

La sindrome cardio-renale nel cane e nel gatto

Claudio Brovida

Phd, direttore Unità di terapia extracorporea, Ospedale veterinario Anubi.

Christine Castellitto

Presidente Centro cardiologico veterinario.

Vi è una stretta e complessa correlazione fra il sistema renale e quello cardiovascolare, sia in condizioni di normalità che in caso di malattia. Clinicamente vi è una moltitudine di situazioni interagenti con i due sistemi, cardiaco e renale, per cui è possibile che il malfunzionamento di un organo influisca sull'attività dell'altro. Più tradizionalmente si tende a pensare che l'insufficienza cardiaca determini una diminuzione dell'apporto ematico al rene, una diminuzione della pressione glomerulare e, di conseguenza, un progressivo deterioramento di tutte le funzioni renali. D'altro canto, il ruolo del rene consiste nel mantenimento dell'omeostasi, del controllo elettrolitico, del controllo della pressione ematica tramite il sistema renina-angiotensina-aldosterone, nonché della produzione di eritropoetina che regola l'attività dell'eritrono, a livello del midollo osseo, e la conseguente produzione di eritrociti.

Il decadimento funzionale acuto o cronico dell'attività renale altera queste funzioni con successivo coinvolgimento cardiaco che varia in funzione della fase acuta o cronica. Circa il 10% dei cani visitati nelle strutture veterinarie presentano vari tipi di patologie cardiache (Atkins C. et al. 2009), il valore sale al 75% dei casi nei cani più anziani, con più di 16 anni. Allo stesso modo, l'incidenza di danno renale primario aumenta con l'età (Polzin, 2011). Le interazioni patologiche fra i due sistemi sono oggetto di continuo studio e classificazione. In Medicina umana il termine "Sindrome Cardio Renale" (SCR) è stato coniato per definire, un "disturbo patologico del cuore o del rene, dove una disfunzione acuta o cronica di un organo può indurre una disfunzione acuta o cronica nell'altro organo" (Ronco et al. 2010). Sulla base di questa premessa è stata proposta una classificazione in 5 punti della SCR:

- tipo 1: il peggioramento acuto delle condizioni cardiache conduce a un danno acuto

renale (ad esempio, insufficienza cardiaca di tipo congestizio);

- tipo 2: una malattia cardiaca cronica coinvolge progressivamente il rene;

- tipo 3: l'evoluzione di danno renale acuto (AKI) provoca progressivo coinvolgimento patologico del cuore;

- tipo 4: l'evoluzione di danno renale cronico (CKD) provoca progressivo danno cardiaco;

- tipo 5: malattie sistemiche evolutive come ad esempio sepsi, ipertensione sistemica, amiloidosi, portano a un progressivo coinvolgimento di entrambi, cuore e reni.

Sulla base di questa esperienza umana, la stessa problematica è stata affrontata da un gruppo di ricercatori veterinari, cardiologi e nefrologi, di riconosciuta fama internazionale, con l'intento di valutare il problema dal punto di vista cardiaco e renale, creando un "CRS Consensus Group" (J.L. Pouchelon et al. 2015).

Il gruppo propone di definire disordini cardiovascolari renali (*Cardiovascular Renal Disorders* o CvRD) come "una patologia provocata da alterazioni indotte da farmaci o tossine con danno strutturale e/o funzionale del sistema renale e/o cardiovascolare, che inducono all'interruzione della normale interazione tra questi due sistemi con il conseguente deterioramento di uno o di entrambi" (Pouchelon et al, 2015) (vedere grafico). Viene proposta una classificazione in tre sottogruppi, basati sulla definizione della patologia che insorge primariamente coinvolgendo l'altro sistema:

a) CvRD_C quando la patologia cardiaca è primaria e condiziona il rene secondariamente; b) CvRD_K in caso di danno renale primario; c) CvRD_O in caso di contemporanea sofferenza cardiaca e renale a causa di patologie tossiche o da farmaci che coinvolgono entrambi i sistemi (vedere tabella 1).

Vengono definite una serie di enunciazioni, 13 per l'esattezza, suddivise in 4 sottogruppi,



Tab. 1 - Eziologia dei disordini cardiovascolari renali (*Cardiovascular Renal Disorders, CvRD*) nel cane e nel gatto

CLASSE DI CvRD	EZIOLOGIA
CvRD _H	Iperensione sistemica che provoca patologia glomerulare Shock cardiogeno, bassa gittata cardiaca, ipotensione sistemica che provoca ipoperfusione renale, azotemia e AKI Tromboembolismo arterioso sistemico che può indurre infarto renale Filariosi, sindrome della VC che induce glomerulonefrite o AKI rispettivamente Congestione vascolare renale passiva in caso di insufficienza cardiaca
CvRD _K	Iperensione sistemica di origine renale, che induce a postcarico, ipertrofia ventricolare sinistra, peggioramento di insufficienza valvolare mitralica o aortica, aritmie, vasculopatie o retinopatie Sovraccarico di volume che induce congestione o ipertensione sistemica Ipo - Iperpotassiemia che inducono aritmie cardiache Diminuita clearance di farmaci (ad esempio digossina) con conseguente tossicità Ipodipsia uremica, anoressia, vomito che provocano perdita di volume - ipovolemia - con diminuzione della gittata cardiaca e della perfusione tissutale Pericardite uremica Attivazione dell'asse RAA con ritenzione di sodio e potassio che induce rimodellamento cardiaco e vascolare o congestione Anemia conseguente a CKD con conseguente sovraccarico di volume e diminuzione di ossigenazione tissutale
CvRD _O	Embolismo settico o neoplastico con conseguente infarto renale e cardiaco Dilatazione torsione gastrica con conseguenti aritmie cardiache e AKI Malattie infettive (ad es. <i>Trypanosoma cruzi</i>) Patologie da accumulo di glicogeno con conseguente deposito di glicogeno nel rene e cuore Amiloidosi che provoca accumulo di sostanza amiloide in tutti gli organi, compresi rene e cuore

- CvRD_H: patologie cardio-vascolari e renali di origine cardiaca
 - CvRD_K: patologie cardiovascolari e renali di origine renale
 - CvRD_O: patologie cardiovascolari e renali di diversa origine

con l'intento di speculare su tutti gli aspetti di questo complesso quadro patofisiologico. In particolare: definizione, classificazione e patofisiologia (sottogruppo 1); epidemiologia, aspetti clinici e diagnosi (sottogruppo 2); biomarker e diagnostica per immagini (sottogruppo 3); gestione delle varie situazioni patologiche relative (sottogruppo 4).

PATOFISIOLOGIA

Il ruolo del cuore

La sindrome cardiorenale, (CvRD_C), acuta è caratterizzata da una rapida compromissione della funzione cardiaca che porta a danno renale acuto. Esistono meccanismi multipli e complessi in base ai quali l'insufficienza

cardiaca acuta o l'insorgenza acuta di insufficienza cardiaca cronica portano a sofferenza renale. Negli esseri umani, l'insorgenza di AKI è più pronunciata nei pazienti con ridotta funzione sistolica sinistra, che può implicare ridotta perfusione renale. Lo stato congestizio può anche indurre una diminuita risposta diuretici e ulteriore danno renale. L'insufficienza cardiaca cronica (CHF) può essere causa di una perfusione renale persistentemente ridotta, congestione renale cronica ("insufficienza renale congestizia") e cambiamenti neuro-ormonali associati a stimolazione simpatica cronica (produzione di adrenalina, angiotensina, endotelina e rilascio

Pubblicità

Tab. 2 - Classificazione dell'AKI

GRADO AKI	CREATININA NEL SIERO	DESCRIZIONE CLINICA
Grado I	< 1,6 mg/dl (<140 µmol/l)	AKI Non Azotemica: a) AKI documentata: (anamnesi, dati clinici, valori di laboratorio, immagini indicanti evidenza di danno renale acuto, oliguria/anuria, mancanza di risposta a somministrazione di fluidi) e/o: b) Aumento progressivo <i>non azotemico</i> dei valori di creatinina serica; ≥0,3 mg/dl (≥ 26,4 µmol/l) in 48 ore c) Oliguria monitorata (<1 ml/kg/h) o anuria per 6 ore
Grado II	1,7 - 2,5 mg/dl (141-220 µmol/l)	AKI Lieve: a) AKI documentata e azotemia statica o progressiva b) Aumento progressivo dell'azotemia nella creatinina serica; ≥0,3 mg/dl (≥ 26,4 µmol/l) in 48 ore, o mancanza di risposta alla somministrazione di liquidi c) Oliguria misurata (<1 ml/kg/h) o anuria per 6 ore
Grado III	2,6 - 5,0 mg/dl (221-439µmol/l)	AKI da Moderata a Grave: a) AKI Documentata e peggioramento dell'azotemia e del danno funzionale renale
Grado IV	5,1 - 10,0 mg/dl (440-880 µmol/l)	
Grado V	> 10,0 mg/dl (>880 µmol/l)	

