'eziologia dell'AKI, come ad esempio il mieloma multiplo, e spingere ad ulteriori indagini di accertamento.

1.3.8 Enzimi epatici

Gli enzimi alanina-amino-transferasi, fosfatasi alcalina, α -glutamyl transferasi e la bilirubina totale sono utili per portare avanti le indagini di malattie sospettate come la leptospirosi.

1.3.9 Urina

L'analisi dell'urina è fondamentale nella valutazione della malattia renale e per la differenziazione dell'azotemia. Sia la capacità a concentrare che quella a diluire l'urina si indeboliscono durante gli stadi precoci di insufficienza renale parenchimale acuta determinando un peso specifico urinario abbastanza fisso nel range di 1,008 e 1,018.

Un peso specifico superiore a 1,030 per il cane, in presenza di iperazotemia, indica una insufficiente filtrazione prerenale. Un peso specifico urinario tra 1,012 e 1,029 associato a iperazotemia, suggerisce una componente prerenale sovrapposta oppure una insufficienza renale intrinseca oppure dei difetti di concentrazione urinaria sottostanti.

Gli animali che presentano iperazotemia prerenale ma funzione renale normale tendono ad accumulare sodio e cloro e espellere creatinina; gli animali affetti da AKI intrinseca hanno livelli urinari di sodio e cloro aumentati e aumentati livelli di creatinina³¹.

Test	AKI prerenale	AKI renale
Sodio nelle urine	<20mEq/L	>40mEq/L
Cloro nelle urine	<20mEq/L	>40mEq/L
Pu/Cu	>40	<20
Escrezione frazionata di sodio	<1%	>2%

Tabella 4: valori di sodio urinario, cloro urinario, Pu/Cu ed escrezione frazionata di sodio in corso di AKI prerenale e di AKI renale intrinseca.

La glicosuria in assenza di iperglicemia indica un'anormalità nella funzione dei tubuli prossimali e suggerisce una necrosi tubulare.

Il pH delle urine è generalmente acido, ma potrebbe diventare alcalino in presenza di infezioni batteriche delle basse vie urinarie.

Un conteggio maggiore di 10^3 unità formanti colonie (ufc/ml) nei cani maschi e maggiore di 10^5 cfu/ml nelle femmine, indica una probabile infezione del tratto urinario. E' possibile riscontrare falsi negativi qualora siano stati somministrati degli antibiotici o il campione sia stato conservato troppo a lungo prima di effettuare l'esame.

L'esame del sedimento urinario può rivelare una quantità variabile di eritrociti, leucociti, cilindri, cristalli, funghi o batteri che possono aiutare nella diagnosi differenziale e nell'eziologia dell'uremia e deve essere eseguito su campioni freschi di urina.

La presenza di cilindri granulosi o ialini riflette una patologia renale acuta con desquamazione o necrosi cellulare. I cilindri sono rinvenuti in circa il 30% dei cani con AKI, ma la loro assenza non esclude la diagnosi di lesione parenchimale acuta³². Possono essere visualizzati batteri, il che suggerisce infezione delle basse vie urinarie, e perciò andrebbero eseguiti gli esami di urinocoltura e antibiogramma. Il patogeno urinario più comune è l'Escherichia coli, seguito da Staphylococcus, Streptococcus e Proteus³⁰.

Talvolta l'urinocoltura via cistocentesi può risultare negativa nonostante la presenza di pielonefrite. Una pielocentesi sarebbe più sensibile per la diagnosi di infezione, tuttavia si possono verificare complicazioni come emorragie, urinoma (raccolta cistica di urina) e sepsi, quindi l'esame va eseguito solo da esperti.

Gli enzimi tubulari gamma-glutammina-transpeptidasi (GGT) e l'N-acetil-β-D-glucosaminidasi (NAG) possono essere misurati nell'urina come indice di perdita cellulare e come indicatore precoce di una lesione tubulare acuta o di necrosi, ma non sono stati ancora adottati spesso nella diagnostica veterinaria.

1.3.10 Velocità di filtrazione glomerulare (GFR)

La GFR (Glomerular Filtration Rate) è un metodo per determinare la velocità di formazione del filtrato glomerulare attraverso i glomeruli renali e, diversamente dai parametri comunemente utilizzati nella pratica clinica (creatinina e urea plasmatica, peso specifico urinario), permette una diagnosi precoce di insufficienza renale³².

Il rene infatti, è costituito da migliaia di nefroni che lavorano in parallelo e la perdita di una certa quota di essi può verificarsi senza che vi sia alcuna evidenza di alterazione di funzionalità di tali organi. E' necessaria la distruzione di circa il 50% dei nefroni prima di poter riscontrare una diminuzione della capacità dei reni di concentrare l'urina e del 70% dei nefroni prima che compaiano i sintomi di un'insufficienza renale. La GFR è ritenuta essere uno dei più precoci e sensibili indicatori di disfunzione renale e, poiché è direttamente correlata alla massa renale funzionante, viene considerata il Gold Standard Test per la valutazione quantitativa della funzionalità renale. Infatti, i parametri che vengono comunemente analizzati (creatinina e urea plasmatica, Peso Specifico urinario) non appaiono alterati finché una buona parte della funzionalità renale non è ormai perduta (circa il 70%).

Tra le metodiche di valutazione della GFR troviamo quella mediante studio del decadimento plasmatico dello Ioxolo (Omnipaque® 300 mgI/ml) che si basa sull'inoculazione di tale analita per via endovenosa e sulla determinazione della sua concentrazione nel sangue ottenuto da prelievi seriali (5 nell'arco di 3 ore).Lo ioxolo è un mezzo di contrasto non ionico a bassa osmolarità (non nefrotossico), e può essere utilizzato come marker di valutazione della GFR poiché presenta eliminazione esclusivamente renale sia nell'uomo che negli animali.

Inoltre uno studio in umana del 2002 ha stabilito che l'utilizzo di ioexolo è il metodo più preciso per la determinazione della GFR rispetto ad altri (S-creatinine, S-cystatin C, Schwartz formula, Counahan-Barratt formula, Modified Counahan-Barratt formula). Nel cane, il valore della GFR ottenuto con questo metodo, viene espresso in ml/min/m^{2.33}.

1.3.11 Istologia e sierologia

L'istologia è una delle procedure diagnostiche più importanti per la valutazione dell'uremia acuta. La base patologica (ed eziologica) della malattia, la sua potenziale reversibilità, la sua durata sono dati che possono essere ottenuti da una biopsia renale percutanea. Le tecniche con ago percutaneo possono essere eseguite nel cane con una blanda sedazione o anestesia e non è necessario un intervento chirurgico. La biopsia renale non deve essere eseguita negli animali che probabilmente devono essere sottoposti a emodialisi, poiché l'eparinizzazione richiesta durante questo trattamento pone la biopsia renale a rischio d'emorragia. Se indicata, la biopsia può essere ottenuta in seguito tra una dialisi e l'altra.

L'esame sierologico per la leptospirosi deve essere eseguito in tutti i cani con uremia acuta e che provengono da regioni endemiche. La valutazione deve comprendere i titoli per la *L. pomona*, la *L. bratislava*, la *L. grippotifosa*, la *L. canicola* e la *L. icterohaemorrhagiae*. Un'agglutinazione microscopica con titoli al di sopra di 1:100 indica un esame sierologico positivo ed un rialzo tra le due titolazioni indica una infezione attiva³⁴. Le ambiguità nella diagnosi sorgono quando è disponibile un solo titolo per l'analisi. Precedenti studi retrospettivi hanno arbitrariamente stabilito come criterio per una diagnosi positiva di leptospirosi nel cane titolazioni singole superiori a 1:800 e sopra 1:3200 per sierotipi non vaccinali^{35,36}. La vaccinazione può produrre titoli a 1:1250 per i

sierotipi icterohemorrhagiae e canicola nel cane. Tuttavia, la vaccinazione non dovrebbe produrre titoli verso sierotipi non vaccinali che superano quelli degli agenti vaccinali³⁷. A scopo diagnostico, un singolo titolo elevato di un sierotipo non vaccinale, accompagnato da sintomi clinici di leptospirosi può essere considerato altamente sospetto di un'infezione attiva. Un singolo tipo di agglutinazione microscopica di 1:800 o più per un sierotipo non vaccinale, prove di sieroconversione tra titoli di infezione acuta e quelli di una convalescenza, la presenza di sintomi tipici di leptospirosi ed una buona risposta alla terapia antimicrobica sono sufficienti a suffragare la diagnosi.

Capitolo 2 - Diagnostica per immagini

La diagnostica per immagini comprende esami radiografici ed ecografie utili per la valutazione degli animali uremici.

- La **radiologia** consente di stabilire forma, dimensioni, posizione dei reni e variazioni di radiopacità, ma non fornisce alcuna informazione sull'architettura renale e sulla eventuale gravità di un danno parenchimale, è uno strumento poco invasivo e di costo ridotto che, però, espone l'operatore ed il paziente a radiazioni, per cui i radiogrammi eseguibili sono comunque limitati rispetto, ad esempio, ad un controllo ecografico ripetuto nel tempo, che fornisce molte più informazioni utili al caso.
- L'**urografia discendente** è l'indagine radiologica delle vie escrettrici dell'urina rese visibili ai raggi X mediante introduzione per via endovenosa di mezzo di contrasto radiopaco, che determina l'opacizzazione dell'urina secreta ed eliminata. Il mezzo di contrasto viene successivamente eliminato attraverso il rene e le vie escrettrici. Quando il mezzo di contrasto viene iniettato nell'uretere attraverso un catetere si parla allora di urografia ascendente. I radiogrammi così ottenuti permettono di studiare la comparsa dell'opacità, i caratteri del bacinetto renale e l'aspetto e i caratteri degli ureteri fino alla vescica; per quest'ultima si preferisce la cistografia. L'urografia discendente può essere utile nel caso di sospetto uretere ectopico, ombre renali morfologicamente anomale visibili al radiogramma, necessità di verificare l'integrità dell'apparato urinario, sintomatologia urinaria persistente, diagnosi differenziale di massa addominale.

- L'**ecografia** è complementare all'esame radiografico ed è uno dei metodi di screening preferito per le immagini dell'apparato urinario negli animali con uremia acuta³⁸. L'ecografia è rapida, non invasiva e, rispetto ai radiogrammi, fornisce un'ottima definizione della geometria renale, dell'architettura intrarenale, della consistenza parenchimale e dell'integrità delle vie di uscita dell'urina rispetto ai radiogrammi. Fornisce inoltre una determinazione delle patologie renali e addominali, incluse le nefriti, le pielonefriti, la nefrolitiasi, l'idronefrosi, le pancreatiti, le neoplasie addominali, le prostatiti e l'ascite, e grazie all'ecografia è possibile fare diagnosi differenziali con altre patologie con sintomi analoghi. Le immagini ecografiche facilitano la raccolta di campioni diagnostici mediante l'aspirazione con ago sottile ecoguidata percutanea oppure il prelievo di campioni per citologia, per gli esami colturali e istopatologici. Si può utilizzare l'eco-color-Doppler per documentare il flusso ematico intraparenchimale nel rene e può essere utile anche per determinare l'ischemia renale. Con l'ecografia si possono praticare tecniche diagnostiche e terapeutiche mini-invasive, a basso costo e con scarso rischio per l'operatore e per il paziente. L'unico limite dell'esame ecografico è la completa dipendenza dall'abilità e dalle conoscenze del medico veterinario, che deve mostrare grande capacità di sintesi per completare il quadro clinico e anamnestico con i necessari esami di laboratorio e strumentali.
- La **scintigrafia renale**, la **TC** e la **MRI** possono essere indicate in pazienti selezionati.

2.1 Rilievi radiografici renali anormali

In una radiografia le anormalità dei reni concernono variazioni di dimensione, posizione, e/o radiopacità.

1. **Dimensione:** l'indicazione sulla loro lunghezza è di 2,5-3,5 volte la lunghezza di L2 nel cane³⁹. La larghezza, valutata soggettivamente, dovrebbe essere proporzionale alla lunghezza. Il rene sinistro nel cane è mobile e non può risultare sempre ad angolo retto rispetto al fascio di raggi X: l'immagine ne risulta più corta. Entrambi i reni hanno forma a fagiolo e i loro bordi sono normalmente lisci, lineari. L'esame radiografico del rene comporta la valutazione congiunta delle variazioni di dimensione, forma, simmetria: si elenca una serie di diagnosi differenziali in base al numero di reni interessati dalle alterazioni.
2. **Radiopacità:** sono rilievi possibili la calcificazione del parenchima renale in conseguenza di nefrocalcinosi primaria, di metaplasia ossea o di calcificazione distrofica di una neoplasia, di infarto, di ascesso.

La nefrocalcinosi primaria si accompagna a disturbi del metabolismo del calcio e del fosforo, come l'ipervitaminosi D, gli iperparatiroidismi, l'eccesso o lo sbilanciamento dell'assunzione del calcio con la dieta, la sindrome di Cushing.

Altra ragione di aumento della radiopacità sono i calcoli renali: possono essere di grandi o di piccole dimensioni e sono riconoscibili come radiopacità ovalari o irregolari, all'interno del bacinetto.

Le variazioni di dimensioni e forma possono essere così annoverate:

bilaterali, grandi, regolari	Occlusione ureterale bilaterale (idronefrosi) Pielonefrite bilaterale acuta Neoplasia bilaterale (primitiva o metastatica) linfosarcoma amiloidosi Rene policistico Steatosi secondaria a diabete mellito Intossicazione da glicole etilenico Mieloma multiplo	Bilaterali, grandi, irregolari	Linfosarcoma Pielonefrite acuta Neoplasia bilaterale (primitiva o metastatica) Rene policistico
Monolaterali, grosse, regolari	occlusione ureterale neoplasia (primitiva o metastatica) pielonefrite acuta ipertrofia vicariante trombosi della vena renale linfosarcoma pielonefrosi mieloma amiloidosi	Monolaterali, grosse, irregolari	Adenocarcinoma Linfosarcoma Neoplasia metastatica Cisti Ascesso
Bilaterali, piccole, regolari	Nefrite interstiziale cronica Ipoplasia	Bilaterali, piccole, irregolari	nefrite interstiziale cronica pielonefrite cronica displasia renale
Monolaterali, piccole, regolari	nefrite interstiziale cronica ipoplasia congenita	Monolaterali, piccole, irregolari	nefrite interstiziale cronica pielonefrite cronica infarti multipli
Monolaterali piccole, controlaterali grosse	pielonefrite cronica monolaterale ipoplasia congenita con ipertrofia compensatoria del rene controlaterale		
Dimensioni e forma normali	nefrosi tubulare acuta calcolosi rottura del rene pielonefrite acuta neoplasia		

Tabella 5: principali variazioni di dimensioni e forma renali nel cane.

3. **Posizione:** un insolito dato radiografico è la collocazione del rene in sede inconsueta.

Il rene sinistro del cane è relativamente mobile e con il progredire dell'età, entrambi

i reni diventano mobili, soprattutto nei soggetti obesi: spesso li si rileva in posizione ventrale e caudale rispetto a quella normale. La dislocazione caudale del rene destro, nel cane, si accompagna a ingrossamento del lobo caudato del fegato. Le masse a sede surrenale possono spostare il rene caudalmente e lateralmente, mentre le masse ovariche dislocano il rene in direzione craniale. Anche le masse retroperitoneali causano dislocazione del rene. **L'ectopia congenita** comporta spesso lo spostamento del rene nella parte caudale dell'addome, dinanzi alla cupola vescicale. Poiché più malattie provocano molte alterazioni d'immagine, esse compaiono in più di una serie.

2.2 Urografia discendente

L'urografia discendente è il metodo contrastografico per studiare le anomalie del rene e degli ureteri, che non si possono riscontrare nelle radiografie dirette³⁹. Consiste nell'opacizzazione dell'apparato urinario attraverso un'iniezione endovenosa di mezzo di contrasto e nella visualizzazione della sua escrezione. Il suo fine principale è la valutazione morfologica dei reni e del sistema collettore-escretore, ma ne possono essere ricavate informazioni sulla funzionalità renale, infatti c'è un tempo ben preciso di arrivo del m.d.c. a livello renale, così come dell'inizio della sua escrezione e della sua scomparsa dal rene; pertanto se non si rispettano tali tempi è possibile formulare diagnosi patogenetiche differenziali. L'urografia discendente consta di quattro fasi: arteriosa, nefrografica, pielografica, cistografica⁴⁰.

- a) La fase arteriosa o vascolare non è evidenziabile a meno che non si disponga di un seriografo.

- b) La fase nefrografica è caratterizzata dall'opacizzazione uniforme di tutto il parenchima renale da parte del m.d.c.; permette di valutarne la morfologia.
- c) La fase pielografica inizia 5'-10' dopo l'iniezione del m.d.c., quando questo si concentra nel sistema collettore (calici e bacinetto). Permette di valutare la funzione escrettrice del rene e la morfologia degli organi collettori e della parte iniziale degli ureteri. Questi sono solitamente evidenziabili dopo 10'-15' dall'iniezione.
- d) La fase cistografica è la fase finale dell'urografia discendente durante la quale la vescica viene opacizzata del m.d.c.; solitamente questo si verifica dopo 15'-20'.

L'analisi delle immagini ottenute con urografia discendente è semplice, se si ricorre a criteri chiari e costanti nella classificazione delle immagini standard, come quelli che si propongono qui di seguito (tabella 6).

