

## Diagnostic Update

# IDEXX Cystatin B

IDEXX Cystatin B to biomarker uszkodzenia nerek wskazany do stosowania u kotów i psów. W przeciwieństwie do biomarkerów funkcjonalnych: kreatyniny i SDMA, które odzwierciedlają zmiany w poziomie filtracji kłębuszkowej, stężenie cystatyny B wzrasta podczas ostrego/aktywnego uszkodzenia kanalików nerkowych.

Wzrost stężenia cystatyny B może zatem wystąpić nawet kiedy uszkodzenie jest bezobjawowe i nie zachodzą zmiany w markerach funkcjonalnych.

### Kontekst

Ostre uszkodzenie nerek wiąże się z wysoką zachorowalnością i śmiertelnością u pacjentów weterynaryjnych. Pomimo postępów w leczeniu, takich jak dializa nerek, śmiertelność może wynosić nawet 60%.<sup>1,2,3</sup> Rozpoznanie uszkodzenia nerek u zwierząt domowych polegało w przeszłości zauważaniu szybkich lub nieoczekiwanych zmian we wskaźnikach funkcjonalnych, takich jak kreatynina, mocznik, a ostatnio SDMA. Markery funkcjonalne odzwierciedlają współczynnik filtracji kłębuszkowej, a jego zwiększenie może trwać wiele godzin lub dni - w tym czasie ostre uszkodzenie nerek może pozostawać nierozpoznane. Stwierdzenie uszkodzenia nerek zanim nastąpi wzrost markerów funkcjonalnych daje lekarzom weterynarii możliwość odpowiedniej interwencji, gdy uszkodzenie może mieć charakter subkliniczny, aby uzyskać większą skuteczność leczenia.

Ostre uszkodzenie nerek charakteryzuje się czterema fazami: inicjacja, która następuje podczas urazu lub bezpośrednio po nim; faza rozwoju, podczas której uszkodzenie komórek spowodowane niedotlenieniem, niedokrwieniem i zapaleniem prowadzi do martwicy oraz apoptozy komórek nerek; faza utrzymania, która charakteryzuje się azotemią, mocznicią lub obydwooma oraz wreszcie powrót do zdrowia, gdy azotemia zanika, a komórki nablönka kanalików ulegają naprawie. Podczas pierwszych dwóch faz inicjacji i rozwoju, objawy kliniczne mogą być niezauważalne zarówno dla właścicieli, jak i lekarzy weterynarii.<sup>4</sup> Istnieją mocne dowody kliniczne na to, że nowe biomarkery w moczu odzwierciedlają uszkodzenie komórek nablönka kanalików nerkowych i mogą umożliwić lekarzom weterynarii wczesne leczenie potencjalnie odwracalnego uszkodzenia nerek.<sup>5-8</sup>

W przeszłości, przewlekłą chorobę nerek i ostre uszkodzenie nerek uważano za odrębne, niezależne schorzenia. Jednak przeprowadzone w ostatnich latach badania nad nowymi biomarkerami uszkodzeń sugerują, że mają one

pewne cechy wspólne.<sup>5,9,10</sup> Zmieniło się także rozumienie uszkodzenia nerek - rozumiano, że stosunkowo łagodne uszkodzenia lub zmiany w czynności nerek sugerują poważniejszą chorobę podstawową. Rozważmy związek między funkcją nerek a wpływem tej funkcji na markery biochemiczne. Zanim w wynikach laboratoryjnych zostanie zauważony wzrost wartości markerów funkcjonalnych, muszą wystąpić istotne zmiany wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Sprawne nefrony są w stanie kompensować spadek poziomu przesączania kłębuszkowego. Sprawia to, że marker uszkodzenia nerek jest jeszcze cenniejszym w zakresie oceny ogólnego stanu nerek, szczególnie, gdy pozostaje ono bezobjawowe.<sup>11,12</sup>

Uszkodzenie nerek może zostać wywołane przez wiele czynników zarówno pochodzenia nerkowego jak i pozanerkowego.<sup>5</sup> Komórki nablönkowe kanalika proksymalnego oraz grubego ramienia wstępującego pętli Henlego są najbardziej aktywnym metabolicznie odcinkiem nefronu i są szczególnie podatne na uszkodzenia.<sup>13</sup> Cystatyna B to małe (około 11 kDa) białko wewnątrzkomórkowe, które jest uwalniane do moczu w przypadku uszkodzenia lub zniszczenia komórek nablönka kanalików nerkowych.<sup>5</sup>

