

CALCOLI URETRALI NEL CANE

A.T. Stiller, J.P. Lulich, and E. Furrow

J Vet Intern Med 2014;28:324–330

Contesto: calcoli uretrali a matrice cristallina non sono stati precedentemente riportati nei cani.

Ipotesi / Obiettivi: riportare la composizione dei calcoli uretrali nei cani, descrivere le caratteristiche cliniche della malattia e identificare le razze sovrarappresentate.

Metodi: serie di casi retrospettivi. È stata effettuata una ricerca delle cartelle cliniche del *Minnesota Urolith Center* (MUC), per calcoli uretrali in cani presentati nel corso di un periodo di 6 anni. Sono stati registrati la composizione dei calcoli ed il segnalamento dei cani affetti.

È stata effettuata un'analisi del rischio per razze, utilizzando un gruppo di controllo senza calcoli dal *Veterinary Medical Center, University of Minnesota* (VMC UMN). Il rischio per razze è stato calcolato anche per un gruppo di cani con struvite (calcoli e uroliti). Sono state esaminate e descritte le cartelle cliniche per il sottoinsieme dei casi di calcoli dalla VMC UMN.

Risultati: Tra il 2006 e il 2011, 42 calcoli uretrali di cani sono stati sottoposti al MUC.

Provenivano tutti da cani maschi, e la componente minerale della maggioranza (83%) di essi era la struvite. 30 campioni (71%) erano da cani Carlini, che erano sovrarappresentati nelle osservazioni dei calcoli (OR 179; CI 88-389; $P < 0.001$), e della struvite in generale (OR 14,3; CI 7,9-24,4; $P < 0.001$). Nove dei cani sono stati trattati al VMC UMN; erano tutti Carlini maschi castrati. Nessuno di questi casi aveva batteriuria, né colture positive di urina, e non è stata identificata alcuna causa sottostante la formazione dei calcoli.

Conclusioni e rilevanza clinica: Quando si valutano i cani con ostruzione uretrale, devono essere considerati i calcoli, in particolare nei Carlini maschi. Sono necessarie ulteriori indagini sulle cause alla base della formazione dei calcoli nei cani.

Parole chiave: basso tratto urinario; Fosfato di ammonio di magnesio; Struvite; Ostruzione uretrale.

Abbreviazioni:

BUN:	azoto ureico nel sangue
CBC:	emocromo completo
CT:	tomografia computerizzata
H&E:	ematossilina e eosina
$H_2PO_4^-$:	fosfato monobasico
HCO_3^- :	bicarbonato
HPO_4^{2-} :	fosfato dibasico
MUC:	Minnesota Urolith Center
OR:	rapporto di probabilità
PCO_2 :	pressione parziale di anidride carbonica
PO_4^{3-} :	ione fosfato trivalente
SD:	deviazione standard
TCO_2 :	anidride carbonica totale
VMC UMN:	Veterinary Medical Center presso l'Università del Minnesota.

Nei gatti maschi, i calcoli a matrice cristallina sono una causa comune di ostruzione uretrale¹⁻³.

I calcoli uretrali nei gatti sono morbidi e pastosi, di una classica forma cilindrica. Sono composti da una matrice (mucoproteine, composte da muco e detriti infiammatori) e da diverse quantità di minerale^{1,2}. In più dell'80% dei calcoli uretrali dei gatti, il contenuto minerale è la struvite (fosfato ammonico di magnesio)¹.

L'eziologia di questa malattia non è ben compresa. Nel corso degli ultimi anni, abbiamo osservato un fenomeno simile di calcoli uretrali nei cani maschi.

A nostra conoscenza, questa malattia non è stata descritta in precedenza nei cani. L'obiettivo di questo studio è stato quello di riportare le caratteristiche dei calcoli uretrali nei cani. Ciò è stato raggiunto attraverso 3 metodi:

- In primo luogo, abbiamo riportato la composizione dei calcoli uretrali in cani presentati al *Minnesota Urolith Center* (MUC) nel corso di un periodo di 6 anni, e abbiamo fornito informazioni di segnalamento sui cani diagnosticati con questa condizione.
- In secondo luogo, abbiamo effettuato analisi statistiche per identificare le razze sovrarappresentate per calcoli uretrali; i dati della struvite per razza sono forniti anche per il confronto.
- In terzo luogo, abbiamo descritto i dati clinici per un sottoinsieme di casi che sono stati valutati presso il *Veterinary Medical Center, University of Minnesota* (VMC UMN).

Dal *College of Veterinary Medicine, University of Minnesota, St Paul, MN* (Stiller, Furrow); e dal *College of Veterinary Medicine, University of Minnesota, Minnesota Urolith Center, St Paul, MN* (Lulich).

Autore Corrispondente: Amber Stiller, DVM, DACVIM, 8500 Arlington Boulevard, Fairfax, VA 22031;

e-mail: teneille55@yahoo.com.

Inviato: 13 agosto 2013; Rivisto: 17 dicembre 2013; Accettato: 31 dicembre 2013.

Copyright © 2014 by the American College of Veterinary Internal Medicine
10.1111/jvim.12315

Materiali e metodi.

Popolazione dello studio.

Sono state studiate le cartelle cliniche sottoposte al MUC tra il 1° gennaio 2006 e il 31 dicembre 2011, utilizzando i termini «calcoli uretrali» e «cani».

Un calcolo uretrale è stato definito come materiale deformabile, pastoso, a matrice cristallina, che occlude l'uretra. La componente minerale del calcolo e il segnalamento dei cani affetti sono stati registrati ed utilizzati per calcolare il rapporto di probabilità della razza.

La popolazione di controllo per questa analisi era costituita da tutti i cani ammessi al VMC UMN dal 1° gennaio 2006 al 31 dicembre 2011, che non presentavano calcoli uretrali. Un OR separato non poteva essere calcolata per il sottoinsieme VMC UMN dei casi di calcoli, in quanto tutti i cani erano di un'unica razza.

Per confrontare i dati delle razze di cani con calcoli uretrali, è stata effettuata una ricerca separata delle cartelle del MUC per tutti i casi di struvite (calcoli o uroliti) di cani della VMC UMN, durante il periodo di studio.

Sono state registrate le razze dei cani affetti, e sono stati calcolati gli OR utilizzando la sopra descritta popolazione di controllo della VMC UMN, con calcoli e senza struvite. Per ridurre al minimo il rischio di sovrarappresentazione, non sono state contate le recidive di calcoli o di uroliti di struvite.

I registri ospedalieri per il sottoinsieme di casi di calcoli uretrali, che sono stati ammessi alla VMC UMN durante il periodo di studio, sono stati selezionati per una recensione medica completa e, non appena disponibili in relazione a questa sindrome di malattia, sono stati valutati i risultati di: imaging medico; CBC; profilo biochimico del siero; gas del sangue; analisi delle urine; urinocoltura quantitativa per i batteri aerobi; analisi quantitativa minerale da cristallografia ottica, spettroscopia infrarossa, o entrambe⁴; e istopatologia dei calcoli.

I proprietari dei cani della VMC UMN colpiti sono stati contattati e invitati a tornare in ospedale per la valutazione delle concentrazioni sieriche di acidi biliari e dell'ammoniaca a digiuno, per determinare se, alla formazione dei calcoli, avesse potuto contribuire una disfunzione epatica.

Analisi Statistica

Sono state calcolate le statistiche descrittive. I dati continui sono stati espressi come medi e SD, qualora non distribuiti normalmente, nel qual caso sono stati forniti la media e il range.