Tipo alterazione	Lesione	Semeiotica UD
Alterazioni bilaterali, grandi, regolari	Linfosarcoma	Ingrossamento rene Opacizzazione ridotta
	Linfoma renale	Aree circoscritte di radiolucenza nel parenchima Possibile compressione di una parte del sistema collettore
	Cisti perirenali	Reni piccoli e profilo irregolare Opacizzazione regolare Sistema collettore irregolare/regolare Maggior contrasto sulla capsula A fine fase pielografica accumulo del contrasto nella cisti sottocapsulare tale da produrre debole opacizzazione
	Idronefrosi	Rene ingrossato, bacinetto dilatato, diverticoli leggermente e uniformemente ampliati. → in casi gravi i diverticoli perdono la loro individualità → in casi ancora più gravi si disegnano radiopacità lineari dall'ilo alla periferia

	Tumori renali bilaterali	Di solito si tratta di metastasi, o neoplasia multicentrica, o linfoma In fase nefrografica aree di aumentata radiopacità per variazioni nella vascolarizzazione del tessuto neoplastico Se massa circoscritta, la fase pielografica dà deviazione del sistema collettore La scomparsa totale del disegno del sistema collettore significa che le alterazioni anatomiche interessano una parte estesa del parenchima renale
	Pielonefrite	In fase nefrografica radiopacità normale/poco attenuata In fase pielografica dilatazione media/modesta dei diverticoli, bacinetto e parte iniziale ureteri e disegno smusso pseudopapille ⁴¹ ; alterazioni irreversibili
	Nefrite interstiziale e nefrite glomerulare acute	In fase nefrografica radiopacità normale/attenuata. Fase pielografica debole, bacinetto e diverticoli visibili L'ingrossamento acuto del rene può comprimere i diverticoli
	Reni policistici	In fase nefrografica, radiopacità disomogenea per sostituzione di tessuto renale normale da parte della cisti. In fase pielografica deviazione del sistema collettore per possibile compressione dalla cisti.
	Amiloidosi	Fase nefrografica meno radiopaca del normale Fase pielografica di difficile rilevamento Sistema collettore ha forma e dimensioni normali ⁴²
	Intossicazione da glicole etilenico	In fase nefrografica ingrossamento modesto/medio di entrambi i reni, radiopacità costante o crescente Fase pielografica assente o non visibile ⁴³
	Steatosi	Aumento di dimensioni del rene ⁴⁴ Immagine contrastografica normale
	Mieloma multiplo	Uretrografia non indicata per rischio insufficienza renale acuta Fase nefrografica con allargamento dei margini
Alterazioni bilaterali, piccole, regolari	Nefrite interstiziale cronica e neoplasia	In fase nefrografica opacizzazione inferiore alla norma. Diverticoli più piccoli o normali Radiopacità del bacinetto inferiore alla norma
	Displasia renale	In fase nefrografica opacizzazione renale inferiore alla norma Bacinetto e diverticoli non visualizzabili, se visualizzabili sono dilatati asimmetricamente
alterazioni bilaterali, piccole e irregolari	Nefrite interstiziale cronica	In fase nefrografica opacizzazione inferiore alla norma. Diverticoli più piccoli o normali Radiopacità del bacinetto inferiore alla norma
	Displasia renale	In fase nefrografica opacizzazione renale inferiore alla norma Bacinetto e diverticoli non visualizzabili, se visualizzabili sono dilatati asimmetricamente
	Infarti renali	Uno o più appiattimenti del contorno del/dei reni Strutture del bacinetto normali

	Pielonefrite cronica	Fase nefrografica normale o poco meno radiopaca Bacinetto disteso o leggermente dilatato Diverticoli mal disegnati e irregolari. Appiattimenti circoscritti
alterazioni monolaterali, grandi, regolari	Pielonefrosi	In fase nefrografica una linea radiopaca con centro radiolucente Assenza di fase pielografica ⁴⁵
	Trombosi della vena renale	In fase nefrografica uniforme opacizzazione normale/diminuita Assenza di fase pielografica
alterazioni monolaterali, grandi, irregolari	Neoplasia primitiva e metastatica	In fase nefrografica aree irregolari a radiopacità aumentata per alterazioni della vascolarizzazione del tessuto neoplastico In fase pielografica deformazione del sistema collettore, se la massa è in unica sede. Scomparsa del sistema collettore quando le alterazioni interessano gran parte del parenchima renale
	Cisti renale	In fase pielografica radiotrasparenza con bordo circolare di tessuto renale Il sistema collettore può apparire deformato

Tabella 6: principali alterazioni evidenziabili nell'urografia discendente con relativa semeiotica

Nel caso di rilievo di alterazioni urografiche monolaterali, piccole, regolari, le alterazioni descritte per l'ipoplasia bilaterale e la nefrite interstiziale cronica sono presenti anche nelle forme monolaterali.

Nel caso di rilievo di alterazioni urografiche monolaterali, piccole, irregolari, le alterazioni descritte per le forme bilaterali di nefrite interstiziale cronica, di pielonefrite cronica e di infarti renali sono rilevate anche nelle forme monolaterali.

Nel caso di rilievo di dimensioni e forma normali, le diagnosi possibili sono:

- Nefrosi tubulare acuta: la malattia può essere indotta dall'urografia discendente e si nota il perdurare della fase nefrografica che si incrementa con il passare del tempo. Non compare la fase pielografica. In questo caso, occorre trattare immediatamente l'animale con liquidi o diuretici per via endovenosa.

- Pielonefrite acuta, nefrite interstiziale, glomerulonefrite: a seconda della gravità della condizione, l'urografia può apparire normale, ma nelle forme più gravi la fase nefrografica è scarsamente evidente e/o si manifesta ectasia del bacinetto e degli ureteri.
- Calcolosi renale: la fase nefrografica può essere normale, quella pielografica disegna un difetto di riempimento nel sistema collettore. Se il calcolo è ostruente, compaiono dilatazione del bacinetto e anche dei diverticoli. La pielonefrite frequentemente accompagna la calcolosi e perciò se ne rilevano i segni radiografici.
- Nefrocalcinosi: la fase nefrografica è normale o poco disegnata in relazione al volume di parenchima renale colpito e alla gravità della nefrocalcinosi. La fase pielografica è normale o non molto alterata; non si osservano difetti di riempimento.
- Rottura del rene: sulle radiografie dirette l'area perirenale è sfumata. L'urografia discendente non sempre evidenzia lo stravasamento del contrasto opaco entro i tessuti molli circostanti la lesione⁴⁰. Il rene può non eliminare il contrasto e, se la rottura è vicina al bacinetto, si possono osservare ectasia del bacinetto e dei diverticoli.

2.3 Ecografia renale

Come suddetto, l'AKI può avere patogenesi prerenale, renale o postrenale, ed attraverso l'ecografia è possibile indagare l'origine del danno in base alle lesioni visualizzabili.

Nell'esame ecografico del rene i parametri da prendere in considerazione sono: le dimensioni, la forma, la posizione, l'ecogenicità.

Verrà riportata in tabella 7 una suddivisione tra le lesioni renali visibili in ecografia.

	AKI prerenale	AKI renale	AKI postrenale
Lesioni congenite focali		Cisti, idronefrosi	Ectopia ureterale
Lesioni acquisite focali	Lesioni arteriose e venose	Tumori, ascessi, cisti, ematoma, rottura del rene, calcoli renali, nefrocalcinosi renale	Tumori calcoli ureterali
Lesioni del bacinetto		Pielectasia Calcoli	
Lesioni parenchimatose diffuse		Displasia renale Glomerulopatie Leishmaniosi Leptosirosi Intox glicole etilenico Nefropatie terminali Nefropatie ipercalcemiche Linfoma renale	Pielonefriti

Tabella 7: lesioni renali evidenziabili in ecografia in corso di AKI prerenale, renale e postrenale .

- 1) Dimensioni renali : i marker o cursori fanno parte delle immagini che appaiono sul monitor dell'ecografo e vengono impiegati per misurare direttamente e con precisione i disegni dei reni: si possono misurare tutte le tre dimensioni e si può anche calcolare il volume renale. La misura del volume dei reni non ha accresciuto la precisione dell'ecografia nella stima delle alterazioni renali ma, in generale, è sufficiente determinare larghezza, altezza e lunghezza di ogni rene. Queste misurazioni non sono esatte se la sonda non è perpendicolare al rene. Le misure ottenute con l'uso dei calibri dell'ecografo sono più precise e meglio corrispondenti di quelle calcolate sulle immagini radiografiche. L'aumento della diuresi che consegue alla somministrazione del mezzo di contrasto, di diuretici o di altri liquidi per via e.v. può causare un minimo ingrossamento dei reni, che può essere accertato e misurato ecograficamente. La diagnosi ecografica e quella radiografica di ingrossamento dei reni coincidono, ma l'esame ecografico può

valutare gli ingrossamenti di minore entità. Anche le riduzioni di dimensioni dei reni sono misurabili ecograficamente, ma se i reni sono molto piccoli è difficile individuarli. Non è possibile arrivare ad una diagnosi precisa affidandosi solamente alle variazioni delle dimensioni renali se l'immagine ecografica di uno o entrambi i reni appare normale, cioè quando non si registrano alterazioni nell'intensità degli echi rinviati dal parenchima.

La lunghezza dei reni, intesa come distanza tra polo craniale e polo caudale in sezione longitudinale, è strettamente dipendente dalla taglia, dal peso e dalle caratteristiche individuali del paziente, che rendono difficile l'identificazione di un range di riferimento impiegabile clinicamente.

Uno studio eseguito da Barr e colleghi ha stabilito dei valori di riferimento (lunghezza considerata massima raggiungibile da un rene sano, lunghezza minima e media) mettendoli in relazione al peso del cane (tabella 8)⁴⁶.

Peso del cane (Kg)	Lunghezza (cm) Valore minimo	Lunghezza (cm) Valore massimo	Lunghezza (cm) Valore medio
0-4	3,2	3,3	3,2
5 –9	3,2	5,2	4,4
10 –14	4,8	6,4	5,6
15-19	5	6,7	6
20-24	5,2	8	6,5
25-29	5,3	7,8	6,9
30-34	6,1	8,7	7,2
35-39	6,6	9,3	7,6
40-44	6,3	8,4	7,6
45-49	7,6	9,1	8,5
50-59	7,5	10,6	9,1
60-69	8,3	9,8	9
90-99	8,6	10,1	9,4

Tabella 8: Valori massimi, minimi e medi della lunghezza del rene in cani di differente peso

2) Forma dei reni: le irregolarità del profilo periferico renale di norma non hanno significato preciso, mentre quelle o diffuse o circoscritte si rilevano bene e servono per discriminare le diverse diagnosi possibili: ne sono un esempio gli infarti renali diffusi e l'insufficienza renale cronica allo stadio finale, il cosiddetto "rene grinzo" dal profilo irregolare e bozzellato. I profili ecografici della corticale e della midollare renali sono utili per stabilire se l'alterazione del contorno dei reni dipenda da lesione corticale o da lesione midollare.

- 3) Posizione dei reni: l'ecografia riconosce le masse renali e quelle che dislocano i reni⁴⁷.
- 4) Ecogenicità: viene riferita dai termini "iperecogeno", "ipoecogeno", "anecogeno" e viene confrontata con quella di organi adiacenti come il fegato e la milza. Il rene è di norma ipoecogeno rispetto alla milza e al fegato, ma questo confronto è possibile solo se fegato e milza sono normali⁴⁷. Il disegno dell'insieme degli echi può essere uniforme, oppure disomogeneo.

2.3.1 Lesioni parenchimatose

All'esame ecografico in B Mode, le lesioni a carico del rene possono essere suddivise in due gruppi in base alla capacità da parte del medico veterinario di formulare o meno una diagnosi precisa⁵⁰:

1. Lesioni parenchimatose focali
2. Lesioni parenchimatose diffuse

2.3.1.1 Lesioni parenchimatose focali

Le lesioni appartenenti al primo gruppo sono infatti un facile reperto diagnostico, da cui si può facilmente risalire alla causa o patogenesi. Differente invece la capacità da parte dell'operatore di differenziare ecograficamente le lesioni parenchimatose diffuse, in quanto presentano caratteristiche molto simili tra di loro e parametri aspecifici.

Cisti renali e perirenali: le cisti renali congenite e/o ereditarie appaiono come cavità anecogene, di forma rotonda od ovoidale, ben delimitate da una parete sottile e si accompagnano ad un rinforzo posteriore. Talvolta, un rinforzo ecogeno è constatato in due punti diametralmente opposti sulla parete della cisti, lungo il tragitto del fascio di

ultrasuoni. Le cisti renali possono essere isolate o multiple, unilaterali od osservate su due reni, nella corticale e/o nella midollare, anche se nel cane sono più spesso isolate e di ritrovamento casuale. Il carattere anecogeno delle cisti non si modifica qualunque sia il regolamento dei guadagni, ciò che le differenzia da piccole masse solide. La loro localizzazione è spesso corticale e le cisti possono deformare la superficie del rene. Possono inoltre apparire degli echi parassiti provenienti da elementi cellulari o proteici in sospensione nelle cavità cistiche. Nel cane, reni policistici su base ereditaria sono stati descritti nel Briard e nel Cairn Terrier.

Le cisti perirenali, più rare delle cisti renali propriamente dette, si caratterizzano per la presenza di una corona di liquido anecogeno disposta tra la corticale e la capsula o nella regione pericapsulare e sono più frequenti nel gatto. Possono essere anche acquisite, secondarie ad un trauma, ad un'infezione o a un processo tumorale: sono generalmente denominate "Pseudocisti"⁴⁸.

Le cisti acquisite hanno le stesse caratteristiche delle cisti congenite e/o ereditarie (vedi sopra) ma devono essere differenziate da altre lesioni nodulari cavitare o non cavitare come ascessi, ematomi, noduli tumorali (cistoadenocarcinoma), focolai localizzati di necrosi⁴⁸.

Ascessi: sono definiti dalla presenza di una cavità ipo-anecogena delimitata da una parete da una parete più o meno spessa, irregolare, qualunque sia il guadagno, a volte tramezzata e il cui contenuto (pus, fibrina) appare eterogeneo potendo spostarsi nella o nelle cavità. Tali aspetti ecografici possono ugualmente essere associati a granulomi o tumori renali. E' presente un rinforzo posteriore se il contenuto dell'ascesso è più liquido⁴⁸.

Ematoma: come per l'ematoma splenico o epatico, l'aspetto dell'ematoma renale varia nel tempo. Infatti, inizialmente appare completamente ecogeno, poi diventa da ipo- ad

anecogeno durante la trombolisi (in 2-3 giorni). In seguito si organizza in tessuto ecogeno, talvolta mineralizzato⁴⁸.

Infarti renali: gli infarti renali acuti sono iperecogeni e creano immagini cuneiformi⁴⁹; lesioni simili sono state rilevate anche in cani colpiti da pielonefrite acuta⁵⁰. In questi casi, la diagnosi deve appoggiarsi all'esame bioptico o del materiale ago-aspirato.

Nefrocalinosi focale: localizzate sia a livello corticale che midollare, sono spesso associate ad un processo tumorale, a un ematoma, a un ascesso, a pielonefrite, a un infarto o ancora ad una malattia sistemica. Sono caratterizzate da zone iperecogene disseminate nel parenchima renale e accompagnate da un cono d'ombra distale. Si differenziano dalle litiasi per la localizzazione, al di fuori del bacinetto e dei diverticoli⁴⁸.

Ectopia ureterale: più frequente nel cane che nel gatto, nella femmina che nel maschio. Il rene appare generalmente di piccole dimensioni e/o associato ad idronefrosi⁴⁸.

Tumori: primitivi o secondari, i tumori renali si sviluppano generalmente in animali anziani, fatta eccezione per il nefroblastoma. Possono interessare un solo rene o entrambi i reni, possono essere focali o multifocali sullo stesso organo. Il loro aspetto varia secondo il grado di fibrosi, di emorragia, di necrosi e di mineralizzazione (osservata soprattutto in caso di carcinoma). Talvolta, sono associati a lesioni cistiche o a idronefrosi. Per la loro grandezza variabile, è importante realizzare un esame completo dei reni. L'ecografia permette di diagnosticare tumori di grandezza superiore a 0,5 cm. Eccezion fatta per il linfoma renale, i tumori sono spesso eterogenei, associando zone iperecogene e ipoecogene mal delimitate e modificando l'architettura renale. Delle zone cistiche anecogene o necrotiche sono talvolta osservate⁴⁸.

2.3.1.2 Lesioni parenchimatose diffuse.

Pielonefriti: le infiammazioni del bacinetto e del parenchima renale derivano molto spesso da un'infezione ascendente delle basse vie urinarie. Possono presentare aspetti ecografici vari e associarsi a diversi gradi di renomegalia, dilatazione pelvica, bordo iperecogeno alla periferia della cavità pelvica, cattiva delimitazione della giunzione cortico-midollare, iperecogenicità corticale e/o midollare⁴⁸. L'ecografia è più accurata dell'urografia discendente, nel rilevamento della **pielonefrite acuta**: i rilievi ecografici principali sono l'ectasia del bacinetto e del tratto iniziale degli ureteri e una linea iperecogena che percorre la cresta renale. Altri dati sono: l'ecogenicità uniforme della corticale, aree circoscritte iper- o ipoecogene nella midollare.

Displasia renale: le displasie renali familiari (Lhasa Apso, Semoiedo, Shih-Tzu, Dobermann, Pastore Tedesco) sono generalmente caratterizzate da una disorganizzazione dell'architettura renale con aumento dell'ecogenicità e dello spessore della corticale, variabile secondo il grado di evoluzione delle lesioni. Più la lesione è evoluta, più il rapporto cortico-midollare è aumentato. I reni patologici sono spesso più piccoli della norma, la grandezza della midollare è ridotta, la distinzione cortico-midollare è difficile. Talvolta nello spessore della corticale si osservano delle cisti. Uretere e bacinetto sono talvolta dilatati⁴⁸.

Intossicazione da glicole etilenico: l'ingestione di liquido anticongelante determina necrosi tubulare acuta e deposito di ossalati di calcio a loro volta responsabili della marcata iperecogenicità corticale. La midollare rimane invariata e la giunzione cortico-midollare appare netta. Talvolta può essere presente versamento perirenale⁵¹.

Patologie infettive - Leishmaniosi: Nel cane le lesioni istopatologiche glomerulari riscontrate in corso di leishmaniosi sono le Glomerulo Nefriti (GN) Membranose, GN

Membrano-proliferative, GN Mesangiali, GN focali segmentali acute e croniche e le Nefriti Interstiziali⁵². Tali alterazioni determinano ecograficamente un'aumentata ecogenicità diffusa a tutto il parenchima, con sfumatura della giunzione cortico-midollare, anche se il reperto ecografico di maggior rilievo in caso di leishmaniosi è il versamento perirenale⁵³. La leishmaniosi può secondariamente dare luogo ad amiloidosi⁵⁴.

Leptospirosi: le anomalie ecografiche a carico del rene evidenti in corso di leptospirosi sono nefromegalia, aumentata ecogenicità della corticale, pielectasia, versamento perirenale e presenza di una banda iperecogena a carico della midollare. Questi rilievi ecografici, non sempre evidenti nello stesso studio, sono perlopiù aspecifici e poco indicativi di leptospirosi. Soltanto la presenza della banda iperecogena a livello della midollare (non sempre presente) sembra essere un segno abbastanza indicativo di nefropatia da leptospirosi. Istologicamente, tale banda è caratterizzata prevalentemente da infiltrato infiammatorio interstiziale di mononucleati associata ad edema, emorragia, congestione e necrosi⁵⁵.

Nefropatie allo stadio terminale: diminuzione della giunzione cortico-midollare con iperecogenicità globale dell'organo. L'architettura del rene è alterata, le dimensioni ridotte e la forma irregolare.

Glomerulopatie proteino-disperdenti: amiloidosi e glomerulonefriti sono quasi indistinguibili dalle altre patologie renali diffuse. In questi casi, il rene è solitamente iperecogeno e può avere dimensioni differenti a seconda della cronicità della malattia⁵⁶. Nel caso specifico dell'**amiloidosi**, la localizzazione perivasale e nelle impalcature connettivali dei tessuti da parte dell'amiloide determina un incremento diffuso dell'ecogenicità del parenchima renale mantenendo comunque la permanenza del

contrasto cortico-midollare⁴⁸. Il rene, piccolo e contratto, viene talvolta descritto come “Rene Bianco”⁵⁷.