### Biologia cystatyny B

Cystatyna B występuje w wielu komórkach ssaków, ale nie występuje w dużych stężeniach w krążeniu ogólnoustrojowym. Należy do rodziny cystatyn, czyli inhibitorów proteaz, które pomagają chronić przed uwolnieniem enzymów proteolitycznych z lizosomów. Wykazano, że cystatyna B posiada odpowiednią czułość dla wykazania toksyczności dla kanalików proksymalnych wywołanej przez gentamycynę. Spośród komórek poddanych jej działaniu cystatyna została oczyszczona tylko z tych, które uległy rozerwaniu. Wskazuje to, że cystatyna B występująca w moczu najprawdopodobniej pochodzi z apoptozy lub martwicy komórek nablönka kanalików nerkowych.<sup>5</sup>

### Użyteczność kliniczna

IDEXX Cystatin B jest wskazane do stosowania u psów i kotów, u których istnieje podejrzenie uszkodzenia nerek z przyczyn zarówno pierwotnych jak i wtórnych. U pacjentów wcześniej zdiagnozowanych pozwala ona na określenie czy przewlekła choroba nerek jest ustabilizowana czy postępuje.<sup>14</sup> Zwiększone stężenie cystatyny B w moczu sugeruje, że możliwe jest trwające/ostre uszkodzenie nerek.<sup>6,7,14,15</sup> U pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną ekspozycją na toksyny lub pacjentów otrzymujących leki potencjalnie

nefrotoksyczne, cystatyna B może zapewnić informacje dotyczące uszkodzenia kanalików nerkowych, nawet przy braku zmian w markerach funkcjonalnych, takich jak SDMA i kreatynina. Uszkodzenie kanalików może również wystąpić w wyniku schorzeń innych niż dotyczące nerek, w tym między innymi niedociśnienia, hipowolemii, gorączki i zapalenia naczyń.<sup>16</sup>

## Cystatyna B i SDMA

Cystatyna B stanowi uzupełnienie testu SDMA w zakresie oceny stanu zdrowia nerek u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną chorobą lub uszkodzeniem nerek. Chociaż test SDMA jest zalecany jako część każdego panelu testów biochemicznych, w tym podczas badań przesiewowych lub rutynowych wizyt w lecznicy, nie zaleca się stosowania cystatyny B u zdrowych zwierząt, u których nie istnieje ryzyko uszkodzenia nerek. Zwiększone stężenie cystatyny B przy braku zmian w czynności nerek lub oznak potencjalnego uszkodzenia nerek należy interpretować w kontekście obrazu klinicznego. Nawet w przypadku, kiedy markery czynnościowe nie wzrosły, podwyższony wynik stężenia cystatyny B może wskazywać na uszkodzenie subkliniczne. Nie oczekuje się, że zdrowe psy lub koty bez znanej choroby podstawowej lub ryzyka uszkodzenia nerek będą miały zwiększone stężenie cystatyny B.

## Badanie stężenia cystatyny B firmy IDEXX i interpretacja wyników

Badanie stężenia cystatyny B firmy IDEXX mierzy stężenie cystatyny B w moczu za pomocą technologii aglutynacji, która polega na zastosowaniu cząstek opłaszczonych przeciwciałami w połączeniu z buforowanym odczynnikiem w roztworze. Gdy w próbce występuje cystatyna B, pokryte cząstki aglutynują, a wynikająca z tego zmiana zmętnienia roztworu jest przeliczana na wartość liczbowa, którą następnie podaje się w ng/ml. Badanie zostało zwalidowane dla moczu psów i kotów poprzez przeprowadzenie oceny jego precyzji, dokładności, potencjalnych czynników zakłócających pomiar i stabilności próbki.<sup>17</sup>

Zakres zgłaszany dla cystatyny B wynosi 50–2500 ng/ml. Stężenie cystatyny B w moczu wynoszące < 100 ng/ml wskazuje na zmniejszone ryzyko uszkodzenia nerek, natomiast wyniki  $\geq$  100 ng/ml sugerują zwiększone ryzyko uszkodzenia nerek. Wyniki w mierzalnym zakresie są wyrażane jako wartość liczbowa. Wyniki mniejsze niż 50 ng/ml i większe niż 2500 ng/ml są wyrażane odpowiednio jako < 50 ng/ml i > 2500 ng/ml.

