

VALUTAZIONE DELL'OUTCOME A BREVE E LUNGO TERMINE NEI GATTI CON SINDROME RENE GRANDE RENE PICCOLO

CAPITOLO 1: Introduzione

Con il termine “sindrome rene grande rene piccolo” ci si riferisce a una condizione di forte asimmetria nelle dimensioni dei reni di un individuo, la cui causa più frequente sono le ostruzioni ureterali (Wu et al., 2021). È descritta in particolar modo nel gatto, probabilmente a causa delle dimensioni estremamente ridotte del lume ureterale, di appena 0,3-0,4 mm, per cui anche materiale di piccole dimensioni può ostruirli (Wu et al., 2021). L'ostruzione determina un aumento della pressione idraulica intraureterale, che determina un aumento di pressione nei tubuli renali e nella capsula di Bowman, fino a bloccare totalmente la filtrazione glomerulare. Un'ostruzione completa e prolungata risulterà in fibrosi renale e/o atrofia idronefrotica; se non si risolve, si sviluppano fibrosi renale del rene ipsilaterale e ipertrofia compensatoria del controlaterale, fino ad arrivare al risultato finale, cioè un rene grande e uno piccolo (Nefrologia e urologia dei piccoli animali, 2011). Questa situazione può rimanere stabile per un lungo periodo di tempo, ma ciò che poi accade frequentemente, nei gatti predisposti alla formazione di calcoli, è l'ostruzione del rene ipertrofico, con i pazienti che si presentano in insufficienza renale acuta e/o compromissione di entrambi i reni (Shipov et al., 2013).

Le ostruzioni ureterali possono essere classificate in intraluminali, intramurali ed extramurali; possono inoltre essere classificate in acute o croniche, statiche o dinamiche, unilaterali o bilaterali, e parziali o complete (Shipov et al., 2013). Le ostruzioni intraluminali, le più frequenti nel cane e nel gatto, possono essere dovute a ureteroliti, coaguli di sangue, neoplasie, stenosi, edema, o altri detriti intraluminali (Ettinger, 2024). Nei gatti, la maggior parte delle ostruzioni ureterali intraluminali sono secondarie a calcoli (dei quali il 98% è composto da ossalato di calcio), stenosi acquisite, ed essudato purulento (pionefrosi) (Merindol et al., 2023).

I segni clinici di ostruzione ureterale includono segni di dolore addominale (“colica ureterale”), disuria (soprattutto con ostruzione ureterale distale nel gatto), e segni di insufficienza renale come anoressia, vomito e oliguria; tuttavia, la sintomatologia può non essere manifesta, a meno che non si verifichino un'ostruzione bilaterale oppure un'ostruzione unilaterale in concomitanza a una ridotta funzionalità del rene controlaterale (Ettinger, 2024). Nella maggior parte dei casi l'ostruzione è unilaterale, ma spesso gli animali vengono portati in visita quando l'ostruzione è bilaterale, oppure quando è unilaterale ma c'è insufficienza del rene controlaterale dovuta a un'ostruzione pregressa, perché spesso le ostruzioni unilaterali non vengono notate dai proprietari proprio a causa dell'assenza di segni clinici, o della loro aspecificità (Shipov et al., 2013).

La diagnosi di ostruzione ureterale si basa sull'anamnesi, sull'esame fisico, sulle alterazioni clinicopatologiche e si conferma con la diagnostica per immagini (Shipov et al., 2013). Gli

ureteroliti radiopachi si visualizzano spesso nella regione retroperitoneale nelle radiografie addominali, ma alcuni sono radiotrasparenti, e alcuni ureteroliti radiopachi sono troppo piccoli per apparire in radiografia; l'ultrasonografia si rivela quindi essere utile nella localizzazione degli ureteroliti, e aiuta nel valutare la pelvi renale e la dilatazione ureterale prossimale all'ureterolita ostruttivo (Ettinger, 2024).

