



FONDAZIONE INIZIATIVE ZOOPROFILATTICHE E ZOOTECHNICHE
BRESCIA

I MODELLI ANIMALI SPONTANEI PER LO STUDIO DELLA FISIOLOGIA E PATOLOGIA DELL'UOMO

EDITO A CURA DELLA
FONDAZIONE INIZIATIVE ZOOPROFILATTICHE
E ZOOTECHNICHE - BRESCIA

1°2

IL LATTONZOLO E IL VITELLO DA LATTE: MODELLI SPONTANEI PER LO STUDIO DEI COSIDDETTI "INFARTI URICI RENALI" DEL BAMBINO LATTANTE

SILVIA MIOLETTI¹, STEFANO AMEDEO¹, FRANCO GUARDA²

¹Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università degli Studi di Torino; ²Centro di Referenza di Patologia Comparata Bruno Maria Zaini, Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università degli Studi di Torino

I calcoli dell'apparato urinario sono conosciuti in tutte le specie di animali domestici e nell'uomo, e sono localizzati prevalentemente a livello renale (nefrolitiasi) e/o della vescica (cistolitiasi) (Piazza e Dalla Palma, 1988). In particolare la nefrolitiasi nell'uomo è aumentata di circa il 70% negli ultimi vent'anni, e se un tempo era considerata una malattia dell'adulto, si è osservato recentemente un incremento di casi riscontrati nei bambini (Tasian *et al.*, 2014).

Nell'urina sono presenti i prodotti terminali del metabolismo proteico in quantità variabile in funzione del ricambio azotato dell'organismo, del quale i principali composti sono l'urea, la creatinina, l'acido ippurico, l'allantoina, le basi puriniche e l'acido urico (Clement, 1998).

Tra i vari tipi di calcoli urinari, quelli costituiti da acido urico e urati assumono una certa importanza sia negli animali sia nell'uomo per la loro eziopatogenesi. L'acido urico è il prodotto terminale del catabolismo delle purine. La via catabolica attraverso la quale i nucleotidi AMP (adenosin-monofosfato) e GMP (guanosin-monofosfato) vengono trasformati in acido urico è illustrata in fig. 1 (Siliprandi e Tettamanti, 2014).

L'acido urico è una molecola poco solubile in acqua in condizioni fisiologiche (pH 7,4 e 37 C°); l'urato circola nel plasma e nel liquido sinoviale in una forma ionica mono-deprotonata. Il plasma si considera saturato dall'urato quando esso raggiunge il suo limite di solubilità, che è approssimativamente di 6,8 mg/dL. Oltre questa concentrazione la soluzione si considera sovrasatura. Nell'intervallo di sovrasaturazione comincia la formazione di cristalli, con un'ulteriore alterazione della solubilità dell'urato, e questo fenomeno si può diffondere a seconda delle condizioni locali (Martillo, 2014). In particolare, sotto forma di cristalli, l'urato si è osservato sia in forma completamente protonata come acido urico, sia in una varietà di sali di urato formati per deprotonazione totale o parziale, il più comune dei quali è il monourato di sodio monoidrato, reperibile più frequentemente nelle articolazioni.

Le cause di iperuricemia sono state molto studiate e variano anche a seconda delle specie considerate. Ad esempio, mentre tutti i mammiferi possiedono la xantina ossidasi, enzima che serve a trasformare la xantina in acido urico (fig.1) (Siliprandi e Tettamanti, 2014), l'uomo e altri primati hanno subito una mutazione genetica per cui non possiedono l'enzima