Nefropatie ipercalcemiche (da causa paraneoplastica, iperparatiroidismo, ipervitaminosi D). La calcificazione dei tubuli renali determina iperecogenicità della corticale, con o senza aumento del suo spessore, accompagnata, a volte, alla presenza di calcoli vescicali e/o renali. Talvolta può essere presente il medullary rim sign⁴⁸.

Linfoma Renale: il linfoma renale, si presenta sotto forma di lesioni focali ipoecogene senza rinforzo posteriore o di un ispessimento corticale diffuso ipoecogeno. Le lesioni focali ipoecogene possono mimare un rene policistico. Nonostante ciò, a differenza delle lesioni cistiche, l'ecogenicità delle lesioni focali linfomatose aumenta quando aumenta il guadagno. A volte, soprattutto nel cane, il linfoma renale si associa ad una perdita completa dell'architettura renale. Talvolta, le modificazioni osservate sono simili a quelle descritte in corso di nefrite con aumento dell'ecogenicità e/o presenza di un bordo cortico-midollare ecogeno⁵⁸. Tale versamento, a semiluna o circolare (a seconda del grado di estensione), si riscontra anche in gatti non affetti da linfoma ma che presentano altre patologie come neoplasie maligne, carcinomi renali anaplastici, nefriti croniche. Nel caso specifico del linfoma renale, una possibile ragione per cui tale patologia può essere caratterizzata da un ispessimento ipoecogeno sottocapsulare, è quella per cui l'andamento del drenaggio linfatico del rene è formato da un sistema capsulare superficiale di fini capillari che comunicano con un secondo sistema formato da capillari più profondi localizzati a livello della regione ilare. Tale sistema linfatico di sottili capillari riveste l'intero organo proprio decorrendo tra capsula e corteccia renale. In aggiunta a questo, esiste la vascolarizzazione stellata (una continuazione dei vasi interlobulari), che ha una

distribuzione anatomica simile a quella dei capillari linfatici, e ciò suggerisce quindi una probabile via di accesso all'infiltrazione ematogena sottocapsulare da parte del linfoma⁵⁹.

2.3.2 Lesioni delle vie escretrici

Pielectasia: definita come dilatazione del bacinetto, senza l'interessamento del parenchima renale, la pielectasia può essere associata ad una pielonefrite, a una diuresi forzata indotta da furosemide, ad uno stadio precoce di ostruzione urinaria o litiasi pellica. Il bacinetto dilatato assume l'aspetto di una cavità anecogena, a forma di V nelle sezioni frontali e trasversali⁴⁸.

Idronefrosi: caratterizzata da una dilatazione del bacinetto, dei diverticoli renali e dell'uretere, all'origine dell'idronefrosi c'è una ostruzione delle vie urinarie. Il liquido presente nella cavità pellica può presentare un aspetto un aspetto anecogeno, ma ugualmente eterogeneo (presenza di essudato, sangue). In uno stadio più avanzato, lo spessore della corticale diminuisce e la cavità è tramezzata da bande anecogene, lineari, che partono dal seno renale dirigendosi verso la capsula, riferibili a resti di diverticoli renali. Il rene può, infine, apparire totalmente anecogeno⁴⁸.

Calcoli renali: possono trovarsi nei diverticoli o nel bacinetto. Che siano radio –opachi o radio –trasparenti, si caratterizzano per un'iperecogenicità circoscritta, alla quale si aggiunge un cono d'ombra tanto meglio visualizzato quando la frequenza della sonda è elevata⁴⁸.

2.3.3 Lesioni vascolari

Lesioni arteriose: le trombosi arteriose renali sono molto spesso associate a endocarditi batteriche o sono secondarie ad un tromboembolismo e determinano un infarto corticale più o meno esteso. L'esame ecografico evidenzia allora una zona ipoecogena di forma triangolare nella corticale. La base del triangolo è situata in regione sottocapsulare e la punta è diretta verso il seno renale. A questa fase di ipoecogenicità, segue qualche giorno dopo (da 5 –7 giorni) un rimaneggiamento fibroso mineralizzato della zona infartuata che si presenta allora ecogena, triangolare con una lieve depressione a livello della capsula renale⁴⁸.

Lesioni venose: in caso di trombosi venose recenti, si può visualizzare un deposito di fibrina sui tragitti della vena renale sotto forma di un eco ipo-o iperecogeno. A questo stadio precoce, la corticale appare aumentata di volume, l'ecogenicità della corticale è diminuita (per la presenza di edema). Dopo 8-10 giorni, in vista della formazione di zone infartuate, l'ecogenicità della corticale aumenta tanto che le dimensioni del rene tendono a diminuire progressivamente. Le trombosi venose renali possono essere osservate nel corso di malattie tromboemboliche (gatto), di traumi, di tumori renali o di glomerulopatie, in particolare nell'amiloidosi⁴⁸.

2.3.4 Altre lesioni: Il versamento sottocapsulare o pseudocisti renale si caratterizza per la presenza di una banda liquida anecogena liquida attorno all'organo. A volte, si osserva in caso di tumore renale (linfosarcoma nel gatto, carcinoma nel cane), in caso di peritonite infettiva felina o secondariamente ad un trauma⁴⁸.

Rottura del rene: le rotture renali traumatiche sono accompagnate da emorragie, per cui si presentano come zone anecogene nel parenchima renale e interruzione dell'architettura

renale. Le zone anecogene evolvono progressivamente verso una iperecogenicità man mano che la lesione cicatrizza⁴⁸.

2.4 Tomografia Computerizzata (TC)

I reni possono essere ben visualizzati tramite TC ed è possibile individuare la loro dimensione, forma, densità, posizione e numero attraverso la registrazione computerizzata di immagini dopo l'iniezione del mezzo di contrasto, in fase parenchimale ed in seguito in fase escretoria⁶⁰.

Le immagini durante la fase parenchimale mostrano il mezzo di contrasto prima nella corticale e in seguito nella midollare renale, e la quantità del contrasto visualizzata può risultare disomogenea.

Nella fase escretoria si rileva un alone di iperlucenza attorno alla pelvi renale, attraversata dal mezzo di contrasto.

Gli ureteri, la vescica e l'uretra dovrebbero essere seguiti nelle immagini prima dell'iniezione del contrasto per escludere l'urolitiasi, la cui visualizzazione verrebbe annullata nelle immagini della fase escretoria, dall'urina attraversata dal mezzo di contrasto.

La fase escretoria dovrebbe essere eseguita sopraelevando la pelvi, in modo che l'urina attraversata dal contrasto per gravità discenda nella vescica cranioventralmente, a distanza dal trigono vescicale e dalla giunzione vescico-uretrale.

E' possibile, inoltre, evidenziare effetti secondari di insufficienza renale, come la mineralizzazione delle pareti gastriche, l'aumento dell'escrezione attraverso vie non

convenzionali (via biliare, mucosa intestinale) oppure l'aumento del carico sul sistema linfatico e la demineralizzazione ossea⁶⁰.

2.5 La scintigrafia renale

La scintigrafia renale è un metodo per valutare la funzionalità e la morfologia renale, le uropatie ostruttive, il flusso sanguigno renale relativo, e la funzione renale dopo il trapianto⁶¹. E' comparabile ad altri metodi di misurazione della GFR (per esempio la clearance dell'inulina e della creatinina)^{62,63} ed è un procedimento di medicina nucleare che viene eseguito previa iniezione endovenosa di un radiofarmaco; quest'ultimo è un composto chimico con delle specifiche proprietà biologiche, fornite da un radionuclide⁶⁴, ovvero la porzione del radiofarmaco che emette dei raggi γ . Utilizzando diversi radiofarmaci, che sono filtrati selettivamente oppure passano attraverso la secrezione tubulare, è possibile calcolare la GFR e l'effettivo flusso plasmatico renale (ERPF)⁶⁵. Altri radiofarmaci bersagliano i tubuli renali e danno delle informazioni riguardo alla morfologia renale.

Gli svantaggi principali della scintigrafia includono l'utilizzo di isotopi radioattivi, un periodo di isolamento del paziente di almeno una notte in un'area dell'ospedale dedicata ai pazienti che devono subire scintigrafia e la necessità di un supervisore della procedura. Per questi motivi logistici la scintigrafia renale non viene eseguita frequentemente come per le radiografie e le ecografie.

La scintigrafia richiede un tempo inferiore di altri metodi di misurazione della GFR, non necessita di raccolta urinaria, e fornisce dei risultati attendibili, ed è l'unico metodo con

misurazione della GFR in grado di valutare la funzione renale individuale, mentre altri metodi valutano la funzione sommativa dei due reni⁶³. La GFR è determinata dall'assorbimento dell'isotopo tecnezio Tc^{99m}-diethylenetriaminepentacetate (Tc^{99m}DTPA) all'interno del rene, che viene eliminato dal plasma e non riassorbito o secreto dai tubuli. Questo radioisotopo possiede tutte le caratteristiche di una sostanza ideale per misurare la GFR. L'assorbimento dell'isotopo nel rene può essere quantificato attraverso un computer che registra le immagini per calcolare la percentuale di assorbimento e la GFR^{63,64}.

L'unica preparazione di cui necessita il paziente per la scintigrafia renale dinamica è l'inserimento di un catetere venoso. L'animale deve rimanere immobile in decubito laterale o dorsale per un minimo di tre minuti (se necessario, può essere utile una sedazione). Non ci sono effetti significativi dei protocolli anestetici utilizzati sui valori di GFR rilevati dalla scintigrafia⁶⁹. La scintigrafia renale dinamica viene completata in 15-20 minuti compreso il tempo di preparazione, con risultati disponibili nei successivi 15 minuti.

L'interpretazione della scintigrafia renale dinamica comprende l'analisi di immagini seriali e la valutazione di una curva renale che rappresenta i dati dell'attività renale nel tempo stabilito, ottenuti con l'analisi delle regioni di interesse di entrambi i reni, e un'analisi quantitativa dei dati. Solitamente il picco di attività renale si ha tra i 2,5 e i 3,5 minuti dopo l'iniezione del radiofarmaco. Uno studio che ha valutato 8 cani normali ha mostrato un range di 2-5,5 minuti⁶². Il tempo di picco di radioattività renale può risultare più lungo in reni dalla scarsa funzionalità o più corto se l'animale sta subendo terapia diuretica. La radioattività renale, in seguito, diminuisce al passaggio del ^{99m}Tc-DTPA

nelle basse vie urinarie. Il grado di clearance dal rene nel tratto delle basse vie urinarie può essere usato per valutare un'eventuale ostruzione⁶⁵.

I valori normali di GFR nel cane sono sopra i 3ml/min/kg. Un'insufficienza renale subclinica avrà una GFR tra 1,2 e 2,5 ml/min/kg, mentre in animali con iperazotemia si hanno valori di GFR tra 1,0 e 1,3 ml/min/kg. Si possono avere delle misurazioni non precise della GFR con questo metodo quando il danno renale è molto grave o in corso di disidratazione⁶⁵. Questa tecnica può essere utilizzata anche per valutare uropatie ostruttive dopo la somministrazione di diuretico. Per ottenere la diagnosi di ostruzione urinaria in medicina umana, si inietta un diuretico 20 minuti dopo l'iniezione del radioisotopo, ma l'intervallo di tempo per l'iniezione in veterinaria non è ancora stato standardizzato^{66,67}.

Per valutare la morfologia renale si utilizza il ^{99m}Tc DMSA, che si lega alle cellule tubulari prossimali renali. Masse occupanti spazio (per esempio tumori o cisti) che alterano la morfologia renale spostano i tubuli renali e creano un vuoto nell'immagine isotopica. Il ^{99m}Tc DMSA raggiunge il massimo assorbimento dopo 3-6 ore dall'iniezione a causa del legame parziale dell'isotopo ai tubuli prossimali convoluti e dell'assorbimento nella corticale. Normalmente, l'assorbimento ha una distribuzione uniforme nella corticale. Vengono registrate cinque immagini statiche, incluse la sezione laterale sinistra e destra, la sezione dorsale e le sezioni dorsali oblique sinistra e destra. Le anomalie vengono facilmente identificate attraverso il loro numero, le loro dimensioni e l'uniformità dell'assorbimento.

Per esempio, i reni end-stage dimostrano un assorbimento irregolare, di dimensioni da piccole a normali.

La pielonefrite in medicina umana figura come una diminuzione focale dell'assorbimento nelle aree di ischemia o di diminuita funzione tubulare⁶⁷.

La scintigrafia renale è indicata nei seguenti casi:

- Valutazione della funzione globale renale con GFR
 - Insufficienza renale subclinica
 - Valutazione della risposta alla terapia
 - Valutazione prognostica.
- Valutazione della funzione individuale renale
 - Prima della nefrectomia
 - Prima della nefrotomia
- Valutazione di uropatie ostruttive;
- Valutazione della morfologia renale;
- Valutazione del flusso renale sanguigno relativo;
- Valutazione del rene post trapianto.

CAPITOLO 3 - La classificazione RIFLE

Prima del 2004, la generica definizione di insufficienza renale acuta (IRA: insufficienza renale acuta) veniva utilizzata per indicare un'improvvisa e duratura diminuzione della GFR, che esita nell'accumulo di cataboliti azotati (urea e creatinina) e non azotati. A seconda della durata e della gravità della disfunzione renale, il loro accumulo è accompagnato da disturbi metabolici, come l'acidosi metabolica e l'iperpotassiemia, cambiamenti nel bilancio idrico corporeo, e da effetti su molti altri sistemi⁶⁸. La mancanza di una vera e propria definizione per l'IRA ha condotto ad almeno 35 definizioni in letteratura che hanno portato un'ampia variazione nel suo significato clinico e hanno impedito un confronto significativo degli studi che valutano le strategie preventive e terapeutiche⁶⁹.

Spesso la dicitura convenzionale IRA veniva usata indicando genericamente pazienti cronici, spesso ricoverati in terapia intensiva, che avrebbero necessitato di emodialisi. Tra il 2004 e il 2006 la ricerca ha reso evidente che anche minimi aumenti del valore di creatinina sierica influenzano notevolmente il rischio di mortalità e dunque l'AKIN (Acute Kidney Injury Network) ha proposto di rimpiazzare la sigla IRA con quella di AKI (Acute Kidney Injury)^{70,71}.

Una classificazione classica di AKI si basa su diverse eziologie che includono AKI prerenale, nefropatia ostruttiva post-renale acuta e patologie renali acute, quali la necrosi tubulare acuta, la nefrite interstiziale acuta, e le vasculiti. In realtà, solo un danno renale acuto "intrinseco" rappresenta una reale malattia renale, mentre un danno pre-renale e

post-renale possono evolvere in un danno cellulare e, quindi, in un danno renale intrinseco. Siccome le manifestazioni e le conseguenze cliniche dell'AKI possono essere alquanto simili e, talvolta, indistinguibili indipendentemente dalla patogenesi renale o extrarenale, la sindrome AKI comprende sia il danno diretto al rene, sia un indebolimento della sua funzionalità⁷⁴.

3.1 Stadiazione di acute kidney inkury (AKI) mediante metodo RIFLE

Nel maggio 2002, il gruppo ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) per lo studio dell'AKI, composto da nefrologi e chirurghi, durante una conferenza tenuta a Vicenza si era posto l'obiettivo di dare una definizione di AKI (Acute Kidney Injury). Il gruppo ADQI considerò che la definizione ideale per l'AKI avrebbe dovuto soddisfare i seguenti criteri:

- facile applicabilità clinica;
- sensibilità e specificità;
- considerazione delle variazioni di creatinina sierica;
- considerazione della possibilità della riacutizzazione in un paziente cronico;
- considerazione della gravità dell'AKI (da media a grave);
- considerazione del tempo di insorgenza dell'AKI (AKI precoce o tardiva).

Attraverso questi criteri, questa classificazione dovrebbe permettere di studiare reni di pazienti che sono affetti da malattia renale non grave (alta sensibilità, bassa specificità) e reni di pazienti che sono affetti da malattia renale grave con perdita della funzionalità (alta specificità, bassa sensibilità)⁷².

La classificazione RIFLE è stata pubblicata nel maggio 2004 su Critical Care⁷³ e si basa sulla creatinina sierica (SCr) e volume urinario emesso (UO), e considera tre ordini di gravità dell'AKI:

- Risk: rischio,
- Injury: danno,
- Failure: insufficienza

in base alle variazioni di SCr e UO, e due ordini di gravità terminale:

- Loss: perdita di funzione,
- end-stage: rene terminale.
- Si riportano in tabella 10 i valori di SCr, GFR e UO corrispondenti alle varie classi RIFLE:

Classe	SCr e GFR	Produzione urina
Risk: rischio di disfunzione renale	Aumento della SCr di 1,5 volte o diminuzione GFR di almeno il 25%	Minore di 0,5 ml/kg/h x 6h
Injury: insulto renale	Aumento della SCr del doppio o diminuzione GFR almeno 50%	Minore di 0,5ml/kg/h
Failure: insufficienza renale	Aumento della SCr di almeno tre volte oppure diminuzione della GFR almeno 75%, oppure SCr basale maggiore di 350 $\mu\text{mol/L}$ ($\geq 4\text{mg/dL}$) all'inizio di un processo infiammatorio acuto, oppure aumento SCr maggiore di 44,2 $\mu\text{mol/L}$ ($>0,5\text{mg/dL}$)	Minore di 0,5 ml/kg/h x 6h
Loss of kidney function: perdita della funzionalità renale	Perdita completa della funzionalità renale da un tempo maggiore di 4 settimane	Minore di 0,5ml/kg/h x 12h
End-stage kidney disease	Perdita completa della funzionalità renale da un tempo maggiore di 3 mesi	Minore di 0,3 mL/kg/h x 24h oppure anuria x 12h

Tabella 10: la classificazione RIFLE (GFR=glomerular filtration rate; UO=urine output; SCr=serum creatinine.)

La finestra temporale delle variazioni di SCr e UO è un aspetto importante per definire l'AKI: il calo di funzionalità renale deve essere avvenuto in pochi giorni (da uno a sette) e in maniera persistente (più di 24 ore continuative). Un altro parametro che la classificazione RIFLE può considerare in alternativa alla SCr è la GFR, essendo questo parametro ritenuto uno dei più precoci e sensibili indicatori di disfunzione renale e, poiché è direttamente correlata alla massa renale funzionante, viene considerata il Gold Standard Test per la valutazione quantitativa della funzionalità renale.

3.2 Punti di forza e limiti della classificazione RIFLE

La classificazione RIFLE è stata ampiamente utilizzata per determinare l'incidenza di AKI e la prognostica in pazienti ospedalizzati in diversi studi in medicina umana^{74,75}. In questi studi, il RIFLE ha facilitato l'identificazione di una grossa mole di pazienti in AKI e si è visto un aumento della mortalità di pari passo con l'aumentare della gravità della malattia. Inizialmente la classificazione RIFLE era stata redatta allo scopo di definire in un modo semplice e preciso i gradi di gravità dell'AKI, tuttavia molti studi hanno determinato l'abilità del RIFLE anche nella previsione della mortalità⁷⁷. L'importanza dell'UO come parametro della classificazione AKI, particolarmente in pazienti cronici in terapia intensiva, è illustrata dallo studio di Wlodzimirow e colleghi, che hanno testato la classificazione RIFLE con SCr e UO (RIFLESCr+UO) e senza UO (RIFLESCr), in corso di AKI in 260 pazienti⁷⁶. Il metodo RIFLESCr ha sottostimato in maniera significativa la presenza di AKI all'accettazione e durante la prima settimana in terapia intensiva e ha ritardato significativamente la diagnosi di AKI.

