

Diagnostic Update

Nierschade en de IDEXX Cystatine B-test

IDEXX Cystatine B is een biomarker voor nierschade die geïndiceerd is bij honden en katten met klinische symptomen. In tegenstelling tot de functionele biomarkers kreatinine en SDMA, die veranderingen in de glomerulaire filtratiesnelheid weerspiegelen, stijgt de cystatine B-concentratie wanneer er sprake is van acute en/of actieve schade aan tubulaire epitheelcellen van de nieren. Cystatine B-concentraties kunnen stijgen wanneer er sprake is van subklinische schade die niet wordt weergegeven door veranderingen in functionele biomarkers.

Achtergrond

Acute nierschade gaat gepaard met hoge morbiditeit en mortaliteit bij veterinaire patiënten. Ondanks vooruitgang in medisch management, waaronder nierdialyse, kan het sterftcijfer oplopen tot 60%.^{1,2,3}

De diagnose van nierschade bij gezelschapsdieren is historisch gezien gebaseerd op snelle of onverwachte veranderingen in functionele markers, zoals kreatinine, ureum en meer recent SDMA. Functionele markers weerspiegelen de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) en het kan uren tot dagen duren voordat deze stijgen. In deze periode kan acute nierschade onopgemerkt blijven. Het detecteren van nierschade voordat functionele markers toenemen, biedt dierenartsen de mogelijkheid om in te grijpen wanneer schade subklinisch kan zijn. Dit heeft de potentie om een slechte prognose te veranderen in een goede.

Acute nierschade (AKI) wordt gekenmerkt door vier fasen: *initiatie*, die optreedt tijdens of direct na het insult; *uitbreiding*, waarbij cellulaire schade veroorzaakt door hypoxie, ischemie en ontsteking leidt tot necrose en apoptose van niercellen; *onderhoud*, dat wordt gekenmerkt door azotemie, uremie of beide; en *herstel*, wanneer azotemie verbetert en tubulaire epitheelcellen zich herstellen. Tijdens de eerste twee fasen van initiatie en uitbreiding kunnen klinische symptomen zowel voor eigenaren als voor dierenartsen onopgemerkt blijven.⁴ Er is sterk klinisch bewijs dat nieuwe urinebiomarkers schade aan epitheelcellen van de niertubuli weerspiegelen en dierenartsen in staat kunnen stellen om potentieel omkeerbare schade aan de nier aan te pakken.^{5,8}

Vroeger werden chronische nierziekte (CNZ) en AKI als aparte, afzonderlijke aandoeningen beschouwd. De laatste jaren suggereert onderzoek naar nieuwe biomarkers voor nierschade echter dat ze enkele gemeenschappelijke kenmerken delen.^{5,9,10} Het begrip van nierschade is ook geëvolueerd, waarbij relatief milde schade of veranderingen in de nierfunctie wijzen op een ernstiger onderliggende aandoening. Denk aan de relatie tussen de functie van de nieren en hoe die functie wordt weerspiegeld in biochemische markers;

substantiële veranderingen in de GFR moeten optreden voordat de toename in markers zichtbaar is in laboratoriumresultaten. Het compenserende vermogen van resterende nefronen kan de mate van afname in GFR maskeren, waardoor een schademarkers des te waardevoller is bij het beoordelen van de algehele gezondheid van de nieren, met name wanneer schade niet zichtbaar is.^{11,12}

Nierschade kan het gevolg zijn van een groot aantal oorzaken, waaronder primair nierletsel of schade als gevolg van extrarenale aandoeningen.⁵ De epitheelcellen van de proximale niertubulus en de dikke opstijgende lis van Henle zijn het meest metabolisch actieve segment van het nefron en zijn bijzonder gevoelig voor beschadiging.¹³ Cystatine B is een klein (ongeveer 11 kDa) intracellulair eiwit dat in de urine wordt uitgescheiden wanneer er sprake is van schade of sterfte van epitheelcellen van de niertubuli.⁵

Biologie van cystatine B

Cystatine B wordt aangetroffen in veel cellen van zoogdieren, maar niet in grote concentraties in de systemische circulatie. Het is onderdeel van de cystatine-familie van proteaseremmers die helpen beschermen tegen lekkage van proteolytische enzymen uit lysosomen. Cystatine B is gevoelig gebleken voor de detectie van proximale niertubulaire toxiciteit secundair aan toediening van gentamicine, en is gedestilleerd uit gescheurde niercellen, maar niet uit gestreste niercellen. Dit suggereert dat cystatine B in de urine waarschijnlijk afkomstig is van apoptose of necrose van epitheelcellen van de niertubuli.⁵

Klinische toepassing

De IDEXX Cystatine B-test is geïndiceerd voor gebruik bij gedomesticeerde honden en katten waarbij nierschade wordt vermoed of mogelijk is, waaronder extrarenale aandoeningen die secundair de nierperfusie kunnen beïnvloeden. De test is ook geïndiceerd bij patiënten die eerder zijn gediagnosticeerd met nierziekte, omdat de test kan helpen onderscheid te maken tussen stabiele en progressieve chronische nierziekte.¹⁴ Een verhoogde cystatine B-concentratie in de urine wijst op actieve en/of acute nierschade.^{6,7,14,15} Bij patiënten met bekende of vermoedelijke blootstelling aan toxines of patiënten die potentieel nefrotoxische medicijnen krijgen, kan cystatine B inzicht geven in tubulaire schade. Zelfs bij afwezigheid van veranderingen in functionele markers zoals SDMA en kreatinine. Tubulaire schade kan ook optreden als gevolg van extrarenale aandoeningen, waaronder hypotensie, hypovolemie, koorts en vasculitis, om enkele aandoeningen te noemen.¹⁶