Zwiększone stężenie cystatyny B w odpowiednio zagęszczonym moczu z SDMA i kreatyniną w surowicy w granicach wartości referencyjnych sugeruje możliwe aktywne uszkodzenie nerek. Analogicznie, pacjenci z wczesnym I lub II stopniem IRIS\* AKI mogą nie wykazywać objawów klinicznych ani zmian w markerach czynnościowych, mimo że nadal występuje subkliniczne uszkodzenie nerek. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem cystatyny B ( $\geq$  100 ng/ml) należy wykonać pełne badanie moczu, a w ciągu 24–48 godzin ponownie skontrolować cystatynę B i parametry czynnościowe nerek.

Zwiększone stężenie cystatyny B w moczu, który jest nieodpowiednio zagęszczony z obecnością SDMA i kreatyniny w surowicy poza zakresami referencyjnymi sugeruje, że prawdopodobne jest trwające/ostre uszkodzenie nerek. Należy zająć się wyrównywaniem obecnych zaburzeń i uważnie monitorować pacjentów pod kątem parametrów biochemicznych i ilości wydalanego moczu, a także rozważyć badanie

dotatkowe: diagnostykę obrazową, stosunek białka do kreatyniny w moczu oraz posiew moczu i określić MIC. Stężenie cystatyny B < 100 ng/ml wskazuje, że w momencie badania nie stwierdzono uszkodzenia nerek. Jeśli pomimo wyników w prawidłowym zakresie podejrzanym jest uszkodzenie nerek, można ponownie przeprowadzić badanie moczu z cystatyną B w ciągu 5–7 dni.

W warunkach eksperymentalnych wykazano, że hykalan doksycyliny zakłóca uzyskiwanie cystatyny B z w próbkach, w których stężenie cystatyny B wynosi poniżej 250 ng/ml.<sup>17</sup>

## Wymagania dotyczące próbek

Na potrzeby IDEXX Cystatin B mogą być wykorzystywane wyłącznie próbki moczu psów i kotów, przekazane w sterylnym, pojemniku, bez dodatku innych substancji. Próbkę można pobierać za pomocą cystocentezy, cewnikowania lub z wydalanego moczu (idealnie ze środkowego strumienia). Wymagane jest schłodzenie próbek, natomiast ich zamrażanie nie jest zalecane.

## Stabilność próbek

Stabilność cystatyny B w moczu psów i kotów mierzono w próbkach przechowywanych w temperaturze 4°C przez 14–16 dni. Stwierdzono, że próbki pozostawały stabilne przez co najmniej 10 dni w temperaturze 2°C–8°C. Nie zaleca się ich zamrażania.

### Bibliografia

- 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\\_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. Accessed September 28, 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
- Data on file at IDEXX Reference Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA.

\*IRIS to International Renal Interest Society (Międzynarodowe Towarzystwo Nefrologiczne)

Opublikowano w październiku 2023 r.

Informacje zawarte w niniejszym dokumencie mają jedynie charakter ogólnych wskazówek. Podobnie jak w przypadku każdej diagnozy lub leczenia, w odniesieniu do każdego pacjenta należy zachować dyskrekcję kliniczną w oparciu o pełną ocenę pacjenta, obejmującą wywiad, badanie fizyczne i pełne dane laboratoryjne. W odniesieniu do jakiegokolwiek terapii lekowej lub programu monitorowania należy zapoznać się z ulotkami produktu, aby uzyskać pełny opis dawek, wskazań, interakcji i przeciwwskazań.

© 2024 IDEXX Laboratories, Inc. Wszystkie prawa zastrzeżone • 09-2691215-00

Wszystkie znaki towarowe @/TM są własnością firmy IDEXX Laboratories, Inc. lub jej spółek zależnych w Stanach Zjednoczonych i/lub innych krajach.

Polityka prywatności IDEXX jest dostępna na stronie [idexx.com](http://idexx.com).