

## Aggiornamento diagnostico

# Test IDEXX Cystatin B

Il test IDEXX Cystatin B è un biomarker di danno renale indicato per l'uso in cani e gatti portati in clinica per motivi diversi da una visita di controllo/benessere. A differenza dei biomarker funzionali creatinina e SDMA, che riflettono le variazioni della velocità di filtrazione glomerulare, le concentrazioni di cistatina B aumentano in presenza di danno acuto e/o attivo delle cellule epiteliali tubulari renali. Le concentrazioni di cistatina B possono aumentare in presenza di danni subclinici che non si riflettono in variazioni dei biomarker funzionali.

### Informazioni di base

Il danno renale acuto è associato a un'elevata morbilità e mortalità nei pazienti veterinari. Nonostante i progressi compiuti nella gestione medica, tra cui la dialisi renale, i tassi di mortalità possono raggiungere il 60%.<sup>1,2,3</sup> La diagnosi di danno renale negli animali da compagnia si è storicamente basata su variazioni rapide o inattese dei marker funzionali, come la creatinina, l'urea e, più recentemente, l'SDMA. I marker funzionali riflettono la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e possono richiedere da ore a giorni per aumentare, tempo durante il quale il danno renale acuto può rimanere non diagnosticato. Identificare il danno renale prima che i marker funzionali aumentino offre ai veterinari un'opportunità di intervento quando il danno renale può essere ancora subclinico, migliorando la prognosi.

Il danno renale acuto è caratterizzato da quattro fasi: l'inizio, che si verifica durante o immediatamente dopo l'evento causale; l'estensione, in cui il danno cellulare causato da ipossia, ischemia e infiammazione porta alla necrosi e all'apoptosi delle cellule renali; la fase di mantenimento, caratterizzata da azotemia, uremia o entrambe; il recupero, quando l'azotemia migliora e le cellule epiteliali tubulari si riparano. Durante le prime due fasi di inizio ed estensione, i segni clinici possono essere non evidenti sia ai proprietari che ai veterinari.<sup>4</sup> Esistono solide evidenze cliniche che i nuovi biomarker urinari riflettano il danno alle cellule epiteliali tubulari renali e possano consentire ai veterinari di intervenire su un danno renale potenzialmente reversibile.<sup>5,8</sup>

In precedenza, la malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) e il danno renale acuto (*Acute Kidney Injury*, AKI) erano considerate condizioni distinte e separate. Tuttavia, negli ultimi anni, gli studi sui nuovi biomarker di danno renale suggeriscono che le due condizioni hanno alcune caratteristiche in comune.<sup>5,9,10</sup> Anche la comprensione del danno renale si è evoluta, rilevando che sia un danno renale che alterazioni della funzione renale apparentemente lievi possono essere espressione di una malattia sottostante più grave. Considerando la correlazione tra

la funzionalità renale e il modo in cui questa si riflette sui biomarker biochimici, sappiamo infatti che devono verificarsi cambiamenti sostanziali della GFR prima che si verifichi un aumento dei biomarker renali del profilo biochimico. La capacità di compensazione dei nefroni può nascondere il grado di calo della GFR, il che rende un marker di danno ancora più prezioso per valutare la salute complessiva dei reni, soprattutto quando questo non si evidenzia ancora nei parametri renali tradizionali.<sup>11,12</sup>

Il danno renale può avere diverse cause, tra cui un evento renale primario o un danno secondario a patologie non renali.<sup>5</sup> Le cellule epiteliali del tubulo prossimale renale e dell'ansa ascendente di Henle rappresentano il segmento metabolicamente più attivo del nefrone e sono particolarmente sensibili ai danni.<sup>13</sup> La cistatina B è una proteina intracellulare di piccole dimensioni (circa 11 kDa) che viene rilasciata nell'urina in caso di lesione o distruzione delle cellule epiteliali tubulari renali.<sup>5</sup>

### Biologia della cistatina B

La cistatina B è presente nelle cellule dei mammiferi, ma generalmente non si trova in circolazione se non in piccole concentrazioni. La cistatina B fa parte della famiglia delle cistatine, inibitori delle proteasi, che contrastano la fuoriuscita di enzimi proteolitici dai lisosomi. La cistatina B si è dimostrata un biomarker sensibile della tossicità tubulare prossimale renale secondaria alla somministrazione di gentamicina ed è stata purificata da cellule renali danneggiate, ma non da cellule renali in sofferenza, ma integre. Questo suggerisce che la cistatina B rilevata nelle urine probabilmente proviene dall'apoptosi o dalla necrosi delle cellule epiteliali tubulari renali.<sup>5</sup>

