

Nefropatie ereditarie

RIASSUNTO

In nefrologia veterinaria sono sempre più numerose le segnalazioni di nefropatie familiari o ereditarie. Displasia renale, glomerulopatia primaria, glomerulonefriti immunomediate, amiloidosi, teleangectasia, Sindrome di Fanconi, iperuricosuria sono alcune delle patologie trattate nel presente lavoro. Di tali patologie verranno evidenziate le razze segnalate, i principali aspetti istopatologici, le ricadute cliniche e la eventuale disponibilità di test genetici per l'individuazione di carrier ed animali affetti.

INTRODUZIONE

In nefrologia veterinaria, negli ultimi anni, si assiste allo sforzo di acquisire informazioni sempre più precise riguardo all'ereditarietà di alcune nefropatie. Tali sforzi sono volti allo sviluppo di metodiche diagnostiche atte ad individuare precocemente i soggetti affetti ed in particolare di test genetici in grado di identificare i carrier oltre che gli affetti, al fine di escluderli dalla riproduzione.

La più ampia giustificazione a tale indirizzo risiede nella seguente affermazione del Dr. Lau K. (*Kidney Int*, 1989) che qui riportiamo¹. "After the process of renal disease is initiated, limited therapeutic modalities are available to nephrologists for reversing and/or stabilizing the disease course. For this reason we have learned to be vigorous and aggressive in controlling hypertension. We deliberately avoid nephrotoxic insults like unnecessary exposure to contrast materials, aminoglycosides, phenacetin-containing analgesics and, lately, nonsteroidal antiinflammatory agents. We attempt to correct reversible factors such as infection, obstruction, and renal hemodynamic compromise (...) Unfortunately, the clinical course of an established disease is relentlessly downhill."

Scopo del lavoro è quello di riportare le ultime acquisizioni riguardanti le nefropatie ereditarie o familiari segnalate nella specie canina.

DISPLASIA RENALE

Sviluppo disorganizzato del parenchima renale dovuto alla differenziazione asincrona delle diverse strutture che compongono il nefrone. L'istopatologia evidenzia strutture renali a differenti stadi evolutivi: strutture fetali affiancate a strutture normalmente sviluppate^{2,3}.

Nel tempo questi nefroni subiscono frequentemente alterazioni secondarie quali: ipertrofia compensatoria, iperplasia di glomeruli e tubuli, fibrosi interstiziale, nefrite tubulo-interstiziale, pielonefrite, mineralizzazioni distrofiche, degenerazioni cistiche e lipidosi glomerulare^{2,3} che esitano in insufficienza renale cronica giovanile.

Razze segnalate: Lhasa Apso, Shih Tzu^{4,5}, Soft Coated Wheaten Terrier^{6,7}, Chow Chow⁸, Alaskan Malamute⁹, Miniature Schnauzer¹⁰ e Dutch Kooiker¹¹, occasionalmente in razze diverse ed incroci delle razze sopraindicate. Anche nei Golden Retriever sono stati documentati casi di displasia renale, sebbene gli studi effettuati non abbiano dimostrato la familiarità della malattia^{12,13}.

Le cause genetiche della displasia renale non sono conosciute ma si sospetta siano affini in tutte le razze colpite. La diagnosi è quindi bioptica.

GLOMERULOPATIA PRIMARIA

Categoria che comprende un gruppo di patologie ereditarie ben identificate, legate all'anomalo sviluppo del collagene di tipo IV della membrana basale glomerulare (GBM). Nei soggetti affetti da glomerulopatia primaria le catene tipo $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$ (IV) sono espresse in maniera impropria o sono assenti, determinando anomalie ultrastrutturali della GBM che evolvono in una malattia renale progressiva fino all'insufficienza renale cronica^{3,14,15,16}. Questo tipo di patologie glomerulari è assimilabile alla Sindrome di Alport che colpisce l'uomo ed è spesso associata a perdita dell'udito e anomalie oculari. Tuttavia, nei soggetti esaminati non è stato possi-

Monica Cherubini

DVM, Libero Professionista, Clinica Veterinaria Valdinievole (Monsummano T.me)

Francesco Ghiani

DVM, Libero Professionista, Studio Veterinario Associato (Genova)

Paola Scarpa

DVM, PhD, SCMPA, Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie, Università degli Studi di Milano

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 20/02/2010 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 05/05/2010".

bile riscontrare lesioni oculari o auricolari a differenza di quanto accade nell'uomo²⁵.

