

Markers di Nefrotossicità nel Cane: Proteinuria Glomerulare e Tubulare

Tratto dalla rivista : "Veterinaria" edita dalla SCIVAC

Il rene è un organo estremamente sensibile all'insulto dei tossici a causa del suo elevato flusso ematico e delle sue capacità di concentrazione tubulare fattori, entrambi, che possono determinare la possibilità di accumulo di sostanze tossiche a livello delle cellule epiteliali luminali. Le sostanze che possono danneggiare il rene sono classificabili come tossici di origine ambientale e tossici di origine terapeutica (farmaci). Alla classe delle sostanze tossiche di origine ambientale appartengono, ad esempio, glicole, pesticidi, erbicidi e fungicidi che vengono assunti in quanto presenti nell'ambiente o perché volontariamente depositi o perché casualmente dimenticati. I farmaci nefrotossici sono ben rappresentati nella farmacopea e possono essere somministrati all'animale dietro controllo medico, dal proprietario secondo un rito riferibile alla "terapia fai da te" oppure possono essere assunti accidentalmente. La potenziale nefrotossicità di alcuni farmaci non ne preclude, ovviamente, l'utilizzo terapeutico ma richiede l'applicazione di protocolli di controllo che consentano una precoce identificazione dell'eventuale insorgere di un danno renale; la comparsa di markers di nefrotossicità durante la somministrazione di un farmaco ne impone la sospensione e richiede l'applicazione di protocolli terapeutici renoprotettivi. Alcune molecole possono determinare la comparsa di danno renale anche a distanza di diversi giorni dalla sospensione della somministrazione e ciò è dovuto ad un meccanismo di accumulo a livello delle cellule epiteliali del tubulo contorto prossimale; l'utilizzo di farmaci che esplicano la loro nefrotossicità secondo questo tipo di meccanismo rende necessaria l'attuazione di protocolli di controllo per un periodo superiore a quello della terapia. Per identificare l'insorgenza di un danno renale vengono utilizzati dei markers di nefrotossicità. Un marker di nefrotossicità deve essere il più possibile sensibile e specifico, deve individuare precocemente il danno indotto, il test effettuato deve essere a basso costo ed il campione da analizzare deve essere raccolto e conservato con facilità e mediante tecniche a basso rischio.

I markers più comunemente utilizzati per l'identificazione di un danno renale sono la macroproteinuria, la microproteinuria, il peso specifico urinario, il dosaggio della creatinina sierica ed il GFR. La microproteinuria deve essere considerato un marker precoce rispetto ai markers sierici, funzionali ed alla macroproteinuria.

Meccanismi fisiopatologici del danno renale

Il danno renale di origine tossica è in funzione delle caratteristiche della sostanza con la quale il soggetto è venuto in contatto, della sensibilità dell'individuo e/o della specie a quel particolare tossico, del tempo di esposizione, della dose assunta e della concomitanza di condizioni in grado di esaltare l'attività tossica della sostanza. Le caratteristiche della sostanza nefrotossica le attribuiscono un meccanismo d'azione che ne caratterizza la sede elettiva di danno e la sensibilità ad un tossico può essere esaltata o ridotta in alcuni individui (ad esempio per maggiore o minore capacità di concentrazione urinaria) ed infine può essere specie specifica (si pensi, ad esempio, alla tossicità dei Liliium nella specie felina). Molte molecole esercitano una azione tossica secondo un meccanismo di accumulo richiedendo, pertanto, tempi lunghi di esposizione ed in molti casi il danno arrecato è direttamente correlato al quantitativo di sostanza assunta. Alcune condizioni patologiche possono esaltare l'azione tossica di alcune sostanze e di alcuni farmaci (ad esempio, i mezzi di contrasto iodati possono esaltare la propria azione tossica in un paziente disidratato, ipovolemico, od oligurico come conseguenza della maggiore concentrazione raggiunta nell'ultrafiltrato renale e della ridotta velocità di flusso tubulare). Indipendentemente dai meccanismi e dalle condizioni che portano un farmaco od una sostanza ad esercitare una azione nefrotossica, i processi fisiopatologici che caratterizzano l'evoluzione della patologia renale sono spesso sovrapponibili poiché vengono

attivati dei meccanismi infiammatori locali e/o sistemici che porteranno in un lasso di tempo più o meno breve alla riduzione della funzionalità renale in modo, talvolta, irreversibile.

Proteinuria glomerulare e proteinuria tubulare

La proteinuria, per definizione, è la presenza di proteine nelle urine e può essere di origine glomerulare e/o tubulare. La proteinuria è detta glomerulare nel caso in cui le proteine presenti a livello urinario siano di Peso Molecolare (PM) superiore od uguale a 69 kDa (PM dell'Albumina) mentre è definita tubulare nel caso in cui le proteine abbiano PM inferiore a 69 kDa. Se il quadro proteinurico è caratterizzato dalla concomitante presenza di proteine di origine glomerulare e tubulare la proteinuria viene definita mista. Una proteinuria è selettiva se con le urine vengono perse esclusivamente Albumina e/o Transferrina e non selettiva se sono presenti proteine diverse da Albumina e/o Transferrina. Le proteine di PM superiore a 69 kDa saranno presenti esclusivamente se si instaura un danno a carico dei meccanismi di selezione glomerulare poiché in condizioni fisiologiche il limite di filtrazione è rappresentato, per motivi strutturali, di carica e di PM, dall'Albumina. Le proteine di PM inferiore a 69 kDa vengono normalmente filtrate dal glomerulo e la loro mancata identificazione nelle urine è dovuta al loro riassorbimento a livello tubulare, che avviene in maggior misura a livello delle cellule epiteliali del tubulo contorto prossimale. Il meccanismo di riassorbimento tubulare delle proteine riconosce una soglia massima e la loro presenza a livello urinario può essere espressione di una aumentata filtrazione o di un ridotto riassorbimento. Alcune proteine di basso peso molecolare, quali le proteine κ e λ , possono essere presenti per aumentata produzione (quale si manifesta in corso di patologie infettive e non) e conseguente aumentata filtrazione che le porta a superare la soglia massima di riassorbimento tubulare oppure per alterato meccanismo di riassorbimento tubulare. Altre proteine a basso peso molecolare sono rinvenibili nelle urine essenzialmente in seguito ad alterazione dei meccanismi di riassorbimento tubulare. L'utilizzo dei markers di nefrotossicità offre anche in Medicina Veterinaria la possibilità di migliorare i criteri di monitoraggio dei pazienti esposti ad agenti potenzialmente nefrotossici consentendo una precoce identificazione della comparsa di un danno d'organo e la conseguente sospensione della somministrazione del farmaco in corso di terapia e/o l'attuazione di protocolli terapeutici renoprotettivi tra i quali, eventualmente, la terapia dialitica.