Ogni grado può essere sotto-classificato nei subgradi:
1. Non oligurico (NO) od oligo-anurico (O);
2. Necessita terapia sostitutiva renale (TSR o RRT).

di peptidi natriuretici ed ossido nitrico). Nella terapia dell'insufficienza cardiaca cronica, l'uso di diuretici e di bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) può causare ipovolemia indotta da farmaci, ridotta perfusione renale e ipotensione. Nell'uomo la prevalenza della disfunzione renale nei pazienti con insufficienza renale è alta e costituisce un predittore indipendente di esiti e mortalità, pertanto è della massima importanza preservare la funzione renale in questi pazienti.

Aspetti renali della CvRD_K

Le patologie renali che influiscono sull'attività cardiaca possono essere acute o croniche, con una diversa dinamica nella loro influenza sull'attività cardiaca. La conoscenza dell'influenza renale sulla patologia cardiaca è meno conosciuta e al momento c'è meno evidenza di quanto non avvenga per le patologie cardiache influenzanti il danno renale (Wilson et al. 2010). Lo stesso avviene in campo umano, dove l'esperienza sull'aspetto

cardiaco è maggiore che su quello renale (Ronco et al. 2008). In caso di danno renale acuto è molto importante escludere le forme pre- e post-renali, in quanto l'eziologia non è strettamente renale e i sintomi clinici possono essere migliorati o curati eliminando la causa primaria. Le patologie acute, conseguenti a danno renale acuto primario, sono prettamente correlate all'eventuale insorgere di oligo-anuria, e alle conseguenti alterazioni metaboliche ed elettrolitiche che si verificano. La dinamica e la classificazione dell'evoluzione del danno renale acuto vengono classificate con l'AKI Grading System (vedere tabella 2). In caso di anuria si verificano alterazioni patologiche che evolvono rapidamente, possono diventare molto gravi e compromettere la vita se non si risolvono normalmente entro 2, massimo 3 giorni. Uno degli aspetti patologici tipici dell'anuria può essere l'aumento del potassio nel sangue. L'iperpotassiemia è conseguenza della diminuita escrezione renale di K⁺ e dell'acidosi metabolica. Si manifesta soprattutto in pato-

Pubblicità

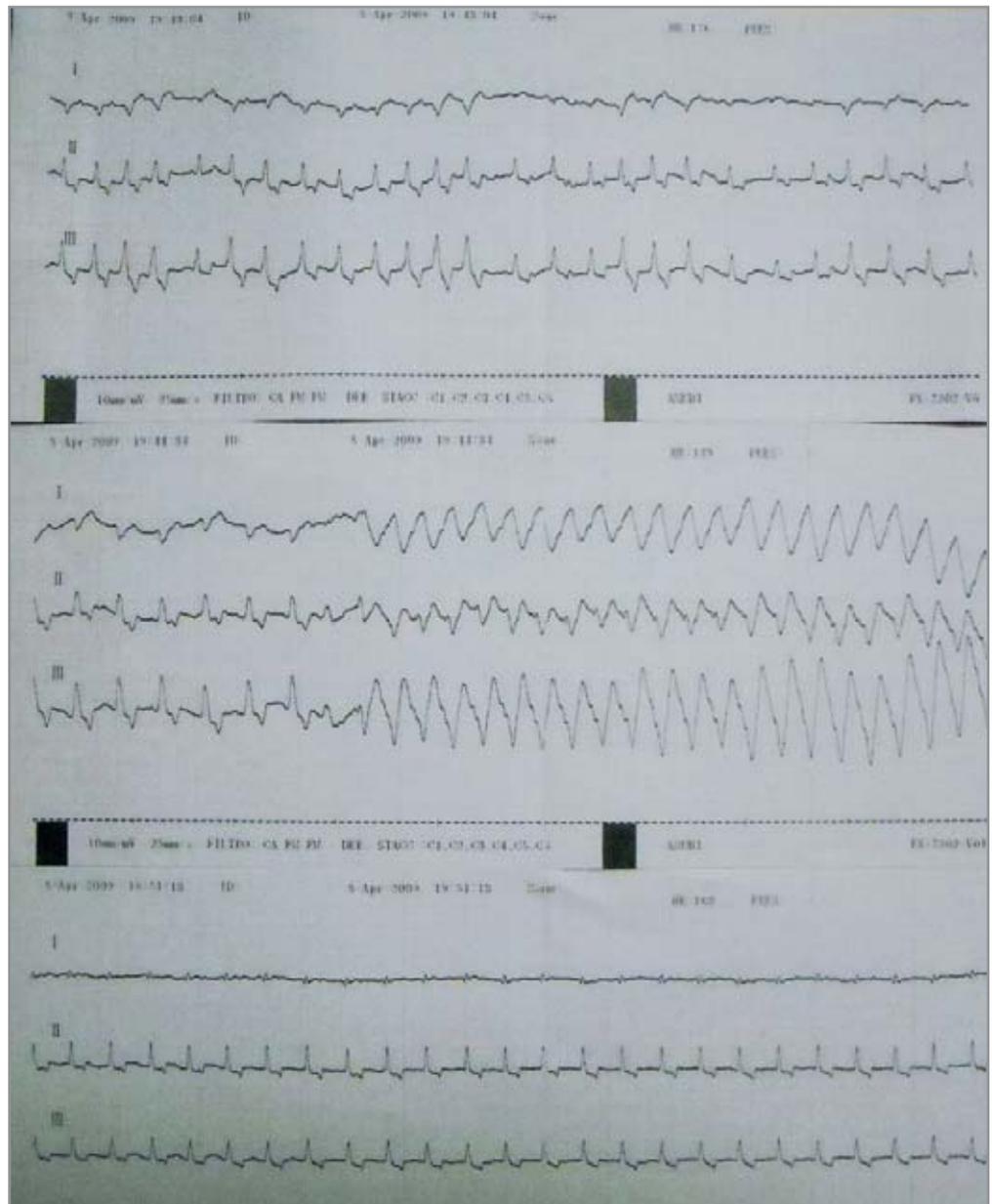


Foto 1. ECG di gatto con AKI, anurico a seguito ostruzione uretrale (AKI post renale) con creatinina 12 mg/dl, urea 342 mg/dl; K⁺ 8,9 mEq/l. Notare l'insorgere dell'aritmia fino alla fibrillazione ventricolare e il rapido recupero di ritmo normale dopo essere intervenuti con lo svuotamento della vescica tramite cistocentesi e la somministrazione di insulina e glucosio ev e calcio gluconato ev.

logie ostruttive e determina un rapido insorgere di sofferenza del muscolo cardiaco a causa della variazione della soglia di eccitabilità del miocardio e della variazione del potenziale di membrana a riposo. Viene definita:

- lieve se il K⁺ ematico è < 6 mEq/l;
- moderata con valori di K⁺ tra 6-8 mEq/l;

- grave con K⁺ > 8 mEq/l.

A questo livello normalmente si ha una variazione del tracciato elettrocardiografico con una morfologia variabile in funzione della gravità (vedere foto 1). La terapia consiste, innanzitutto, nel risolvere se possibile l'anuria. Per ridurre il valore di potassio ema-

Pubblicità



Foto 2. Ritenzione idrica in paziente AKI anurico RRT (a), risolta con l'ultrafiltrazione tramite terapia sostitutiva renale (b).

tico si somministra insulina, che determina il rientro del potassio nelle cellule, diminuendo il valore ematico. Per compensare l'ipoglicemia provocata dall'insulina si somministra glucosio (2 g per UI somministrata).