Razze segnalate - Nei cani Samoyedo la nefropatia è X-linked dominante ed è caratterizzata dalla sostituzione di un singolo nucleotide nel gene COL4A5 della catena $\alpha 5$ del collagene tipo IV della GBM¹⁷. Nei neonati maschi la GBM è morfologicamente normale, ma già ad un mese di età si assiste a divisione bilaminare e duplicazione della stessa; le successive divisioni multilaminari e l'ispessimento della GBM esiteranno in glomerulosclerosi attorno a 8-10 mesi di età.

Proteinuria ed insufficienza renale cronica sono le conseguenze di questa nefropatia nei soggetti di sesso maschile¹⁸; l'evoluzione potrà essere rallentata con la somministrazione di una dieta a basso contenuto di proteine¹⁹ e fosforo e la somministrazione di ACE-inibitori o ciclosporina²⁰.

La normale inattivazione random di un cromosoma X nelle cellule dei feti, determinerà il diverso decorso nelle femmine: la mutazione determinerà unicamente lesioni focali della GBM. I cuccioli di sesso femminile presenteranno proteinuria a 2-3 mesi di età e minor accrescimento corporeo, ma non andranno incontro a patologia renale progressiva e quindi ad una insufficienza renale cronica.

Nei cani meticci del Navasota in cui la glomerulopatia (X-linked dominante), è caratterizzata dall'assenza di catene tipo $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$ (IV) nella GBM, sembra essere dovuta ad una differente mutazione del gene COL4A5¹⁷.

I Cocker Spaniel inglesi presentano una forma di glomerulopatia ereditaria legata ad un tratto autosomico recessivo. I soggetti esaminati presentano mutazioni dei loci COL4A3 e COL4A4 che inducono l'assenza di catene $\alpha 3$ e $\alpha 4$ nella GBM^{21,22}.

Nei Bull Terrier²³ e nei Dalmata²⁴ sono segnalati altri esempi di trasmissione autosomica dominante della glomerulopatia primaria. In queste due razze non vi è carenza numerica delle catene $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$ (IV), bensì si sospetta un'anomalia funzionale legata ad una mutazione dei loci COL4A3 e COL4A4.

Altri casi con evoluzioni clinico-patologiche affini alla glomerulopatia primaria sono stati descritti in cani di razza Dobermann, Bull Mastiff, Beagle, Rottweiler, Pembroke Welsh Corgi e Terranova^{2,3,5}.

Sono disponibili test genetici per il Cocker Spaniel inglese e per il Samoyedo.

AMILOIDOSI

In alcune razze canine sono state descritte forme familiari di amiloidosi sistemica reattiva, con depositi prevalentemente renali di proteina amiloide sierica (SAA), proteina di fase acuta sintetizzata dal fegato a seguito di un danno tissutale sistemico. Si tratta quindi una patologia acquisita che riconosce meccanismi geneticamente controllati ed ereditari che predispongono al deposito extracellulare di amiloide in reni originariamente sani.

Successivamente gli organi vanno incontro a necrosi papillare e nefrite interstiziale. I segni della patologia in atto sono proteinuria e sindrome nefrosica (ipoalbuminemia, ipercolesterolemia, versamento addominale)².

Depositi di amiloide possono essere presenti anche in altri organi: fegato, milza, intestino, pancreas, cuore, prostata, linfonodi e tiroide.

Nel cane, le patologie osservate in associazione ad amiloidosi sistemica reattiva sono: patologie infiammatorie croniche, patologie immunomediate, micosi sistemiche, infezioni batteriche croniche, infestazioni parassitarie croniche e patologie neoplastiche di diversa natura²⁶.

Razze segnalate - L'amiloidosi sistemica reattiva è stata descritta in cani di razza Shar Pei^{27,28}, Beagle²⁹ e English Foxhound³⁰.

Nello Shar Pei sembra che la trasmissione genetica sia legata a caratteri autosomici recessivi. Frequentemente i cani affetti presentano in anamnesi episodi di ipertermia, tumefazione a livello articolare (solitamente dell'articolazione tibiotarsica) che si risolvono spontaneamente in pochi giorni, indipendentemente dal trattamento. In questa razza i depositi di amiloide si localizzano prevalentemente a carico dell'interstizio midollare e più raramente a carico dei glomeruli. I soggetti affetti andranno incontro ad insufficienza renale cronica attorno ai 4 anni di età. Nei Beagle i depositi di amiloide sono descritti prevalentemente in sede glomerulare con modico coinvolgimento della midollare^{26,29}.

La diagnosi rimane istologica.

La somministrazione sottocutanea di dimetilsolfossido (DMSO) sembra rallentare l'apposizione di nuove molecole di amiloide nei tessuti.