### Utilità clinica

Il test IDEXX Cystatin B è indicato per l'uso in cani e gatti in cui si sospetta o vi è la possibilità di un danno renale, sia primario che secondario a patologie primarie non renali. È indicato anche per l'uso in pazienti con malattia renale già diagnosticata, in quanto può aiutare a distinguere la malattia renale cronica stabile da quella progressiva.<sup>14</sup> L'aumento della concentrazione di cistatina B nelle urine suggerisce la presenza di un danno attivo e/o acuto.<sup>6,7,14,15</sup> In pazienti con esposizione a tossine nota o sospetta o in pazienti che ricevono farmaci potenzialmente nefrotossici, la cistatina B può fornire indicazioni sul danno tubulare anche in assenza di cambiamenti nei marker funzionali come SDMA e creatinina. Il danno tubulare può verificarsi anche in seguito a patologie non renali, tra cui, ma non solo, ipotensione, ipovolemia, febbre e vasculite, solo per citarne alcune.<sup>16</sup>

## Cistatina B e SDMA

La cistatina B è complementare all'SDMA nella valutazione della salute renale dei pazienti con malattia o danno renale noto o sospetto. Mentre l'SDMA dovrebbe far parte di ogni profilo biochimico, anche negli esami di screening di pazienti clinicamente sani, la cistatina B non è raccomandata per l'uso in animali sani in cui non vi sia alcun rischio di danno renale. Cani e gatti sani non dovrebbero mostrare un aumento delle concentrazioni di cistatina B. Un eventuale aumento della concentrazione di cistatina B in assenza di alterazioni della funzione renale o di indicazioni di un potenziale danno renale deve essere interpretato nel contesto della presentazione clinica. Tuttavia, un risultato aumentato della cistatina B può essere indicativo di un danno renale altrimenti subclinico, anche in assenza di un aumento dei marker funzionali.

## Test IDEXX Cystatin B e interpretazione dei risultati

Il test IDEXX Cystatin B misura la concentrazione di cistatina B nelle urine con la tecnologia di agglutinazione, che prevede l'uso di particelle rivestite di anticorpi combinate con un reagente tamponato in soluzione. Quando la cistatina B è presente nel campione, le particelle rivestite si agglutinano e il conseguente cambiamento di opacità della soluzione viene convertito in un valore numerico, che viene poi riportato in ng/mL. Il test è stato validato nelle urine canine e felina valutando la precisione, l'accuratezza, i potenziali interferenti del campione e la stabilità del campione.<sup>17</sup>

L'intervallo di refertazione per la cistatina B è 50-2500 ng/mL. Una concentrazione di cistatina B nelle urine <100 ng/mL è considerata normale e suggerisce un basso rischio di danno renale, mentre risultati  $\geq 100$  ng/mL indicano un aumento del rischio di danno renale. I risultati che rientrano nel range riportabile ricevono un valore numerico. I risultati inferiori a 50 ng/mL e superiori a 2500 ng/mL saranno riportati rispettivamente come <50 ng/mL e >2500 ng/mL.

L'aumento della concentrazione di cistatina B in urine adeguatamente concentrate con SDMA e creatinina sierica entro gli intervalli di riferimento suggerisce un possibile danno renale attivo (AKI). Analogamente, i pazienti con AKI allo stadio iniziale di grado I o II secondo l'IRIS\* possono non presentare segni clinici o alterazioni dei marker funzionali, presentando un danno renale subclinico. Per i pazienti con concentrazioni di cistatina B aumentate ( $\geq 100$  ng/mL) si consiglia un esame delle urine completo e un nuovo controllo della cistatina B e dei marker della funzionalità renale entro 24-48 ore.

L'aumento della concentrazione di cistatina B in urine non adeguatamente concentrate, con SDMA e creatinina sierica al di fuori degli intervalli di riferimento, suggerisce la presenza di un danno renale attivo/acuto. Si consiglia di valutare una terapia causale e sintomatica e di monitorare attentamente i parametri del profilo biochimico completo, nonché la produzione di urina, e prendere in considerazione ulteriori esami, come la diagnostica per immagini, il rapporto proteine/creatinina (UPC) urinario e l'urinocoltura. Una concentrazione di cistatina B <100 ng/mL indica che

al momento del test non è presente un danno renale. Se si sospetta un danno renale nonostante i risultati rientrino nel range previsto, si consiglia di eseguire nuovamente le analisi delle urine controllando la cistatina B entro 5-7 giorni.

In condizioni sperimentali, è stato dimostrato che la doxiciclina iclato interferisce con la misurazione della cistatina B nelle urine quando viene aggiunta a campioni di urina con concentrazioni di cistatina B inferiori a 250 ng/mL.<sup>17</sup>

## Descrizione del campione

Il test IDEXX Cystatin B richiede campioni di urina canine e felina in un contenitore sterile e senza additivi. Il prelievo del campione può avvenire tramite cistocentesi, minzione spontanea (idealmente da mitto intermedio) o cateterismo. È necessaria la refrigerazione; si sconsiglia il congelamento.