Per aumentare l'attività del muscolo cardiaco si associa calcio gluconato ev. In caso di anuria provocata da necrosi tubulare acuta, l'iperpotassiemia viene controllata bene e rapidamente tramite l'emo-

Pubblicità

Pubblicità

dialisi. Infatti il sangue, aspirato a livello dell'atrio destro, passa attraverso il filtro che, tramite il meccanismo dialitico della diffusione, scambia l'eccesso di elettroliti patogeni (ad esempio, K^+ , H^+) dal sangue verso il dialisato, rinormalizzando i valori. Il sangue così depurato raggiunge l'atrio destro, dove si forma un microambiente con valori ematici nella norma; il nodo del seno si trova rapidamente a contatto con sangue con valori normali di potassio e il ritmo cardiaco si stabilizza.

Un altro aspetto molto importante nella gestione dell'anuria è la fluidoterapia. La somministrazione di fluidi deve essere strettamente correlata alle necessità e, possibilmente, associata al monitoraggio della produzione di urine. In particolare se è associata a patologia cardiaca, va considerato con maggior attenzione il rischio di sovraccarico del circolo che diventa un fattore di peggioramento del quadro clinico. L'eccessiva somministrazione di fluidi si verifica - purtroppo - ancora con esagerata frequenza quando vengono affrontati i pazienti anurici da danno renale primario che inizialmente, a causa del vomito, dell'anoressia o di altri problemi gastroenterici secondari, possono essere disidratati e quindi necessitare di apporto di fluidi ed elettroliti.

Ritmi respiratori a riposo (senza ansimare) > 40 apm sono un indicatore sensibile di congestione polmonare precoce con edema (Schober et al. 2010; Ohad et al. 2013; Ljungvall et al. 2014). L'aspetto delicato della gestione si presenta quando si prova a compensare o risolvere lo stato anurico cercando di stimolare la diuresi con diuretici dell'ansa, che vanno dosati con dovuta cautela, in quanto è stato dimostrato che l'uso della furosemide ad alto dosaggio per tempi prolungati determina un peggioramento del danno renale. In alcuni casi, boli di mannitolo a 0,5-1,0 g/kg possono essere utili, grazie alla sua attività di diuretico osmotico. Attenzione va sempre posta ai rischi di sovraccarico e aumento della pressione arteriosa. A eccezione dei casi di ipotensione sistemica, è sconsigliato l'uso della dopamina, in quanto non ne è mai stata provata l'efficacia, mentre noti sono gli effetti collaterali negativi, come il peggioramento della funzione renale, aritmie e tachicardia sinusale (Chertow et al. 1996; Lauchske et al. 2006; Wohl et al.

2007). Quando il rene è bloccato, se non riprende rapidamente con le terapie tradizionali può essere aiutato in un solo modo: tramite terapia sostitutiva renale. (vedere foto 2 a pag. 12).

In caso di malattia reale cronica (CKD) gli aspetti da tenere presenti sono molteplici; la disfunzione cronica porta a una clearance progressivamente alterata, pertanto si può verificare un'eliminazione alterata di farmaci con accumulo e conseguenti segni di tossicità come aritmie, ipotensione e peggioramento della funzionalità del miocardio. La gestione dell'equilibrio dei fluidi è notoriamente alterata in caso di CKD e l'incapacità di trattenere fluidi a livello tubulare è uno dei primi sintomi della progressione della malattia renale cronica (Polzin 2011). Spesso i pazienti uremici, soprattutto allo stadio IRIS III e IV, presentano una serie di scompensi dovuti allo stato uremico stesso, come l'anoressia, il vomito, l'ipodipsia, che portano a disidratazione e a perdita di volume con inevitabile conseguenza sulla gittata cardiaca.

La diminuita produzione di eritropoietina porta, nel paziente renale cronico, a una progressiva anemia e conseguente ridotto apporto di ossigeno ai tessuti con le conseguenze metaboliche che ne derivano. L'ipertensione sistemica è una complicanza comune in caso di CKD, sia nel cane (Misbach et al. 2011) che nel gatto (Chetboul et al. 2003). Infine lo stato azotemico stesso, con accumulo di radicali acidi, di fosfati, urea e molte altre molecole, provoca un danno diretto sulle cellule miocardiche (Mall et al. 1990).

DEFINIRE PRECOCEMENTE IL DANNO RENALE

Data l'evoluzione spesso subdola della CKD, particolare importanza va focalizzata su quegli elementi diagnostici che ci permettono di definire l'evoluzione del danno renale in fasi precoci.

Sappiamo che la creatinina si altera rispetto ai parametri normali quando gran parte del tessuto renale è stato coinvolto ($\geq 75\%$). Da qui la maggiore attenzione che va posta su altri elementi quali il peso specifico dell'urina, l'eventuale presenza di proteinuria persistente, valutata col rapporto PU/CU; oppure utilizzando altre molecole più sensibili. La dimetilarginina simmetrica (SDMA) sembra essere uno strumento diagnostico con sen-

Tab. 3 - Esami ematologici e urinari tradizionali e recenti per la valutazione della funzionalità renale

PARAMETRI RENALI	ESAMI EMATOLOGICI ED URINARI TRADIZIONALI	ESAMI EMATOLOGICI RECENTI
Filtrato Glomerulare (GFR)	Creatinina serica Clearance del plasma	Dimetil arginina simmetrica (SDMA)
		NUOVI ESAMI POTENZIALI
Selettività e permeabilità glomerulare	Albumina serica PU/CU Microalbuminuria	Immunoglobulina G urinaria
Danno o disfunzione tubulare	Creatinina serica Elettroliti serici Bicarbonato serico Glicosuria Aminoacidi urinari PU/CU Densità urinaria	N-acetil B-D glucosaminidasi urinaria (NAG) <i>Retinol-binding protein</i> urinaria (RBP) Gamma-glutamyl transpeptidasi urinaria (GGT) Cistatina -C urinaria <i>Kidney injury molecule 1</i> (KIM-1) <i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i> (NGAL) Clusterina urinaria

sibilità maggiore della creatinina nell'individuare il danno renale.

C'è molta attenzione scientifica verso i nuovi biomarker da utilizzare sulle urine o sul siero per poter individuare la sofferenza renale in una fase molto più precoce di quanto non avvenga con le metodologie attuali. Alcuni sono già in uso, altri sono adoperati solo in fase di ricerca e non sono utilizzabili praticamente al momento.

Fra le proteine filtrate nelle urine abbiamo microalbuminuria, *Retinol binding protein*, cistatina C e SDMA.

Come bioindicatori di danno tubulare: *u*Cistatina B; *Kidney injury molecule-1* (KIM-1), IL 18, *uNeutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL); *u*Clusterina; *s*Inosina (sierica). Scopo di queste molecole è la determinazione precoce dell'insorgenza di danni prettamente tubulari. Fra questi test quello che sembra avere uno sviluppo pratico più avanzato è l'NGAL (Segev G. et al. 2013). Nella tabella 3 (vedere) vengono indicati i parametri tradizionali e recenti per la valutazione della funzionalità renale.

In cardiologia, i biomarker sono considerati una parte integrante del lavoro diagnostico non invasivo, e la loro valutazione può risultare utile nella diagnosi di malattie cardiache in cani e gatti. Il consenso generale basato sugli studi attualmente disponibili è che le troponine cardiache, in particolare la troponina cardiaca I (cTnI), sono utili marcatori di danno miocardico. Gli studi si sono

concentrati sulla valutazione dei cambiamenti nei livelli di troponina cardiaca in diversi tipi di patologia. Il ruolo di cTnI come marker biochimico utile per il danno delle cellule miocardiche è stato studiato da diversi gruppi di ricerca. La valutazione dei livelli di cTnI è stata fatta in cani con vari tipi di patologie cardiache tra cui endocardiosi, cardiomiopia dilatativa, miocardite e pericardite, e in gatti affetti da cardiomiopia ipertrofica.