GLOMERULONEFRITI IMMUNOMEDIATE

Le glomerulonefriti immunomediate familiari sono patologie glomerulari che riconoscono come evento scatenante una patologia che induce la formazione di immunocomplessi.

Razze segnalate - Nei cani di razza Soft Coated Wheten Terrier^{31,32} è stata riconosciuta una patologia ereditaria quale causa di nefropatia proteino-disperdente (PLN), associata o meno ad enteropatia proteino-disperdente (PLE). L'esame microscopico delle lesioni renali evidenzia glomerulonefrite membranosa o membranoproliferativa, glomerulosclerosi accompagnata da fibrosi periglomerulare ed alterazioni tubulari secondarie. Tramite microscopia elettronica ed immunofluorescenza si evidenziano depositi di IgA, IgM e complemento a carico del mesangio. Il meccanismo patogenetico potrebbe originare da una reazione da ipersensibilità alimentare con conseguente alterazione della permeabilità intestinale e formazione di immunocomplessi che, secondariamente, potrebbe determinare glomerulonefrite³³.

Complicazioni legate alla PLE (pancreatite, steatonecrosi/steatite, tromboembolismi) ed alla PLN (ipertensione, sindrome nefrosica, tromboembolismi) rendono infausta la prognosi dei soggetti affetti.

Nei Bovari del Bernese^{34,35} è stata identificata una glomerulonefrite membranoproliferativa familiare in soggetti che presentavano elevati titoli anticorpali per *Borrelia burgdorferi* senza che indagini immunostochimiche tissutali ne avessero mai rilevato l'antigene. La microscopia elettronica ha evidenziato immunodepositi elettrondensi subendoteliali, identificati con immunostochimica come depositi di IgM ed occasionalmente di IgA ed IgG. Nei Brittany Spaniel³⁶ è stata identificata una glomerulonefrite membranoproliferativa legata ad una carenza della III parte del complemento su base genetica.

TELEANGECTASIA

Nefropatia caratterizzata dalla presenza di noduli a livello della midollare e della giunzione corticomidollare renale. Simili lesioni nodulari possono essere presenti in: milza, duodeno, mediastino anteriore, spazio retroperitoneale, sottocute, sistema nervoso centrale. Si tratta di lesioni di aspetto cavernoso costituite di malformazioni vascolari multiple o tumori benigni di origine vascolare.

Razze segnalate - Nei cani di razza Welsh Corgi³⁷ la teleangiectasia si manifesta clinicamente tra i 2 e gli 8 anni di età, con macroematuria. Coaguli di sangue vengono spesso identificati nella pelvi renale oltre che a livello delle lesioni nodulari. L'anemia e l'idronefrosi conseguenti, si riscontrano in circa la metà dei cani affetti. Nefrocalcinosi o calcoli sono frequenti complicazioni.

CISTADENOCARCINOMA RENALE MULTIFOCALE EREDITARIO

Sindrome neoplastica descritta nei cani di razza Pastore tedesco caratterizzata dallo sviluppo di lesioni neoplastiche multiple in entrambi i reni, dermatofibrosi nodulare a carico di cute e sottocute e, nelle femmine colpite, leiomioma uterino. Si tratta di una forma ereditaria legata ad un tratto autosomico dominante e dovuta ad una mutazione del gene BHD^{38,39,40}.

NEFROPATIA GIOVANILE DEL BOXER

Nei Cani di razza Boxer è stata recentemente identificata una nefropatia giovanile associata a incontinenza urinaria (50% dei casi) ed infezione delle vie urinarie (33% dei casi). L'evoluzione della patologia porta ad insufficienza renale cronica. I reperti istopatologici erano compatibili con rene terminale e pielonefrite cronica non ostruttiva causate da reflusso vescicoureterale nella fase di sviluppo del rene.

TABELLA 1
Razze segnalate nelle diverse nefropatie ereditarie

DISPLASIA RENALE

Lhasa Apso
Shih Tzu
Standard Poodle
Soft Coated Wheaten terrier
Chow Chow
Alaskan Malamute
Miniature Schnauzer
Dutch Kooiker

GLOMERULOPATIA PRIMARIA

Samoiedo
Navasota
Cocker Spaniel inglese
Bull Terrier
Dalmata
Bull Mastiff
Dobermann
Newfoundland
Rottweiler
Welsh Corgi Pembroke
Beagler

AMILOIDOSI

Shar Pei
Foxhound inglese
Beagle

TELEANGECTASIA

Welsh Corgi Pembroke

CISTADENOCARCINOMA MULTIFOCALE

Pastore tedesco

RENE POLICISTICO

Bull Terrier
Cairn Terrier
West White Highland Terrier

CISTINURIA

Terranova
Bulldog inglese
Bulldogue francese
Basset hound
Bassotto tedesco
Staffordshire bull terrier
Rottweiler

GLICOSURIA RENALE PRIMARIA

Basenji
Norwegian Elkehound
Scottish Terrier

IPERURICOSURIA

Dalmata

SINDROME DI FANCONI

Basenji
Border Terrier
Norwegian Elkhound
Pastore delle Shetland
Yorkshire Terrier
Whippet

ALTRE NEFROPATIE

Boxer

■ Patologie genetiche oggetto di controllo

Gli studi effettuati sino ad oggi non hanno però confermato l'ereditarietà della patologia^{41,42}.

