

Le malattie renali familiari nel cane

Claudio Brovida, DMV, PhD

ANUBI® Ospedale per Animali da Compagnia

Articolo pubblicato ne *La Settimana Veterinaria* - N°862 - 19 febbraio 2014

Come focalizzare correttamente il problema e definire i criteri attraverso i quali le patologie renali congenite ed ereditarie dovrebbero essere approcciate.

Un argomento poco trattato e forse non adeguatamente conosciuto in nefrologia canina sono le malattie renali congenite ed ereditarie, definite comunemente "familiari". Spesso si affronta il problema parlando immediatamente di displasia renale, utilizzando un termine, "displasia", a cui siamo molto abituati dall'approccio alle malattie scheletriche. Tale definizione non è solo errata, perché il termine displasia si applica a un numero ben definito di problemi (come spiegato più avanti), ma il termine stesso non è particolarmente recente e risale a un lavoro del 1987 (Picut e Lewis, *Vet.Pathol.* 24:156-163). A creare ulteriore confusione vi è poi il fatto che in commercio circola un test genetico che avrebbe la presunzione di definire tale displasia renale. Peccato che sia un test non validato e soprattutto non riconosciuto nell'ambito scientifico.

Scopo di questa rubrica è focalizzare correttamente il problema e definire i criteri attraverso i quali questi tipi di patologie dovrebbero essere approcciati.

Cause congenite (presenti alla nascita), ereditarie (geneticamente derivate) o familiari (un tratto presente in un gruppo di cani imparentati) possono essere alla base dell'evoluzione della malattia renale cronica (o *chronic kidney disease*, CKD) e alcune razze possono esserne particolarmente colpite.

Negli animali giovani, la malattia renale è spesso considerata congenita in quanto mancano valutazioni cliniche a lungo termine, tuttavia lesioni che corrispondono allo stadio terminale della malattia renale (rene allo stadio finale o *end-stage kidney*) si possono sviluppare in cuccioli di 60 giorni.

Le malattie renali congenite sono, per definizione, presenti alla nascita, e le patologie ereditarie sono congenite (il gene collegato all'anomalia è presente sin dalla nascita), anche nel caso si diagnosticano in uno stadio avanzato della vita. Va inoltre sottolineato che le alterazioni congenite non sono necessariamente di natura ereditaria, poiché il normale sviluppo di un organo può andare incontro, durante la gestazione o la prima fase dello sviluppo neonatale, a deviazioni che non presentano una causa di tipo ereditario.

Le malattie renali congenite più importanti riguardano situazioni patologiche genetiche o sospettate di avere una natura ereditaria, in quanto la ricorrenza del problema è strettamente collegata a morfologie tipiche di famiglia o razza.

Le nefropatie familiari si suddividono in vari gruppi (*vedere riquadro*): displasia renale, glomerulopatie primarie, reni policistici, amiloidosi, glomerulonefriti e altre di varia natura.

Nefropatie familiari del cane

Le nefropatie familiari del cane sono elencate in categorie di tipo di malattia, di razze affette, e modo di trasmissione ereditaria, se noto (da: George Lees, 2010).

1. Displasia renale

Lhasa Apso
Shih Tzu
Barbone standard
Soft coated wheaten terrier
Chow Chow
Alaskan malamute
Miniature schnauzer
Cane Olandese Kooiker (Dutch Decoy)

2. Glomerulopatie primarie

Samoiedo consanguinei e
Navasota consanguinei (cromosoma X-associato)
Cocker spaniel inglese (autosomica recessiva)
Bull terrier (autosomica dominante)
Dalmata (autosomica dominante)
Doberman
Bullmastiff
Terranova
Rottweiler
Pembroke Welsh corgi
Beagle

3. Malattia renale policistica

Bull terrier (autosomica dominante)
Cairn terrier e West Highland white terrier (autosomica recessiva)

4. Amiloidosi

Shar-pei
English foxhound
Beagle

5. Glomerulonefrite immuno-mediata

Soft coated wheaten terrier

Cane Bernese da montagna (sospetta autosomica recessiva)
Brittany spaniel (autosomica recessiva)

6. Miscellanea

Boxer – nefropatia da reflusso con ipoplasia segmentale
Basenji – sindrome di Fanconi
Pastore tedesco – adenocarcinoma-cistico (autosomica dominante)
Pembroke Welsh corgi – teleangectasia.

La precisa patogenesi e il difetto genetico sono stati identificati solamente in un piccolo numero di queste malattie. Ciò non toglie che il rapido sviluppo delle conoscenze in campo genetico canino ne possa accelerare la conoscenza.

Aspetti clinici

La sintomatologia è tipica della malattia renale cronica: riduzione dell'appetito, anoressia, scarsa crescita, perdita di peso, poliuria/polidipsia (PU/PD), vomito, proteinuria, presenza di infezione delle vie urinarie, ipertensione sistemica, alitosi, ulcere sulla mucosa gengivale, diarrea. In caso di rene policistico, gli organi possono presentarsi ingrossati. Nella teleangectasia dei cani Pembroke Welsh corgi si hanno ematuria, disuria e dolore addominale. Nei Pastori tedeschi con citadenocarcinoma multifocale si osserva ematuria.