I dati categorici sono stati espressi come conteggi. Sono stati utilizzati i rapporti di probabilità e il 95% degli intervalli di confidenza, per valutare le razze sovrarappresentate per la formazione dei calcoli uretrali, e quelle sovrarappresentate per la formazione della struvite in generale (calcoli e uroliti).

Sono stati utilizzati test del chi-quadrato, per valutare il significato dei rapporti di probabilità di razza, e sono stati corretti per confronti multipli, utilizzando la correzione di Bonferroni.

Per le razze con almeno 3 casi di struvite, sono stati determinati i rapporti di probabilità secondo il sesso, utilizzando le prove esatte di Fisher, e sono state corrette per confronti multipli utilizzando la correzione di Bonferroni.

Tutte le analisi sono state effettuate con il software statistico disponibile in commercio^a, e i valori di $P < 0,05$ sono stati considerati significativi.

Risultati.

Calcoli uretrali del MUC nei cani.

Tra il 2006 e il 2011, 42 casi presentati per l'analisi minerale dei cani erano calcoli.

La componente minerale di 35 casi (83%) era la struvite, 1 era ossalato di calcio monoidrato e 1 era il 50% di struvite e il 50% di urato di ammonio.

5 erano composti da materiale vario, senza minerali. Tutte le presentazioni per calcoli erano di cani maschi, con età media di $5,8 \pm 2,5$ anni.

30 calcoli uretrali (71%) erano di Carlini; altre razze affette erano: 4 di razza mista e 1 ciascuno di Boxer, Shih Tzu, Schnauzer Nano, Yorkshire Terrier, Setter inglese, Chihuahua, Springer Spaniel Inglese e Alano.

Analisi di razza per calcoli uretrali e struvite.

Nel periodo dal 2006 al 2011, 64.129 cani sono stati valutati alla VMC UMN. Di questi cani, 9 avevano calcoli uretrali e 579 avevano uroliti. I 64.120 cani senza calcoli uretrali servivano come popolazione di controllo per l'analisi del rischio dei calcoli secondo la razza. Tutti i 9 calcoli e il 16% (94/579) degli uroliti erano di struvite, risultanti da un conteggio totale di 103 casi di struvite (calcoli e uroliti).

I 64.026 cani senza struvite (calcoli o uroliti) servivano come popolazione di controllo per l'analisi del rischio di struvite secondo la razza.

Delle 10 razze del MUC con calcoli uretrali, solo il Carlino è risultato essere sovrarappresentato, rispetto alla popolazione di controllo (Tabella 1; OR=179; CI: 88-389; $P < 0.001$).

Come accennato nella sezione «**Materiali e Metodi**», gli OR di razza non potevano essere calcolate separatamente per i casi di calcoli della VMC UMN, poiché tutti i cani affetti erano di un'unica razza (il Carlino).

I 103 cani della VMC UMN con struvite (9 calcoli e 94 uroliti) rappresentavano 29 razze. Di queste 29 razze, 5 sono risultate sovrarappresentate rispetto alla popolazione di controllo della VMC UMN senza struvite; il Carlino, il Bichon frisé, la razza mista, lo Shih Tzu, e lo Schnauzer nano (Tabella 2).

Delle 5 razze sovrarappresentate, il Bichon frisé maschio aveva un rischio significativamente diminuito di formare struvite, rispetto alla femmina di Bichon frisé (OR=0; CI: 0-0,4; $P = 0.01$).

Sottoinsieme di calcoli uretrali nei cani della VMC UMN.

Segnalamento, storia clinica e risultati dell'esame fisico. Nove dei 42 calcoli uretrali del MUC hanno avuto origine in cani trattati alla VMC UMN. Tutti i cani erano Carlini maschi sterilizzati. L'età media \pm SD era $5.8 \pm 2,7$ anni. Il peso corporeo medio \pm SD era 10.5 ± 2 kg.

Tutti i 9 cani avevano ostruzioni uretrali da calcoli. Otto cani su 9 si presentavano con insorgenza acuta di stranguria, con minzione scarsa o nulla. I restanti cani presentavano letargia, diminuzione dell'appetito e vomito nelle ultime 48 ore. L'esame fisico ha rivelato che tutti i cani avevano una vescica urinaria palpabilmente dilatata.

Altri pertinenti esami fisici e reperti storici includevano deficit neurologici in 3 cani: uno aveva atassia degli arti posteriori e incontinenza fecale, uno aveva paresi degli arti posteriori e coscienti deficit propriocettivi negli arti posteriori, e il terzo cane aveva coscienti deficit propriocettivi negli arti posteriori.

I proprietari di un quarto cane hanno riferito che questo urinava sempre una sola volta al giorno.

Storia alimentare. L'alimentazione è stata registrata per 6/9 cani come segue: *Solid Gold* (2; crocchette per 1 cane, non specificato per il secondo cane), *iVet Healthy Gourmet Canine Reduced Fat kibble* (1), *Pedigree canned and Nature's Choice kibble* (1), *Purina Mini Chunks kibble* (1), *Science Diet Light canned* (1).

Tabella 1. Razze con calcoli uretrali – Rapporto di probabilità (OR) per razza di 42 cani con sottomissione di calcoli uretrali presso il MUC e 64.120 cani di controllo (cani senza calcoli uretrali).

I valori P sono stati corretti per confronti multipli; P<0.05 è considerato significativo.

Razza	Canini con calcoli	Canini senza calcoli	OR	Intervallo di confidenza	Valore P
Carlino	30	881	179	88–389	<0.001
Setter inglese	1	95	16	0.4–99	0.5
Misto	4	1,903	3.4	0.9–10	0.3
Alano	1	576	2.7	0.1–16	1
Chihuahua	1	658	2.4	0.1–14	1
Schnauzer nano	1	1,043	1.5	0.0–8.7	1
Springer Spaniel inglese	1	1,098	1.4	0.0–8.3	1
Boxer	1	1,179	1.3	0.0–7.7	1
Yorkshire Terrier	1	1,206	1.3	0.0–7.5	1
Shih Tzu	1	1,284	1.2	0.0–7	1

Tabella 2. Razze con struvite – Rapporto di probabilità (OR) secondo la razza di 103 cani della VMC UMN con uroliti di struvite o calcoli e 64.026 cani di controllo (senza uroliti di struvite, né calcoli). I valori P sono stati corretti per confronti multipli; P<0.05 è considerato significativo.