Un altro studio recente, prendendo in esame un grosso gruppo di pazienti ospedalizzati, ha indagato la correlazione tra SCr, UO, periodo d'osservazione, mortalità intra-ospedaliera, e trapianto renale (RRT)⁷⁷. In generale, la gravità di AKI era alta quando l'aumento assoluto di SCr era alto indipendentemente dalla durata del periodo di osservazione⁷⁷.

Sono emersi risultati simili riguardo alla gravità dell'AKI sia per la mortalità intraospedaliera che per le valutazioni RRT. Questo studio mostra l'importanza di considerare la durata dell'oliguria come uno dei parametri per categorizzare di pazienti con AKI⁷⁸.

Vi sono una serie di importanti limitazioni nella classificazione RIFLE. In primo luogo, la SCr basale è necessaria per definire e classificare l'AKI; questo valore basale è spesso sconosciuto nella pratica clinica (in medicina umana). In questa situazione, il gruppo ADQI propose di stimare la SCr basale utilizzando l'equazione MDRD, che assume una GFR basale di 75 ml/min/1,73 m²^{73,79}. Nei pazienti affetti da CKD, questo valore non si approssima sufficientemente al valore reale di SCr, col risultato di una sovrastima dell'incidenza di AKI⁸⁰. In secondo luogo, la formula MDRD è stata validata nei pazienti con CKD con funzione renale stabile, non nei pazienti con AKI. Inoltre, in molti degli studi precedentemente citati, solo la SCr viene usata per definire e formulare una stadiazione di AKI⁸¹. Nei pazienti con CKD, comparati con pazienti la cui funzione renale era inizialmente normale, l'aumento percentuale di SCr usato per definire l'AKI di solito si verifica più tardivamente e quindi, definire l'AKI usando solo i criteri di SCr potrebbe diminuire la sensibilità di diagnosi di AKI nei pazienti affetti da CKD⁸². Inoltre, la determinazione della funzione renale utilizzando la SCr ha diverse altre limitazioni:

- la produzione ed escrezione endogena di creatinina sono variabili e influenzate da molti fattori, ovvero età, sesso, dieta e massa muscolare;
- il 10-40% dell'eliminazione della creatinina viene eseguito dalla secrezione tubulare e questo meccanismo si amplifica al diminuire della GFR, e quindi considerando questo, si sovrastima la funzione renale nei pazienti con AKI⁸³;
- molti farmaci inibiscono la secrezione tubulare di creatinina (per esempio trimethoprim, cimetidina), causando un aumento temporaneo della SCr;
- vari fattori possono interferire con la determinazione della SCr (per esempio acetoacetato accumulato durante chetoacidosi diabetica può interferire con il metodo alkaline picrate), causando un falso aumento della SCr⁸⁴;

- la creatinina è un marker della funzione renale, e non del danno renale.

La diminuzione dell'UO è sensibile e frequente in corso di AKI; tuttavia, anche questo parametro ha delle importanti limitazioni nella definizione e stadiazione di AKI⁸⁵:

- la sensibilità e specificità dell'UO può cambiare in modo significativo con la somministrazione di diuretici, e questo problema non è considerato nella classificazione RIFLE;
- l'UO può essere determinato solo in pazienti con un catetere urinario che, sebbene sia di frequente utilizzo tra i pazienti della terapia intensiva, non lo è in altri pazienti;
- è possibile che il valore predittivo dell'UO sia inferiore a quello della SCr, il che può spiegare la differenza in termini di mortalità tra le stesse classi definite da ciascuno dei due criteri, osservata negli studi che utilizzano entrambi i criteri per definire e classificare l'AKI⁸⁶. La capacità del RIFLE (usando entrambi i criteri) di predire la mortalità può essere più attendibile rispetto alla sola scelta della SCr, il che conferma l'utilità clinica dell'utilizzo di entrambi i criteri, come era stato proposto dal gruppo di lavoro ADQI⁷²;
- infine, la classificazione RIFLE non fornisce alcuna informazione sull'origine della lesione renale (per esempio origine cellulare o subcellulare), al contrario di diversi biomarkers di AKI recentemente identificati e studiati, come il neutrophil gelatinase-associated lipocalin, l'interleukina-18 e la molecola di danno renale-1⁸³. Questi biomarkers iniziano ad elevarsi subito in corso di AKI (1-3 giorni prima dell'aumento della SCr) e mostrano una grande sensibilità nella diagnosi di questa patologia. E' importante sottolineare che la classificazione RIFLE ha

valutato pochi pazienti inclusi in studi retrospettivi e questo ha certamente limitato l'analisi di altre variabili cliniche o di laboratorio con conseguenze sulla formulazione della prognosi in corso di AKI⁷³.

3.3 Futuro del RIFLE

La classificazione RIFLE, a causa dei limiti suddetti, risulta pratica ma imperfetta. Lo scopo iniziale dei suoi creatori non era la previsione della mortalità o la sua associazione con altri risultati clinici, ma era di trovare un linguaggio comune per la diagnosi di AKI. Tuttavia, sono state fatte delle valutazioni cliniche con il RIFLE e sono stati raggiunti dei risultati soddisfacenti. Sono stati proposti nuovi criteri a sostituzione del RIFLE (come, ad esempio, la classificazione AKIN) per tentare di aumentare la specificità e la sensibilità dell'identificazione dell'AKI ma attraverso questi non si sono raggiunti risultati significativi^{87,88,89}. In conclusione il RIFLE dovrebbe essere utilizzato clinicamente applicando entrambi i criteri di UO e SCr con l'intento di monitorare complessivamente la condizione renale di pazienti ospedalizzati^{89,90}. Il prossimo passo per il RIFLE sarà di capire se sia possibile definire delle strategie di prevenzione dell'AKI o approcci terapeutici alle varie classi^{90,91}.

PARTE SPECIALISTICA

CAPITOLO 4: Materiali e metodi

Nel nostro studio sono stati presi in considerazione cani pervenuti presso l'Ospedale Didattico "Mario Modenato" del Dipartimento di Scienze Veterinarie dell'Università di Pisa, in un periodo compreso da gennaio 2010 ad agosto 2013.

Sono stati inclusi nello studio casi appartenenti alla specie canina, presentati all'ecografia per patologia renale come casi acuti su base anamnestica e sintomatologica resa evidente attraverso una delle seguenti possibilità:

- 1) soggetti con segni clinici aspecifici (anoressia, vomito, abbattimento, poliuria, polidipsia) da un tempo non superiore ai 4-5 giorni, e con iperazotemia;
- 2) soggetti oligurici con iperazotemia;
- 3) soggetti con anamnesi certa di ingestione di tossici.

A tutti i soggetti sono stati eseguiti i seguenti esami:

- Ecografia addominale;
- Esami di laboratorio:
 - Parametri ematochimici specifici di AKI (BUN e SCr);
 - Parametri ematochimici aspecifici (Calcio totale, Calcio ione, pH, emocromo);

Le indagini ecografiche sono state eseguite con un apparecchio carrellato Toshiba Xario XG provvisto di due sonde: una lineare da 12MHz e una microconvex da 7,5 MHz.

4.1 Esame ecografico

E' stato svolto previa adeguata preparazione del paziente:

- Ampia tricotomia dell'addome;
- Applicazione di alcool e gel ecografico.

Tutti i soggetti sono stati esaminati in almeno due decubiti: laterale destro e sinistro, in modo da consentire la corretta visualizzazione degli organi addominali.

Per l'esame ecografico la procedura ha previsto in primo luogo l'utilizzo della sonda convex per ottenere un quadro generale della situazione renale e in seguito l'utilizzo della sonda lineare per acquisire informazioni più dettagliate, nel caso in cui ci fosse l'esigenza di indagare meglio alcune immagini.

Le immagini e i video delle ecografie sono stati analizzati in B-mode e archiviati nel programma di raccolta ed elaborazione K-Pacs.

Lo studio è stato indirizzato, in particolare, all'analisi dei reni, valutando i seguenti parametri:

1. Ecogenicità della corticale renale
2. Ecogenicità della midollare renale
3. Giunzione cortico-midollare
4. Rapporto cortico-midollare
5. Presenza di mineralizzazioni
6. Presenza di cisti/microcisti
7. Dilatazione del bacinetto renale
8. Presenza di versamento subcapsulare/perirenale

1. Ecogenicità della corticale renale

Il metodo di valutazione di riferimento per l'ecogenicità corticale da noi utilizzato è stata la “scala SLK”⁹¹. In questa valutazione, l'ecogenicità della corticale renale viene considerata normale quando è inferiore rispetto a quella epatica, che a sua volta risulta inferiore rispetto a quella splenica (da cui Spleen-Liver-Kidney, dal parenchima più iperecogeno a quello più ipoecogeno).

Durante lo studio, il livello di ecogenicità è stato così definito: normale, aumentato, diminuito.

Questa suddivisione è stata adottata anche per la valutazione dell'ecogenicità midollare.

2. Ecogenicità della midollare renale

Tenendo presente la possibilità di variazioni fisiologiche, la midollare renale generalmente si presenta ipo/anecogena sotto forma di “zolle” o di “piramidi” tra le quali si trovano i diverticoli ecogeni del bacinetto e i vasi interlobari⁹¹. Un aumento della sua ecogenicità è da considerarsi un'anomalia, con alterazione successiva della giunzione corticomidollare, che risulterà sfumata.

3. Giunzione corticomidollare

La giunzione corticomidollare si evidenzia come un'interfaccia che demarca la variazione di ecogenicità tra le due porzioni renali (corticale e midollare), ed in condizioni normali è perfettamente definita⁹¹. Nell'ambito della giunzione corticomidollare è possibile riscontrare delle modificazioni particolari:

- medullary rim sign⁹¹, (immagine 1): in vari casi di patologia parenchimale renale si rileva una banda iperecogena a livello della midollare, alla giunzione corticomidollare, dovuta a mineralizzazione, necrosi, congestione e/o emorragia, e riscontrata in vari processi patologici quali la necrosi tubulare (tossicità da

glicole etilenico), nefrocalinosi, leptospirosi⁴⁷, nefriti interstiziali croniche, raramente anche in linfosarcomi renali e mielomi multipli^{91,92}; il medullary rim sign può essere un reperto fisiologico.

- halo sign⁵⁸(immagine 1 e 2): talvolta accompagna il medullary rim sign ed è costituito da una zona ipoecogena compresa tra la giunzione cortico–midollare e il *medullary rim sign*, corrisponde alla porzione esterna della midollare.

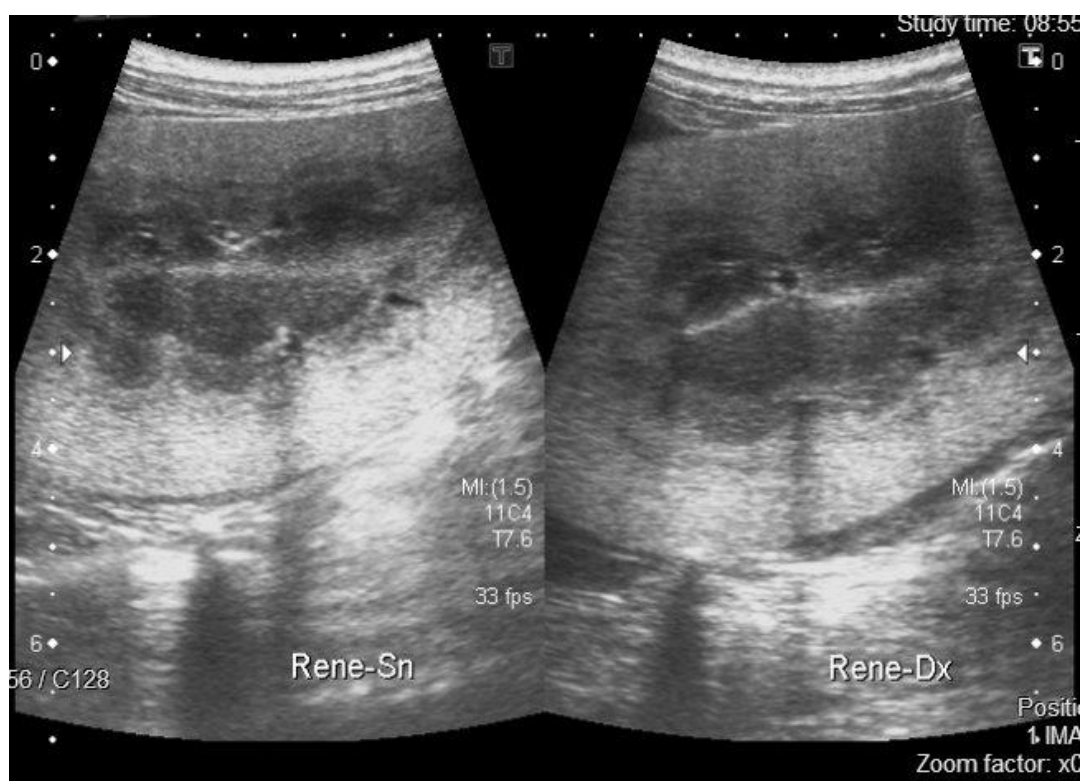


Immagine 1: esempio di medullary rim sign associato a halo sign in un cane maschio Meticcio di 5 anni pervenuto presso l'Ospedale Veterinario Didattico Mario Modenato di Pisa (per gentile concessione).

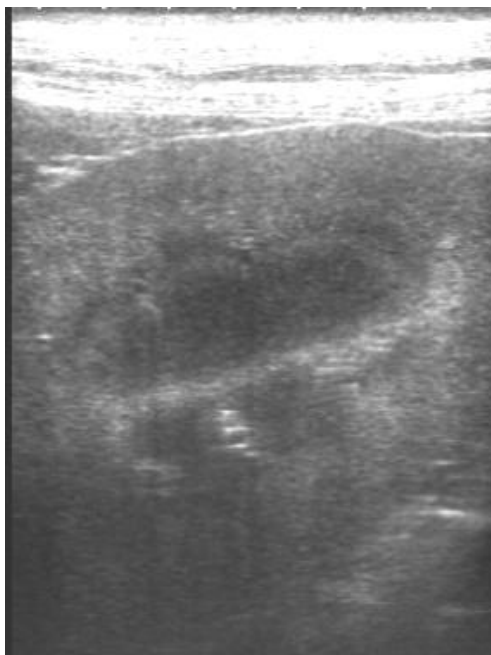


Immagine 2: esempio di halo sign in un cane Meticcio maschio di 7 anni pervenuto presso l'Ospedale Veterinario Didattico Mario Modenato di Pisa (per gentile concessione).

4. Rapporto corticomidollare

Considerando una sezione parasagittale laterale, lo spessore della corticale e quello della midollare sono uguali, quindi il rapporto è di 1:1.

5. Presenza di mineralizzazioni

Sono caratterizzate da aree focali iperecogene disseminate nel parenchima renale che possono essere accompagnate da un cono d'ombra posteriore (immagine 3). Localizzate sia a livello corticale che midollare, se diffuse a tutto il parenchima prendono il nome di nefrocalcinosi. Si differenziano dalle litiasi per la localizzazione, al di fuori del bacinetto e dei diverticoli⁹². In questo studio le mineralizzazioni sono state considerate come presenti o assenti.

6. Presenza di cisti

In questo studio non prendiamo in considerazione le cisti renali congenite e/o ereditarie tipiche della malattia policistica che conducono a CKD, ma bensì le formazioni cistiche

acquisite, definite come lesioni circolari a margini netti e con parete, anecogene, millimetriche, distribuite prevalentemente a livello corticale e subcapsulare. Le cisti saranno considerate come presenti o assenti.

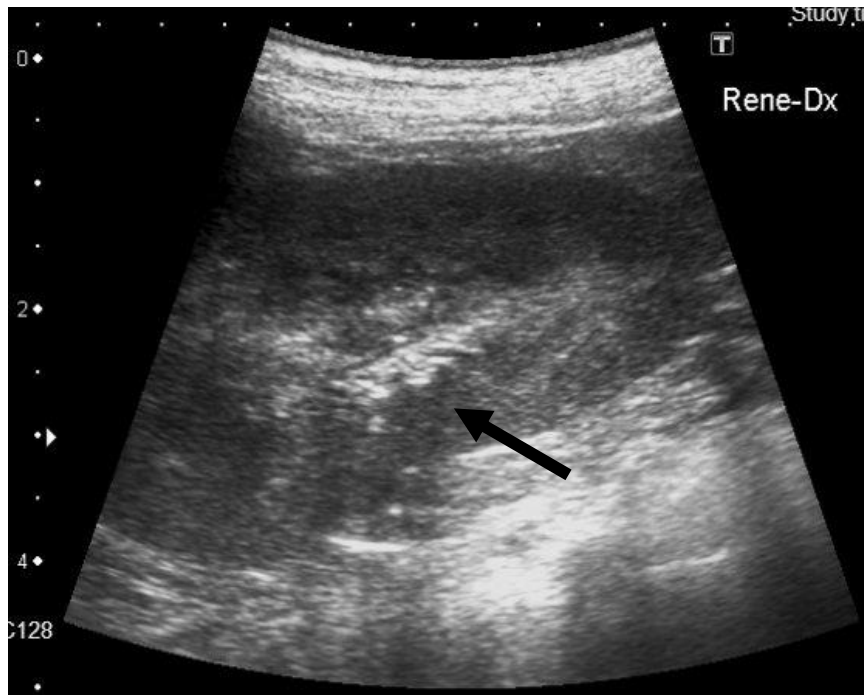


Immagine 3: esempio di mineralizzazioni a livello delle papille renali in un cane Meticcio femmina di 9 anni pervenuto presso l'Ospedale Veterinario Didattico Mario Modenato di Pisa (per gentile concessione); la freccia indica il cono d'ombra posteriore

7. Dilatazione del bacinetto renale

Il bacinetto renale non è normalmente evidenziabile, a meno che il paziente non sia sottoposto a fluidoterapia durante l'esame ecografico. Eventuali dilatazioni sono visualizzabili come aree anecogene da raccolta di liquido, più o meno estese e localizzate in prossimità dell'ilo renale (immagine 4).

In bibliografia non esistono valori di riferimento attendibili per poter stabilire i gradi di dilatazione pelvica clinicamente utili.

La dilatazione della pelvi è stata soggetta al semplice rilevamento (presente o assente).



Immagine 4: esempio di dilatazione del bacinetto renale in un cane Bracco Tedesco maschio di 7 anni pervenuto presso l'Ospedale Veterinario Didattico Mario Modenato di Pisa (per gentile concessione).