La terapia per le ostruzioni ureterali può essere sia medica che chirurgica (Shipov et al., 2013). Il tasso di passaggio spontaneo degli ureteroliti è però molto basso nel gatto, probabilmente a causa del piccolo diametro luminale dell'uretere felino, che impedisce il passaggio anche di ureteroliti più piccoli di 1-2 mm; inoltre, nel gatto, i calcoli più frequenti sono quelli di ossalato di calcio, per cui la maggior parte non può essere dissolta con la terapia medica (Ettinger, 2024). Può essere attuato un approccio medico conservativo, consistente in fluidoterapia, diuretici e alfabloccanti e associato a monitoraggio seriale della posizione del calcolo e della dimensione del bacinetto, a patto che la compromissione della funzionalità renale sia minima, non ci siano infezione, colica renale o un progressivo aumento della dilatazione del bacinetto o dell'uretere (Ettinger, 2024). La terapia chirurgica è indicata quando l'ostruzione è statica, quando c'è un danno all'uretere ostruito, e quando c'è infezione del rene ostruito. Il posizionamento di un bypass ureterale sottocutaneo (SUB) è lo standard terapeutico (Merindol et al, 2023).

Un'altra possibile causa di ostruzione ureterale, oltre agli uroliti e alle stenosi, sono gli accumuli di essudato purulento (pionefrosi) (Merindol et al, 2023). Il termine pionefrosi indica una raccolta di pus nella pelvi renale, aspetto che è stato segnalato in gatti con ureterolitiasi (Griffin, 2020). Cause della raccolta del materiale purulento possono essere la stasi urinaria, che favorisce lo sviluppo di un'infezione (Griffin, 2020). L'infezione del parenchima e della pelvi renale si definisce pielonefrite (Olin et al., 2015). La diagnosi di pielonefrite è generalmente presunta sulla base di un esame colturale delle urine positivo, di concomitanti alterazioni renali alla diagnostica per immagini (per esempio, pielectasia), e di un possibile miglioramento dell'azotemia a seguito di terapia antibiotica (Olin et al., 2015). La terapia andrebbe iniziata immediatamente, in attesa del risultato dell'esame batteriologico e dell'antibiogramma, con un trattamento iniziale che dovrebbe comprendere dei farmaci antibiotici che sappiamo avere efficacia contro le *Enterobacteriaceae* (Weese et al., 2019).

Non esistono ancora in letteratura molte evidenze su questa patologia del gatto. Uno studio del 2021 ha provato a determinare dei potenziali fattori prognostici per gatti con sindrome rene grande rene piccolo: i valori di BUN si sono dimostrati un fattore prognostico significativo nei gatti con ostruzione ureterale. Anche una temperatura corporea più bassa è stata associata a prognosi sfavorevole, suggerendo un possibile ruolo dell'ipotermia come indicatore prognostico nei gatti uremici (Wu et al., 2021).

CAPITOLO 2: Parte sperimentale

PRESUPPOSTI SCIENTIFICI E OBIETTIVO DELLO STUDIO

Vista l'elevata variabilità della patologia e della sua gestione medica, l'obiettivo di questo studio è stato valutare l'esistenza di un'associazione fra fattori ematobiochimici ed ecografici e il follow up dei soggetti, valutando in particolar modo se esiste un'associazione fra uno o più di questi fattori e un follow up migliore.

MATERIALI E METODI

Nello studio, retrospettivo, sono stati inclusi casi di gatti presentatisi all'Ospedale Didattico Veterinario (ODV) "Mario Modenato" dell'Università di Pisa da gennaio 2011 a dicembre 2025. I criteri di inclusione sono stati:

- Asimmetria delle dimensioni renali all'esame ecografico, in particolare con un rene "aumentato di dimensioni" o "al limite superiore di dimensioni" in concomitanza con il rene controlaterale "diminuito di dimensioni" o "al limite inferiore di dimensioni"

Criteri di esclusione:

- Sospetta sindrome rene grande rene piccolo ma in assenza di un esame ecografico svolto in ODV
- Sospette lesioni cistiche o neoplasie renali