I peptidi natriuretici atriali (PNA) e peptidi natriuretici di tipo B (PNB) sono biomarker prodotti dal miocardio atriale e ventricolare. Essendo prodotti in grandi quantità in risposta a un maggiore stiramento del miocardio e a un aumento dello stress parietale, la loro concentrazione aumenta quando aumenta la pressione di riempimento cardiaca, essenziale per lo sviluppo dell'insufficienza cardiaca congestizia. Fine et al. hanno suggerito che il 92% di cani con insufficienza cardiaca ha una concentrazione NTproPNB sopra 1.400 pmol/l. Oyama et al. hanno evidenziato che l'83% dei cani con malattie cardiache presenta concentrazioni di oltre 445 pmol/l (sensibilità dell'83% per l'individuazione delle malattie cardiache), ciò non avviene per il 90% dei cani sani (specificità del 90%). L'utilizzo dei test dei biomarker nella pratica clinica si basa sulla corretta selezione dei pazienti e sulla corretta interpretazione dei risultati dei test, che devono essere necessariamente inseriti nell'iter diagnostico (Oyama M. 2013).

Pubblicità

CAUSE ESTERNE CHE INFLUENZANO L'ATTIVITÀ CARDIACA E RENALE

CvTD₀ indica una situazione in cui il danno o la disfunzione cardiaca e renale derivano da altre malattie esterne ai due sistemi (vedere tabella 1), oppure situazioni in cui malattie primarie renali o cardiache coesistono, come in caso di danno glomerulare primario o degenerazione mixomatosa della valvola mitrale. Ciò può accadere in caso di sepsi o malattie infettive (Metha et al. 2013), o in casi di torsione dilatazione gastrica. Queste patologie vengono quindi a interagire coi due sistemi, determinandone un peggioramento. Gli autori di questa classificazione sottolineano la scarsa documentazione che indichi e confermi l'evidenza di questo stadio patologico e ulteriori indagini sono necessarie per approfondire questi aspetti.

IL CONTROLLO DELL'IPERTENSIONE

Una delle patologie più frequenti che si osserva in corso di sindrome cardio-renale è

l'ipertensione arteriosa sistemica. Uno studio del 2007 (*Acvim Consensus Statement*) ha stabilito le linee guida da seguire in caso di ipertensione sistemica (vedere foto 3).

L'ipertensione si suddivide principalmente in due categorie: secondaria e primaria (idiopatica). Negli animali la forma idiopatica è rara, pertanto è di fondamentale importanza eseguire indagini diagnostiche per cercare la causa scatenante.

L'ipertensione, sia primaria sia secondaria ad altre malattie, è un disturbo comune, soprattutto nei gatti anziani di oltre 7-10 anni di età, e rappresenta una delle patologie più sottodiagnosticate. Si ritiene che l'ipertensione secondaria, relativamente poco comune negli esseri umani, rappresenti la maggior parte dei casi di ipertensione del cane e del gatto (Aciermo MJ., 2017). In queste due specie la causa più frequente di ipertensione è l'insufficienza renale cronica; nei gatti con disfunzione renale, circa il 60-70% è iperteso, mentre nei cani la percentuale va dal 50 al

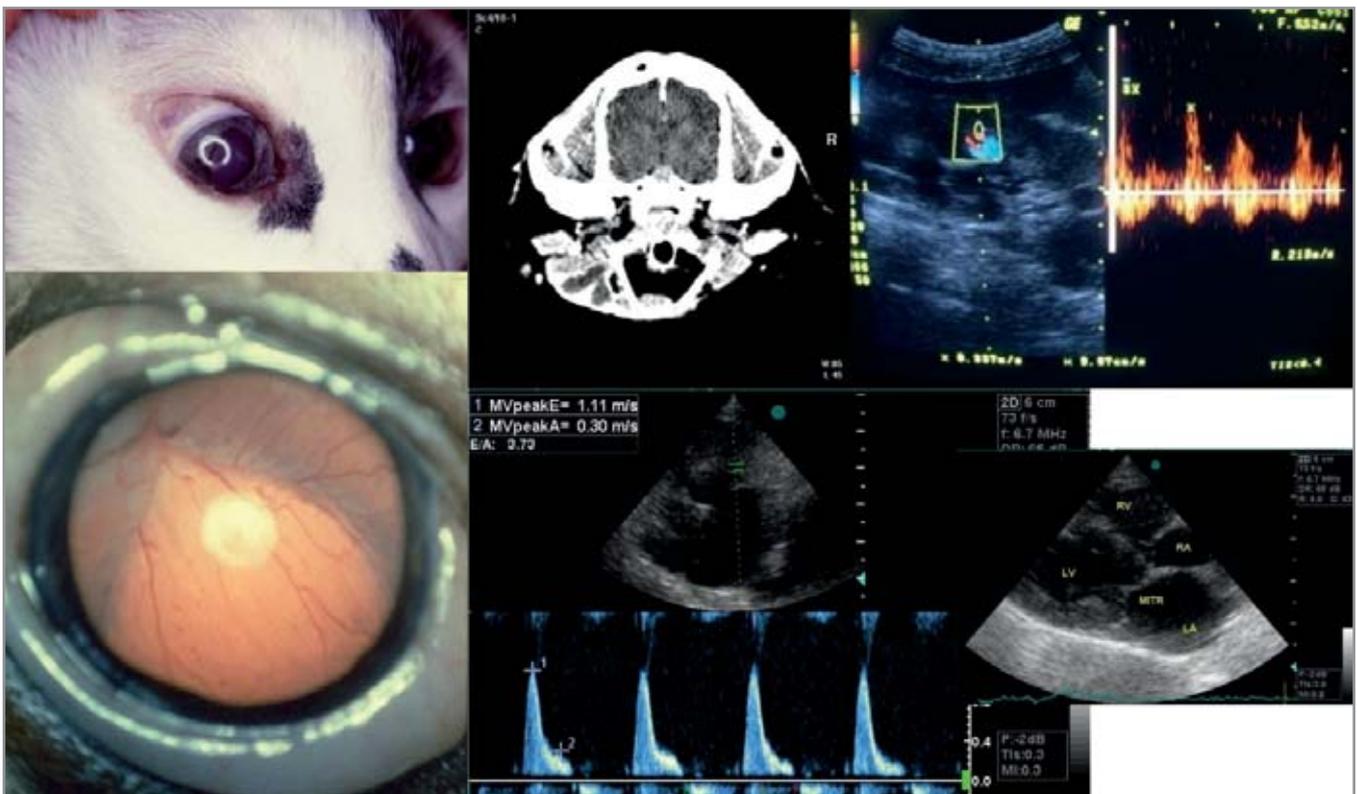


Foto 3. Il "2003 ACVIM Consensus Statement on Blood Pressure (Brown et al. JVIM 21:542, 2007)". Organi bersaglio terminali dell'ipertensione: occhio, cuore, encefalo rene.