8. Versamento subcapsulare/perirenale

Sia il versamento subcapsulare che quello perirenale sono entrambi reperti ecografici patologici, caratterizzati dalla presenza di una banda ipoecogena più o meno estesa. Nel caso del versamento subcapsulare, tale banda si localizza tra capsula e corticale e può avere una distribuzione circolare o a semiluna^{92,93}.

Nel versamento perirenale (immagine 5), invece, la distribuzione del fluido nello spazio perirenale varia a seconda dell'entità del versamento stesso e può essere classificata in:

- *Lieve*: sottile strato anecogeno circostante il rene.
- *Moderato*: in aggiunta al precedente, si evidenzia una tasca triangolare di liquido attorno al polo caudale.

- *Diffuso*: lo strato anecogeno circostante il rene ha uno spessore maggiore rispetto all'adiacente corticale renale e si estende anche nello spazio retroperitoneale (è anche definito versamento perirenale/retroperitoneale).

In sezione trasversale, il versamento perirenale è visualizzabile dorsolateralmente e dorsomedialmente al rene.

Talvolta è evidenziabile una iperecogenicità fusiforme localizzata all'interno o alla periferia dell'accumulo retroperitoneale riferibile al grasso retroperitoneale reattivo^{93,94}.

In questo studio, il versamento sottocapsulare e perirenale sono stati soggetti al semplice rilevamento (presenti o assenti).



Immagine 5: esempio di versamento perirenale indicato dalla freccia in un cane Meticcio maschio di 5 anni pervenuto presso l'Ospedale Veterinario Didattico Mario Modenato di Pisa (per gentile concessione). Si può osservare anche una lieve dilatazione della pelvi renale

In base all'esame ecografico, i nostri casi sono stati suddivisi in tre gruppi:

- 1) quadri ecografici tipicamente acuti;
- 2) quadri ecografici tipicamente cronici;
- 3) quadri acuti su cronici.

1) Quadri ecografici tipicamente acuti (immagine 6) prevedono:

- Rene di profilo regolare, di dimensioni normali o aumentate;
- Ecogenicità renale diminuita, normale o aumentata con assorbimento degli echi (da necrosi tubulare acuta, per esempio a causa di avvelenamento da glicole etilenico);
- versamento anecogeno in sede perirenale/subcorticale;
- pielectasia in assenza di segni parenchimali riferibili a cronicità.



Immagine 6: esempio di quadro ecografico acuto con corticali iperecogene con assorbimento degli echi e rapporto corticomidollare aumentato in un cane meticcio femmina di razza di 5 anni, pervenuto presso l'Ospedale Veterinario Didattico Mario Modenato di Pisa (per gentile concessione).

2) Quadri ecografici tipicamente cronici (immagine 7) prevedono:

- reni di profilo regolare o bozzellato, di dimensioni normali o inferiori alla norma (il rimodellamento renale avviene durante la fibrosi, e causa alterazioni nell'architettura del parenchima renale⁹²);
- aumento dell'ecogenicità della corticale, della midollare, o di entrambe;
- rapporto corticomidollare normale o aumentato;
- cisti renali (focali o multifocali); le cisti renali possono essere secondarie a insufficienza renale cronica ed in questo caso hanno dimensioni esigue e si trovano prevalentemente alla periferia della corticale renale⁹²;
- infarti renali: si presentano iperecogeni, di forma triangolare e con base maggiore rivolta alla periferia della corticale, entro la quale causano delle depressioni focali;
- modificazioni parenchimali della pelvi e i dei calici renali che possono presentarsi di forma alterata con con alone iperecogeno a causa del tessuto fibroso rimodellante (per esempio in corso di pielonefrite);
- mineralizzazioni focali, a livello della corticale o della midollare.

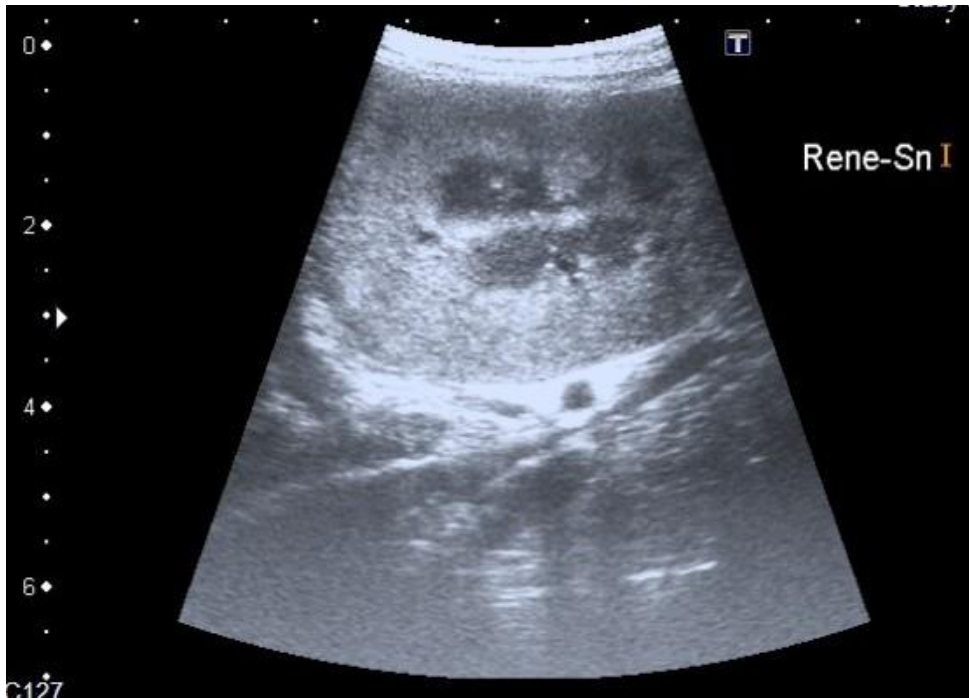


Immagine 7: esempio di quadro ecografico cronico con reni di dimensioni ridotte, corticale iperecogena, rapporto corticomidollare aumentato, giunzione corticomidollare sfumata, mineralizzazioni del bacinetto renale, in un cane maschio di razza Dalmata di 14 anni, pervenuto presso l'Ospedale Veterinario Didattico Mario Modenato di Pisa (per gentile concessione).

3) Quadri ecografici acuti su cronici (immagine 8):

in questa situazione coesistono i segni del quadro acuto e del quadro cronico e si intendono patologie di riacutizzazione di casi cronici.

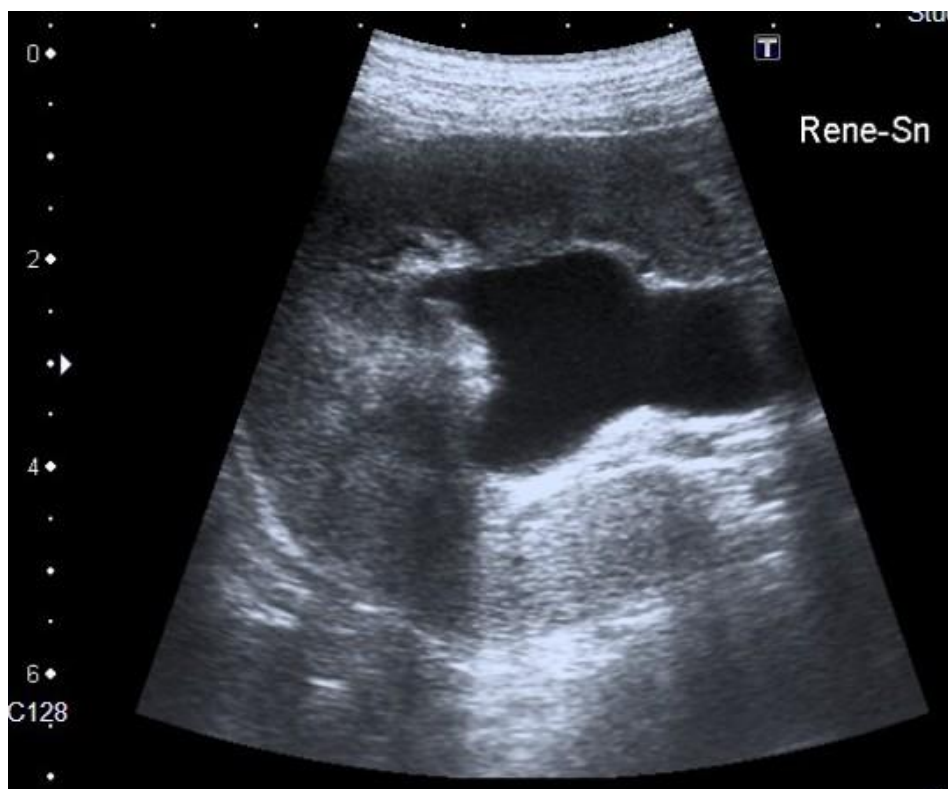


Immagine 8: esempio di un caso cronico riacutizzato con corticale iperecogena, giunzione corticomidollare scomparsa, idronefrosi per ostruzione dell'uretere in un cane meticcio femmina di 12 anni pervenuto presso l'Ospedale Veterinario Didattico Mario Modenato di Pisa (per gentile concessione).

4.2 Esami di laboratorio

I parametri di riferimento degli esami di laboratorio presi in considerazione sono riportati nella seguente tabella:

Parametri	Valori di riferimento nel cane
Creatinina	< 1.8 mg/dL
Urea	20-60 mg/Dl
Ematocrito	37,0-55,0

Tabella 9: valori di riferimento per i parametri ematochimici e urinari considerati nella valutazione dell'AKI.

Prendendo in considerazione i valori di creatinina sierica e mettendoli in relazione con i parametri ecografici, è stata fatta una classificazione dei casi studiati in base al modello RIFLE (tabella 9).

Classe	SCr e GFR	Produzione urina
Risk: rischio di disfunzione renale	Aumento della SCr di 1,5 volte o diminuzione GFR di almeno il 25%	Minore di 0,5 ml/kg/h x 6h
Injury: insulto renale	Aumento della SCr del doppio o diminuzione GFR di almeno 50%	Minore di 0,5ml/kg/h
Failure: insufficienza renale	Aumento della SCr di almeno tre volte o diminuzione della GFR di almeno 75%, o SCr basale maggiore di 350 $\mu\text{mol/L}$ ($\geq 4\text{mg/dL}$) all'inizio di un processo infiammatorio acuto, o aumento SCr maggiore di 44,2 $\mu\text{mol/L}$ ($>0,5\text{mg/dL}$)	Minore di 0,5 ml/kg/h x 6h
Loss of kidney function: perdita della funzionalità renale	Perdita completa della funzionalità renale da un tempo maggiore di 4 settimane	Minore di 0,5ml/kg/h x 12h
End-stage kidney disease	Perdita completa della funzionalità renale da un tempo maggiore di 3 mesi	Minore di 0,3 mL/kg/h x 24h anuria x 12h

Tabella 9: la classificazione RIFLE.

Capitolo 5: Risultati

In questo studio sono stati presi in considerazione 94 cani, diversi per razza, sesso ed età, presentati all'ecografia con sintomatologia acuta di insufficienza renale. I casi, in base all'esame ecografico eseguito, sono stati distribuiti in 3 gruppi:

- Gruppo A, con pattern riferibile ad insufficienza renale acuta: 20 soggetti
- Gruppo B, con pattern riferibile ad insufficienza renale cronica: 55 soggetti
- Gruppo C, con pattern misto, riferibile a riacutizzazione di insufficienza renale cronica persistente: 19 soggetti

5.1 Gruppo A

5.1.1 Segnalamento

Il gruppo A è costituito da 18 soggetti riferiti per iperazotemia e due per accertata ingestione di glicole etilenico.

I dati segnaletici del gruppo A sono riportati in tabella 11.

In questo gruppo si rileva una prevalenza maschile, in particolare 11 maschi (di cui uno castrato) e 9 femmine (di cui quattro sterilizzate); 9 erano meticci, 3 Labrador, 2 Bracchi Tedeschi, 2 Beagle, 1 Corso, 1 Springer Spaniel, 1 Breton, 1 Drahtaar, 1 Golden Retriever. L'età media dei soggetti è di circa 6 anni, all'interno di un range compreso tra 1 e 13 anni, con 8 di età inferiore ai 5 anni.

Il peso medio è di circa 20kg, all'interno di un range compreso tra i 7,8 e i 50,2 kg.

Caso n°	Razza	Età	Sesso	Peso
1 A	Meticcio	9aa	M	34 Kg
2 A	Meticcio	10aa	M	11 Kg
3 A	Labrador	1aa	F	18 Kg
4 A	Beagle	7aa	M	16 Kg
5 A	Corso	10aa	M	50,2 Kg
6 A	Labrador	5aa	M	25 Kg
7 A	Labrador	8aa	MC	30 Kg
8 A	Meticcio	13aa	FS	7,8 Kg
9 A	Meticcio	6aa	FS	20 Kg
10 A	Springer Spaniel	4aa	M	16 Kg
11 A	Meticcio	3aa	F	16,30 Kg
12 A	Breton	2aa	M	10,5 Kg
13 A	Beagle	7aa	FS	19Kg
14 A	Meticcio	12aa	F	13,3 Kg
15 A	Bracco Tedesco	7aa	F	17Kg
16 A	Bracco tedesco	10aa	M	15Kg
17 A	Drahtaar	4aa	M	27,8 Kg
18 A	Meticcio	4aa	FS	28,5 Kg
19 A	Golden Retriever	10aa	M	32Kg
20 A	Meticcio	4aa	FS	15 Kg

Tabella 11: segnalamento dei soggetti del gruppo A, per quanto concerne la razza, l'età, il sesso ed il peso. (legenda: M= maschio intero, F=femmina intera, MC=maschio castrato, FS=femmina sterilizzata).

5.1.2 Creatinina

I valori di creatinina riscontrati in questo gruppo sono compresi in un range tra 1 e 26,6 mg/dl.

Nella tabella 12 sono riportati i valori di creatinina per tutti i soggetti appartenenti al gruppo A.

5.1.3 Parametri ecografici

Corticale iperecogena con assorbimento degli echi: rilevata in 17/20 soggetti

Midollare iperecogena: rilevata in 8/20 soggetti

Giunzione corticomidollare sfumata: rilevata in 9/20 soggetti

Rapporto corticomidollare aumentato: rilevato in 6/20 soggetti

Versamento perirenale: rilevato in 4/20 soggetti

Dimensioni renali aumentate: rilevato in 2/20 soggetti di cui uno ipertrofia compensatoria

Medullary rim sign: rilevato in 4/20 soggetti

Halo sign: rilevato in 2/20 soggetti

Dilatazione bacinetto: rilevato in 5/20 soggetti

Nella tabella 12 sono riportati i parametri ecografici del gruppo A.

5.1.4 Classificazione RIFLE

Attraverso il valore della Creatinina (che in questo gruppo ha un range tra 1 e 26,6 mg/dl)

è stato possibile dividere i casi in base alla classificazione RIFLE (tabella 12):

- 2/20 rientrano nella classe R;
- 2/20 rientrano nella classe I;
- 14/20 rientrano nella classe F;
- 2/20 rientrano nella classe L/E.

5.1.5 Emogramma

A tutti i soggetti è stato eseguito l'emogramma, si riportano di seguito i rilievi principali:

- 7/20 risultano normali;
- 13/20 risultano anemici.

Nella tabella 12 vengono riportati i dati del gruppo A riguardanti Creatinina, segni ecografici, classificazione RIFLE ed emogramma.

Caso n°	Creatinina	Segni ecografici	RIFLE	Emogramma
1 A	5,4	Corticali iperecogene e striate con assorbimento degli echi Giunzione corticomidollare sfumata Rapporto corticomidollare aumentato Versamento perirenale	F	Normale
2 A	5,2	Corticali e midollari iperecogene con assorbimento degli echi	F	Anemia
3 A	26,6	Giunzione corticomidollare sfumata Corticali e midollari iperecogene con assorbimento echi Versamento corpuscolato perirenale e retroperitoneale	F	Normale

4 A	20,2	corticale e midollare iperecogene con assorbimento degli echi giunzione corticomidollare scomparsa cisti midollari e corticali parenchima disomogeneo dilatazione bacinetto	F	Normale
5 A	7,1	Dilatazione bacinetto Giunzione corticomidollare scomparsa Corticale iperecogena (post renale)	F	Anemia
6 A	8,3	Pielectasia bilaterale Eco normale con insufficienza renale grave	L/E	Anemia
7 A	7,3	Corticali iperecogene con halo sign Assorbimento degli echi Versamento perirenale Midollari iperecogene	F	Anemia
8 A	10,6	Corticale iperecogena con assorbimento degli echi Versamento perirenale Medullary rim sign Dilatazione bacinetto con iperecogenicità del grasso peripelvico Iperecogenicità del grasso retroperitoneale Edema retroperitoneale	F	Anemia
9 A	6,9	Corticali e midollari iperecogene con assorbimento degli echi Giunzione corticomidollare sfumata Rapporto corticomidollare aumentato Segno della doppia midollare	L/E	Normale
10 A	5,4	Reni di dimensioni aumentate Corticali iperecogene Halo sign Medullary rim sign	F	Normale
11 A	8,5	Corticali e midollari iperecogene Banda ipocogena subcapsulare Halo sign	F	Anemia
12 A	4,9	Corticali iperecogene con assorbimento echi Rapporto corticomidollare aumentato Versamento retroperitoneale	I	Anemia
13 A	16,8	Corticali e midollari iperecogene Rapporto corticomidollare aumentato Giunzione corticomidollare sfumata Medullary rim sign Dilatazione bacinetto renale Versamento retroperitoneale e perirenale Iperecogenicità del grasso retroperitoneale	F	Anemia
14 A	4,5	Corticali e midollari iperecogene con assorbimento degli echi Reattività del grasso peritoneale Versamento perirenale Giunzione corticomidollare sfumata Medullary rim sign	I	Anemia

		Halo sign Dilatazione bacinetto (pielonefrite)		
15 A	9,5	Cono d'ombra acustico dovuto a grave mineralizzazione diffusa del parenchima renale Assorbimento degli echi Cisti corticali	F	Anemia
16 A	1,9	Corticali e midollari iperecogene con assorbimento degli echi Giunzione corticomidollare sfumata Aumento di dimensioni renali	R	Anemia
17 A	5,6	Giunzione corticomidollare sfumata Corticali iperecogene con assorbimento degli echi Dilatazione bacinetto Versamento perirenale	F	Anemia
18 A	9,8	Corticali iperecogene con assorbimento degli echi	F	Anemia
19 A	6,5	Giunzione corticomidollare con halo sign Corticale iperecogena con assorbimento degli echi Mineralizzazioni midollari	F	Normale
20 A	1	Niente	R	Normale

Tabella 12: valori di creatinina, parametri ecografici e classificazione RIFLE del gruppo A.

5.2 Gruppo B

5.2.1 Segnalamento

Nel gruppo B sono stati annoverati 55 soggetti.

In questo gruppo si rileva prevalenza maschile, essendo costituito da 31 maschi (2 castrati) e 24 femmine (10 sterilizzate)

L'età media è di circa 8 anni (età comprese tra i 3 e i 18 anni).