Cystatine B en SDMA

Cystatine B is een aanvulling op SDMA bij het beoordelen van de niergezondheid van patiënten met bekende of vermoedelijke nierziekte of -schade. Hoewel SDMA wordt aangeraden als onderdeel van elk biochemisch profiel, ook voor screenings bij gezonde dieren, wordt cystatine B niet aangeraden voor gebruik bij gezonde dieren waarbij geen bezorgdheid bestaat over de aanwezigheid van nierschade. Een verhoogde cystatine B-concentratie zonder veranderingen in de nierfunctie of indicatie van mogelijke nierschade, moet worden geïnterpreteerd in de context van het klinisch beeld. Zelfs bij afwezigheid van verhoogde functionele markers kan een verhoogd cystatine B-resultaat duiden op subklinische schade. Van gezonde honden of katten zonder bekende onderliggende ziekte of risico op nierschade wordt niet verwacht dat ze verhoogde cystatine B-concentraties hebben.

IDEXX Cystatin B-test en interpretatie van resultaten

De IDEXX Cystatin B-test meet de cystatine B-concentratie in de urine met behulp van agglutinatietechnologie, waarbij antilichaam-gecoate deeltjes en gebufferd reagens worden samengevoegd in een oplossing. Wanneer cystatine B aanwezig is in het monster, agglutineren de gecoate deeltjes en wordt de daaropvolgende verandering in opaciteit van de oplossing omgezet in een numerieke waarde, die vervolgens wordt gerapporteerd in ng/ml. De test is gevalideerd voor honden- en kattenurine door de precisie, nauwkeurigheid, mogelijke monster-interferenties en -stabiliteit te evalueren.¹⁷

Het meetbereik voor cystatine B is 50-2500 ng/ml. Urineconcentratie van cystatine B < 100 ng/ml geeft aan dat er een verminderde kans op nierschade is, terwijl resultaten $\geq$ 100 ng/ml aangeven dat er een verhoogd risico op nierschade is. Resultaten binnen het meetbereik krijgen een numerieke waarde. Resultaten lager dan 50 ng/mL en hoger dan 2500 ng/ml worden gerapporteerd als respectievelijk < 50 ng/ml en > 2500 ng/ml.

Een verhoogde cystatine B-concentratie in goed geconcentreerde urine met SDMA en kreatinine binnen het referentie-interval wijst op actieve (aanhoudende) nierschade. Op dezelfde manier vertonen patiënten met vroege IRIS* AKI Graad 1 of 2 mogelijk geen klinische symptomen of veranderingen in functionele markers, terwijl ze nog steeds subklinische nierschade hebben. Bij patiënten met verhoogde cystatine B-concentraties ($\geq$ 100 ng/ml) moet een uitgebreid urineonderzoek worden uitgevoerd. Daarnaast moeten cystatine B en functionele niermarkers nogmaals worden gecontroleerd binnen 24-48 uur.

Een verhoogde cystatine B-concentratie in urine die onvoldoende geconcentreerd is, in combinatie met SDMA en kreatinine buiten het referentie-interval, geeft aan dat actieve/acute nierschade waarschijnlijk is. Pak huidige nierdeficiënties aan en controleer patiënten nauwlettend op afwijkingen in biochemische parameters en urineproductie, en overweeg aanvullende diagnostiek zoals beeldvorming, UPC-ratio en bacteriologisch onderzoek.

Een cystatine B-concentratie < 100 ng/ml geeft aan dat er op het moment van testen geen nierschade aanwezig is. Als u vermoedt dat er sprake is van nierschade ondanks dat cystatine B niet afwijkend is, kunt u binnen 5-7 dagen opnieuw urineonderzoek en cystatine B bepalen.

Onder experimentele omstandigheden is aangetoond dat doxycyclinehydraat de terugwinning van cystatine B in de urine verstoort wanneer het wordt toegevoegd aan urinemonsters met cystatine B-concentraties lager dan 250 ng/ml.¹⁷

Monstervereisten

Aleen urinemonsters van gedomesticeerde honden en katten in een steriel potje zonder toevoegingen zijn geschikt voor de IDEXX Cystatin B-test. Urine kan worden verkregen via cystocentese, spontaan (bij voorkeur 'midstream') of katheterisatie. Koeling is vereist; invriezen wordt afgeraden.

Stabiliteit van het monster

De stabiliteit van cystatine B in honden- en kattenurine werd gemeten in monsters die 14-16 dagen bij 4 °C werden bewaard. Er werd vastgesteld dat de monsters ten minste 10 dagen stabiel bleven bij 2-8 °C. Invriezen wordt afgeraden.

Referenties

- 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
- Harjen 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. Accessed September 28, 2023. www.iris-kidney.com/education/pdf/4_Ldc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf
- Syme H. CKD early diagnosis. International Renal Interest Society. 2019. Accessed September 28, 2023. 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
- Data on file at IDEXX Reference Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA.

*IRIS is een afkorting van International Renal Interest Society.

Gepubliceerd in oktober 2023

De informatie in dit document is alleen bedoeld als algemene richtlijn. Zoals bij elke diagnose of behandeling, dient u bij elke patiënt uw klinisch oordeel te gebruiken op basis van een volledige evaluatie van de patiënt, inclusief anamnese, klinisch beeld en volledige laboratoriumresultaten. Met betrekking tot elke medicamenteuze therapie of monitoringprogramma dient u de productbijsluiters te raadplegen voor een volledige beschrijving van doseringen, indicaties, interacties en waarschuwingen.