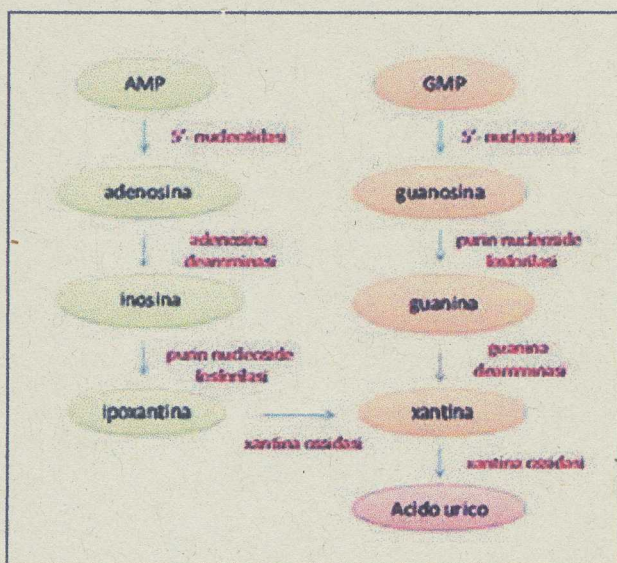
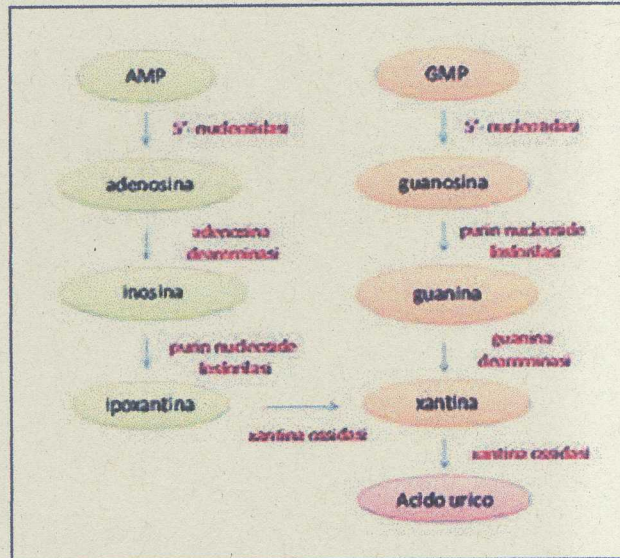


Fig. 1. Catabolismo dei nucleotidi purinici.

Fig. 2. Uricolisi.



uricasi (urato-ossidasi) che serve negli altri mammiferi, nel passaggio catabolico successivo, a trasformare l'acido urico in allantoina (Johnson, 2013; Schett, 2015; Martillo, 2014) (fig. 2) (Urich, 2010). Il rene e l'intestino devono perciò smaltire l'acido urico che continuamente viene accumulato nel corso del catabolismo delle purine, dovuto anche al ricambio tissutale. La perdita dell'attività uricasica potrebbe essere stata un vantaggio nell'evoluzione dell'uomo perché è provato che l'acido urico a livello extracellulare è un potente antiossidante e di conseguenza i suoi più elevati livelli ematici potrebbero contribuire a diminuire il rischio di carcinogenesi che accompagna l'alta longevità degli ominidi (Friedman *et al.*, 1985; Wu *et al.*, 1989; Oda *et al.*, 2002; Choi *et al.*, 2005; Urich, 2010).

Altre cause di iperuricemia potrebbero essere: a) una sottoescrezione di urato; b) condizioni di eccessivo ricambio cellulare (p. es. leucemie, anemie emolitiche); c) un'alta introduzione di purine nella dieta (p. es. carne, fegato, reni); d) un'iperattività dell'enzima xantina-ossidasi; e) una diminuita attività di alcuni altri enzimi adibiti al recupero delle basi puriniche che, anziché essere convertite nei rispettivi nucleotidi, vengono trasformate in acido urico (Martillo *et al.*, 2014; Siliprandi e Tettamanti, 2014; Schett *et al.*, 2015).

Meno del 5% dell'urato presente nel plasma è trasportato legato a proteine ed è liberamente filtrato dal glomerulo renale nei tubuli prossimali, dove viene prevalentemente riassorbito (Martillo *et al.*, 2014; Sakhaee *et al.*, 2014).