In questo gruppo si elencano un totale di 26 razze (di cui 16 Meticci, 5 Boxer, 4 Breton, 3 Pastori Tedeschi, 4 Setter Inglesi, 2 Golden Retriever, 2 Dobermann, 2 Terranova 2 Labrador, 2 Bassett Hound, 2 Yorkshire, 1 Cocker Spaniel, 1 Bassotto, 1 Dogue de Bordeaux, 1 Schnautzer, 1 Akita Inu, 1 Dalmata, 1 Bovaro del Bernese, 1 West Highland

White Terrier, 1 Lupo Italiano, 1 Bracco Italiano, 1 Pointer). La razza più rappresentata (5/55) è il Boxer, seguito da Breton (4/55) e Setter Inglese (4/55).

Il peso medio di questo gruppo è di circa 21 kg all'interno di un range di peso i 3 e i 50 kg.

Nella tabella 13 vengono riportati i dati segnaletici del gruppo B, per quanto concerne la razza, l'età il sesso ed il peso.

Caso n.	Razza	Età	Sesso	Peso
1 B	Breton	15 aa	M	13Kg
2 B	Meticcio	14aa	M	32Kg
3 B	Pastore Tedesco	4aa	M	19,4 Kg
4 B	Bracco italiano	15aa	M	43,15 Kg
5 B	Yorkshire	15aa	F	3 Kg
6 B	Breton	10aa	F	13 Kg
7 B	Terranova	11aa	F	50 Kg
8 B	Meticcio	18aa	M	16 Kg
9 B	Meticcio	14aa	M	25 Kg
10 B	Meticcio	12aa	FS	7,6 Kg
11 B	Meticcio	13aa	F	15,6 Kg
12 B	West Highland White Terrier	14aa	M	4,5 Kg
13 B	Terranova	7aa	F	36,5 Kg
14 B	Meticcio	8aa	M	15 Kg
15 B	Golden Retriever	4aa	F	25 Kg
16 B	Boxer	4aa	M	28,3 Kg
17 B	Bovaro del Bernese	3aa	F	30 Kg
18 B	Dobermann	10aa	M	38,5 Kg
19 B	Meticcio	4aa	FS	20 Kg
20 B	Meticcio	13aa	M	20 Kg
21 B	Setter inglese	10aa	F	13 Kg
22 B	Boxer	8aa	FS	25 Kg
23 B	Setter inglese	11aa	MC	23 Kg
24 B	Pointer	3aa	MC	20,9 Kg
25 B	Meticcio	6aa	FS	5,65 Kg
26 B	Lupo Italiano	8aa	M	31 Kg
27 B	Meticcio	5aa	F	4 Kg
28 B	Pastore Tedesco	7aa	M	32 Kg
29 B	Dobermann	5aa	M	25 Kg
30 B	Pastore Tedesco	11aa	M	28 Kg
31 B	Golden Retriever	3aa	F	27,4 Kg
32 B	Breton	13aa	M	15 Kg
33 B	Meticcio	11aa	M	17 Kg
34 B	Meticcio	10aa	FS	14 Kg
35 B	Dalmata	14aa	M	21 Kg

36 B	Setter Inglese	10aa	M	23 Kg
37 B	Basset Hound	8aa	M	30 Kg
38 B	Meticcio	11aa	M	9,5 Kg
39 B	Boxer	5aa	M	30,5 Kg
40 B	Meticcio	6aa	M	15 Kg
41 B	Labrador	6aa	F	23 Kg
42 B	Meticcio	9aa	F	12 kg
43 B	Akita Inu	2aa	F	30 Kg
44 B	Boxer	8aa	M	28 Kg
45 B	Yorkshire	17aa	FS	8 Kg
46 B	Schnautzer	3aa	M	38 Kg
47 B	Basset Hound	6aa	F	28,5 Kg
48 B	Setter Inglese	8aa	F	18 Kg
49 B	Breton	6aa	M	11,2 Kg
50 B	Boxer	5aa	F	28 Kg
51 B	Meticcio	9aa	M	26,5 Kg
52 B	Labrador	13aa	F	23 Kg
53 B	Dogue De Bordeaux	9aa	M	40 Kg
54 B	Bassotto	5aa	F	8 Kg
55 B	Cocker Spaniel	5aa	M	18,5 Kg

Tabella 13: segnalamento dei soggetti appartenenti al gruppo B, relativamente a razza, età, sesso e peso al momento dell'esame.

5.2.2 Creatinina

Tutti i soggetti di questo gruppo presentano valori di creatinina compresi tra 4 e 24 mg/dl.

I valori di creatinina dei soggetti del gruppo B sono riportati nella tabella 14.

5.2.3 Parametri ecografici

Si riportano i principali rilievi ecografici (tabella 14):

- Corticale iperecogena: rilevata in 43/55 soggetti;
- Midollare iperecogena: rilevata in 14/55 soggetti;
- Rapporto corticomidollare aumentato: rilevato in 9/55 soggetti;
- Giunzione corticomidollare sfumata/scomparsa: rilevata in 33/55 soggetti;
- Mineralizzazioni: rilevate in 13/55 soggetti;
- Riduzione dimensioni renali: rilevate in 13/55 soggetti;
- Aumento dimensioni renali: rilevate in 4/55 soggetti di cui 3 casi monolateralmente;

- Cisti: rilevate in 18/55 soggetti;
- Dilatazione bacinetto: rilevata in 24/55 soggetti;
- Medullary rim sign: rilevata in 3/55 soggetti;
- Halo sign: rilevata in 1/55 soggetti;

5.2.3 Classificazione RIFLE

Attraverso il valore della Creatinina (il cui valore basale nel cane è di 1,8 mg/dL) è stato possibile dividere i casi in base alla classificazione RIFLE (tabella14)

- 12/55 soggetti appartengono alla classe I;
- 9/55 soggetti appartengono alla classe F;
- 34/55 L/E.

5.2.4 Emogramma

A tutti i soggetti è stato eseguito l'emogramma, si riportano di seguito i rilievi principali:

- 35/55 soggetti risultano anemici;
- 13/55 soggetti risultano normali;
- 4/55 soggetti presentano leucocitosi (di cui uno associato ad anemia);
- 2/55 soggetti presentano microcitosi;
- 1/55 soggetti presenta leucopenia;
- 1/55 soggetti è disidratato.

Nella tabella 14 vengono riportati i dati del gruppo B, riguardanti i valori di Creatinina, i rilievi ecografici, la classificazione RIFLE e l'emogramma.

Caso n°	Creatinina	Segni ecografici	RIFLE	EMOGRAMMA
1 B	4,72	Corticale ipercogena Rapporto corticomidollare aumentato Giunzione corticomidollare sfumata Mineralizzazioni corticali	F	Anemia
2 B	8,27	Corticale ipercogena Riduzione dimensioni di un rene Profilo irregolare bozzellato Giunzione corticomidollare scomparsa Mineralizzazioni corticali	L/E	Anemia
3 B	7,34	Corticale ipercogena Giunzione corticomidollare sfumata Cisti midollari	L/E	Anemia
4 B	7,9	Giunzione corticomidollare sfumata Ciste renale sx Mineralizzazioni midollari	L/E	Anemia
5 B	6,26	Rene sx dimensioni ridotte Corticale e midollare ipercogene Rene dx dimensioni aumentate Corticale ipercogena Giunzione corticomidollare sfumata Dilatazione bacinetto	L/E	Disidratazione
6 B	10,1	Giunzione corticomidollare sfumata Corticale ipercogena	L/E	Anemia
7 B	13,5	Corticale ipercogena Rapporto corticomidollare aumentato Dilatazione bacinetto	L/E	Leucocitosi
8 B	4,07	Corticale e midollare ipercogena Giunzione corticomidollare sfumata Dilatazione bacinetto	I	Anemia
9 B	6,69	Corticale ipercogena Giunzione corticomidollare sfumata	L/E	Normale
10 B	4,25	Dimensioni inferiori alla norma Corticale e midollare ipercogena Giunzione corticomidollare sfumata Cisti corticali Dilatazione bacinetto	I	Anemia
11 B	5,99	Rapporto corticomidollare aumentato Corticale ipercogena Medullary rim sign	F	Leucopenia
12 B	7	Giunzione corticomidollare scomparsa Corticale e midollare ipercogena Profilo bozzellato Dilatazione bacinetto	L/E	Anemia
13 B	20,8	Corticale ipercogena giunzione corticomidollare scomparsa	L/E	Anemia

		dimensioni renali aumentate		
14 B	9,6	Corticale ipercogena Mineralizzazioni midollari	L/E	Leucocitosi
15 B	4,2	Reni di dimensioni ridotte Profilo renale bozzellato Corticale sottile ed ipercogena Scomparsa midollare Dilatazione bacinetto Ciste renale sx	I	Anemia
16 B	8	Giunzione corticomidollare sfumata Rapporto corticomidollare alterato Corticale e midollare ipercogena	L/E	Anemia
17 B	10,1	Corticale ipercogena Midollare irricognoscibile Dilatazione del bacinetto	L/E	Leucocitosi Anemia
18 B	5,5	Assenza rene sx Aumento dimensioni rene dx Corticale e midollare ipercogena Giunzione corticomidollare sfumata Dilatazione bacinetto	F	Normale
19 B	13,8	Corticale e midollare ipercogene	L/E	Anemia
20 B	4,4	Corticale ipercogena	I	Anemia
21 B	5,7	Reni ridotti di dimensioni Profilo bozzellato Corticali ipercogene Cisti e mineralizzazioni corticali Dilatazione bacinetto	F	Anemia
22 B	5,9	Reni di dimensioni ridotte Corticale ipercogena Scomparsa midollare Dilatazione bacinetto	F	Anemia
23 B	9,1	Corticali ipercogene Giunzione corticomidollare sfumata Mineralizzazioni midollari	L/E	Microcitosi
24 B	8,8	Corticali ipercogene Strie radiali ipercogene Dilatazione bacinetto sx Rapporto corticomidollare aumentato	L/E	Anemia
25 B	9,2	Reni di dimensioni ridotte Corticale ipercogena Cisti corticali Mineralizzazioni midollari Rapporto corticomidollare ridotto Dilatazione bacinetto renale	L/E	Anemia
26 B	4,9	Parenchima renale ipercogeno Mineralizzazioni midollari Giunzione corticomidollare sfumata Dilatazione bacinetto Reattività del grasso peripelvico	I	Normale

27 B	5,3	Reni di dimensioni ridotte diffusamente iperecogeni Giunzione corticomidollare assente	F	Anemia
28 B	5,6	Corticale iperecogena Rapporto corticomidollare aumentato	F	Normale
29 B	6,8	Iperecogeni con banda ipoecogena interna e banda iperecogena esterna Cisti corticali Dilatazione bacinetto Medullary rim sign	L/E	Normale
30 B	5,1	Reni di dimensioni ridotte Scomparsa della midollare Corticale iperecogena Cisti subcapsulari rene sx	I	Normale
31 B	6,5	Reni dimensioni ridotte e profilo irregolare Iperecogenicità diffusa Cisti corticali e midollari	L/E	Anemia
32 B	10,8	Reni di dimensioni aumentate Giunzione corticomidollare sfumata Dilatazione del bacinetto Mineralizzazioni midollari	L/E	Anemia
33 B	9,2	Dilatazione bacinetto dx Mineralizzazioni midollari	L/E	Leucocitosi
34 B	4,7	Corticale iperecogena Rapporto corticomidollare aumentato Giunzione corticomidollare sfumata	F	Anemia
35 B	9,2	Reni dimensioni ridotte Corticale iperecogena Rapporto corticomidollare aumentato Giunzione corticomidollare sfumata Mineralizzazioni bacinetto renale	L/E	Normale
36 B	5,2	Reni iperecogeni Scomparsa giunzione corticomidollare Cisti corticali e midollari Dilatazione bacinetto renale Sedimento corpuscolato nel bacinetto renale sx	I	Anemia
37 B	7,3	Corticale iperecogena Giunzione corticomidollare sfumata Profilo bozzellato	L/E	Microcitosi
38 B	4,2	Corticali iperecogene Rapporto corticomidollare aumentato del doppio Giunzione corticomidollare sfumata Cisti corticali Pielectasia a destra	F	Anemia
39 B	4,4	Iperecogenicità corticale	I	Normale

		Giunzione corticomidollare sfumata		
40 B	11,8	Giunzione corticomidollare sfumata Cisti renale sx	L/E	Normale
41 B	9,1	Dimensioni aumentate Aumentato rapporto corticomidollare Dilatazione del bacinetto Cisti renale dx	L/E	Anemia
42 B	7,9	Corticali ipercogene Mineralizzazioni midollare Giunzione corticomidollare sfumata	L/E	Normale
43 B	4,3	Parenchima renale irricognoscibile Dilatazione bacinetto Giunzione corticomidollare scomparsa Corticale ipercogena	I	Anemia
44 B	6,8	Corticale ipercogena Parenchima disomogeneo Dilatazione bacinetto Cisti midollari e corticali	L/E	Normale
45 B	6,7	Corticali e midollari ipercogene Giunzione corticomidollare sfumata	L/E	Normale
46 B	10,6	Reni dal profilo bozzellato Giunzione corticomidollare scomparsa Parenchima ipercogeno e disomogeneo Cisti corticali e midollari Pielectasia con contenuto corpuscolato	L/E	Anemia
47 B	4,5	Dilatazione bacinetto renale Scomparsa giunzione corticomidollare Cisti midollari (più a dx) Mineralizzazioni corticali e strie ipercogene radiali	I	Anemia
48 B	5,5	Prima eco corticale ipercogena Rapporto corticomidollare aumentato Giunzione corticomidollare sfumata Polo caudale rene sx foci ipercogeni Seconda eco dilatazione bacinetto	F	Anemia
49 B	4,8	Midollari ipercogene	I	Anemia
50 B	5,2	Reni dal profilo irregolare Corticale ipercogena Cisti corticali Giunzione corticomidollare sfumata Dilatazione bacinetto	F	Anemia
51 B	7,5	Reni di dimensioni ridotte Corticali e midollari ipercogene Giunzione corticomidollare sfumata	L/E	Anemia

		Corticali striate con calcificazioni e cisti Dilatazione bacinetto		
52 B	4,8	Corticale ipercogena con striature Giunzione corticomidollare sfumata	I	Anemia
53 B	10,4	Reni di dimensioni ridotte Corticali e midollari ipercogene Giunzione corticomidollare sfumata Rapporto corticomidollare aumentato	L/E	Anemia
54 B	6,5	Alone ipercogeno a carico della giunzione corticomidollare	L/E	Anemia
55 B	6,5	Giunzione corticomidollare sfumata Mineralizzazioni midollari	L/E	Normale

Tabella 14: valori di creatinina, parametri ecografici alterati e classificazione RIFLE dei soggetti del gruppo B.

5.3 Gruppo C

5.3.1 Segnalamento

Nel gruppo C si annoverano 19 casi cronici riacutizzati, ovvero casi in cui in concomitanza di un processo cronico si sovrappone un insulto renale ischemico/tossico, in grado di acuire nuovamente il processo patologico.

All'interno di questo gruppo c'è una lieve prevalenza di razza del Pastore Tedesco (2/18), e inoltre vi sono 6 Meticci, 1 Springer Spaniel, 1 Boxer, 1 Beagle, 1 Rottweiler, 1 Labrador, 1 Golden Retriever, 1 Bull Mastiff, 1 Shar Pei, 1 Terranova, 1 Flat Cote Retriever, 1 Siberian Husky.

L'età media è di 7 anni in un range compreso tra i 3 e i 13 anni.

Per quanto riguarda il sesso c'è una prevalenza della razza femminile (10/19 di cui 3 sterilizzate). Il peso medio è di circa 27 kg in un range compreso tra 14 e 50 kg.

I dati sul segnalamento del gruppo C sono riportati in tabella 15.

Caso n°	Razza	Età	Sesso	Peso
1 C	Springer Spaniel	7aa	F	33Kg
2 C	Boxer	13aa	F	29Kg
3 C	Beagle	8aa	FS	14Kg
4 C	Rottweiler	2aa	F	39Kg
5 C	Meticcio	4aa	F	15Kg
6 C	Pastore Tedesco	3aa	M	30Kg
7 C	Labrador	6aa	FS	38Kg
8 C	Golden Retriever	11aa	FS	29,9 Kg
9 C	Meticcio	13aa	M	18 Kg
10 C	Meticcio	5aa	M	16Kg
11 C	Bull Mastiff	8aa	M	44Kg
12 C	Pastore Tedesco	4aa	F	25Kg
13 C	Meticcio	8aa	M	24,4 Kg
14 C	Shar Pei	7aa	M	18,1 Kg
15 C	Terranova	7aa	M	50Kg
16 C	Meticcio	12aa	FS	11,3 Kg
17 C	Flat Cote Retriever	10aa	M	43Kg
18 C	Meticcio	5aa	FS	28kg
19 C	Siberian Husky	10aa	M	18,80 Kg

Tabella 15: segnalamento dei soggetti del gruppo C, per quanto concerne la razza, l'età, il sesso e il peso.

5.3.2 Creatinina

In questo gruppo il valore della creatinina ha un range che va da 4,7 a 24 mg/dl (tabella 16).

5.3.3 Parametri ecografici

Saranno riportate le principali anomalie ecografiche riscontrate (tabella 16):

- Corticali iperecogene: in 15/19 soggetti;
- Midollari iperecogene: 4/19 ;
- Mineralizzazioni: 10/19;
- Giunzione corticomidollare scomparsa/sfumata: 15/19;
- Dilatazione bacinetto renale: 5/19;
- Versamento perirenale: 1/19;
- Idronefrosi: 3/19;
- Litiasi 2/19;

- Halo sign: 1/19.

5.3.4. RIFLE

Attraverso il valore della Creatinina (il cui valore basale nel cane è di 1,8 mg/dL) è stato possibile dividere i casi in base alla classificazione RIFLE, ed in questo gruppo c'è una prevalenza della classe L/E (14/19), seguita dalla classe F (4/19) e dalla classe I (1/19) (tabella 16).

5.3.5 Emogramma

In questo gruppo si evidenzia prevalenza di anemia (15/19 casi, di cui uno associato a leucocitosi), 3/19 casi presentano leucocitosi (di cui uno associato ad anemia) e 2/19 casi sono normali.

In tabella 16 si riportano i dati del gruppo C concernenti i valori di Creatinina, i rilievi ecografici, la classificazione RIFLE e l'emogramma.