RENE POLICISTICO (PKD)

Nefropatia caratterizzata dalla presenza di cisti nel contesto del parenchima renale, in particolare a livello corticale e della giunzione cortico-midollare. Le lesioni sono bilaterali.

L'architettura del parenchima renale viene progressivamente sovrastata dalla presenza di cisti multiple di diametro da <1mm a >2,5 cm. Le cisti contengono un liquido di aspetto più o meno torbido che da colore citrino può trasformarsi in sieroematico a causa di emorragie intra-cistiche. Le cisti sono circolari o ovoidali, uni o multiloculate, rivestite da una parete sottile generalmente costituita da un singolo strato di cellule piatte squamose o cellule epiteliali cuboidali. Solo occasionalmente le pareti sono pluristratificate. Non vi sono caratteristiche specifiche

che possano fare risalire alla parte del nefrone da cui originano, sebbene la presenza di residui di orletto a spazzola ne suggeriscano l'origine a livello del tubulo prossimale⁴³.

Un'infiltrazione linfoplasmacellulare di vario grado è presente sia a livello corticale che midollare in particolare negli animali adulti. Tratti radiali di infiammazione e fibrosi si possono evidenziare progressivamente sia a livello corticale che midollare. Un'estesa fibrosi può coinvolgere la midollare. Generalmente le cisti non sono associate ai glomeruli⁴⁴.

Razze segnalate: la PKD è stata documentata nei Bull Terrier, Cairn Terrier e nel West White Highland Terrier. Nel Bull Terrier la nefropatia si trasmette attraverso un gene autosomico dominante ed è spesso segnalata in concomitanza di alterazioni a carico delle valvole aortica e mitralica e di displasia mitralica, ma in assenza di lesioni cistiche a livello epatico. I segni clinici appaiono in giovani adulti ed evolvono in insufficienza renale cronica oltre i 6 anni di età⁴⁵.

TABELLA 2
Caratteristiche delle nefropatie familiari

Razza	Tipo di lesione	Predilezione di genere	Insorgenza clinica	Ereditarietà	Sindrome clinica	Proteinuria	Renomegalia
LHASA APSO	DISP	NESSUNA	6m	Sconosciuto	CRF	NO	NO
SHIH TZU	DISP	NESSUNA	6m	Sconosciuto	CRF	NO	NO
SCHNAUZER NANO	DISP	NESSUNA	1m-36m	Sconosciuto	CRF	NO	NO
WHEATEN TERRIER	DISP	NESSUNA	1m-30m	Sconosciuto	CRF	NO	NO
ALASKAN MALAMUTE	DISP	NESSUNA	4m-11m	Sconosciuto	CRF	NO	NO
CHOW CHOW	DISP	NESSUNA	5m-18m	Sconosciuto	CRF	NO	NO
SAMOIEDO	HN	M>F	1a	X-linked dominante	CRF	SI	NO
BULL TERRIER	HN	NESSUNA	11m-8a	Autosomico dominante	CRF	SI	NO
DALMATA	HN	NESSUNA	11m-8a	Autosomico dominante	CRF	SI	NO
COCKER SP. INGLESE	HN	NESSUNA	6m-24m	Autosomico recessivo	CRF	SI	NO
DOBERMANN	HN	NESSUNA	4m-72m	Sconosciuto	CRF	SI	NO
ROTTWEILER	HN	NESSUNA	6m-12m	Sconosciuto	CRF	SI	NO
CAIRN TERRIER	PKD	NESSUNA	6 sett	Autosomico recessivo	CRF	NO	SI
SHAR PEI	AMIL	F>M	1a-6a	Sconosciuto	CRF	SI	NO
BEAGLE	AMIL	NESSUNA	5a-11a	Sconosciuto	CRF	SI	NO
FOXHOUND INGLESE	AMIL	NESSUNA	-	Sconosciuto	CRF	SI	NO
CANE MONTAGNA BERNESE	GNFi	F>M	2a-7a	Autosomico recessivo	CRF	SI	NO
WHEATEN TERRIER	GNFi	F>M	2a-11a	Sconosciuto	CRF/NS	SI	NO
WELSH CORGI	TELANG	NESSUNA	2a-8a	Sconosciuto	EMATURIA	NO	NO
BASENJI	RTD	NESSUNA	1a-6a	Sconosciuto	FANCONI	NO	NO
NORWEGIAN ELKHOUND	TIDIS	NESSUNA	8m-5a	Sconosciuto	CRF	NO	NO
PASTORE TEDESCO	RCND	NESSUNA	5a-11a	Autosomico Dominante	DERMATO=FIBROSI NODULARE	-	-