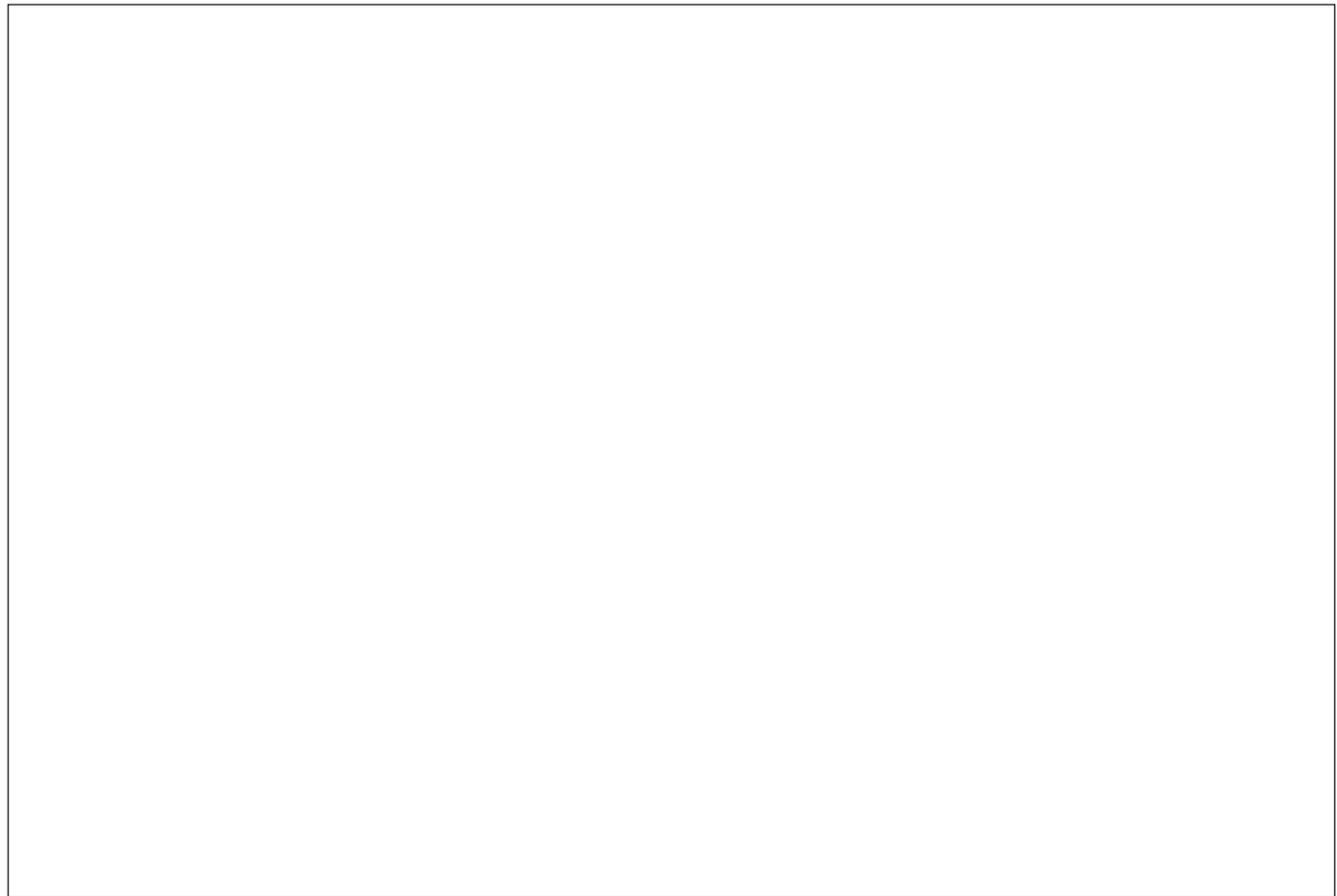


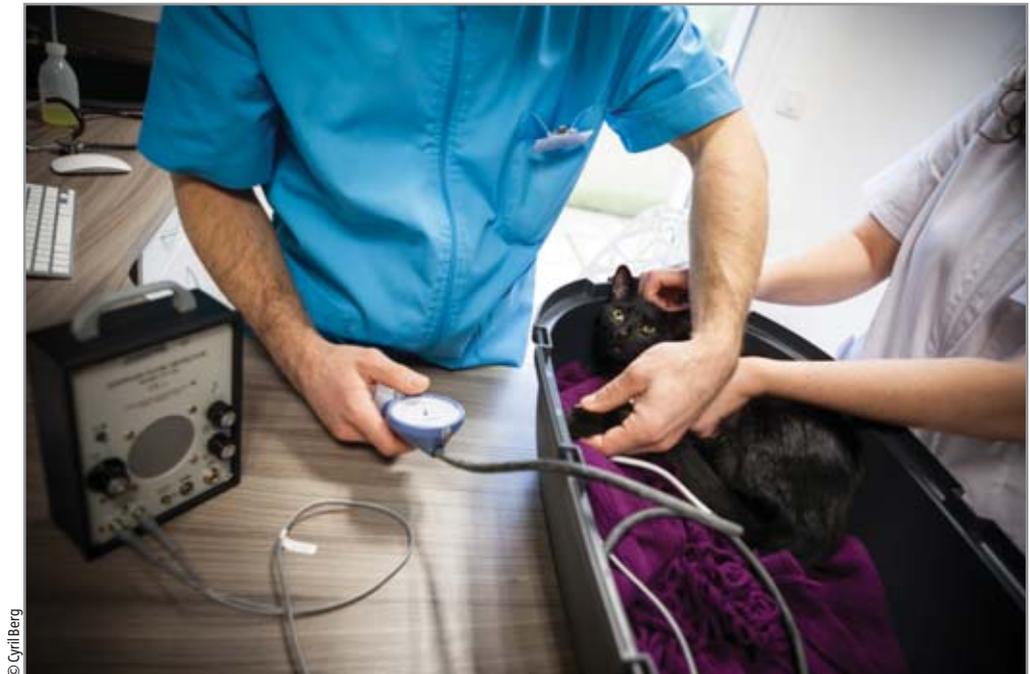
Foto 4. Scansione parasternale destra, asse lungo: cardiomiopatia ipertrofica in paziente affetto da ipertensione sistemica.

90%. Nel cane, altre cause di ipertensione sono il morbo di Cushing e il feocromocitoma. Tra i cani con iperadrenocorticismo, cir-

ca il 60% è iperteso (Callet e Cogwill, 1982). Nel gatto, altra causa importante di ipertensione è l'ipertiroidismo. Circa l'87% dei gatti ipertiroidici non trattati ha ipertensione sistemica in quanto gli ormoni tiroidei hanno effetti cardiotossici con conseguente tachicardia, aumento della gittata cardiaca, ipertensione, sviluppo di cardiomiopatia ipertrofica (vedere foto 4).

I metodi di misurazione della pressione principalmente utilizzati nella pratica sono quelli indiretti: Doppler e oscillometrico (vedere foto 5). Il primo permette l'auscultazione diretta del flusso sanguigno attraverso un segnale Doppler, mentre il metodo oscillometrico consente di registrare i movimenti oscillatori della parete vasale. Non esiste un accordo unanime circa i valori pressori fisiologici nel cane e nel gatto e tanti sono i fattori che possono influenzarla; tra questi, importanti sono lo





© Cyril Berg

Foto 5. Misurazione della PA in un gatto.

stress, la razza, l'età del paziente, l'operatore e il metodo di misurazione.

La determinazione della pressione può risentire anche di variabili quali le condizioni e l'ambiente in cui viene eseguita la misurazione, l'attrezzatura utilizzata, la posizione del paziente e il sito di misurazione. Inoltre, la pressione sistolica è variabile sia nello stesso soggetto, sia tra soggetti differenti. Risulta pertanto fondamentale utilizzare i protocolli standardizzati indicati dalle linee guida del *Consensus Acvim* per ridurre il più possibile le variabili esterne:

- ambiente: è essenziale misurare la pressione in un ambiente calmo e tranquillo;
- acclimatazione: dovrebbe essere consentito all'animale un minimo di 5-10 minuti nell'ambiente per acclimatarsi prima di misurare la pressione;
- contenimento: è fondamentale contenere il paziente in modo minimo e delicato per mantenerlo in una posizione fissa e confortevole;
- posizione: al paziente dovrebbe essere consentito di rilassarsi in una posizione confortevole - in decubito laterale o sternale, seduto o in piedi;
- misurazione della pressione: escludere sempre la prima misurazione di pressione sistolica

(SBP) e quindi registrare 5-7 misurazioni consecutive e significative (< 20% di variabilità tra le letture);

- registrazione dei dati: data, ora, ambiente, posizione del cane/gatto, misura del manico, sito di posizionamento del manicotto, singole misurazioni di pressione, media di pressione calcolata;

- replicabilità: quando il monitoraggio pressorio viene ripetuto nel tempo, per un confronto significativo è importante cercare di replicare la valutazione avvalendosi ogni volta della stessa attrezzatura, dello stesso personale e delle stesse procedure. L'aumento persistente della pressione sistemica può produrre gravi alterazioni a carico di alcune strutture definite organi bersaglio: sistema cardiovascolare, sistema nervoso centrale, reni, occhio.