Un'alta concentrazione di acido urico nelle urine, o iperuricosuria, data da uno scarso volume urinario, è uno dei fattori che promuove la formazione di calcoli renali, insieme a una acidificazione del pH. Infatti, mentre nel liquido sinoviale e nel siero il pH viene mantenuto costante, il pH urinario può variare considerevolmente. A un pH inferiore a 5,5, l'urato urinario esiste prevalentemente sotto forma di acido urico, più idrofobico e meno solubile della forma dissociata, quindi la concentrazione della molecola che sarebbe sottosaturata come ione urato viene sovrasaturata nella forma indissociata come acido urico e ne causa la precipitazione sotto forma di cristalli. Per questo l'alcalinizzazione delle urine è uno dei trattamenti d'elezione per la riduzione della calcolosi renale. Inoltre studi in vitro suggeriscono come l'acido urico possa favorire chimicamente la precipitazione di ossalati di calcio (Martillo *et al.*, 2014).

Nei reni dei lattanti, ed eccezionalmente in quelli di bambini di età superiore, è possibile talvolta osservare i cosiddetti, in realtà non propriamente definiti, "infarti di acido urico", cioè depositi di urato d'ammonio nei tubuli delle papille renali. Essi sono responsabili in un quadro anatomo-patologico di strie di colore giallo intenso che si dipartono a raggiera dalla pelvi, riconoscibili come birifrangenti se osservate in luce polarizzata. Queste strie chiare, disposte a ventaglio, contrastano nettamente col colorito rosso scuro della midollare (Kauffman, 1961; Piazza e Dalla Palma, 1988; Monga e Mazzucco, 1992) (fig. 3) (Monga e Mazzucco, 1992). E' da sottolineare che questi depositi in genere non comportano un'alterazione della funzionalità renale (Monga e Mazzucco, 1992).

L'eziologia di queste formazioni non è ancora del tutto chiara, ma si pensa possano esse-



Fig. 3. Bambino lattante, rene: infarti urici (Monga e Mazzucco, 1992)

re dovute alla distruzione nei primi giorni di vita extrauterina di molte cellule appartenenti all'ematopoiesi extramidollare o comunque al sovraccarico di acido urico nel sangue, conseguente ai cambiamenti metabolici che avvengono dopo la nascita (Monga e Mazzucco, 1992).

Secondo alcuni autori è essenziale il fatto che dopo la nascita possa insorgere una notevole distruzione di leucociti, collegata a una leucocitosi presente prima e dopo la nascita, che potrebbe avvenire ad esempio per un prolungamento della durata del parto (Kauffmann, 1961).

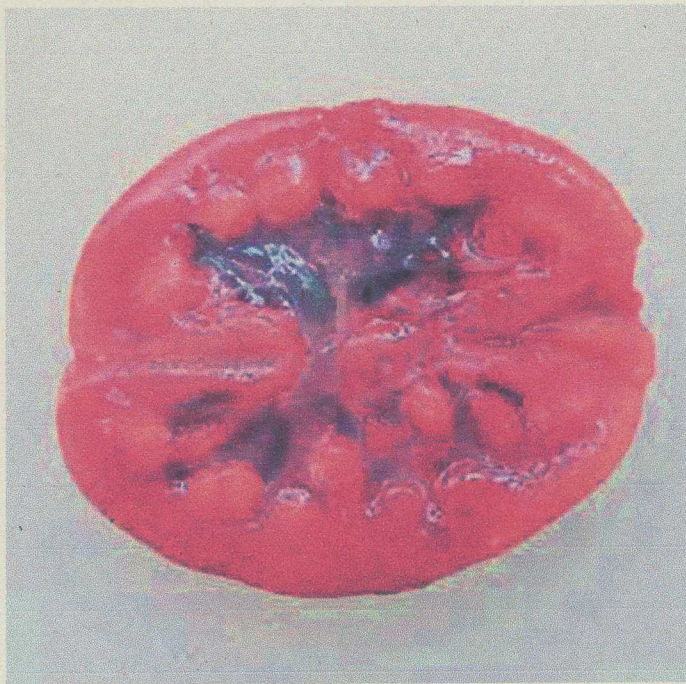


Fig. 4. Suinetto lattante, rene: infarti urici.

Fig. 5. Vitello da latte, rene: infarti urici.



Gli infarti di acido urico sembrano comparire quasi esclusivamente nei neonati che sono vissuti e hanno respirato, e la loro eliminazione avviene in genere attraverso l'urina tra il secondo e il ventunesimo giorno di vita. In alcuni casi essi possono permanere più a lungo nei bacinetti o nella vescica come piccoli ammassi giallo-bruni e arrivare alle dimensioni di una lenticchia. Calcoli di urato d'ammonio di maggiori dimensioni sono stati rinvenuti soprattutto nella vescica o nei bacinetti renali di bambini di età superiore (5-7 anni) (Kauffmann, 1961).