Razza	Canini con Uroliti o Calcoli da Struvite N (M/V)	Canini senza Uroliti o Calcoli da Struvite N (M/F/Sconosciuto)	OR	Intervallo di Confidenza	Valore P
Carlino	17 (13/4)	873 (450/422/1)	14.3	7.9–24.4	<0.001
Chin Giapponese	1 (0/1)	49 (27/22/0)	12.8	0.3–76.4	1
Bearded Collie	1 (0/1)	63 (36/27/0)	10.0	0.2–58.7	1
Bichon Frisé	11 (0/11)	910 (440/468/2)	8.3	4.0–15.6	<0.001
Razza Mista	16 (5/11)	1,887 (815/1,062/10)	6.0	3.3–10.4	<0.001
Corgi gallese	4 (0/4)	441 (210/228/3)	5.8	1.5–15.5	0.15
Shih Tzu	10 (1/9)	1,274 (610/661/3)	5.3	2.5–10.2	0.001
Lhasa Apso	2 (0/2)	257 (145/111/1)	4.9	0.6–18.4	1
Shar Pei	1 (1/0)	136 (69/67/0)	4.6	0.1–26.7	1
Schnauzer Nano	7 (2/5)	1,036 (508/524/4)	4.4	1.7–9.5	0.038
Papillon	1 (0/1)	164 (83/81/0)	3.8	0.1–22.0	1
San Bernardo	1 (1/0)	189 (114/75/0)	3.3	0.1–19.1	1
Terrier scozzese	1 (0/1)	199 (92/107/0)	3.1	0.1–18.1	1
Fox Terrier a pelo ruvido	1 (0/1)	208 (108/99/1)	3.0	0.1–17.3	1
Mastiff	1 (0/1)	219 (118/97/4)	2.9	0.1–16.4	1
Cairn Terrier	1 (0/1)	242 (152/90/0)	2.6	0.1–14.9	1
Volpino di Pomerania	2 (0/2)	489 (232/256/1)	2.6	0.3–9.6	1
Bichon Havanais	1 (0/1)	274 (123/125/26)	2.3	0.1–13.1	1
Cavalier King Charles Spaniel	3 (0/3)	984 (454/493/37)	1.9	0.4–5.8	1
Viszla	1 (1/0)	331 (170/161/0)	1.9	0–10.8	1
Cocker Spaniel	3 (0/3)	1,148 (573/573/2)	1.6	0.3–5.0	1
Bassotto	4 (2/2)	1,792 (915/874/3)	1.4	0.4–3.7	1
Barbone miniatura	1 (0/1)	4,958 (240/255/3)	1.3	0.0–7.2	1
Pastore Australiano	1 (0/1)	540 (256/275/9)	1.2	0.0–6.6	1
Springer Spaniel Inglese	2 (0/2)	1,096 (543/538/15)	1.1	0.1–4.3	1
Beagle	1 (0/1)	868 (429/423/16)	0.7	0.0–4.0	1
Yorkshire Terrier	1 (0/1)	1,205 (556/648/1)	0.5	0.0–2.9	1
Labrador Retriever	5 (5/0)	7,439 (3,693/3,715/31)	0.4	0.1–0.9	0.99
Golden Retriever	2 (2/0)	4,263 (2,186/2,061/16)	0.3	0.0–1.0	1

Sottoinsieme di calcoli uretrali nei cani della VMC UMN.

Segnalamento, storia clinica e risultati dell'esame fisico.

Novi dei 42 calcoli uretrali del MUC hanno avuto origine in cani trattati alla VMC UMN. Tutti i cani erano Carlini maschi sterilizzati. L'età media \pm SD era $5.8 \pm 2,7$ anni. Il peso corporeo medio \pm SD era 10.5 ± 2 kg. Tutti i 9 cani avevano ostruzioni uretrali da calcoli. Otto cani su 9 si presentavano con insorgenza acuta di stranguria con minzione scarsa o nulla. I restanti cani presentavano letargia, diminuzione dell'appetito e vomito nelle ultime 48 ore. L'esame fisico ha rivelato che tutti i cani avevano una vescica urinaria palpabilmente dilatata.

Altri pertinenti esami fisici e reperti storici includevano deficit neurologici in 3 cani: uno aveva atassia degli arti posteriori e incontinenza fecale, uno aveva paresi degli arti posteriori e coscienti deficit propriocettivi negli arti posteriori, e il terzo cane aveva coscienti deficit propriocettivi negli arti posteriori. I proprietari di un quarto cane hanno riferito che questo aveva sempre urinato una sola volta al giorno.

Radiografie addominali. Una radiografia dell'indagine addominale è stata effettuata su 5 cani, al momento della presentazione iniziale e prima della cateterizzazione transuretrale. La radiografia ha confermato una vescica urinaria distesa in tutti e 5 i cani.

Quattro dei cani avevano: quantità variabili di opacità minerale nella vescica urinaria (1/5), nell'uretra (2/5), o in entrambe (1/5; Fig. 1). L'opacità minerale all'interno del tratto urinario inferiore non era identificata nel quinto cane.

Le radiografie addominali sono state eseguite subito dopo la cateterizzazione in 2 cani. In un cane, c'era una debole opacità minerale, che suggeriva una sabbia vescicale; non è stato visualizzato materiale radiopaco nel tratto urinario dell'altro cane.

Due cani avevano 6 vertebre lombari, e 1 cane aveva una vertebra L₇ transizionale.

I 2 restanti cani non avevano l'imaging alla presentazione iniziale.



Fig 1. La radiografia addominale dell'esame di un Carlino maschio castrato di 8 anni ha rivelato un'opacità minerale in tutta la vescica e nell'uretra prossimale. Grandi grumi di materiale cristallino di struvite e diversi piccoli calcoli di struvite sono stati rimossi tramite cistotomia.

Analisi delle urine e urinocoltura. L'urina è stata ottenuta in 4 cani tramite cistocentesi, e in 5 cani via cateterizzazione transuretrale. Il pH medio delle urine (range) e le misure di gravità specifica erano 7,5 (6,5-9,0) e 1,021 (1,015-1,041). Sei cani avevano ematuria microscopica (>5 rbc/hpf), e 7 cani avevano proteinuria ($\geq 1+$ valutazione tramite asta). I batteri non sono stati identificati mediante valutazione microscopica del sedimento urinario in nessun cane; tuttavia, 5 cani avevano cristalluria (4 con cristalluria da struvite e 1 con cristalluria da calcio ossalato).

Sono state eseguite colture di urina in 7/9 cani. Tutte le colture sono risultate negative per la crescita batterica; tuttavia, 3 cani hanno ricevuto antimicrobici per 2 settimane, per 8 giorni e per 24 ore, prima della raccolta del campione.

Trattamento.

Cateterizzazione transuretrale. I cani sono stati sedati con una combinazione di una benzodiazepina e di un oppiaceo, somministrati endovena. La cateterizzazione transuretrale è stata effettuata con soluzione fisiologica sterile.

Una porzione del calcolo è stata espulsa dall'uretra distale in 7/9 cani (Figura 2). La cateterizzazione transuretrale è stata difficoltosa nei restanti 2 cani, e non è stato svuotato fuori alcun materiale.

Una volta che il catetere è stato posto nella vescica urinaria, la vescica è stata drenata e svuotata più volte e, in 7/9 casi, è stato lasciato un catetere uretrale durante la notte.

La cateterizzazione transuretrale è riuscita ad alleviare l'ostruzione in 5 cani, mentre 4 cani hanno richiesto ulteriori procedure. In 1 cane, un cistouretrogramma di contrasto ha rivelato calcoli cistici e uretrali, e un diverticolo uretrale (Fig 3).

È stata eseguita una cistoscopia, in modo che potessero essere usati la litotrixxia laser e il cestino di recupero per pulire il lume uretrale. Tuttavia, una stenosi uretrale ha impedito l'accesso, ed è stata necessaria una cistotomia. Una grande quantità di materiale fangoso e piccoli uroliti (<1 mm) è stato rimosso dalla vescica e dall'uretra.

La cateterizzazione transuretrale retrograda non era ancora riuscita. Pertanto, è stata effettuata un'uretrotomia scrotale, per consentire lo svuotamento delle urine. Il secondo cane ha avuto una cistografia a doppio contrasto, per caratterizzare ulteriormente il materiale radio-opaco identificato dalle radiografie addominali (Figura 1).

L'opacità minerale era presente in tutta la vescica urinaria, sollevando la preoccupazione per un'intensa urocistolitiasi. Questo cane aveva una cistotomia; la vescica è stata riempita con grandi aggregazioni di cristalli di struvite; nessun urolite è stato trovato.

Negli ultimi 2 cani, è stato osservato che il cateterismo uretrale era difficile al momento della presentazione iniziale. In 1 cane, la cistoscopia ha rivelato una stenosi uretrale e numerosi piccoli uroliti (<1 mm) dispersi all'interno del materiale dei calcoli. Questi sono stati rimossi dal tratto urinario, permettendo al cane di urinare.