I sintomi dell'ipertensione sono aspecifici (dimagrimento, nervosismo, apatia) e dipendono soprattutto dalla patologia sottostante e dai danni causati dalla stessa ipertensione. Tra i segni clinici correlati a quelli che vengono definiti danni d'organo bersaglio troviamo anomalie della vascolarizzazione della retina, distacco retinico, ifema, retinopatia ipertensiva, ipertrofia ventricolare sinistra e segni neurologici quali letargia, atassia, de-

Pubblicità

Tab. 4 - Stadiazione della CKD

A) STADIAZIONE IRIS BASATA SUI VALORI DI CREATININA		
STADIO DI CKD	CONCENTRAZIONE DELLA CREATININA	
	CANE	GATTO
Stadio I Non azotemico	< 1,4	< 1,6
Stadio II Da non azotemico a lievemente azotemico	1,4-2	1,6-2,8
Stadio III Moderatamente azotemico	2,1-5	2,9-5
Stadio IV Gravemente azotemico	>5	>5

B) SOTTOSTADIAZIONE BASATA SULLA PRESENZA DI PROTEINURIA MISURATA COL RAPPORTO PU/CU		
CLASSIFICAZIONE DEL RAPPORTO CU/PU	RAPPORTO CU/PU	
	CANE	GATTO
Non proteinurico	<0,2	<0,2
Proteinurico borderline	0,2-0,5	0,2-0,4
Proteinurico	>0,5	>0,4

C) SOTTOSTADIAZIONE BASATA SUI VALORI DI PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA, E IL RISCHIO DI DANNO SUGLI ORGANI BERSAGLIO (OCCHIO, CERVELLO, CUORE, RENE)		
CLASSIFICAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA	PRESSIONE EMATICA SISTOLICA (mmHg)	RISCHIO DI DANNO SUGLI ORGANI BERSAGLIO
Normotensione	<150	Minimo
Ipertensione borderline	150-159	Basso
Ipertensione	160-179	Moderato
Grave ipertensione	≥180	Grave

pressione, disturbi dell'equilibrio e attacchi epilettici. Le linee guida Acvim hanno suddiviso i soggetti ipertesi a seconda della categoria di rischio per lo sviluppo di danno agli organi bersaglio (*vedere tabella 4c*). L'ipertensione dovrebbe essere diagnosticata e gestita prima che compaiano effetti sistemici, pertanto la misurazione della pressione in pazienti a rischio (come gatti anziani e con patologie associate) è raccomandata come esame di routine e deve far parte della visita veterinaria routinaria (Durham Jr HE., Acvim 2015).

Si considera generalmente che se la pressione sistolica è inferiore a 150 mmHg, il rischio di danno agli organi bersaglio è minimo, mentre con pressione sistolica costantemente al di sopra di 180 mmHg il rischio diventa grave. È importante escludere quella che viene denominata "sindrome da camice bianco",

cioè un temporaneo innalzamento della pressione dovuto allo stress ambientale, frequente soprattutto nel gatto.

La terapia dell'ipertensione deve essere mirata a correggere la causa sottostante, ridurre la pressione sistemica e valutare se ha causato lesioni agli organi bersaglio. L'approccio farmacologico generalmente è graduale, incrementando il dosaggio iniziale e, se necessario, aggiungendo altri farmaci (*vedere tabella 5*).

FARMACI DA USARE IN CASO DI CHF E GESTIONE TERAPEUTICA DEL PAZIENTE CARDIORENALE

La classificazione di gravità per la patologia cardiaca proposta dall'*American college of veterinary internal medicine* (Acvim) prevede una valutazione dallo stadio A allo stadio D (*vedere figura*).

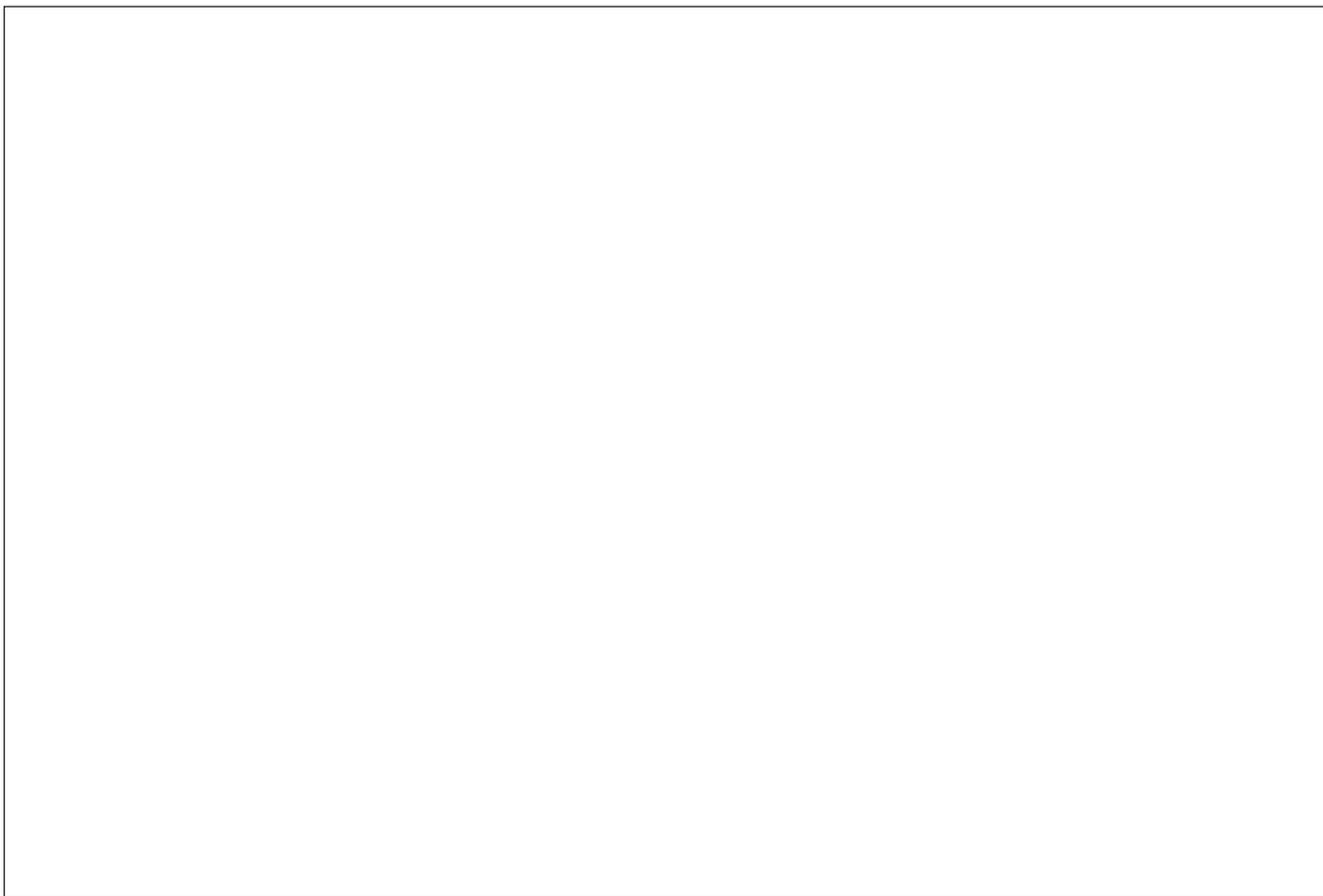
Il *consensus statement* è una pubblicazione a cura dell'Acvim (*Journal of veterinary internal medicine*, 2009), dove alcuni specialisti hanno indicato delle linee guida sulla diagnosi, classificazione e terapia dell'insufficienza valvolare del cane, basandosi, oltre che sui riferimenti bibliografici disponibili, anche sulla loro esperienza personale. La malattia valvolare mitralica cronica secondaria a degenerazione mixomatosa è la patologia cardiovascolare acquisita più comune nel cane (*vedere foto 6, 7 e 8*). La malattia è più frequente nei cani anziani di piccola taglia e in alcune razze, come il Cavalier King Charles spaniel.

Nonostante la malattia valvolare mitralica cronica venga diagnosticata con maggiore frequenza nei cani di piccola e media taglia, possono essere affetti anche i soggetti di taglie grandi.

In questa patologia si distinguono due fasi, una asintomatica di compenso, in cui si ha un'efficace attivazione dei meccanismi compensatori, e una sintomatica di scompenso, nella quale nel tempo i meccanismi compensatori non sono più idonei a contrastare gli effetti della cardiopatia.

Per la prima volta, nel *consensus statement* viene introdotta la Classe A, cioè il monitoraggio annuale di pazienti a rischio di sviluppare la valvulopatia mitralica. Il motivo dell'introduzione della stadio A della malattia è quello di sottolineare la necessità di monitorare e di eseguire uno screening periodico nei soggetti delle razze considerate predisposte per lo sviluppo della patologia quali il CKCS e il Bassotto.