La comparsa dei **sintomi** è invece notevolmente variabile. In caso di displasia renale i sintomi possono essere molto precoci e presenti già a pochi mesi di vita, mentre la maggioranza delle altre patologie si manifesta più avanti nel tempo, anche a 7-8 anni di età per l'amiloidosi o per le glomerulo-nefriti primarie.

La **diagnosi** si basa su esami delle urine e del sangue, sulla diagnostica per immagini, in particolare sull'ecografia, che permette di evidenziare l'alterata struttura e/o ecogenicità renale.

La biopsia renale, normalmente eco-guidata o eco-assistita, valutata correttamente da un patologo esperto di nefropatologia, porta alla diagnosi definitiva. Recentemente, l'introduzione della valutazione dell'esame biotico con microscopia elettronica a trasmissione, oltre che con la tradizionale microscopia ottica, ha permesso di definire con maggiore precisione le lesioni glomerulari.

Displasia renale

È caratterizzata istologicamente dalla presenza di dotti metanefrici circondati da tessuto mesenchimale primitivo, glomeruli fetali o immaturi, presenza anomala di tessuto connettivo fibroso e possibile presenza di tessuto osseo o cartilagineo nel parenchima. Da un punto di vista macroscopico, i reni appaiono piccoli, malformati e fibrosi.

Lesioni compensatorie includono ipertrofia e iperplasia glomerulare e tubulare, fibrosi interstiziale, pielonefrite, mineralizzazione distrofica.

Non sono disponibili test genetici scientificamente dimostrati per nessuna razza coinvolta.

Glomerulopatie primarie

Sono state descritte alcune glomerulopatie primarie di tipo ereditario in alcune razze di cani. Una patologia simile alla sindrome di Alport delle persone è stata riscontrata fra consanguinei di razza Navasota e Samoiedo. Tale patologia è caratterizzata da un'anomalia del collagene IV nella membrana basale glomerulare a seguito di uno specifico errore nella trascrizione di alcuni geni; è associata al cromosoma X e può essere autosomica dominante o recessiva.

Altre patologie genetiche glomerulari con trasmissione autosomica sono state dimostrate nel Cocker Spaniel inglese (autosomica recessiva), nel Bull terrier (autosomica dominante) e nel Dalmata (autosomica dominante). La proteinuria è un parametro clinico costantemente presente in questi tipi di lesioni. La proteinuria glomerulare viene valutata, per convenzione, tramite il rapporto proteine/creatinina nelle urine (PU/CU) secondo i criteri IRIS (*International renal interest society*).

Reni policistici

Nei Cairn terrier e nei West Highland white terrier è stata descritta una patologia genetica, autosomica recessiva, caratterizzata da reni policistici e patologia epatica. Anche nei Bull terrier si possono riscontrare reni policistici; in questa razza la patologia risulta essere di origine autosomica dominante, tuttavia la mutazione del gene alla base della patologia non è stata ancora identificata.

Amiloidosi

Alcune razze presentano un patologico accumulo di sostanza amiloide che si deposita in vari organi e anche a livello renale, soprattutto nella midollare. L'elevata proteinuria è una costante in queste patologie. Nello Shar pei la malattia presenta molteplici somiglianze con la "febbre familiare mediterranea" dell'uomo, caratterizzata da ipertermia ricorrente, infiammazioni articolari e conseguenti zoppia e proteinuria. La colorazione con Rosso Congo delle biopsie renali conferma la diagnosi. I tempi di comparsa della sintomatologia, associata a danno renale, sono variabili, da 1 a 6 anni.

In questa razza il controllo periodico della proteinuria potrebbe essere un ausilio nella diagnosi precoce della malattia.