Legenda: DISP: displasia renale; GNFi: glomerulonefrite immunomediata; TELANG: telangiectasia; HN: glomerulopatia primaria; PKD: malattia renale policistica; AMIL: amiloidosi; TIDIS: malattia tubulointerstiziale; RTD: malattia tubulare renale funzionale; M: maschi; F: femmine; CRF: malattia renale cronica; NS: sindrome nefrosica; RCND: cistadenocarcinoma renale (da *Vet Clin North Am* 1999, modificato).

■ Patologie genetiche

Nei Cairn Terrier e nei WHTH la trasmissione è invece autosomica recessiva. La patologia si caratterizza per la presenza di cisti multiple a livello epatico e renale, con segni clinici già evidenti sopra le cinque settimane di età⁴⁶.

La diagnosi è ecografica ed istologica.

CISTINURIA

La cistina è un aminoacido filtrato dal glomerulo e riassorbito al 99-100% dal tubulo prossimale mediante un meccanismo di trasporto attivo che può essere compromesso da un difetto ereditario. La trasmissione può essere autosomica recessiva o legata al sesso.

Il grado di cistinuria varia tra gli individui e può decrescere con l'età. Nei cani di sesso maschile la formazione di calcoli di cistina è frequente (sia nei soggetti giovani che di 4-5 anni), ma anche nelle femmine è segnalata la presenza di cistinuria in assenza di urolitiasi.

Razze segnalate: Terranova, Bulldog inglese e francese, Bassett hound, Bassotto Tedesco, Staffordshire bull terrier, Rottweiler^{47,48,49}.

Un test genetico è disponibile per il Terranova ed il Labrador Retriever.

GLICOSURIA RENALE PRIMARIA

Il glucosio viene liberamente filtrato a livello glomerulare e riassorbito a livello del tubulo prossimale con un meccanismo di co-trasporto con il Na⁺. Difetti del meccanismo di riassorbimento, su base ereditaria, determinano glicosuria in presenza di euglicemia, diuresi osmotica e predisposizione ad infezioni batteriche o fungine delle vie urinarie. Buona la prognosi a lungo termine.

Razze segnalate: Basenji, Norwegian Elkehound, Scottish Terrier^{2,50}.

IPERURICOSURIA

L'allantoina è il prodotto finale del catabolismo delle purine in tutti i mammiferi, tranne che nei primati e nel cane di razza Dalmata. In questi, il processo di degradazione delle purine determina principalmente la produzione di acido urico con conseguenti elevati livelli di acido urico nel sangue e nelle urine. Nonostante nel Dalmata vi siano normali livelli di uricasasi (enzima che converte l'acido urico in allantoina), l'anomalo trasporto di acido urico a livello epatico ed il minore riassorbimento a livello dei tubuli renali prossimali determina iperuricosuria ed iperuricemia (HUU) con conseguente cristalluria e possibile formazione di uroliti di urati^{51,52}.

L'ereditarietà è di tipo autosomico recessivo, nonostante il 97% dei cani Dalmata "stone former" sia di sesso maschile. Questo dato può sorprendere perché tutti i Dalmata presentano HUU. Poiché è difficile immaginare che cause ambientali siano in grado

La doppia azione contro l'incontinenza urinaria



Enurace® 50

Compresse a base di Efedrina

www.janssenanimalhealth.com

Via Michelangelo Buonarroti, 23 • 20093

Cologno Monzese (MI)

Tel. 0225101 • Fax 022510500

JANSSEN
ANIMAL HEALTH

una divisione
Janssen-Cilag Spa

di influire così pesantemente sull'Odd Ratio documentato nei maschi, allo stato attuale si deve concludere che la diversa incidenza di urolitiasi dipende dalla anatomia uretrale presente nei due sessi^{53,54}.