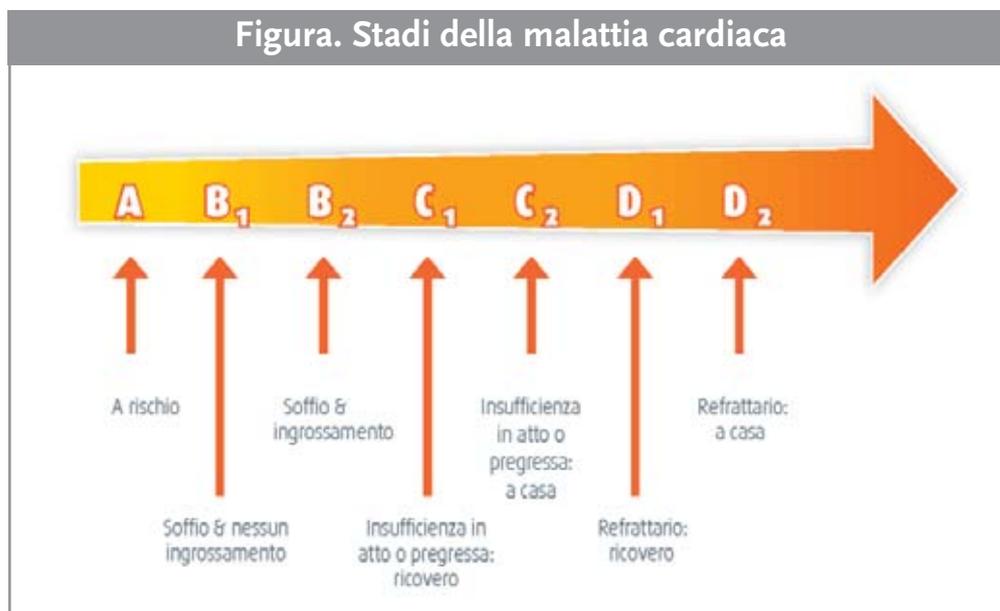
La Classe B comprende invece quei pazienti in cui la malattia è stata diagnosticata ma che non presentano sintomi clinici di scom-





Tab. 5 - Classificazione dei farmaci antipertensivi (Acvim Consensus, 2007)

CLASSE	FARMACO	DOSAGGIO
ACE-inibitore	Enalapril	C: 0,5 mg/kg BID-SID G: 0,5 mg/kg BID
	Benazepril	C: 0,5 mg/kg BID-SID G: 0,5 mg/kg BID
Calcioantagonista	Amlodipina	C/G: 0,1-0,25 mg/kg SID (fino a 0,5 mg/kg nel gatto)
Alfa-1 bloccante	Prazosin	C: 0,5-2 mg/kg TID-BID G: 0,25-0,5 mg/gatto SID
	Fenossibenzamina	C: 0,25 mg/kg TID-BID o 0,5 mg/kg SID G: 2,5 mg/gatto TID-BID o 0,5 mg/gatto SID
Vasodilatatore	Acepromazina	C/G: 0,5-2 mg/kg TID
	Idralazina	C: 0,5-2 mg/kg BID (iniziare con il dosaggio più basso) G: 2,5 mg/gatto BID-SID
Antialdosteronico	Spironolattone	C/G: 1,0-2,0 mg/kg BID
Beta-bloccante	Propranololo	C: 0,2-1,0 mg/kg TID G: 2,5-5 mg/gatto TID
	Atenololo	C: 0,25-1,0 mg/kg BID G: 6,25-12,5 mg/gatto BID
Diuretico tiazidico	Idroclorotiazide	C/G: 2-4 mg/kg BID_SID
Diuretico d'ansa	Furosemide	C/G: 1-4 mg/kg TID-SID



penso. I pazienti nello stadio B della malattia sono ulteriormente suddivisi in due sottogruppi in base all'assenza (Acvim B1) o alla presenza (Acvim B2) di segni radiografici e/o ecografici di rimodellamento cardiaco, rappresentati da ingrandimento atriale e ven-

tricolare sinistro. È essenziale ricordare che i cani in stadio B2 possono presentare un grado di rimodellamento molto variabile, da un lieve rimodellamento a un grave ingrandimento atrioventricolare a elevato rischio di scompenso.

Pubblicità

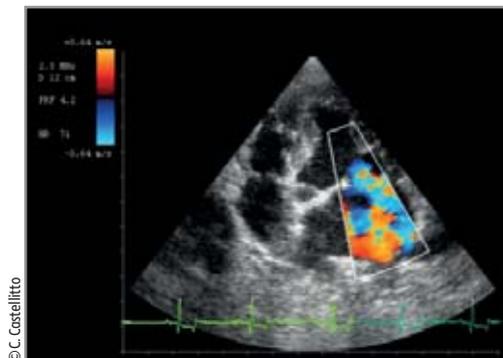


Foto 6. Doppler Colore, scansione apicale sinistra 5 camera. Valutazione del flusso di rigurgito mitralico.

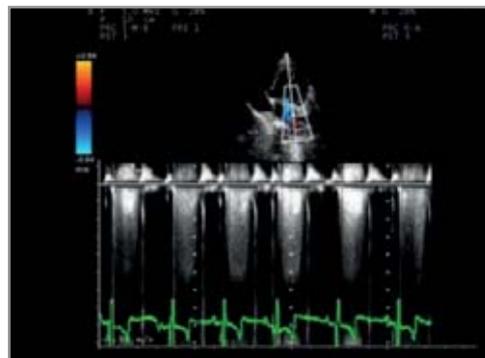


Foto 7. Doppler continuo, scansione apicale sinistra 4 camera. Valutazione dei flussi di rigurgito mitralico.

Lo stadio Acvim C comprende i cani che presentano segni clinici o radiografici di scompenso cardiaco (vedere foto 9), mentre i cani che continuano a manifestare segni clinici di scompenso e quindi refrattari alla terapia sono classificati come stadio Acvim D. L'insufficienza mitralica è una patologia complessa che prevede l'impostazione di una terapia cronica mirata ad aumentare la sopravvivenza e la qualità di vita dei nostri pazienti.

I farmaci e i relativi dosaggi (vedere tabella 6) dovranno essere attentamente valutati e adeguati nel tempo in base all'evoluzione della patologia, alla risposta del singolo paziente e a eventuali altre patologie concomitanti.

L'ACEI agisce come vasodilatatore contrastando gli effetti collaterali dell'attivazione cronica del RAAS (eccessiva ritenzione di liquidi) che si verifica nei cani cardiopatici (Guglielmini, 2003). Svolge una lieve azione antipertensiva. Durante la fase di scompenso acuto, alcuni autori preferiscono interrompere la somministrazione di ACEI, poiché, associato al diuretico, può causare un'eccessiva deplezione di volume che potrebbe portare a danno renale indotto da ACEI (Atkins C. et al. 2009), soprattutto nei pazienti già affetti da insufficienza renale cronica (Liu et al. 2012). L'insorgenza di iperkaliemia negli animali trattati con ACEI non è frequente, ma deve essere comunque monitorata (Atkins C. et al. 2009; Fleming, 2006), così come quando si associa l'ACEI allo spironolattone (Pouchelon et al. 2015). In caso di sospensione dell'ACEI durante la fase di scompenso, una volta superata questa fase, si raccoman-

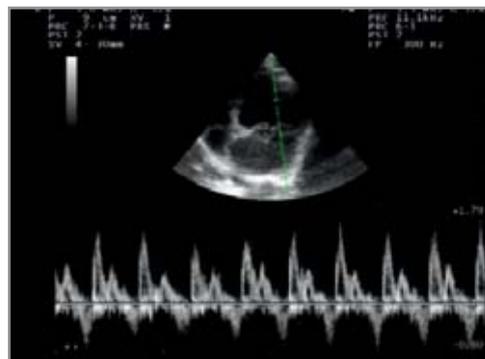


Foto 8. Doppler pulsato, scansione apicale sinistra 4 camera. Valutazione dei flussi transmitralici.

da di reintrodurre l'ACEI iniziando dal dosaggio più basso, valutando allo stesso tempo lo stato di idratazione del paziente e la funzionalità renale prima di effettuare ulteriori aggiustamenti di dosaggio (Pouchelon et al. 2015).