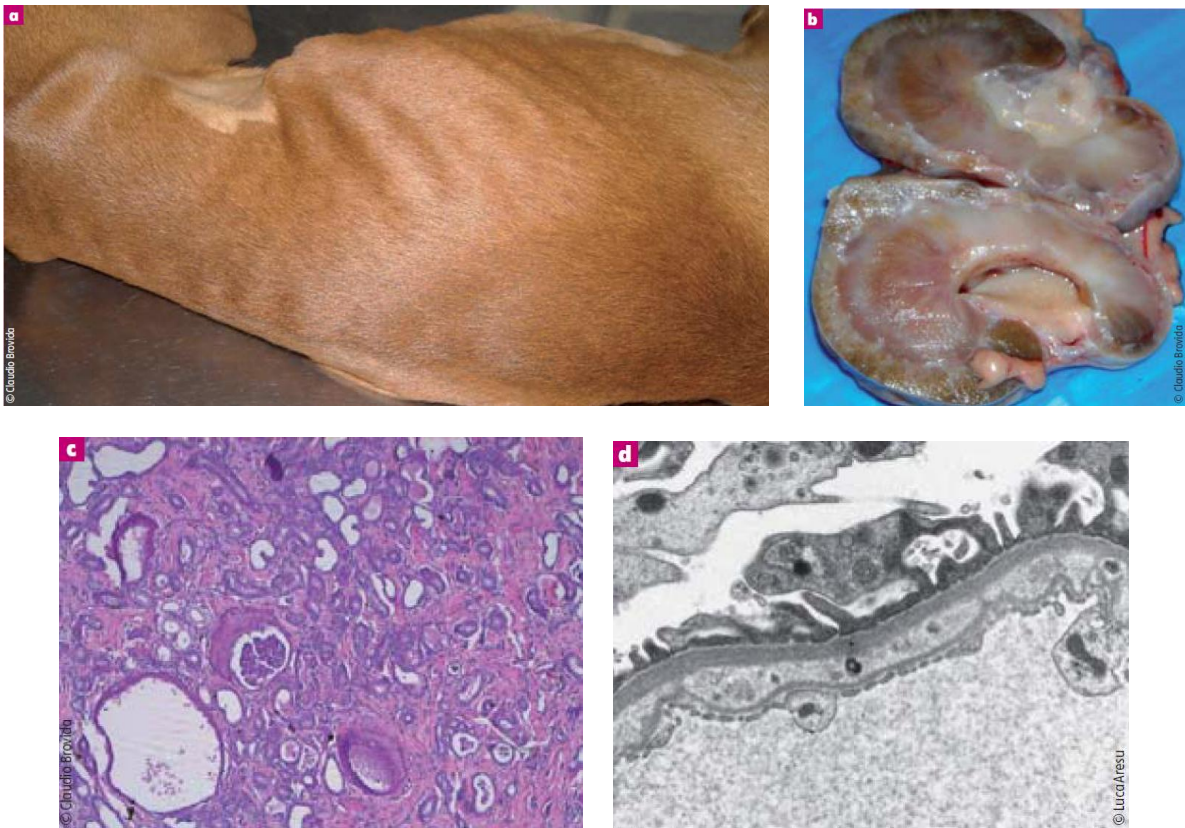
Miscellanea

Nel Pastore tedesco una patologia ereditaria con tratto autosomico dominante è il cistadenocarcinoma renale associato a dermatofibrosi nodulare. La sintomatologia è variabile, caratterizzata dallo sviluppo di lesioni carcinomatose diffuse a livello renale, numerosi noduli cutanei e sottocutanei e leiomiomi uterini.

Infine, vorrei segnalare una patologia renale familiare del Boxer, sulla quale da qualche tempo abbiamo focalizzato la nostra attenzione. In letteratura vi sono attualmente soltanto due studi: il primo, descrittivo dei sintomi e dei parametri di laboratorio, analizzati in 37 cani valutati retrospettivamente; il secondo, condotto su 7 giovani Boxer con danno renale terminale, indagati a livello autoptico. Quest'ultimo lavoro ipotizza un possibile danno da reflusso, di origine vescicoureterale durante lo sviluppo embrionale dei reni, che si ripercuote *intra-vitam*.

La nostra esperienza, pubblicata in un recente studio (vedere "Per saperne di più") che analizza i reperti clinici e bioptici renali in 17 Boxer di varia età, induce a pensare che forse l'eziologia non sia così chiara. In questo studio 8 Boxer presentavano lesioni renali associabili a nefropatia giovanile a seguito del riscontro di glomeruli immaturi (fetali), aumento della cellularità e della matrice mesangiale, glomerulo-sclerosi, fibrosi interstiziale e atrofia tubulare. Non essendo mai stati evidenziati immunodepositi, alla base della patologia si è potuta escludere un'eziologia immunomediata.

L'aspetto più significativo era rappresentato dall'elevato numero di glomeruli atrofici-cistici, nonché dall'alterata morfologia dei glomeruli ancora funzionanti, caratterizzati da grave ipertrofia dei podociti e slaminamento della capsula di Bowman con sinechie multiple (vedere foto 1 a,b,c,d).



1 a,b,c,d - Cane Boxer maschio di circa 3 anni valutato la prima volta all'età di 1 anno e 10 mesi per PU/PD, CKD IRIS stadio 3, proteinurico (PU/CU=1,7), iperteso (sist. 158 mm/Hg). Rivalutato dopo 10 mesi, le condizioni erano gravemente peggiorate e fu sottoposto a eutanasia; il rene sinistro fu rimosso e valutato tramite esame istopatologico.

a. Immagine del cane evidenziante il significativo stato di dimagrimento.

b. Sezione autoptica del rene: si evidenziano la riduzione dello spessore della corticale, ampie zone di sclerosi e bacinetto renale notevolmente dilatato.

c. Dettaglio istopatologico delle corticale renale (M.O.: Ematossilina ed Eosina).

d. M.E.: danno primario ai podociti che appaiono degenerati e prollassati nello spazio urinario.

Per saperne di più

- **George E. Lees**, Familial Renal Disease in Dogs, in *Ettinger SJ, Feldman EC, ed. Textbook of veterinary internal medicine*, ed 7. 2010 Saunders Elsevier.
- **Brovida C. et al.** Renal diseases in 17 Boxer Dogs. *Abstract ECVIM-CA Congress 2013*, Liverpool.
- www.iris-kidney.com