Nell'altro cane, un cistouretrogramma con contrasto ha rivelato calcoli cistici e una parete vescicale ispessita. È stata eseguita una cistotomia; la vescica conteneva grandi ciuffi di materiale cristallino e diversi piccoli calcoli. Due dei 3 cani con uroliti avevano una coltura negativa delle urine, e non avevano ricevuto alcuna somministrazione di antimicrobici nel mese precedente. Il terzo cane non aveva avuto una coltura delle urine.



Fig. 2. Calcolo uretrale di un Carlino maschio castrato di 2 anni, che sporge dall'apertura uretrale distale.

La porzione cristallina del tampone era composta al 100% di struvite, intervallata da una matrice di materiale cellulare e proteico.



Fig 3. Il cistouretrogramma con mezzo di contrasto, per un Carlino maschio castrato di 8 anni, ha rivelato numerosi calcoli cistici e uretrali e un diverticolo uretrale nell'uretra prossimale. Del materiale simile a fango e piccoli uroliti (<1 mm), composti al 100% da struvite, sono stati rimossi dalla vescica e dall'uretra tramite cistoscopia, seguita da cistotomia.

Diagnostica ulteriore.

Dati clinico-patologici. È stato eseguito un CBC in 4/9 cani; non ci sono state anomalie clinicamente rilevanti. Le chimiche del siero sono state eseguite per 8/9 cani.

In 2 cani, l'azotemia postrenale (BUN 223 e 100 mg/dL, range di riferimento 9-31 mg/dL; creatinina 11,1 e 9,7 mg/dL; range di riferimento 0,6-1,6 mg/dL) e l'iperkaliemia (6.3 e 5.7 mmol/L; range di riferimento 3.6-5.3 mmol/L) sono state risolte con una fluidoterapia di sostituzione.

Il gas del sangue venoso è stato eseguito in 3 cani prima del trattamento.

Una lieve acidosi metabolica era presente in 1 cane con azotemia postrenale (pH 7,308; range di riferimento 7,3-7,47, HCO₃ 17,3 mmol/L; range di riferimento 17,8-27,2 mmol/L, pCO₂ 34,4 mmHg; range di riferimento 28,9-44,4 mmHg).

Il secondo cane aveva un'acidosi respiratoria mite (pH 7,325; range di riferimento 7,3-7,47, HCO₃ 23,5 mmol/L; range di riferimento 17,8-27,2 mmol/L, pCO₂ 45 mmHg; range di riferimento 28,9-44,4 mmHg).

I restanti cani avevano un normale stato acido-base.

I proprietari di 3 cani erano disponibili a riportare il cane alla VMC UMN per l'analisi della funzionalità epatica. Un cane aveva acidi biliari sierici entro il range di riferimento, al momento della presentazione iniziale. Quando questo cane è stato valutato 60 mesi più tardi, le concentrazioni sieriche di acidi biliari e di ammoniaca plasmatica a digiuno erano nel range di riferimento.

Un secondo cane, 27 mesi dopo l'ostruzione uretrale, è stato sottoposto ad esami di acidi biliari nel siero e di ammoniaca. Dopo una restrizione alimentare di 12 ore, le concentrazioni di acidi biliari del siero, preprandiali e postprandiali, erano aumentate minimamente (la preprandiale a 10 Imol/L; range di riferimento <6 Imol/L; la postprandiale a 27,1 Imol/L; range di riferimento <15 Imol/L), ma l'ammoniaca plasmatica a digiuno era insignificante.

Un terzo cane ha ricevuto esami degli acidi biliari sierici e dell'ammoniaca plasmatica a digiuno, effettuati 7 mesi dopo l'ostruzione uretrale, e i risultati sono stati nel range di riferimento.

Analisi minerale dei calcoli uretrali. L'analisi minerale dei calcoli uretrali in 8/9 cani era composta di cristalli di fosfato di ammonio di magnesio (struvite) al 100%, mescolati con materiale cellulare e proteico.

La componente minerale di 1 calcolo era di struvite al 90% e di apatite di fosfato di calcio al 10%. L'analisi minerale degli uroliti è stata effettuata per 2 dei 3 cani con urolitiasi concomitante. In 1 di questi cani, il materiale era composto da una miscela di struvite (70-95%) e di piccole quantità di carbonato di fosfato di calcio (20%) e di ossalato di calcio monoidrato (5-10%), con un guscio di struvite al 100%. Nel secondo cane, i calcoli erano per il 100% di struvite.

Istopatologia dei calcoli uretrali. I calcoli uretrali di 3/9 cani erano stati presentati per la valutazione microscopica. I campioni erano di forma e dimensioni variabili (da circa 15 x 25 µm a un massimo di 150 x 200 µm), con spazi liberi - angolari o leggermente arrotondati - all'interno del materiale amorfo eosinofilo (Figura 4). All'interno del materiale eosinofilo c'è un numero ridotto di cellule degenerate sparse, con margini arrotondati e un singolo nucleo tondo condensato.

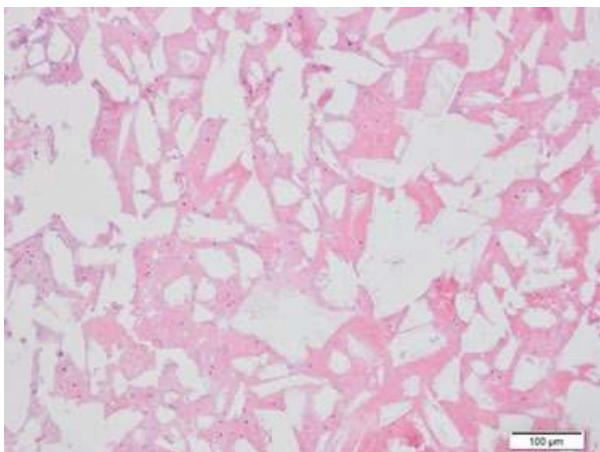


Fig 4. Sezione colorata H&E del plug uretrale, ingrandita a 10x.

Da angolo amorfo a spazi chiari leggermente arrotondati, che un tempo contenevano cristalli di struvite andati persi durante la lavorazione, all'interno del materiale amorfo eosinofilo che potrebbe rappresentare i detriti proteici e le cellule degenerate.

Una parte del calcolo è stata sottoposta ad analisi mineraria quantitativa; la porzione del cristallino era composta al 100% di struvite.

Prevenzione e risultati.

I cani sono stati dimessi con varie terapie per la loro malattia urinaria: scioglimento della struvite o diete di prevenzione [Hill's s/d (5), Hill's c/d (1), o Royal Canin S/O (1)], antibiotici (6/9), fenossibenzamina (2/9) e diazepam orale (1/9).

Per 8 cani, era disponibile un follow-up, variabile tra 21 e 1.800 giorni.

Un cane si è nuovamente ostruito 9 settimane dopo l'ostruzione iniziale, ed è stato sottoposto ad eutanasia dal veterinario referente. Non era disponibile alcuna informazione sulla causa dell'ostruzione uretrale. Un cane si è ostruito nuovamente 4 anni più tardi, per urolitiasi di ossalato di calcio.

Nessuno di questi due cani era stato diagnosticato con uroliti o con stenosi uretrale, al momento della loro ostruzione uretrale iniziale.

Discussione.