Per ogni caso sono stati raccolti dati clinici, emato-biochimici ed ecografici relativi a ogni paziente dal database dell'Ospedale "OCIROE". Inoltre, per ogni paziente è stato segnalato se fosse presente o meno una sospetta ostruzione ureterale, monolaterale o bilaterale, usando come criteri di ostruzione la presenza di pielectasia e/o presenza di idrouretere (Wu et al., 2021). Oltre a ciò, è stato valutato se l'ostruzione fosse di origine minerale o meno: se durante l'esame ecografico venivano individuate nelle strutture iperecogene formanti ombra acustica, l'ostruzione è stata definita come minerale (Merindol et al, 2023). Inoltre, per i pazienti per cui erano disponibili esami ecografici di follow up, è stata valutata anche l'eventuale risoluzione dell'ostruzione, classificando ogni come "eliminazione completa", "eliminazione parziale" o "fallimento dell'eliminazione" (Merindol et al., 2023). È stato segnalato se il paziente avesse ricevuto terapia medica o chirurgica, ed è stato poi raccolto il tempo di sopravvivenza in giorni del paziente dalla data della diagnosi della condizione di rene grande rene piccolo, coincidente con la data dell'esame ecografico.

Ai fini dell'analisi statistica, i gatti sono poi stati suddivisi in due gruppi: il gruppo A, con un tempo di sopravvivenza superiore a trenta giorni, e il gruppo B, con un tempo di sopravvivenza inferiore a trenta giorni, per permettere il confronto delle variabili fra i due gruppi.

RISULTATI

In totale, nello studio sono stati inclusi 54 gatti, prevalentemente di razza Comune Europeo e distribuzione di sesso variabile. L'intero gruppo presentava una tendenza all'anemia, all'iperazotemia, all'ipercreatininemia e all'iperfosfatemia. Inoltre, in 18 gatti su 54 è stato svolto un esame colturale delle urine, con risultato positivo in 6 gatti (33%) e negativo nei restanti 12 (67%).

50 gatti su 54 presentavano sospetta ostruzione ureterale al momento della diagnosi; di questi, il 62% presentava ostruzione di origine minerale, ma era presente un 38% con ostruzione di origine non minerale.

La maggior parte dei pazienti ha ricevuto terapia medica (93%); la mediana di sopravvivenza dei soggetti è risultata essere di 120 giorni (range 7-2190).

Per quanto riguarda invece il gruppo A (tempo di sopravvivenza >30 giorni) e il gruppo B (tempo di sopravvivenza <30 giorni), con il test t per campioni indipendenti con la correzione di Welch sono state confrontate le variabili dei due gruppi che rispettavano la distribuzione normale, e con il test di Mann-Whitney sono state invece confrontate le variabili fra i due gruppi che non rispettavano la distribuzione normale, nelle tabelle come segue:

	Gruppo A <i>Emocromo</i>	Gruppo B	P-value
RBC ($\times 10^{12}/L$)	7.09 $\pm$ 1.70	6.83 $\pm$ 2.08	0.6900
Hct (%)	29.7 (17-55)	26 (15.5-40)	0.3365
Hgb (g/dL)	10.31 $\pm$ 2.44	9.85 $\pm$ 3.03	0.6288
WBC ($\times 10^9/L$)	9.29 (3.69-27.93)	8.61 (0.56-16.61)	0.9088
Neutrofili ($\times 10^9/L$)	7.80 (2.57-585)	6.66 (0.22-13.46)	0.8057
Linfociti ($\times 10^9/L$)	1.56 (0.34-5.09)	1.39 (0.23-6.68)	0.5668
Monociti ($\times 10^9/L$)	0.29 (0.06-1.14)	0.24 (0-1.56)	0.9952
Eosinofili ($\times 10^9/L$)	0.24 (0.01-2.23)	0.07 (0-0.54)	0.0300
Basofili	0.04 (0-0.17)	0.02 (0-0.07)	0.1496