Come riscontrato in alcuni reperti anatomico-patologici dagli autori, è interessante che le stesse formazioni costituite da urato d'ammonio possano talvolta comparire in gran parte delle papille renali di suinetti lattanzoli sotto scrofa (fig. 4) e di giovani vitelli da latte (fig. 5). Inoltre nei lattanzoli sarebbe ipotizzabile la loro natura congenita, poiché già osservate in soggetti di pochi giorni di vita (fig. 6).

Da un punto di vista comparativo si può quindi ipotizzare che il suino e il vitello neonati possano rappresentare dei buoni modelli animali per lo studio eziopatogenetico di queste alterazioni metaboliche che avvengono subito dopo la nascita o poco prima del parto, che hanno come conseguenza depositi di urato d'ammonio nei tubuli collettori e nei dotti papillari del rene e che si presentano all'esame macroscopico e microscopico simili a quelle osservate nel bambino lattante.



Fig. 6. Suinetto di 1 giorno, rene: infarti urici congeniti.

Bibliografia

- Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. Pathogenesis of gout. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143(7): pp. 499-516.
- Clement M.G. Il Rene. In: *Fisiologia degli Animali Domestici con Elementi di Etologia*. UTET, Seconda Edizione, 1998: pp. 589- 653.
- Friedman T.B., Polanco G.E., Appold J.C., Mayle J.E. On the loss of uricolytic activity during primate evolution-I. Silencing of urate oxidase in a hominoid ancestor. *Comp. Biochem. Physiol. B.* 1985;81(3): pp. 653-659.
- Johnson R.J., Nakagawa T., Jalal D., Sánchez-Lozada L.G., Kang D.H., Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which?. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013 Sep; 28(9): pp. 2221-2228.
- Kaufmann E. *Trattato di Anatomia Patologica Speciale*. V ed. Italiana diretta da Alfonso Giordano. Vol. II, parte prima. Casa Editrice Dr. Francesco Vallardi, Milano, 1959/1961: pp. 731- 733.
- Martillo M.A., Nazzal L., Crittenden D.B. The crystallization of monosodium urate. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2014 Feb;16(2): p. 400.
- Monga G., Mazzucco G. *Apparato Urinario*. In : Ascenzi A., Mottura G. *Trattato di Anatomia Patologica*. UTET, IV Ed. Vol. II, 1992: p. 957.
- Oda M., Satta Y., Takenaka O., Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol. Biol. Evol.* 2002; 19(5): pp. 640-653.
- Piazza M., Dalla Palma P. In: Calì A., Fiore Donati L. *Anatomia Patologica*. USES, Firenze, 1988: p. 970.
- Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J. Nephrol.* 2014 Jun; 27(3): pp. 241-245.
- Sakhaee, K. *Uric Acid Metabolism and Uric Acid Stones*. In: Rao P.P., Kavanagh J. editors. *Urinary Tract Stone Disease*. Manchester, UK: Springer; 2011. p. 185-193.
- Schett G., Schauer C., Hoffmann M., Herrmann M. Why does the gout attack stop? A roadmap for the immune pathogenesis of gout. *RMD Open.* 2015 Aug 15;1(Suppl. 1).
- Siliprandi N., Tettamanti G. *Biochimica Medica*. IV edizione. Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 2014.
- Tasian G.E., Copelovitch L. Evaluation and medical management of kidney stones in children. *J. Urol.* 2014; Nov, 192(5):1329-1336.
- Urich K. *Comparative Animal Biochemistry*. Springer -Verlag Berlin Heidelberg, 2010. Cap.12: pp. 452-453.
- Wu X.W., Lee C.C., Muzny D.M., Caskey C.T. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1989; 86(23): pp. 9412-9416.
- Wu X.W., Muzny D.M., Lee C.C., Caskey C.T. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J. Mol. Evol.* 1992; 34(1):78-84.