La revisione delle cartelle cliniche da 9 cani, affetti da calcoli di struvite, che erano stati valutati alla VMC UMN, ha rivelato diverse caratteristiche che contrastano fortemente con la presentazione tipica di urolitiasi da struvite nei cani. Anzitutto, nei calcoli uretrali, la struvite era intervallata da una matrice deformabile di materiale cellulare e proteico, piuttosto che da uroliti discreti.

Per 42 campioni di calcoli, da cani analizzati dal MUC per un periodo di 6 anni, l'83% aveva una componente minerale di struvite.

Un fattore teorico che contribuisce allo sviluppo dei calcoli uretrali nei gatti è che le cellule della mucosa della vescica secernono muco eccessivo in risposta ad irritazione o infiammazione³. In questo studio, i cani che hanno formato calcoli potrebbero aver avuto un sottostante disturbo della vescica, che era responsabile della produzione della componente cellulare e proteica dei calcoli, ma le biopsie della mucosa della vescica non erano disponibili per la valutazione. Tre dei calcoli dei cani della VMC UMN erano accompagnati da piccoli uroliti. La presenza di uroliti e la secondaria infiammazione potrebbero aver contribuito alla formazione dei calcoli uretrali in questi cani.

Una seconda caratteristica unica era che almeno 4/9 dei cani della VMC UMN hanno formato calcoli di struvite sterile. Questi 4 cani avevano un'urinocoltura negativa e nessuna terapia antibiotica nel mese precedente. Due di questi cani presentavano anche dei concomitanti cistoliti di struvite. Anche i risultati della coltura batterica da 3 cani supplementari erano negativi. Tuttavia, questi cani avevano ricevuto antibiotici nel mese precedente.

Anche se a due cani è stata data soltanto una singola dose, la recente terapia antibatterica potrebbe aver interferito con la nostra capacità di documentare l'infezione batterica concomitante. La batteriuria non è stata osservata per i 2 cani in cui non sono state eseguite le colture delle urine, ma questi dati sono insufficienti per escludere la presenza di un'infezione batterica. I dati dell'urinocoltura non erano disponibili per gli altri 33 casi di calcoli della MUC, e le infezioni potrebbero aver contribuito alla formazione dei calcoli in questi cani.

L'alkaluria favorisce la dissociazione del fosfato monobasico (H_2PO_4^-) e del fosfato bibasico (HPO_4^{2-}) dagli ioni di fosfato trivalente (PO_4^{3-}). L'aumento delle concentrazioni della forma trivalente di fosfato è un fattore di rischio per la precipitazione della struvite. In assenza di un'infezione del tratto urinario con ureasi che produca microbi, devono essere considerati altri fattori di rischio che promuovono urine alcaline. Le malattie risultanti in alcalosi respiratoria cronica o metabolica contribuirebbero al persistere dell'alkaluria.

Tre delle razze (Carlino, Boxer e Shih Tzu) osservate alla MUC sono brachicefale, e sono state segnalate per aver sviluppato la sindrome brachicefalica ostruttiva delle vie aeree⁵. I cani affetti da questa sindrome mostrano tipicamente ansimazione e iperventilazione eccessive. L'iperventilazione può causare una pressione parziale diminuita di anidride carbonica, e la conseguente alcalosi respiratoria.

Per mitigare l'aumento del pH del sangue, il bicarbonato è escreto nelle urine. Tuttavia, in uno studio, la pressione parziale arteriosa dell'anidride carbonica era significativamente maggiore nei cani brachicefalici ($n = 11$), rispetto ai cani di controllo non brachicefalici ($n = 11$); il pH delle urine non è stato misurato⁶.

I gas del sangue venoso di 3 Carlini della VMC UMN, nel nostro studio, non hanno supportato l'alcalosi respiratoria quale fattore che contribuisce alla formazione della struvite, ma non possiamo definitivamente escludere un sottostante disturbo della base acida come un fattore che contribuisca alla formazione dei calcoli da struvite.

È stata riportata la formazione di struvite sterile in 2 cani sospettati di avere acidosi tubulare renale^{7,8}.

L'acidosi tubulare renale distale è caratterizzata da una diminuzione della secrezione netta di H⁺ nei tubuli di raccolta. Questa condizione dev'essere sospettata nei cani con acidosi metabolica ipercloremica, con un pH delle urine >6.0.

Nei 3 cani della VMC UMN di questo studio, con l'analisi dei gas del sangue e degli elettroliti, i reperti di laboratorio non erano a favore di un'acidosi tubulare renale.

Tre cani supplementari avevano normali concentrazioni sieriche di bicarbonato o TCO₂ alla presentazione, escludendo un'acidosi metabolica primaria. Nessuno dei cani aveva ipercloremia.

Gli studi *in vitro*, con urina umana sterile, hanno rivelato che l'aggiunta di magnesio, ammonio o fosfato con un range del pH di 5,0-9,6 ha provocato la formazione di cristalli di struvite⁹. Essi hanno stabilito che, se le concentrazioni di questi soluti fossero state sufficientemente elevate, si sarebbe verificata una cristallizzazione di struvite nelle urine acide.

Nel nostro studio, i precursori della struvite non sono stati misurati nelle urine di cani con calcoli. Pertanto, non siamo stati in grado di determinare se le concentrazioni di magnesio, ammonio o fosfato erano sufficientemente elevate per promuovere la precipitazione di struvite, indipendentemente dal pH delle urine.

Non abbiamo osservato condizioni associate alla fosfaturia (iperparatiroidismo, rachitismo ipofosfatemico, o sindrome di Fanconi) o alla magnesuria (eccessivo magnesio nella dieta, disturbi tubulari renali, o medicinali contenenti magnesio) nei casi di calcoli della VMC UMN.

L'insufficienza epatica è una causa potenziale di iperammoniemia e della successiva iperammonuria.

L'ammoniaca si idrolizza con l'anidride carbonica disponibile, e formano l'ammonio e il bicarbonato, con conseguente urina alcalina e dissociazione di ioni fosfato. L'ammoniaca che si lega con ioni di magnesio e fosfato comporterebbe la precipitazione di fosfato di ammonio e magnesio.

Anche se molte delle razze (Carlino, Yorkshire Terrier, Schnauzer nano, Shih Tzu e Alano) nel gruppo di presentazione di calcoli alla MUC sono state segnalate a rischio di anomalie epatiche portovascolari^{10,11}, gli uroliti di struvite non sono tipicamente associati con l'insufficienza epatica.

Tre dei cani della VMC UMN in questo studio sono stati valutati per disfunzione epatica con acidi biliari e livelli di ammoniaca a digiuno. Anche se è stato valutato solo un sottoinsieme di cani, la malattia del fegato è stata considerata una causa improbabile di calcoli di struvite nei cani.

Tutti i calcoli erano da cani maschi, mentre l'urolitiasi da struvite è più comune nelle femmine.

La predisposizione femminile per la struvite è generalmente attribuita a un aumentato rischio di infezioni del tratto urinario. Se i calcoli uretrali nei cani fossero un disturbo microbiologicamente sterile, i cani di sesso femminile non sarebbero maggiormente a rischio. Infatti, poiché i calcoli sono una malattia ostruttiva, la predisposizione dei maschi è logica. I cani maschi hanno uretre più lunghe e più strette, che li pongono a maggior rischio di ostruzione uretrale.

Una delle caratteristiche più impressionanti dei calcoli uretrali era la loro natura razza-specifica.

La maggior parte dei calcoli della MUC erano su cani Carlini. I rapporti di probabilità sono stati calcolati per la popolazione della MUC utilizzando un gruppo di controllo della VMC UMN, libero da calcoli. L'unica razza sovrarappresentata per la formazione di calcoli era il Carlino, con un significativo OR di 179.