Caso n°	Creatinina	Segni ecografici	RIFLE	Emogramma
1 C	12,4	Corticali iperecogene con assorbimento degli echi Giunzione corticomidollare scomparsa Mineralizzazioni midollari	L/E	Anemia
2 C	5,9	prima eco dilatazione del bacinetto seconda eco corticale iperecogena giunzione corticomidollare scomparsa idronefrosi per ostruzione uretere	L/E	Anemia Leucocitosi
3 C	11,6	Rapporto corticomidollare aumentato Giunzione corticomidollare sfumata Corticali e midollari iperecogene Mineralizzazioni corticali e strie radiali Falda di versamento perirenale anecogeno bilaterale Dilatazione del bacinetto	L/E	Anemia
4 C	9,2	Inadeguata visualizzazione per attenuazione echi Corticali iperecogene parzialmente mineralizzate Rene sx dimensioni ridotte Profilo irregolare e bozzellato Rene dx dimensioni aumentate	L/E	Anemia
5 C	13,7	Infarti renali corticali Dilatazione del bacinetto	L/E	Anemia
6 C	10,5	Giunzione corticomidollare sfumata Corticale iperecogena Mineralizzazioni midollari	L/E	Anemia
7 C	17,3	Idronefrosi litiasi renale corticale iperecogena mineralizzazioni corticali e midollari	L/E	Anemia
8 C	19,9	Giunzione corticomidollare sfumata Halo sign Corticale renale iperecogena Mineralizzazioni corticali	L/E	Leucocitosi
9 C	24	Rene sx dimensioni aumentate Giunzione corticomidollare sfumata Corticale iperecogena Idronefrosi sx Mineralizzazioni midollari Calcolo bacinetto renale dx	L/E	Leucocitosi
10 C	6,4	Aumento ecogenicità midollare e corticale Pielectasia Scarsa differenziazione corticomidollare	F	Anemia
11 C	6,7	Reni dal profilo irregolare Corticali iperecogene con strie radiali ipoecogene Giunzione corticomidollare sfumata Medullary rim sign	L/E	Anemia

12 C	5,5	Prima eco Reni diffusamente iperecogeni Scomparsa giunzione corticomidollare Rapporto corticomidollare aumentato Mineralizzazione papille renali Seconda eco calcoli bacinetto renale sx	F	Anemia
13 C	6,4	Dilatazione bacinetto Parenchima renale disomogeneo Giunzione corticomidollare sfumata Cisti corticali e midollari	L/E	Anemia
14 C	13,6	Parenchima disomogeneo Giunzione corticomidollare sfumata Mineralizzazioni midollari	L/E	Anemia
15 C	4,7	Giunzione corticomidollare scomparsa Mineralizzazioni midollari	I	Normale
16 C	9,6	Corticali iperecogene disomogenee Aumento rapporto corticomidollare	F	Normale
17 C	6,1	Corticali e midollari iperecogene Giunzione corticomidollare sfumata Segno della doppia midollare Dilatazione bacinetto sx	L/E	Anemia
18 C	11,1	Corticale iperecogena Giunzione corticomidollare assente	L/E	Anemia
19 C	11,1	Corticali iperecogene Mineralizzazione delle papille renali Giunzione corticomidollare sfumata	F	Anemia

Tabella16: valori di Creatinina, segni ecografici, classificazione RIFLE ed emogramma del gruppo C.

Capitolo 6 – Discussioni

L'insufficienza renale è una patologia difficile da approcciare dal punto di vista terapeutico, in quanto gli animali che ne soffrono hanno sintomi molto diversi che variano dall'aspecifico (abbattimento, anoressia, vomito ecc) all'anuria e spesso non sono discriminabili; la diagnostica di laboratorio, indicando dei valori di Urea e Creatinina aumentati rispetto ai range normali, fornisce un'indicazione di un danno renale ma non svela informazioni sulle cause di tale danno; per quanto riguarda la diagnostica per immagini, in particolare l'ecografia, considerata come unico strumento diagnostico di base, non è significativa poiché esistono numerosi segni ecografici renali aspecifici che possono indurre dei dubbi diagnostici nell'ecografista, se non accompagnati da altre informazioni sul paziente.

In questo studio abbiamo visto come sia possibile ottenere dei dati certi sulla situazione renale dei pazienti attraverso l'integrazione di più approcci diagnostici, ed in particolare utilizzando l'ecografia come discriminante previa acquisizione di dati di diagnostica di laboratorio (Creatinina) e anamnestici.

I 94 casi analizzati (di cui, come abbiamo visto nel capitolo 5, 20 soggetti avevano un pattern ecografico acuto, 55 ne avevano uno cronico e 19 ne avevano uno acuto su cronico) presentavano una o più di una delle seguenti condizioni:

- iperazotemia;
- sintomatologia aspecifica (abbattimento, anoressia, vomito, diarrea ecc);
- anuria;
- ingestione accertata di un tossico (glicole etilenico, uva).

Nei soggetti con sintomatologia aspecifica e/o con anamnesi muta, non disponendo di dati sulla produzione urinaria, l'ecografia è stata di grande utilità perché ha costituito il fattore discriminante che ha permesso di distinguere i casi acuti da quelli cronici, e da quelli acuti su cronici, per poi decidere di indirizzare i soggetti verso la possibilità di un trattamento dialitico.

Dei 94 casi, 25 sono stati considerati per la terapia dialitica. Poiché effettuando la dialisi è stato necessario monitorare la produzione urinaria, per questi 25 soggetti è stato possibile applicare il metodo $SCr+UO^{83}$ (Creatinina e produzione urinaria) per la classificazione RIFLE.

Dei 25 soggetti 13/25 sono soggetti con pattern ecografico acuto, i rimanenti 12/25 hanno mostrato un pattern ecografico acuto su cronico.

Attraverso il valore della Creatinina (il cui valore basale nel cane è di 1,8 mg/dL) e alla produzione urinaria, monitorata per ogni soggetto durante il periodo di degenza nel reparto di terapia intensiva è stato possibile dividere i casi in base alla classificazione RIFLE (tabella17):

- 2/25 appartengono alla classe R;
- 14/25 appartengono alla classe F;
- 9/25 appartengono alla classe L/E.

Dei 25 soggetti sottoposti a trattamento dialitico:

- 5/25 avevano intossicazione da glicole etilenico,
- 3/25 avevano Leishmaniosi,
- 2/25 avevano intossicazione da uva,
- 2/25 avevano Ehrlichiosi,

- 1/25 aveva un'AKI post renale,
- 1/25 aveva amiloidosi.
- Non siamo riusciti a risalire alla patologia eziologica di 9 soggetti (tabella17).

L'esame ecografico considerato singolarmente, nell'ambito della patologia renale, non può essere considerato molto sensibile, in quanto, nell'evenienza di patologie infettive (Leptosirosi, Ehrlichiosi ecc) o tossiche (intossicazione da glicole etilenico, uva ecc) le alterazioni ecografiche riscontrate sono spesso non patognomoniche.

Addirittura alcune di queste possono essere ritrovate anche in soggetti sani:

- l'ecogenicità corticale è il carattere maggiormente variabile e la sua valutazione dipende da fattori quali il Guadagno (gain), la presenza e la quantità di grasso sottocutaneo, la differente profondità dei reni, eventuali patologie diffuse a carico di fegato e reni e lo stato di idratazione del paziente⁹⁵;
- la valutazione della giunzione cortico-midollare dipende molto dal grado di ecogenicità di midollare e corticale; a questo proposito è possibile riscontrare, come reperto ecografico anomalo, il medullary rim sign. Nel 2000, Mantis e Lambson sono giunti alla conclusione che questo segno non è un rilievo specifico per alcuna patologia renale anche se non si può escludere la possibilità che possa costituire un segno precoce aspecifico di nefropatia^{95,96}.
- La dilatazione della pelvi renale è un reperto ecografico reperibile anche in soggetti sani e in pazienti sottoposti a fluidoterapia durante l'esame.

Tenendo conto che i suddetti parametri non risultano patognomonicamente di una patologia renale acuta, l'esame ecografico nel nostro studio ha agito da discriminante unicamente perché aveva come presupposti un'anamnesi certa (per esempio ingestione di tossico) e/o

iperazotemia, per poter stabilire quali casi fossero effettivamente acuti, e quindi necessitassero di trattamento dialitico.

In medicina veterinaria la dialisi è utilizzata frequentemente in caso di insufficienza renale acuta, ed è indicata, nel caso in cui non si riesca ad indurre la produzione urinaria, in pazienti anurici od oligurici, e anche pazienti che hanno ricevuto un sovraccarico di fluidi (per esempio in caso di edema polmonare) o in iperpotassiemia. Inoltre, la dialisi è indicata nei casi in cui ci siano sintomi associati all'uremia, o quando l'iperazotemia non migliora con le normali terapie: in queste situazioni la si consiglia anche se la produzione urinaria è adeguata o aumentata⁹⁷.

In bibliografia rimane aperto il conflitto sull'ipotesi che un intervento dialitico precoce abbia un esito migliore rispetto a uno tardivo, in quanto vi sono degli studi che sembrano dimostrarlo e altri no, probabilmente a causa delle differenze di definizione dell'intervallo di tempo per considerare un intervento precoce ed uno tardivo, e a causa dell'esiguo numero di soggetti preso in considerazione⁹⁶.

La dialisi viene effettuata solo una volta che i tentativi terapeutici standard non abbiano esito positivo. Questi ultimi comprendono adeguata terapia fluidica, ed a questo proposito, siccome la disidratazione al di sotto del 5% non può essere diagnosticata clinicamente, i pazienti che presentano idratazione nella norma dovrebbero ricevere una dose di fluidi pari al 5% del loro peso^{96,97}. Se i diuretici come il furosemide ed il mannitolo non inducono un'adeguata produzione urinaria nell'intervallo di qualche ora dal trattamento, si consiglia un trattamento dialitico precoce.

Dei 25 soggetti trattati con emodialisi, 14/25 hanno avuto esito positivo, 11/25 hanno avuto esito negativo (tabella17).

In particolare:

- dei 5 casi con intossicazione da glicole etilenico, 2 hanno avuto esito positivo, e sono entrambi appartenenti alla classe R del RIFLE;
- i 2 casi che avevano avuto intossicazione da uva hanno entrambi avuto esito positivo e sono entrambi appartenenti alla classe F del RIFLE;
- degli 9 casi dall'anamnesi sconosciuta 3/9 hanno avuto esito positivo, di questi 2/3 appartenevano alla classe F e 1/3 alla classe L/E del RIFLE;
- dei 2 casi con Ehrlichiosi, 1/2 ha avuto esito positivo ed apparteneva alla classe L/E;
- dei 3 casi con Leishmaniosi 2/3 hanno avuto esito positivo ed appartenevano entrambi alla classe L/E;
- i 2 casi con Leptosirosi hanno entrambi avuto esito positivo ed appartenevano entrambi alla classe F;
- il caso postrenale ha avuto esito positivo ed apparteneva alla classe F;
- il caso con amiloidosi ha avuto esito positivo ed apparteneva alla classe L/E.

Quindi di 14/25 esiti positivi (56%), 2/14 appartenevano alla classe R (entrambi con anamnesi di ingestione di glicole etilenico), 7/14 appartenevano alla classe F (2/7 intossicazione da uva, 2/7 anamnesi sconosciuta, 2/7 leptosirosi, 1/7 postrenale) e 5/14 appartenevano alla classe L/E (1/5 anamnesi sconosciuta, 1/5 Ehrlichiosi, 2/5 Leishmaniosi, 1/5 amiloidosi) (tabella17).

I dati del gruppo di dializzati riguardanti classificazione RIFLE, diagnosi ed esito del trattamento sono riportati in tabella 17.

Caso	RIFLE	Diagnosi	Esito
16 A	R	AKI da glicole etilenico	Buono
15 A	F	AKI da glicole etilenico	Negativo
1 A	F	AKI da glicole etilenico	Negativo
3 A	F	AKI da glicole etilenico	Negativo
20 A	R	AKI Ingestione glicole etilenico	Buono
17 A	F	AKI da uva	Buono
7 A	F	AKI da uva	Buono
18 A	F	AKI da causa sconosciuta	Buono
8 A	F	AKI da causa sconosciuta	Negativo
11 C	L/E	AKI da causa sconosciuta	Buono
19 C	F	AKI da causa sconosciuta	Buono
13 A	F	AKI/CKD causa sconosciuta	Negativo
4 A	F	AKI/CKD causa sconosciuta	Negativo
4 C	L/E	AKI/CKD causa sconosciuta	Negativo
18 C	L/E	AKI/CKD causa sconosciuta	Negativo
12 C	L/E	AKI Ehrlichiosi	Buono
13 C	L/E	AKI Ehrlichiosi	Negativo
10 C	L/E	AKI/CKD da Leishmaniosi	Buono
15 C	L/E	AKI/CKD Leishmaniosi	Buono
17 C	L/E	AKI/CKD Leishmaniosi	Negativo
11 A	F	AKI Leptosirosi	Buono
19 A	F	AKI Leptosirosi	Buono
5 A	F	AKI post renale	Buono
14 C	L/E	AKI/CKD Amiloidosi	Buono
16 C	F	AKI/CKD causa sconosciuta	Negativo

Tabella 17: i casi che hanno subito la terapia dialitica.

In bibliografia, la sopravvivenza riportata dei cani trattati con emodialisi per AKI è del 41-52%, e dipende dall'eziologia, in quanto se l'AKI ha una causa infettiva o ischemica il trattamento dialitico ha una migliore riuscita rispetto ad un'AKI su base tossica⁹⁶. Dei pazienti con follow up negativo, circa la metà muoiono o ricevono eutanasia per problemi extra-renali (pancreatite, complicazioni respiratorie ecc), e circa un terzo ricevono eutanasia perché non riescono a ristabilire la funzionalità renale; il terzo rimanente muore per complicazioni in corso di dialisi e peggioramento dei sintomi uremici. Dei pazienti con follow up positivo, circa la metà recupera la normale funzionalità renale (verificata con la misurazione della Creatinina) e l'altra metà rimane con insufficienza renale cronica.

Nella tabella 17 saranno riportate le percentuali di sopravvivenza con trattamento di emodialisi intermittente in base alle varie eziologie di AKI⁹⁷.

Eziologia AKI	Percentuale di sopravvivenza
Cause ostruttive	70-75%
Cause infettive	58-86%
Cause metaboliche/emodinamiche	29-56%
Cause tossiche	18-35%
Altre cause	29-56%

Tabella 18: sopravvivenza dei cani trattati con emodialisi intermittente nelle diverse eziologie di AKI.

I casi presi in esame nel nostro studio sono stati classificati in base al metodo RIFLE, che è stato applicato secondo i parametri SCr+UO (Creatinina e volume urinario) per i 25 dializzati, i rimanenti casi sono stati classificati con il solo parametro SCr⁷⁸. Secondo lo

studio di Wlodzimirow, il metodo SCr+UO è molto più attendibile rispetto al metodo SCr, quindi uno dei limiti del nostro studio è che solo per una parte dei casi (25/94) è stato possibile tenere conto del volume urinario, ed ottenere, quindi, una classificazione maggiormente attendibile.

Nella tabella 19 verranno riportati tutti i casi da noi analizzati in base alla loro classe RIFLE d'appartenenza e l'eventuale esito del trattamento dialitico.

Classe RIFLE	A	B	C	TOT	DIALISI	ESITO POSITIVO	ESITO NEGATIVO
R	2	0	0	2	2	2 gruppo A	0
I	2	13	1	16	1	1 gruppo C	0
F	14	11	4	29	16	6 gruppo A 3 gruppo C	6 gruppo A 1 gruppo C
L/E	2	32	14	46	6	2 gruppo C	4 gruppo C

Tabella 19: tutti i casi analizzati divisi in base a gruppo di appartenenza (A=acuti, B=cronici, C=acuti su cronici) classificazione RIFLE ed esito del trattamento dialitico.

La classificazione RIFLE è servita al nostro studio per classificare la gravità dell'AKI e fare un confronto tra i gruppi di pazienti acuti (A), cronici (B) e acuti su cronici (C), classificati ecograficamente:

- La classe R del nostro studio è rappresentata da due soli casi riferiti per anamnesi certa di ingestione di glicole etilenico, ragion per cui non risultavano ancora iperazotemici. Poiché un'ingestione di tale tossico equivale ad insufficienza renale acuta certa, entrambi hanno subito il trattamento dialitico, ed in entrambi i casi è andato a buon fine.
- La classe I del nostro studio è rappresentata da due casi acuti, 12 casi cronici e un caso acuto su cronico, affetto da Leishmaniosi, che ha subito trattamento dialitico, andato a buon fine.

- La classe F del nostro studio è rappresentata da 15 casi acuti, 11 casi cronici e 4 acuti su cronici; dei 15 acuti 13 hanno subito trattamento dialitico, andato a buon fine in 6/12, di cui 2/6 avevano anamnesi di intossicazione da uva, 2/6 avevano anamnesi sconosciuta e i rimanenti 1/6 aveva leptospirosi e 1/6 era un caso ostruttivo post renale; i casi con esito negativo erano 3/6 intossicati da glicole etilenico, gli altri 3/6 avevano anamnesi sconosciuta. I 4 casi acuti su cronici della classe F hanno subito tutti il trattamento dialitico e 3/4 sono andati a buon fine, di questi 1 aveva anamnesi sconosciuta, 1 aveva Leishmaniosi e 1 Ehrlichiosi; il caso dializzato che ha avuto esito negativo aveva anamnesi sconosciuta.
- La classe L/E del nostro studio comprende 48 casi di cui 2 acuti, 32 cronici e 14 acuti su cronici, tra questi ultimi 6/14 hanno subito emodialisi, andata a buon fine in 2/6 casi che avevano 1/2 anamnesi sconosciuta e 1/2 amiloidosi. I casi dializzati aventi esito negativo avevano 2/4 anamnesi sconosciuta, 1/4 Leishmaniosi e 1/4 Ehrlichiosi.

Da questa classificazione si può vedere come la classe L/E, presente in tutti e 3 i gruppi, è maggiormente rappresentata nel gruppo B (cronici) e questo conferma, come visto in ecografia, la condizione cronica della patologia dei pazienti; inoltre un gran numero dei casi della classe F ha ricevuto trattamento dialitico (16/29); in modo simile, uno studio di medicina umana di Bagshaw⁹⁶ e colleghi riporta che la maggior parte dei pazienti appartenenti alla classe F del RIFLE avevano subito terapia sostitutiva.

Considerando i nostri casi dializzati dal punto di vista delle diagnosi:

- 7/25 avevano AKI da cause tossiche, in questo sottogruppo c'è stata una sopravvivenza di 4/7 (57%), superiore alla sopravvivenza riportata in bibliografia (35%)⁹⁷;
- 7/25 avevano AKI oppure AKI/CKD da cause infettive, in questo sottogruppo c'è stata una sopravvivenza di 5/7 (70%, in accordo con il range di sopravvivenza riportato in bibliografia⁹⁷);
- 9/25 avevano anamnesi sconosciuta e in questo sottogruppo la sopravvivenza è stata di 3/9 (37%, in accordo con i dati bibliografici⁹⁷);
- 1/25 era un caso ostruttivo, sopravvissuto (formalmente il 100%, su un 75% di sopravvivenza riportato in bibliografia⁹⁷);
- 1/25 era un caso di amiloidosi (100% contro un 29-56% riportato in bibliografia⁹⁷).

Come la classificazione RIFLE e gli esiti dei trattamenti dialitici hanno confermato, l'esame ecografico si è rivelato uno strumento fondamentale nell'indagine dell'effettiva situazione renale dei pazienti, ed a questo proposito l'ecografia ha permesso di seguire il percorso dei dializzati prima e dopo il trattamento.