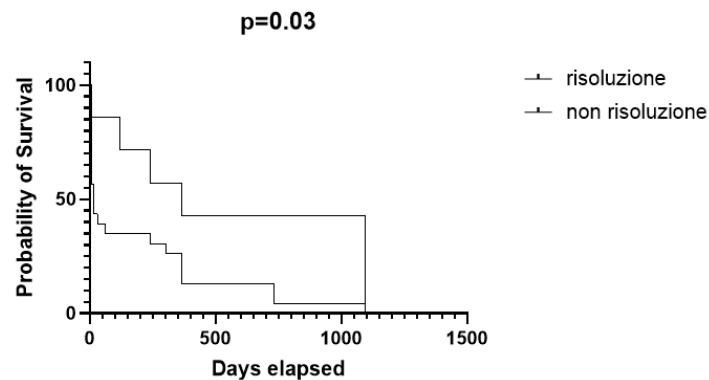
(x10 ⁹ /L)			
<i>Biochimico</i>			
Urea (mg/dL)	182 (37-508)	342 (42-890)	0.0070
Creatinina (mg/dL)	3.9 (1-28.69)	11.20 (1.74-33.48)	0.0026
Fosforo (mg/dL)	5.18 (3.30-18.50)	7.85 (4.57-23.28)	0.0113
Sodio (mEq/L)	154±4.78	153±9.94	0.7422
Potassio (mEq/L)	4.2 (3.1-7.9)	5.15 (2.92-9.60)	0.1141
<i>Reperti ecografici</i>			
Dimensione rene piccolo (cm)	2.71 (1.50-4)	2.83 (2-3.59)	0.5701
Dimensioni rene Grande (cm)	4.42 (3.61-5.80)	4.71 (3.80-7)	0.3306
Differenza di dimensioni Fra i due reni (cm)	1.75 (0.68-3.57)	1.95 (1.3-3)	0.3938
<i>Altro</i>			
Temperatura (°C)	37.81±0.70	37.9±1.58	0.8722

Per quanto riguarda le variabili ecografiche, l'unica per cui si è avuto differenza statisticamente significativa (con il test esatto di Fisher) fra i due gruppi è stata il grado della dilatazione del bacinetto renale: nel gruppo di gatti con sopravvivenza inferiore a 30 giorni, i pazienti con pielectasia grave erano significativamente più numerosi rispetto al gruppo con sopravvivenza superiore a 30 giorni (P 0.0014).

La mediana di sopravvivenza del gruppo A è risultata 365 giorni (range 30-2190), mentre quella del gruppo B di 7 giorni (range 7-30).

Sono state poi costruite delle curve di Kaplan Meyer per confrontare i tempi di sopravvivenza di diversi gruppi di soggetti: tramite il test di Gehan-Breslow-Wilcoxon, è emerso che i pazienti del

gruppo risoluzione (parziale o completa) dell'ostruzione presentavano una mediana di sopravvivenza di 365 giorni (range 7-1095) significativamente superiore al gruppo di non risoluzione dell'ostruzione, che aveva una mediana di sopravvivenza di 15 giorni (range 7-1095) ($P 0.0317$)



Infine, per le variabili che sono risultate essere di valore statisticamente significativo fra il gruppo A e il gruppo B, e cioè eosinofili, creatinina, urea, fosforo e grado di dilatazione del bacinetto renale, è stata eseguita una regressione logistica multipla per identificare quale di queste potesse essere associata in maniera indipendente allo sviluppo di mortalità precoce (< 30 giorni).

	β	95% CI
Eosinofili	0.001	$1.197e^{-009} - 21.88$
Urea	0.997	0.9719 – 1.020
Creatinina	1.059	0.6638 – 1.593
Fosforo	0.957	0.4327 – 2.295
Pielectasia grave	40.39	1.683 - 5763

A differenza di eosinofili, urea, creatinina e fosforo, che non sono risultati essere associati alla mortalità precoce, la presenza di grave dilatazione del bacinetto renale è risultata essere associata in modo indipendente (dalle altre variabili) allo sviluppo di mortalità precoce. In particolare, l'*odds* di mortalità precoce aumenta di quaranta volte in corso di dilatazione grave del bacinetto ($P 0.0012$).