SINDROME DI FANCONI

Difetto ereditario del tubulo prossimale che determina gravi alterazioni delle frazioni d'escrezione urinaria di: aminoacidi, proteine (P.M. < 55 KDa), fosfati, glucosio, bicarbonato, sodio, potassio ed urati. Si riconoscono due meccanismi:

- fissurazione delle membrane dei tubuli con diminuita efficienza del riassorbimento dei soluti
- diminuzione del metabolismo intracellulare con insufficiente energia a sostegno del trasporto.

Razze segnalate: Basenji, Border Terrier, Norwegian Elkhound, Pastore delle Shetland, Yorkshire Terrier, Whippet^{55,56,57}. Nel Basenji insorge attorno ai 3-4 anni di età, prevalentemente nelle femmine (3:1) con poliuria, polidipsia, perdita di peso, disidratazione, debolezza muscolare, mantello opaco, glicosuria, euglicemia. Con il progredire della patologia si presenta insufficienza renale ed acidosi metabolica ipercloremica. È disponibile un test su DNA.

Molta strada è stata percorsa dai primi case report grazie al progredire della medicina molecolare e della genetica. In ogni caso nuove segnalazioni inducono ad ipotizzare ulteriori problematiche di carattere ereditario in nefrologia veterinaria, come ad

esempio la xantiniuria evidenziata in cuccioli e non allopurinolo-indotta^{58,59}.

In questo contesto rimane fondamentale la "sorveglianza" dei medici veterinari e l'importanza delle loro segnalazioni attraverso "case report" documentati e pubblicati su riviste specializzate.

Parole chiave

Cane, nefropatia ereditaria, nefropatia familiare, proteinuria.

■ Hereditary nephropathy

Summary

In veterinary nephrology more and more reports of family or hereditary kidney diseases have been published. Renal dysplasia, primary glomerulopathy, immune-mediated glomerulonephritis, amyloidosis, teleangiectasia, Fanconi's Syndrome and hyperuricosuria are some of the diseases treated in this paper. Involved breeds, principal histopathologic aspects, clinical consequences and the availability of genetic tests for the detection of carriers and infected animals, will be pointed out.

Key words

Dog, hereditary nephropathy, familiar nephropathy, proteinuria.