Un limite di questo calcolo è che la popolazione del caso della MUC non aveva la stessa distribuzione geografica della popolazione di controllo della VMC UMN, e potrebbero esserci differenze nella popolarità della razza tra queste 2 popolazioni campionate. Una popolazione di controllo più adeguata ai casi di osservazioni della MUC avrebbe fornito stime più accurate di razze a rischio di calcoli uretrali.

Tutti i casi di calcoli della VMC UMN erano Carlini, e ciò ha impedito di calcolare le OR razza-specifiche per questo sottogruppo di cani.

Poiché la maggior parte dei calcoli dei cani avevano una componente di struvite, abbiamo anche calcolato gli OR di razza da una popolazione della VMC UMN con struvite (calcoli combinati con uroliti). Abbiamo scoperto che i Carlini erano significativamente sovrarappresentati per la precipitazione di struvite in generale (OR=14.3).

Un altro studio, che ha valutato osservazioni di uroliti dal 1981 al 2001, ha anche scoperto che i Carlini maschi avevano un aumento del rischio (OR: 2.09; CI: 1,03-4,25) di urolitiasi da struvite¹².

Le predisposizioni di razza sono spesso un'indicazione di un disordine genetico o familiare.

L'urolitiasi sterile da struvite è stata riportata in 3 Cocker Spaniel imparentati¹³.

Questi cani avevano normale acidificazione delle urine dopo la somministrazione di cloruro di ammonio, escludendo l'acidosi tubulare renale. A causa della natura retrospettiva in questa serie di casi, non erano disponibili i pedigree di questi Carlini, per valutare le tendenze familiari in aggiunta al riconoscimento della razza.

È interessante notare che i Carlini sono anche comunemente affetti da anomalie congenite vertebrali¹⁴.

Le anomalie della vertebra lombosacrale potrebbero potenzialmente affliggere l'innervazione alla vescica, con conseguente ritenzione urinaria, incontinenza urinaria e aumento del rischio di infezioni del tratto urinario, e potrebbero successivamente influenzare la formazione di cristalli di struvite e la ritenzione.

Alle radiografie addominali, 2 cani sono stati notati per avere 6 vertebre lombari, e 1 cane aveva una vertebra transizionale L₇. L'unico segno clinico o anomalia dell'esame fisico, che potesse suggerire una malattia del midollo spinale in questi 3 cani, è stata la minzione infrequente (una volta al giorno) in un singolo cane, il che suggeriva una ritenzione urinaria.

Altri tre cani avevano deficit neurologici all'esame fisico. I 7 cani che avevano avuto una coltura delle urine sono stati negativi per la crescita batterica aerobica: tuttavia, 3 avevano recentemente ricevuto antibiotici.

Per questi 9 cani, non è stato eseguito l'imaging avanzato, come la TAC spinale o il mielogramma. Pertanto, non si possono escludere lesioni compressive del midollo spinale.

Conclusioni.

Questo rapporto descrive i calcoli uretrali nei cani. La componente cristallina della maggioranza dei calcoli era la struvite. Una stretta valutazione di 9 cani con diagnosi di calcoli (tutti di struvite) alla VMC UMN non ha rivelato una predisposizione ai calcoli, né una formazione di struvite.

Per nessuno dei 9 cani sono state diagnosticate infezioni del tratto urinario; tuttavia, alcuni cani avevano ricevuto antibiotici prima della raccolta del campione.

Due caratteristiche del segnalamento, ossia sesso e razza, si distinguono sia nel più largo gruppo MUC che nel più piccolo sottoinsieme VMC UMN. Tutte le presentazioni di calcoli provenivano da cani maschi, e la maggior parte di questi erano cani Carlini. Le differenze anatomiche tra i sessi potrebbero spiegare la predisposizione del sesso maschile, e la sovrarappresentazione del Carlino suggerisce una componente genetica di rischio di malattia. Sono necessarie ulteriori indagini per la causa della formazione di calcoli da struvite nel cane.

Note a piè di pagina

^a = R Core Team (2012). R: Un linguaggio e un ambiente per il calcolo statistico. *R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Aaron Renhdahl, PhD, University of Minnesota Statistical Consulting Service, per il suo supporto statistico, e Lori Koehler del Minnesota Urolith Center per la sua assistenza nella raccolta dei dati.

Supporto alla concessione: Questo studio retrospettivo non è stato sostenuto da una sovvenzione, né da altri finanziamenti esterni.

Conflitto di interesse: Gli autori non rivelano alcun conflitto di interessi.

Urethral Plugs in Dogs

A.T. Stiller, J.P. Lulich, and E. Furrow

Background: Crystalline-matrix urethral plugs have not been previously reported in dogs.

Hypothesis/Objectives: To report the composition of urethral plugs in dogs, describe clinical features of the disease, and identify overrepresented breeds.

Methods: Retrospective case series. A Minnesota Urolith Center (MUC) record search was performed for urethral plugs in dogs submitted during a 6-year period. The composition of the plugs and signalment of affected dogs were recorded. Breed risk analysis was performed using a control group without plugs from the Veterinary Medical Center, University of Minnesota (VMC UMN). Breed risk was also calculated for a group of dogs with struvite (plugs and uroliths). Medical records for the subset of plug cases from the VMC UMN were reviewed and described.

Results: Between 2006 and 2011, 42 urethral plugs from dogs were submitted to the MUC. All came from male dogs, and the mineral component of the majority (83%) was struvite. Thirty (71%) samples were from Pugs. Pugs were overrepresented in plug submissions (OR 179; CI 88–389; $P < .001$), and for struvite in general (OR 14.3; CI 7.9–24.4; $P < .001$). Nine of the dogs were treated at VMC UMN; all were castrated male Pugs. None of these cases had bacteriuria or positive urine cultures, and no underlying cause of plug formation was identified.

Conclusions and Clinical Importance: When evaluating dogs with urethral obstruction, plugs need to be considered, especially in male Pugs. Further investigation into the underlying cause of plug formation in dogs is warranted.

Key words: Lower urinary tract; Magnesium ammonium phosphate; Struvite; Urethral obstruction.

Crystalline-matrix plugs are a common cause of urethral obstruction in male cats.^{1–3} Urethral plugs in cats are soft and paste-like with a classic cylindrical shape. They are composed of matrix (mucoprotein, composed of mucus and inflammatory debris) and varying amounts of mineral.^{1,2} In greater than 80% of urethral plugs from cats, the mineral content is struvite (aka magnesium ammonium phosphate).¹ The etiology of this disease is not well understood. Over the past several years, we have observed a similar phenomenon of urethral plugs in male dogs. To our knowledge, this disease has not been previously described in dogs. The objective of this study was to report features of urethral plugs in dogs. This was achieved through 3 methods. First, we reported the composition of urethral plugs from dogs submitted to the Minnesota Urolith Center (MUC) during a 6-year period and provided signalment information on dogs diagnosed with this condition. Second, we performed statistical analyses to identify breeds that are overrepresented for urethral plugs; struvite breed data are provided as well to serve for comparison. Third, we described clinical data for a subset of cases that were evaluated at the Veterinary Medical Center, University of Minnesota (VMC UMN).