## Stabilità del campione

La stabilità della cistatina B nelle urine canine e feline è stata valutata in campioni tenuti a 4°C per 14-16 giorni. È stato visto che il parametro è stabile per almeno 10 giorni a 2°C-8°C. Si sconsiglia il congelamento.

### Riferimenti bibliografici

- Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med.* 1997;11(2):58-64. doi:10.1111/j.1939-1676.1997.tb00074.x
- Segev G, Kass PH, Francey T, Cowgill LD. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *J Vet Intern Med.* 2008;22(2):301-308. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0063.x
- Rimer D, Chen H, Bar-Nathan M, Segev G. Acute kidney injury in dogs: etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *J Vet Intern Med.* 2022;36(2):609-618. doi:10.1111/jvim.16375
- Ross L. Acute kidney injury in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41(1):1-14. doi:10.1016/j.cvsm.2010.09.003
- Yerramilli M, Farace G, Quinn J, Yerramilli M. Kidney disease and the nexus of chronic kidney disease and acute kidney injury: the role of novel biomarkers as early and accurate diagnostics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):961-993. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.011
- Gordin E, Gordin D, Viitanen S, et al. Urinary clusterin and cystatin B as biomarkers of tubular injury in dogs following envenomation by the European adder. *Res Vet Sci.* 2021;134:12-18. doi:10.1016/j.rvsc.2020.11.019
- Harjin HJ, Anfinson KP, Hultman J, et al. Evaluation of urinary clusterin and cystatin B as biomarkers for renal injury in dogs envenomated by the European adder (*Vipera berus*). *Top Companion Anim Med.* 2022;46:100586. doi:10.1016/j.tcam.2021.100586
- Bar-Nathan M, Chen H, Rimer D, Segev G. Long-term outcome of dogs recovering from acute kidney injury: 132 cases. *J Vet Intern Med.* 2022;36(3):1024-1031. doi:10.1111/jvim.16435
- Cowgill LD, Polzin DJ, Elliott J, et al. Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):995-1013. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.001
- Cowgill L. Grading of acute kidney injury. International Renal Interest Society. 2016. Ultimo accesso: 28 settembre 2023. [www.iris-kidney.com/education/pdf/4\\_idc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf](http://www.iris-kidney.com/education/pdf/4_idc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf)
- Syme H. CKD early diagnosis. International Renal Interest Society. 2019. Ultimo accesso: 28 settembre 2023. [www.iris-kidney.com/education/education/early\\_diagnosis.html](http://www.iris-kidney.com/education/education/early_diagnosis.html)
- Fattah H, Layton A, Vallon V. How do kidneys adapt to a deficit or loss in nephron number? *Physiology.* 2019;34(3):189-197. doi:10.1152/physiol.00052.2018
- Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(10):629-646. doi:10.1038/nrneph.2017.107
- Segev G, Vaden S, Ross S, et al. Urinary cystatin B differentiates progressive versus stable stage I chronic kidney disease in dogs [ACVIM Abstract NU27]. *J Vet Intern Med.* 2022;36(6):2433-2434. doi:10.1111/jvim.16541
- Hezzell MJ, Foster JD, Oyama MA, et al. Measurements of echocardiographic indices and biomarkers of kidney injury in dogs with chronic kidney disease. *Vet J.* 2020;255:105420. doi:10.1016/j.tvjl.2019.105420
- Dunaevich A, Chen H, Musseri D, et al. Acute on chronic kidney disease in dogs: etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. *J Vet Intern Med.* 2020;34(6):2507-2515. doi:10.1111/jvim.15931
- Dati in archivio presso IDEXX Reference Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA.

\*IRIS, International Renal Interest Society.

Pubblicazione: ottobre 2023

Le informazioni riportate nel presente documento sono fornite unicamente come guida generale. Come per qualsiasi diagnosi o trattamento, è necessario utilizzare discrezione clinica con ciascun soggetto sulla base di una valutazione completa del paziente che includa anamnesi, esame obiettivo e dati di laboratorio completi. In merito a qualsiasi terapia farmacologica o programma di monitoraggio, per una descrizione completa di dosaggi, indicazioni, interazioni e precauzioni è necessario fare riferimento alle informazioni sul prodotto.

© 2023 IDEXX Laboratories, Inc. Tutti i diritti riservati. • 09-2691009-00  
Tutti i marchi commerciali con riferimenti ®/TM sono di proprietà di IDEXX Laboratories, Inc. o delle sue affiliate negli Stati Uniti e/o in altri Paesi.  
L'informativa sulla privacy di IDEXX è disponibile all'indirizzo [www.idexx.it](http://www.idexx.it)