BIBLIOGRAFIA

1. Lau K: Phosphate excess and progressive renal failure: The precipitation-calcification hypothesis. *Kidney Int*, 36, 918-937, 2008.
2. Lees GE: Familial renal disease in dogs. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ed. Saunders-Elsevier, St. Louis, 2010, pp 2058-2062.
3. Lees GE: Juvenile and familial nephropathies. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. Ed. BSAVA, Waterwells, 2007, pp 79-80.
4. O'Brien TD, Osborne CA, Yano BL et al: Clinicopathologic manifestations of progressive renal disease in Lhasa Apso and Shih Tzu dogs. *JAVMA* 180 (6):658-664, 1982.
5. Picut CA, Lewis RM: Comparative pathology of canine hereditary nephropathies: an interpretive review. *Vet Res Commun* 11 (6):561-581, 1987.
6. Eriksen K, Grøndalen J: Familial renal disease in Soft-coated Wheaten Terriers. *JSAP* 25(8): 489-500, 1984.
7. Nash AS, Kelly DF, Gaskell CJ: Progressive renal disease in Soft-coated Wheaten Terriers: possible familial nephropathy. *JSAP* 25 (8): 479-487, 1984.
8. Brown CA, Crowell WA, Brown SA et al: Suspected familial renal disease in Chow Chow. *JAVMA* 196 (8):1279-1284, 1990.
9. Vilafranca M, Ferrer L: Juvenile nephropathy in Alaskan Malamute littermates. *Vet Pathol* 31 (3):375-377, 1994.
10. Morton LD, Sanecki RK, Gordon DE et al: Juvenile renal disease in Miniature Schnauzer dogs. *Vet Pathol* 27 (6):455-458, 1990.
11. Schulze C, Meyer HP, Blok AL et al: Renal dysplasia in three young adult Dutch Kooiker dogs. *Vet Q* 20 (4):146-148, 1998.
12. Kerlin RL, Van Winkle TJ: Renal dysplasia in Golden Retrievers. *Vet Pathol* 32:327-329, 1995.
13. De Morais HS, Di Bartola SP, Chew DJ: Juvenile renal disease in Golden Retrievers: 12 cases. *JAVMA* 209, 792-797, 1996.
14. Di Bartola SP: Familial renal disease in dogs and cats. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ed. Saunders-Elsevier, St. Louis. 2005 pp1819-1824.
15. Thorner P, Baumal R, Valli VE et al: Abnormalities in the NC1 domain of collagen type IV in GBM in canine hereditary nephritis. *Kidney Int*. 1989 35 (3):843-850, 1989.
16. Cox ML, Lees GE, Kashtan CE et al: Genetic cause of X-linked Alport syndrome in a family of domestic dogs. *Mamm Genome* 14 (6):396-403, 2003.
17. Bell RJ, Lees GE, Murphy KE: X chromosome inactivation patterns in normal and x-linked hereditary nephropathy carrier dogs. *Cytogenet Genom Res* 122 (1):37-40, 2008.
18. Jansen B, Valli VE, Thorner P et al: Samoyed hereditary glomerulopathy: serial, clinical and laboratory (urine, serum biochemistry and hematology) studies. *Can J Vet Res* 51 (3):387-393, 1987.
19. Valli VE, Baumal R, Thorner P et al: Dietary modification reduces splitting of glomerular basement membranes and delays death due to renal failure in canine X-linked hereditary nephritis. *Lab Invest* 65 (1):67-73, 1991.
20. Chen D, Jefferson B, Harvey SJ et al: Cyclosporine A slows the progressive renal disease of Alport Syndrome (X-linked hereditary nephritis): results from canine model. *J Am Soc Nephrol* 14 (3):690-698, 2003.
21. Davidson AG, Bell RJ, Lees GE et al: Genetic cause of autosomal recessive hereditary nephropathy in the English Cocker Spaniel. *J Vet Intern Med* 21 (3):394-401, 2007.
22. Lees GE, Helman RG, Kashtan CE et al: A model of autosomal recessive Alport syndrome in English Cocker spaniel dogs. *Kidney Int* 54 (3):706-719, 1998.
23. Hood JC, Dowling J, Bertram JF et al: Correlation of histopathological features and renal impairment in autosomal dominant Alport syndrome in Bull terriers. *Nephrol Dial Transplant* 17 (11):1897-1908, 2002.
24. Hood JC, Huxtable C, Naito I et al: A novel of autosomal dominant Alport syndrome in Dalmatian dogs. *Nephrol Dial Transplant* 17 (12):2094-2098, 2002.
25. Scott J, Mount R, Sado Y et al: The inner ear of dog with X-linked nephritis provides clues to the pathogenesis of hearing loss in X-linked Alport syndrome. *AJP* 159 (3):1097-1104, 2001.
26. Di Bartola SP: "Renal Amyloidosis" in *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Ed. Williams & Wilkins, Philadelphia, 1995.
27. Di Bartola SP, Tarr MJ, Webb DM et al: Familial renal amyloidosis in Chinese Shar pei dogs. *JAVMA* 197 (4):483-487, 1990.
28. May C, Hammil J, Bennet D: Chinese Shar pei fever syndrome: a preliminary report. *Vet Rec* 131 (25):586-587, 1992.
29. Bowles MH, Mosier DA: Renal amyloidosis in a family of Beagles. *JAVMA* 201 (4):569-574, 1992.
30. Mason NJ, Day MJ: Renal amyloidosis in related English Foxhounds. *JSAP* 37, 255-260, 1996.
31. Allenspach K, Lomas B, Wieland B et al: Evaluation of perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibodies as an early marker of protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers. *Am J Vet Res* 69 (10):1301-1304, 2008.