Abbreviations:

BUN	blood urea nitrogen
CBC	complete blood count
CT	computed tomography
H&E	hematoxylin and eosin
H ₂ PO ₄ ⁻	monobasic phosphate
HCO ₃ ⁻	bicarbonate
HPO ₄ ²⁻	dibasic phosphate
MUC	Minnesota Urolith Center
OR	odds ratio
PCO ₂	partial pressure of carbon dioxide
PO ₄ ³⁻	trivalent phosphate ion
SD	standard deviation
TCO ₂	total carbon dioxide
VMC UMN	Veterinary Medical Center at the University of Minnesota

Materials and Methods

Study Population

Medical records of submissions to the MUC between January 1, 2006, and December 31, 2011 were searched using the terms urethral plug and dogs. A urethral plug was defined as deformable paste-like, crystalline-matrix material occluding the urethra. The mineral component of the plug and signalment of the affected dogs were recorded and used to calculate breed odds ratios (OR). The control population for this analysis consisted of all dogs admitted to the VMC UMN from January 1, 2006 to December 31, 2011 that did not have urethral plug submissions. Separate OR could not be calculated for the VMC UMN subset of plug cases, as all dogs were from a single breed.

To compare the breed data of dogs with urethral plugs, a separate MUC record search was performed for all struvite submissions (plug or urolith) from VMC UMN dogs during the study period. Breeds of the affected dogs were recorded, and ORs were calculated using the plug and struvite-free VMC UMN control population described above. To minimize the potential for overrepresentation, recurrences of plugs or struvite uroliths were not counted.

From the College of Veterinary Medicine, University of Minnesota, St Paul, MN (Stiller, Furrow); and the College of Veterinary Medicine, University of Minnesota, Minnesota Urolith Center, St Paul, MN (Lulich).

Corresponding author: Amber Stiller, DVM, DACVIM, 8500 Arlington Boulevard, Fairfax, VA 22031; e-mail: teneille55@yahoo.com.

Submitted August 13, 2013; Revised December 17, 2013; Accepted December 31, 2013.

Copyright © 2014 by the American College of Veterinary Internal Medicine

10.1111/jvim.12315

The hospital records for the subset of urethral plug cases that were admitted to the VMC UMN during the study period were selected for full medical review. When available, results from medical imaging; CBC; serum biochemistry profile; blood gas; urinalysis; quantitative urine culture for aerobic bacteria; quantitative mineral analysis by optical crystallography, infrared spectroscopy, or both;⁴ and histopathology of plugs were evaluated in relation to this disease syndrome. Owners of the affected VMC UMN dogs were contacted and asked to return to the hospital for evaluation of serum concentrations of bile acids and fasting ammonia to determine if hepatic dysfunction might have contributed to plug formation.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were calculated. Continuous data were expressed as mean and SD, unless not normally distributed, in which case the median and range were provided. Categorical data were expressed as counts. Odds ratios and 95% confidence intervals were used to assess breeds overrepresented for urethral plug formation and those overrepresented for struvite formation in general (plugs and uroliths). Chi-square tests were used to assess the significance of breed odds ratios and were corrected for multiple comparisons using the Bonferroni correction. For breeds with at least 3 struvite cases, ORs for sex were determined using Fisher's exact tests and were corrected for multiple comparisons using the Bonferroni correction. All analyses were performed with commercially available statistical software,⁴ and values of $P < .05$ were considered significant.

Results

MUC Urethral Plugs in Dogs

Between 2006 and 2011, 42 submissions for mineral analysis from dogs were plugs. The mineral component of 35 (83%) were struvite, 1 was calcium oxalate monohydrate, and 1 was 50% struvite and 50% ammonium urate. Five were composed of miscellaneous material without minerals. All plug submissions were from males and the mean age was 5.8 ± 2.5 years. Thirty (71%) urethral plugs were from Pugs; other affected breeds included mixed breed ($n = 4$) and 1 of each: Boxer, Shih Tzu, Miniature Schnauzer, Yorkshire Terrier, English Setter, Chihuahua, English Springer Spaniel, and Great Dane.

Urethral Plug and Struvite Breed Analyses

During 2006–2011, 64,129 dogs were evaluated at the VMC UMN. Of these dogs, 9 had urethral plugs and 579 had uroliths. The 64,120 dogs without urethral plugs served as the control population for the plug breed risk analysis. All 9 plugs and 16% (94/579) uroliths were struvite, resulting in a total struvite count (plugs and uroliths) of 103. The 64,026 dogs without struvite (plugs or uroliths) served as the control population for the struvite breed risk analysis.

Of the 10 MUC breeds with urethral plugs, only the Pug was found to be overrepresented relative to the control population (Table 1; OR = 179; CI: 88–389; $P < .001$). As mentioned in the Materials and Methods section, breed ORs could not be separately calculated

Table 1. Urethral plug breeds – Odds ratio (OR) for breed of 42 dogs with MUC urethral plug submission and 64,120 control dogs (dogs without plugs). P values corrected for multiple comparisons, $P < .05$ is considered significant.

Breed	Dogs with Plugs	Dogs without Plugs	OR	Confidence Interval	P value
Pug	30	881	179	88–389	<.001
English Setter	1	95	16	0.4–99	.5
Mixed	4	1,903	3.4	0.9–10	.3
Great Dane	1	576	2.7	0.1–16	1
Chihuahua	1	658	2.4	0.1–14	1
Miniature Schnauzer	1	1,043	1.5	0.0–8.7	1
English Springer Spaniel	1	1,098	1.4	0.0–8.3	1
Boxer	1	1,179	1.3	0.0–7.7	1
Yorkshire Terrier	1	1,206	1.3	0.0–7.5	1
Shih Tzu	1	1,284	1.2	0.0–7	1

for the VMC UMN plug cases, as all affected dogs were a single breed (the Pug).

The 103 VMC UMN dogs with struvite (9 plugs and 94 uroliths) represented 29 breeds. Of these 29 breeds, 5 were found to be overrepresented relative to the struvite-free VMC UMN control population; the Pug, Bichon Frise, mixed breed, Shih Tzu, and Miniature Schnauzer (Table 2). Of the 5 overrepresented breeds, the male Bichon Frise had a significantly decreased risk of forming struvite relative to the female Bichon Frise (OR = 0; CI: 0–0.4; $P = .01$).

VMC UMN Subset of Urethral Plugs in Dogs

Signalment, Clinical History, and Physical Exam Findings. Nine of the 42 MUC urethral plugs originated from dogs treated at the VMC UMN. All of the dogs were neutered male Pugs. The mean \pm SD age was 5.8 ± 2.7 years. The mean \pm SD body weight was 10.5 ± 2 kg. All 9 dogs had urethral obstructions from the plugs. Eight of 9 dogs presented with acute onset of stranguria with little to no micturition. The remaining dogs presented for lethargy, decreased appetite, and vomiting for the past 48 hours. Physical exam revealed that all of the dogs had a palpably distended urinary bladder. Other pertinent physical exam and historical findings included neurologic deficits in 3 dogs: 1 had hindlimb ataxia and fecal incontinence, 1 had hindlimb paresis and conscious proprioceptive deficits in the hindlimbs, and the 3rd dog had conscious proprioceptive deficits in the hindlimbs. The owners of a 4th dog reported that he had always urinated only once daily.

Diet History. Diet was recorded for 6/9 dogs as follows: Solid Gold (2; kibble in 1 dog, not specified in 2nd dog), iVet Healthy Gourmet Canine Reduced Fat kibble (1), Pedigree canned and Nature's Choice kibble

Table 2. Struvite breeds – Odds ratio (OR) for breed of 103 VMC UMN dogs with struvite uroliths or plugs and 64,026 control dogs (dogs without struvite uroliths or plugs). *P* values corrected for multiple comparisons, *P* < .05 is considered significant.