DISCUSSIONI

Il nostro studio ha incluso 54 soggetti, per la maggior parte gestiti con terapia medica. I pazienti sottoposti a chirurgia rappresentavano una quota minoritaria (7%). Questo dato riflette le attuali evidenze bibliografiche, secondo le quali la sindrome da ostruzione-subostruzione ureterale è generalmente approcciata in primis con terapia medica, a causa dei costi delle procedure chirurgiche e delle complicazioni associate, quali ad esempio necessità problematiche di pervietà degli impianti SUB, che possono andare incontro a mineralizzazioni del lume (Merindol et al., 2023).

Se consideriamo che gatti con ostruzione ureterale associata a sindrome rene grande-rene piccolo si presentano generalmente in emergenza con sintomatologia uremica, e che, spesso, il rene piccolo contribuisce minimamente alla funzionalità renale complessiva, è significativo notare l'elevata sopravvivenza mediana dei nostri soggetti, cioè 120 giorni (range 7-2190), con alcuni di questi soggetti che hanno una sopravvivenza di molti mesi e/o anni. Questo dato è ancora più significativo se consideriamo che la risoluzione dell'ostruzione non avviene frequentemente (di 30 gatti di cui era disponibile il follow up, solo 4 avevano risolto completamente l'ostruzione). È, quindi, molto interessante notare che valori elevati di sopravvivenza si possano raggiungere anche in gatti che evidenziano soltanto una risoluzione parziale dell'ostruzione ureterale: anche una sola risoluzione parziale dell'ostruzione può associarsi ad una prognosi favorevole.

Relativamente alla natura dell'ostruzione, la maggior parte dei soggetti presentava un'ostruzione di natura minerale; tuttavia, un 38% di soggetti mostrava un'ostruzione di origine non minerale. Tale percentuale non deve essere sottovalutata, in quanto esistono altre cause di ostruzione nel gatto a parte i calcoli, per le quali l'ecografia ha una minore sensibilità nell'individuazione; per cui, l'assenza di reperto di ostruzione minerale non può escludere la presenza di ostruzione (Wormser et al., 2019).

In uno studio del 2021 di Wu e colleghi, urea e creatinina erano significativamente più alte nel gruppo di gatti con sindrome rene grande rene piccolo con tempo di sopravvivenza inferiore a 30 giorni; inoltre, a differenza della creatinina, la BUN era risultata essere predittiva di sopravvivenza. Sebbene anche nel nostro studio le concentrazioni mediane di urea e creatinina siano risultate significativamente maggiori nel gruppo con tempo di sopravvivenza inferiore a 30 giorni, nessuna delle due è risultata essere associata ad un maggior rischio di mortalità precoce. Questo risultato sembra particolarmente interessante, in quanto ci saremmo aspettati una prognosi peggiore all'aumentare dell'iperazotemia al momento della diagnosi; in corso di insufficienza renale acuta, però, sappiamo che la riduzione della velocità di filtrazione glomerulare è un fenomeno potenzialmente transitorio e reversibile (se rapidamente diagnosticata e gestita), per cui in questa situazione, l'entità della creatininemia potrebbe indicare solo il grado di riduzione della velocità di filtrazione glomerulare in corso in quel momento, senza poter essere utilizzata per predire quale sarà il grado di funzionalità del rene interessato al momento della risoluzione del danno acuto (Wu et al., 2021). Stessa considerazione può essere fatta per la fosfatemia, in quanto anch'essa è risultata essere

significativamente più bassa nel gruppo con sopravvivenza >30 giorni rispetto al gruppo con sopravvivenza <30 giorni, senza però essere associata a un maggior rischio di mortalità precoce.