■ Patologie genetiche

32. Littman MP, Dambach DM, Vaden SL et al: Familial protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 cases (1983-1997). *J Vet Intern Med* 14 (1):68-80, 2000.
33. Vaden SL, Hammerberg B, Davenport DJ et al: Food hypersensitivity reactions in Soft Coated Wheaten Terriers with protein-losing enteropathy or protein-losing nephropathy or both: gastroscopic food sensitivity testing, dietary provocation, and fecal immunoglobulin E. *J Vet Intern Med* 14 (1):60-67, 2000.
34. Minkus G, Breuer W, Wanke R et al: Familial nephropathy in Bernese Mountain dogs. *Vet Pathol* 31 (4):421-428, 1994.
35. Reusch C, Hoerauf A, Lechner J et al: A new familial glomerulonephropathy in Bernese Mountain dogs. *Vet Rec* 134 (16):411-415, 1994.
36. Johnson JP, McLean RH, Cork LC et al: Genetic analysis of an inherited deficiency of the third component of complement in Brittany spaniel dogs. *Am J Med Genet* 25 (3):557-562, 1986.
37. Moore FM, Thornton GW: Telangiectasia of Pembroke Welsh Corgi dogs. *Vet Pathol* 20 (2):203-208, 1983.
38. Lingaas F, Comstock KE, Kirkness EF et al: A mutation in the canine BHD gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog. *Hum Molec Genet* 12 (23):3043-3053, 2003.
39. Bønsdorff TB, Jansen JH, Thomassen RF et al: Loss of heterozygosity at the FLCN locus in early renal cystic lesions in dogs with renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis. *Mamm Genome* 20 (5):315-320, 2009.
40. Bønsdorff TB, Jansen JH, Lingaas F: Second hits in the FLCN gene in a hereditary renal cancer syndrome in dogs. *Mamm Genome* 19 (2):121-126, 2008.
41. Peeters D, Clercx C, Michiels L et al: Juvenile nephropathy in a boxer, a rottweiler, a collie and an Irish wolfhound. *Aust Vet J* 78 (3):162-165, 2000.
42. Chandler ML, Elwood C, Murphy KF et al: Juvenile nephropathy in 37 boxer dogs. *JSAP* 48 (12):690-694, 2007.
43. O'Leary CA, Ghoddsi M, Huxtable CR: Renal pathology of polycystic kidney disease and concurrent hereditary nephritis in Bull Terriers. *Aust Vet J* 80 (6): 353-361 2002.
44. O'Leary CA, Mackay BM, Malik R et al: Polycystic kidney disease in bull terriers: an autosomal dominant inherited disorder. *Aust Vet J* 77 (6): 361-366, 1999.
45. O'Leary CA, Turner S: Chronic renal failure in an English bull terrier with polycystic kidney disease. *JSAP* 45 (11):563-567, 2004.
46. Laysol C, Queau Y, Lefebvre H: Genetic aspects of canine kidney disease. *Vet Focus* 17 (2): 33-39, 2007.
47. Osborne CA, Sandreson SL, Lulich JP et al: Canine cystine urolithiasis: cause, detection, treatment, and prevention. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29 (1):193-211, 1999.
48. Case LC, Ling GV, Franti CE et al: Cystine-containing urinary calculi in dogs: 102 cases (1981-1989). *JAVMA* 201 (1):129-133, 1992.
49. Wallerstrom BI, Wagberg TI, Lagergren CH: Cystine calculi in the dog: an epidemiological retrospective study. *JSAP* 33 (2):78-84, 1992.
50. Finco DR: Familial renal disease in Norwegian elkhound dogs: physiologic and biochemical examinations. *Am J Vet Res* 37(1): 87-91, 1976.
51. Bartges JW, Osborne CA, Lulich JP et al: Canine urate urolithiasis: etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29 (1):161-191, 1999.
52. Bannasch D, Safra N, Young A et al: Mutations in the SLC2A9 Gene Cause Hyperuricosuria and Hyperuricemia in the Dog. *PLoS Genetics*, 4 (11): 1-7, 2008.
53. Bannasch DL, Ling GV, Bea J et al: Inheritance of urinary calculi in the Dalmatian. *J Vet Intern Med* 18 (4):483-487, 2004.
54. Albasan H, Lulich JP, Osborne CA et al: Evaluation of the association between sex and risk of forming urate uroliths in Dalmatians. *J Am Vet Med Assoc* 227 (4):565-569, 2005.
55. Yearley JH, Hancock DD, Mealey KL: Survival time, lifespan, and quality of life in dogs with idiopathic Fanconi syndrome. *J Am Vet Med Assoc* 225 (3):377-383, 2004.
56. McEwan NA, Macartney L: Fanconi's syndrome in a Yorkshire Terrier. *JSAP* 28 (8):737-742, 1987.
57. MacKenzie CP, Van Den Broek A: The Fanconi syndrome in a Whippet. *JSAP* 28 (8):469-474, 1987.
58. van Zuilen CD, Nickel RF, van Dijk TH et al: Xanthinuria in a family of Cavalier King Charles spaniels. *Vet Q* 19: (4)172-174, 1997.
59. Scarpa P, Ramirez Sanchez C, Faverzani S et al: Urolitiasi da xantina in una cucciola di bassotti a pelo ruvido. *Atti SISVet*, 2007, pp 227-228.

Di nuovo in equilibrio.



La nuova gamma di probiotici/prebiotici fidavet® per l'equilibrio della microflora intestinale

fidavet® KAODYN®

Pasta appetibile che offre una rapida risposta per il sostegno dell'equilibrio della microflora intestinale



fidavet® BENEDYN®

Capsule gelatinose ad elevata concentrazione che favoriscono il ripristino della microflora nelle forme intestinali croniche.

Possono essere associate ad antibiotici

fidavet® FIBERDYN®

Alimento complementare pellettato contenente fibra solubile e insolubile per favorire la normale funzione digestiva. Indicato per: disturbi delle ghiandole perianali, gastroenteriti, cambiamenti alimentari, periodi di stress