Nei pazienti in terapia per lo scompenso cardiaco, il pimobendan migliora la funzione sistolica, che può aumentare il GFR. Inoltre, il pimobendan non aumenta o sopprime l'attivazione di RAAS indotta dalla furosemide. La concomitanza di insufficienza renale può ridurre l'efficacia dei farmaci diuretici, può aumentare la tossicità di alcuni farmaci (come la digossina, che può richiedere un monitoraggio più stretto e un potenziale riduzione del dosaggio) e ridurre l'escrezione completa della furosemide. In questi pazienti potrebbe essere utile valutare di modificare la terapia diuretica sostituendo la furosemide con la torasemide (Ames M.K., Atkins C.E. 2016).

La torasemide infatti viene prevalentemente metabolizzata a livello epatico, non si accumula nei pazienti affetti da insufficienza renale, ha una biodisponibilità maggiore rispetto alla furosemide, un'emivita più lunga e sviluppa minor resistenza nel tempo. Sembra, inoltre, avere azione antialdosteronica e antifibrotica. Negli stadi avanzati, l'associazione di diuretici dell'ansa e diuretici tiazidici deve essere usata con cautela nel paziente con CRS, in quanto può causare un'eccessiva deplezione del volume e disturbi elettrolitici.

UTILITÀ DELLA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Nella valutazione della patologia cardiaca e renale, le tecniche di diagnostica per immagini, radiografia ed ecocardiografia, rappresentano strumenti indispensabili per l'interpretazione delle malattie. In caso di ma-



© C. Costellito

Foto 9. Edema polmonare acuto in un paziente mitralico (Classe C Consensus).



Tab. 6 - Dosaggi dei farmaci usati per lo scompenso cardiaco (tratto da "Merck Vet Manual," 2016)

FARMACO	INDICAZIONI	SOMMINISTRAZIONE	DOSAGGIO CANE	GATTO
Furosemide	Edema polmonare acuto	IV, IM, SC	2-4 mg/kg ogni 1-6 h	0,5-2 mg/kg ogni 1-8 h
	CRI	IV	0,25-1 mg/kg/h	0,25-0,6 mg/kg/h
	Terapia cronica	PO	Inizio da 2 mg/kg BID Range: 1-5 mg/kg BID/TID	Inizio: 1 mg/kg SID Range: 1-2 mg/kg SID/BID fino a 4-6 mg/kg SID
Idroclorotiazide	Monoterapia	PO	2-4 mg/kg BID	0,5-2 mg/kg SID/BID
	Associato a furosemide	PO	Inizio: 2 mg/kg BID, La dose di furosemide si riduce del 25-50%	
Torasemide	Terapia cronica	PO	0,25-0,4 mg/kg SID/BID	
Enalapril o Benazepril	CHF	PO	0,25-0,5 mg/kg SID/BID	0,25-0,5 mg/kg BID
	Iperensione sistemica			0,5 mg/kg SID
Captopril	CHF	PO	0,5-2 mg/kg TID	0,5-2 mg/kg TID
Lisinopril	CHF	PO	0,5 mg/kg SID/BID	0,5 mg/kg SID/BID
Atenololo	CHF	PO	0,2-1 mg/kg BID	1-2,5 mg/kg BID
				6,25-12,5 mg/gatto BID
Sotalolo	CHF	PO	1-2,5 mg/kg BID	1-2,5 mg/kg BID
Temilsartan	CKF	PO	1 mg/kg BID	1 mg/kg SID
Spironolattone	CHF	PO	1-2 mg/kg BID	1-2 mg/kg SID/BID
			2 mg/kg SID	

lattie renali possono essere utili per evidenziare anomalie strutturali, quando i parametri di laboratorio sono ancora nella norma, come in caso di reni policistici, o di sindrome del rene grande-rene piccolo. In caso di malattie cardiache rappresentano lo strumento diagnostico per eccellenza per

la definizione e la quantificazione delle anomalie. Radiografia ed ecografia permettono anche di monitorare la risposta alle terapie, come in caso di edema polmonare (radiografia), o di variazione delle dimensioni delle camere cardiache o dei flussi pressori (ecocardiografia).

La CvRD è una nuova branca della ricerca nella patologia cardiaca e renale in Medicina veterinaria. Come abbiamo avuto modo di constatare, ciò che è oggetto di moltissimi studi in Medicina umana, risulta essere ancora a uno stato embrionale nella ricerca in Medicina veterinaria. Mancano documentazioni adeguate sulle correlazioni delle interazioni fra le patologie dei due sistemi, e soprattutto non abbiamo ancora disponibili in modo pratico e alla portata di tutti le metodologie che permettono una precoce diagnosi dell'insorgere sia della mattia car-

diaca che renale: i biomarcatori o biomarker. Inoltre, indaghiamo su due specie, cani e gatti, che spesso presettano notevoli differenze nella dinamica patofisiologica dei processi patologici, a differenza dell'uniformità che si constata nella specie umana. Si apre tuttavia una nuova e affascinante strada, basata sulla collaborazione fra cardiologia e nefrologia, che certamente migliorerà la conoscenza scientifica e le potenzialità terapeutiche nell'affrontare problemi che attualmente non hanno ancora soluzioni certe o definitive.

Pubblicità



PER SAPERNE DI PIÙ

- **Acierno MJ.** Continuous renal replacement therapy in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*, 2011;41:135-146.
- **Atkins CE.** Hypertension: the heart as a target organ. Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine Forum. Denver, USA, 15-18/6/2001; pp. 115-116.
- **Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2009;23:1142-1150.
- **Bock JS, Gottlieb SS.** Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation*, 2010;121:2592-2600.
- **Borgarelli M, Haggstrom J.** Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 2010;40:651-663.
- **Brown S, Atkins C, Bagley R, et al.** Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2007;21:542-558.
- **Chertow GM, Sayegh MH, Allgren RL, et al.** Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcomes in acute renal failure? Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *The American Journal of Medicine*, 1996;101:49-53.
- **Chetboul V, Lefebvre HP, Pinhas C, et al.** Spontaneous feline hypertension: clinical and echocardiographic abnormalities, and survival rate. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2003;2003(17):89-95.
- **El-Refai M, Krivospitskaya O, Peterson EL, et al.** Relationship of loop diuretic dosing and acute changes in renal function during hospitalization for heart failure. *Journal of Experimental Cardiology*. 2011;2:1000164. doi: 10.4172/2155-9880.1000164.
- **International Renal Interest Society.** Iris Guidelines. 2016. <http://www.iris-kidney.com/guidelines/>.
- **Jacobs F, Polzin D, Osborne CA, et al.** Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Association*, 2003;222:322-329.
- **Lauschke A, Teichgräber UK, Frei U, et al.** 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney International*, 2006;69:1669-1674.
- **Mall G, Huther W, Schneider J, et al.** Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 1990;5:39-44.
- **Misbach C, Gouni V, Tissier R, et al.** Echocardiographic and tissue Doppler imaging alterations associated with spontaneous canine systemic hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2011;25:1025-1035.
- **Oyama MA, Sisson DD.** Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2004; 18:831-839.
- **Oyama MA, Boswood A, Connolly DJ, et al.** Clinical usefulness of an assay for measurement of circulating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs and cats with heart disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2013;243:71-82.
- **Polzin DJ.** Chronic kidney disease in small animals. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 2011;41:15-30.
- **Pouchelon JL, Atkins CE, Bussadori C, Oyama MA, Vaden SL, Bonagura JD, Chetboul V, Cowgill LD, Elliot J, Francey T, Grauer GF, Fuentes VL, Moise NS, Polzin DJ, Van Dongen AM, Van Israël N.** Cardiovascular-renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. *J Small Anim Pract*. 2015; 56(9):537-52.
- **Ronco C, Di Lullo L.** Cardiorenal syndrome. *Heart failure clinics*, 2014;10:251-280.
- **Schober KE, Hart TM, Stern JA, et al.** Detection of congestive heart failure in dogs by Doppler echocardiography. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2010; 24:1358-1368.
- **Segev G, Palm C, LeRoy B, et al.** Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of kidney injury in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2013;27:1362-1367.
- **Syme H.** Hypertension in small animal kidney disease. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 2011;41:63-89.
- **Wilson HE, Jasani S, Wagner TB, et al.** Signs of left heart volume overload in severely anaemic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2010;12:904-909.
- **Wohl JS, Schwartz DD, Flournoy WS, et al.** Renal hemodynamic and diuretic effects of low-dosage dopamine in anesthetized cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 2007;17:45-52.