Fra le caratteristiche ecografiche analizzate, è risultata un'associazione inversa, statisticamente significativa, tra il grado di severità della dilatazione del bacinetto destro e rischio di mortalità precoce. Nel gruppo di gatti con sopravvivenza inferiore a 30 giorni, i pazienti con pielectasia grave erano significativamente più numerosi rispetto al gruppo con sopravvivenza superiore a 30 giorni. Tramite la regressione logistica, la presenza di grave dilatazione del bacinetto renale è risultata essere associata in modo indipendente allo sviluppo di mortalità precoce, con un aumento degli *odds* di mortalità precoce di quaranta volte. La maggiore dilatazione del bacinetto renale potrebbe riflettere un evento ostruttivo più grave e completo, con maggiore pressione retrograda sui nefroni. L'aumento delle dimensioni del bacinetto renale a scapito della corticale potrebbe determinare un danno renale più rapido, intenso, e difficile da risolvere. Ciò, associato ad una scarsa funzionalità del rene controlaterale, potrebbe rendere più difficile il recupero della funzionalità renale e peggiorare la prognosi dei soggetti. Sorge, quindi, la domanda se tali pazienti possano costituire dei potenziali candidati alla chirurgia, e se, a fronte di valori elevati (dimensioni della pelvi superiori a 10 mm) di dilatazione del bacinetto, non sia più prudente intraprendere immediatamente la chirurgia, senza eseguire prima un tentativo di terapia medica. In base a ciò, la severità della pielectasia potrebbe aiutare a orientare la scelta terapeutica, favorendo un approccio chirurgico precoce nei casi gravi e riservando la terapia medica a quelli lievi o moderati, compatibilmente con la clinica del paziente.

Un altro aspetto importante sul piano prognostico riguarda le curve di sopravvivenza fra il gruppo di pazienti che aveva risolto, totalmente o parzialmente l'ostruzione, e il gruppo di pazienti in cui non era avvenuta la risoluzione. La risoluzione dell'ostruzione è stata definita come la scomparsa del calcolo, o della dilatazione della pelvi e dell'uretere o di entrambe, mentre la risoluzione "parziale" è stata definita come una diminuzione di almeno il 50% della dilatazione della pelvi renale, con persistenza dello stato ostruttivo (Merindol et al., 2023). Nel nostro campione, i pazienti del gruppo risoluzione (parziale o completa) dell'ostruzione hanno una mediana di sopravvivenza di 365 giorni (range 15-1825 giorni) significativamente superiore al gruppo di non risoluzione dell'ostruzione, che ha una mediana di sopravvivenza di 15 giorni (range 7-1025). Questo potrebbe suggerire che con una gestione adeguata, anche senza l'eliminazione completa dell'ostruzione, ci sia un miglioramento notevole dell'outcome, anche partendo da valori azotemici alti al momento della diagnosi.

Questo studio non è esente da limiti. Non è stato definito un cut off preciso di differenza di dimensioni fra rene grande e piccolo, in quanto l'unico presente in letteratura si basa su misure radiografiche, che non avevamo a disposizione. La natura retrospettiva dello studio ha fatto sì, infatti, che non fossero presenti tutti i dati raccolti per ogni caso, soprattutto per quanto riguarda il follow up.

Non è stato segnalato se i pazienti avessero ricevuto o meno fluidoterapia prima dell'esame ecografico, cosa che potrebbe aver influenzato la corretta misurazione della pelvi renale, e non è stata confermata l'eziologia dell'ostruzione minerale o non minerale, a eccezione dei soggetti che hanno fatto chirurgia.

CONCLUSIONI

In conclusione, gatti con sindrome rene piccolo-rene grande presentano una sopravvivenza mediana elevata non solo in caso di risoluzione completa dell'ostruzione, ma anche per risoluzione parziale. Gatti con sopravvivenza minore presentano valori mediani di creatinina, urea e fosforo alla diagnosi significativamente più elevati, non indipendentemente associati allo sviluppo di mortalità precoce. Tra i parametri ecografici valutati, la presenza di grave dilatazione del bacinetto renale è significativamente associata ad un maggior rischio di mortalità precoce, e potrebbe costituire un fattore discriminante per considerare rapidamente la chirurgia.