In particolare, si riporta l'esempio dei 5 casi di intossicazione da glicole etilenico:

- 2 appartenevano alla classe R del RIFLE, non avevano ancora alterazioni ecografiche da pattern riferibile ad insufficienza renale acuta poiché sono stati portati in clinica per anamnesi certa di ingestione di tossico, ed entrambi hanno avuto esito positivo alla dialisi;
- 3 appartenevano alla classe F del RIFLE, tra le alterazioni ecografiche presentavano assorbimento degli echi e la dialisi ha avuto esito negativo per tutti e 3 i casi.

Questo esempio insegna che in un soggetto che presenta all'esame ecografico assorbimento degli echi, la dialisi avrà probabilmente esito negativo.

Capitolo 7 – Conclusioni

In conclusione il nostro studio ha dimostrato il valore dell'ecografia nella discriminazione tra casi acuti, casi cronici e casi acuti su cronici, noto il valore della Creatinina, l'anamnesi e la sintomatologia, con l'obiettivo di decidere se destinare i pazienti alla dialisi o meno. Nella proposta di un trattamento dialitico si sono presi in considerazione alcuni casi acuti e acuti su cronici, sempre a fronte di esami di laboratorio che con il valore della creatinina confermavano un effettivo danno all'organo; la scelta terapeutica definitiva è stata effettuata attraverso l'esame ecografico, poiché i quadri ecografici effettivamente acuti e acuti su cronici sono stati indirizzati verso l'emodialisi, mentre i quadri cronici sono stati trattati con terapia conservativa, dal momento che il danno renale era già troppo esteso e l'emodialisi avrebbe probabilmente determinato un miglioramento solo temporaneo, a fronte di un impegno fisico per il paziente ed economico per i proprietari.

Limiti del nostro studio:

- assenza dei dati sul volume urinario per i pazienti non dializzati: nell'ambito della nostra classificazione RIFLE non è stato possibile tenere in considerazione per tutti i pazienti l'UO, ma solo per quelli dializzati, e come riportato in bibliografia, questa classificazione utilizzando soltanto la SCr è meno attendibile rispetto al metodo SCr+UO, con il rischio di una sovrastima degli stadi avanzati di AKI.
- Il numero limitato di soggetti appartenenti alle classi R e I; questo è legato alla difficoltà di interpretare precocemente una sintomatologia assente o subdola.

Da queste osservazioni possiamo rilevare che l'ecografia costituisce un aiuto fondamentale nei casi in cui, in soggetti con sintomatologia riferibile a insufficienza renale acuta, debba essere proposta una terapia adeguata, dovendo scegliere tra un trattamento conservativo e uno dialitico.

La classificazione RIFLE, per la difficoltà ad avere informazioni attendibili circa il volume urinario, potrebbe non essere sempre applicata con rigidità; per questo ci proponiamo di continuare lo studio ampliando la nostra popolazione iniziale.

Bibliografia

1. Richard Nelson, Guillermo Couto, *Medicina interna del cane e del gatto*, terza edizione, Elsevier, 2006.
2. R.Bellomo Kellum JA, Ronco C., *Acute kidney injury*, *Lancet* 380:756-66,2012.
3. A.Mugford,K.Humm: *Acute kidney injury in dogs*, *In Practice* 32:112-124,2010
4. J. Ettinger, C.Feldman, *Trattato di clinica medica veterinaria e malattie del cane e del gatto vol.2*, seconda edizione, Antonio Delfino Editore, 2002.
5. Merkel F, Marx M, Netzer KO, Weber M.: *T cell involvement in glomerular injury*. *Kidney blood Press Res* 19:298, 1996.
6. Nagamatsu T Nagao T, Nomura Y, Suzuki Y.: *Thromboxane A2 interferes with disposal process of aggregated protein in glomeruli*. *Jpn J Pharmacol.* 75:381, 1997.
7. Grauer GF, Culham CA, Dubielzig RR, Longhofer SL, Grieve RB.: *Experimental Dirofilaria immitis-associated glomerulonephritis induced in part by in situ formation of immune complexes in the glomerular capillary wall*. *J Parasitol* 75:585, 1989.
8. Katoh T, , E A Lianos, M Fukunaga, K Takahashi, and K F Badr: *Leukotriene D4 is a mediator of proteinuria and glomerular hemodynamic abnormalities in passive Heymann nephritis*. *J Clin Invest* 91:1507, 1993.
9. Badr KF: *Five-lipoxygenase products in glomerular injury*. *J Am Soc Nephrol* 3:907,1992.
10. Spurney RF, Robert F Spurney, Phillip Ruiz, David S Pisetsky and Thomas M Coffman: *Enhanced renal leukotriene production in murine lupus: Role of lipoxygenase metabolites*. *Kidney Int* 39:95, 1991.
11. Krawiec D., *Managing gastrointestinal complications of uremia*. *Vet Clin North Am* 26:1287-1292, 1996.
12. Washabau RJ, Elie MS: *Antiemetic therapy*, In Bonagura JD, Kirk RW (eds): *Kirk's Current Veterinary Therapy XII Philadelphia*, WB Saunders, 1995, pp 679-684.
13. Eubig PA, Brady MS, Gwaltney-Brant SM, *Acute renal failure in dogs after the ingestion of grapes or raisins: a retrospective evaluation of 43 dogs (1992–2002)*. *J Vet Intern Med* 2005;19:663–674.
14. A.Mugford R.Li and K.Humm: *Acute kidney injury in dogs and cats, pathogenesis and diagnosis*, *In Practice* 35:253-264,2013.

-
15. Grauer GF: Fluid therapy in acute and chronic renal failure. *Vet Clin North Am* 28:609-602, 1998.
 16. Bartges JW, Willis AM, Polzin DJ.: Hypertension and renal disease. *Vet Clin North Am* 26:1331-1345, 1996.
 17. Bullock ML, Finkelstein M, Keane WF : The assessment of risk factors in 462 patients with acute renal failure, *Am J Kidney Dis* 5:97-103, 1985.
 18. Grassi V, Malerba M, Boni E, Tantucci C, Sorbini CA: Uremic lung. *Contrib Nephrol* 106:36-42, 1994.
 19. Giebisch G. et al: Renal tubular control of potassium transport, *Klinische Wochenschrift* 57:19 , pp 1001-1008, 1979
 20. Rastegar A, DeFronzo R: Disorders of potassium and acid-base metabolism in association with renal disease. In Schrier R, Gottschalk C (eds): *Diseases of the kidney*, 6th ed. Boston, Little, Brown, 1997, pp 2451-2475.
 21. Dial SM, Thrall MA, Hamar DW.: Efficacy of 4-methylpyrazole for treatment of ethylene glycol intoxication in dogs. *Am J Vet Res* 12:1762-1770, 1994.
 22. Shapiro J: Pathogenesis of cardiac dysfunction during metabolic acidosis; Therapeutic implications. *Kidney Int* 51:S47-S51, 1997.
 23. Vaden SL, , Gookin J, Trogdon M, Langston CE, Levine J, Cowgill LD.: Use of carbamylated hemoglobin concentration to differentiate acute from chronic renal failure in dogs. *Am J Vet Res* 58:1193-1196, 1997.
 24. Guidi G, Alterazioni dell'apparato urinario In: *Ailuropatie dal sintomo alla terapia*, 2006;II,:147-148, ed SEE
 25. X. Valette, D. du Cheyron, A critical appraisal of the accuracy of the RIFLE and AKIN classifications in defining "acute kidney insufficiency" in critically ill patients, *Journal of Critical Care*(2013) 28, p 116-125.
 26. A. Mugford, R. Li, K. Humm, Acute kidney injury in dogs and cats 1. Pathogenesis and diagnosis, *In Practice*, 35:253-264, 2013
 27. Ross L. Acute renal failure. In: Bonagura JD, Twedt DC, editors. *Current Veterinary therapy XIV*. St Louis (MO): Saunders Elsevier; 2009. P. 879-82.
 28. Gautam R, Wu CC, Guptill LE : Detection of antibodies against *Leptospira* serovars via microscopic agglutination tests in dogs in the United States, 2000-2007. *J Am Vet Med Assoc* 2010;3:293-8.
 29. Shelly L, Vaden DVM, Phd Jay Levine Edward B, Breitschwerdt: A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11:2, pp 58-64, 1997.

-
30. Grauer GF, Thrall MA, Henre BA, Grauer RM, Hamar DW.: Early clinicopathologic findings in dogs ingesting ethylene glycol, *Am J Vet Res* 45:2299-2303, 1984.
 31. L.Ross, Acute Kidney Injury in Dogs and Cats, *Vet Clin Small Anim* 41 pp1-14, 2011.
 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*, 2008; 1: 53-6
 33. Hjorth L, Wiebe T, Karpman D, Correct evaluation of renal glomerular filtration rate requires clearance assays, *Pediatric Nephrology* 2002;17: 847 –851
 34. Heath SE, Johnson R: Leptospirosis, *JAVMA* 205:1518-1523, 1994.
 35. Harkin KR, Gartell CL: leptospirosis in New Jersey and Michigan: 17 cases (1990-1995). *J Am Anim Hosp Assoc* 32:495-501, 1996.
 36. Birnaumm N Barr SC, Center SA, Schermerhorn T, Randolph JF, Simpson KW.: Naturally acquired leptospirosis in 36 dogs: Serological and clinicopathological features, *J Small Anim Pract* 39:231-236, 1998.
 37. Heath SE, Johnson R: Leptospirosis, *JAMVA* 205:1518-1523, 1994.
 38. Rivers BJ, Johnston GR : Diagnostic imaging, strategies in small animal nephrology. *Vet Clin North Am* 26:1505-1517, 1996
 39. Biery D.N., Upper urinary tract, in O'Brien T.R., *Radiographic diagnosis of abdominal disorders of the dog and the cat*, Davis C.A. : Covell Park Vet. Co., 1981.
 40. Feeney D.A., Barber D.L., Osborne C.A., the functional aspects of the nephrogram in excretory urography: a review, *Vet. Radiol.* 23:42, 1982.
 41. Barber D.N., Radiographic evaluation of the kidneys, in Bovee K.C., *Canine nephrology*, Philadelphia: Harwell Publishing Co., 275, 1984.
 42. Johnson M.E., Denhart J.D., Graber E.R., Renal cortical hypoplasia in a litter of cocker spaniels, *JAAHA*, 8:268, 1972.
 43. Ettinger S.J., Feldman E.C., Ethylene glycol poisoning in a dog, *Mod. Vet. Pract*, 58:237, 1977.
 44. Biery D.N., Radiographic evaluation of the kidneys, in Bovee K.C., *Canine nephrology*, Philadelphia, Harwell Publishing, 275, 1984.
 45. Owens J.M., *Radiographic interpretation of the small clinician*, St Louis: Ralston Purina Co., 1982.

-
46. Barr FJ, Holt PE, Gibbs C, Ultrasonographic measurement of normal renal parameters, *Journal of Small Animal Practice*,1990; 31:180 –184
 47. Walter P.A., Johnston G.R., Feeney D.A., O'Leary T.P., Ultrasonographic evaluation of renal parenchymal disease in dogs: 32 cases (1981-1986), *JAMVA*, 191:999,1987.
 48. Cotard JP, Chetboul V, Tessier-Vetzel D. Esame ecografico dell'apparato urinario e della prostata. In :Esame ecografico di addome, occhio e sistema nervoso del cane e del gatto. Atlante a colori..2003, 167 –176, Ed. Masson
 49. Ivancic M, Mai W, Qualitative and quantitative comparison of renal versus hepatic ultrasonographic intensity in healthy dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*.2008;49 (4): 368 –373
 50. Fedrigo M, Manuale –Atlante di ecografia veterinaria. 2001,pp Ed agricole
 51. Holloway A, O'Brien R, Perirenal effusion in dogs and cats with acute renal failure *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2007;48 (6):574-579
 52. Valdes-Martinez A, Cianciolo R, Mai W, Association between renal hypoechoic subcapsular thickening and lymphosarcoma, *Veterinary Radiology&Ultrasound*, 2007;48(4): 357-360
 53. Pennick D, d'Anjou MA, Ultrasonographic features of renal disorders in: *Atlas of Small Animal Ultrasonography*, 2008, 342–346, ed Blackwell
 54. Marcato PS, Alterazioni Regressive del Tessuto Connetivo in: *Anatomia e Istologia Patologica Generale Veterinaria*, 1997,119-128, Terza Edizione, ed Esculapio.
 55. Forrest LJ, O' Brien RT, Tremelling MS, Steinberg H, Sonographic renal findings in 20 dogs with leptospirosis, *Veterinary Radiology &Ultrasound*,1998;39 (4):337-340
 56. Marcato PS, Alterazioni Regressive del Tessuto Connetivo in: *Anatomia e Istologia Patologica Generale Veterinaria*, 1997,119-128, Terza Edizione, ed Esculapio.
 57. Barreiros AP, Otto G, Ignee A, Galle P, Dietrich CF, Sonographic signs of Amyloidosis, *Z Gastroenterol*, 2009;47: 731-739
 58. Cotard JP, Chetboul V, Tessier-Vetzel D. Esame ecografico dell'apparato urinario e della prostata. In :Esame ecografico di addome, occhio e sistema nervoso del cane e del gatto. Atlante a colori..2003, 167 –176, Ed. Masson
 59. Valdes-Martinez A, Cianciolo R, Mai W, Association between renal hypoechoic subcapsular thickening and lymphosarcoma in cats, *Veterinary Radiology&Ultrasound*, 2007;48(4): 357-360
 60. *Veterinary Computed Tomography*, Tobias Schwarz, Jimmy Saunders, Wiley-Blackwell ed., 2011

-
61. Halling KB, Graham JB, Newell SP, et al: Sonographic and Scintigraphic evaluation of acute renal allograft rejection in cats. *Vet Rad Ultrasound* 44:707-713, 2003.
 62. Twardock AR, Krawiec DR, Itkin RJ, Renal Imaging I e II: Functional renal scintigraphy, in Berry CR, Daniel GB (eds.): *Handbook of veterinary nuclear medicine*, Raileigh, NC, North Carolina State University, 1996, pp122-132
 63. Krawiec DR, Badertscher RR, Twardock AR, et al: Evaluation of Technetium99m diethylenetriaminepentaaceticacid nuclear imaging for quantitative determination of the glomerular filtration rate in dogs. *Am J Vet Res* 42:2175-2179, 1986.
 64. Newell SM, Ko JC, Ginn PE: Effects of three sedative protocols on glomerular filtration rate in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 58:446-450, 1997.
 65. Tabaru H, Finco DR, Brown SA: influence on hydration state on renal functions of dogs. *Am J Vet Res* 54:1758-1764,1993.
 66. Barthez PY, Hornof WJ, Cowgill LD: Comparison between the scintigraphic uptake and plasma clearance of 99m-Tc-diethylenetriaminepentacetic acid (DTPA) for the evaluation of glomerular filtration rate in dogs. *Vet Rad Ultrasound* 39:470-474,1998.
 67. Dubovsky EV, Russel CD : the kidneys, in Wagner HR, Zsabo ZS, Buchanan JW (eds) : *Principles of Nuclear Medicine*. Philadelphia, PA, Saunders 1995 pp966-985.
 68. Lamiere N., Van Biesen W, Vanholder R, Acute renal failure. *Lancet*. 2005 Jan 29-Feb 4; 365(9457):417-30.
 69. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N., Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002 Dec;8(6):509-14.
 70. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005 Nov; 16(11):3365-70.
 71. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care*. 2007;11(2):R31.
 72. J. Antonio, S. Jorge, the RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury:a critical and comprehensive review, *Clin Kidney J* 6.8-14, 2013.
 73. Bellomo, Ronco, Kellum JA, Palevsky P and the ADQI workgroup. Acute renal failure- definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quantity Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care* 2004; 8 :R204

-
74. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit. Care Med* 2006; 34:1913-1917.
 75. Lopes JA, Gonçalves S, Jorge S: Contemporary analysis of the influence of the acute kidney injury after reduced intensity conditioning.
 76. Wlodzimirow KA, Abu-Hanna A, Slabbekoorn M, Chamuleau RA, Schultz MJ, Bouman CS. A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Crit. Care*.2012 Oct 18; 16(5): R200.
 77. Mandelbaum T, Lee J, Scott DJ, Mark RG, Malhorta A, Howell MD, Talmor D. Empirical relationships among oliguria, creatinine, mortality, and renal replacement therapy in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2013 Mar;39(3):414-9
 78. Norbert Lameire, The Definitions and Staging of Acute Kidney Injury and Their Limitations in Practice, *Arab J of Nephrology and Transplantation*, 2013 Sept 6(3):145-52.
 79. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:785-792.
 80. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D: A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2739-2744.
 81. Ostermann M., Chang RW. Acute kidney injury of the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35: 1837-1843.
 82. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:672-679.
 83. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28:830-838.
 84. Molitch ME, Rodman E, Hirsch CA: Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1980; 93:280-281.
 85. Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:531-537.
 86. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA: North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on acute kidney injury (NEIPHROS-AKI):targeting the problem with the RIFLE criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:418-425.
 87. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, Van Biesen W: A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the kidney disease improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy, *Nephrol Dial Transplant* 2012 [Epub ahead of print]

-
88. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C: Clinical review: RIFLE and AKIN- time for reappraisal, *Crit Care* 2009, 13:211.
 89. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D: Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25:1833-1839.
 90. Colpaert K, Hoste EA, Steurbaut K, Benoit D, Van Hoecke S, De Tuck F, Decruyenaere J: Impact of real-time electronic alerting of acute kidney injury on therapeutic intervention and progression of RIFLE class. *Crit Care Med* 2012, 40:1164-1170.
 91. V.Chetboul, *Esame ecografico di addome occhio e sistema nervoso del cane e del gatto*, ed. Santilli, 2001.
 92. Miyajima T, Yokoyama H, Taira H, Tsuji Y, Quantitative estimation of renal blood flow by power Doppler ultrasonography in renovascular hypertensive dogs, *Kidney International*, 2005;68 (6):2781-2786
 93. Platt JF, Rubin JM, Bowerman RA, The inability to detect kidney disease on the basis of echogenicity *American Journal of Research* 1988;151: 317-319
 94. Drost WT, Henry GA, Meinkoth JH, Woods JP, Quantification of hepatic and renal cortical echogenicity in clinically normal dogs, *American Journal of Veterinary Research*,2000;161(9): 1016-1020
 95. Mantis P, Lamb C Most dogs with medullary rim sign on ultrasonography have no demonstrable renal dysfunction, *Veterinary Radiology & Ultrasound*,2000;4:164 –166
 96. Bagshaw, Uchino S, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Association between renal replacement therapy in critically ill patients with severe acute kidney injury and mortality, *Journal of Critical Care* 28 (2013) 1011–1018
 97. Bartges, Polzin, *Nephrology and Urology of Small Animals*, Wiley-Blackwell edit.2012