Breed	Dogs with Struvite	Dogs without Struvite	OR	Confidence Interval	<i>P</i> value
	Uroliths or Plugs N (M/F)	Uroliths or Plugs N (M/F/Unknown)			
Pug	17 (13/4)	873 (450/422/1)	14.3	7.9–24.4	<.001
Japanese Chin	1 (0/1)	49 (27/22/0)	12.8	0.3–76.4	1
Bearded Collie	1 (0/1)	63 (36/27/0)	10.0	0.2–58.7	1
Bichon Frise	11 (0/11)	910 (440/468/2)	8.3	4.0–15.6	<.001
Mixed	16 (5/11)	1,887 (815/1,062/10)	6.0	3.3–10.4	<.001
Welsh Corgi	4 (0/4)	441 (210/228/3)	5.8	1.5–15.5	.15
Shih Tzu	10 (1/9)	1,274 (610/661/3)	5.3	2.5–10.2	.001
Lhasa Apso	2 (0/2)	257 (145/111/1)	4.9	0.6–18.4	1
Shar Pei	1 (1/0)	136 (69/67/0)	4.6	0.1–26.7	1
Miniature Schnauzer	7 (2/5)	1,036 (508/524/4)	4.4	1.7–9.5	.038
Papillon	1 (0/1)	164 (83/81/0)	3.8	0.1–22.0	1
Saint Bernard	1 (1/0)	189 (114/75/0)	3.3	0.1–19.1	1
Scottish Terrier	1 (0/1)	199 (92/107/0)	3.1	0.1–18.1	1
Wirehaired Fox Terrier	1 (0/1)	208 (108/99/1)	3.0	0.1–17.3	1
Mastiff	1 (0/1)	219 (118/97/4)	2.9	0.1–16.4	1
Cairn Terrier	1 (0/1)	242 (152/90/0)	2.6	0.1–14.9	1
Pomeranian	2 (0/2)	489 (232/256/1)	2.6	0.3–9.6	1
Havanese	1 (0/1)	274 (123/125/26)	2.3	0.1–13.1	1
Cavalier King Charles Spaniel	3 (0/3)	984 (454/493/37)	1.9	0.4–5.8	1
Viszla	1 (1/0)	331 (170/161/0)	1.9	0–10.8	1
Cocker Spaniel	3 (0/3)	1,148 (573/573/2)	1.6	0.3–5.0	1
Dachshund	4 (2/2)	1,792 (915/874/3)	1.4	0.4–3.7	1
Miniature Poodle	1 (0/1)	4,958 (240/255/3)	1.3	0.0–7.2	1
Australian Shepherd	1 (0/1)	540 (256/275/9)	1.2	0.0–6.6	1
English Springer Spaniel	2 (0/2)	1,096 (543/538/15)	1.1	0.1–4.3	1
Beagle	1 (0/1)	868 (429/423/16)	0.7	0.0–4.0	1
Yorkshire Terrier	1 (0/1)	1,205 (556/648/1)	0.5	0.0–2.9	1
Labrador Retriever	5 (5/0)	7,439 (3,693/3,715/31)	0.4	0.1–0.9	.99
Golden Retriever	2 (2/0)	4,263 (2,186/2,061/16)	0.3	0.0–1.0	1

(1), Purina Mini Chunks kibble (1), Science Diet Light canned (1).

Abdominal Radiographs. Survey abdominal radiography was performed at initial presentation and before transurethral catheterization in 5 dogs. Radiography confirmed a distended urinary bladder in all 5 dogs. Four of the dogs had varying amounts of mineral opacity in the urinary bladder (1/5), urethra (2/5), or both (1/5; Fig 1). Mineral opacity within the lower urinary tract was not identified in the 5th dog. Abdominal radiographs were performed immediately after catheterization in 2 dogs. There was a faint mineral opacity, suggestive of bladder sand, in 1 dog; radiopaque material was not visualized in the urinary tract in the other dog. Two dogs were noted to have 6 lumbar vertebrae, and 1 dog had a transitional L₇ vertebra. The 2 remaining dogs did not have imaging at initial presentation.

Urinalysis and Urine Culture. Urine was obtained via cystocentesis in 4 dogs and via transurethral catheterization in 5 dogs. The median (range) urine pH and specific gravity measurements were 7.5 (6.5–9.0) and 1.021 (1.015–1.041). Six dogs had microscopic hematuria (>5

rbc/hpf), and 7 dogs had proteinuria (≥1+ via dipstick evaluation). Bacteria were not identified by microscopic evaluation of the urine sediment in any of the dogs; however, 5 dogs had crystalluria (4 with struvite crystalluria and 1 with calcium oxalate crystalluria).

Urine cultures were performed in 7/9 dogs. All cultures were negative for bacterial growth; however, 3 dogs received antimicrobials 2 weeks, 8 days, and 24 hours before sample collection.

Treatment

Transurethral Catheterization. Dogs were sedated with a combination of a benzodiazepine and an opioid administered IV. Transurethral catheterization was performed with sterile saline flushing. A portion of the plug was expelled from the distal urethra in 7/9 dogs (Fig 2). Transurethral catheterization was noted to be difficult in the remaining 2 dogs, and no material was flushed out. Once the catheter was in the urinary bladder, the bladder was drained and flushed several times, and in 7/9 cases, an indwelling urethral catheter was left in place overnight.



Fig 1. Survey abdominal radiograph of an 8-year-old castrated male Pug revealed mineral opacity throughout the bladder and proximal urethra. Large clumps of struvite crystalline material and several small struvite calculi were removed via cystotomy.



Fig 2. Urethral plug from a 2-year-old castrated male Pug protruding from the distal urethral opening. The crystalline portion of the plug was composed of 100% struvite interspersed in a matrix of cellular and proteinaceous material.

Transurethral catheterization was successful in relieving the obstruction in 5 dogs, whereas 4 dogs required additional procedures. In 1 dog, a contrast cystourethrogram revealed cystic and urethral calculi and a urethral diverticulum (Fig 3). Cystoscopy was performed so that laser lithotripsy and basket retrieval could be used to clear the urethral lumen. However, a urethral stricture prevented access, and a cystotomy was required. A large quantity of sludge-like material and small uroliths (<1 mm) was removed from the bladder and urethra. Retrograde transurethral catheterization was still not successful. Therefore, a scrotal urethrostomy was performed to allow urine voiding. The 2nd dog had a double contrast cystogram to further characterize the radio-opaque material identified on survey abdominal radiographs (Fig 1). Mineral opacity was present throughout the urinary bladder, raising concern for a large urocystolith. This dog had a cystotomy; the bladder was filled with large aggregations of struvite crystals; no urolith was found. It was noted in the last 2 dogs that urethral catheterization was difficult at initial presentation. In 1 dog, cystoscopy



Fig 3. Contrast cystourethrogram from an 8-year-old castrated male Pug revealed numerous cystic and urethral calculi and a urethral diverticulum in the proximal urethra. Sludge-like material and small uroliths (<1 mm) composed of 100% struvite were removed from the bladder and urethra via cystoscopy, followed by cystotomy.

revealed a urethral stricture and numerous small (<1 mm) uroliths dispersed within plug material. These were removed from the urinary tract, allowing the dog to urinate. In the other dog, a contrast cystourethrogram revealed cystic calculi and a thickened bladder wall. A cystotomy was performed; the bladder contained large clumps of crystalline material and several small calculi. Two of the 3 dogs with uroliths had a negative urine culture and no antimicrobial administration within the previous month. The 3rd dog did not have a urine culture.

Further Diagnostics

Clinicopathologic Data. A CBC was performed in 4/9 dogs; there were no clinically relevant abnormalities. Serum chemistries were performed in 8/9 dogs. In 2 dogs, postrenal azotemia (BUN 223 and 100 mg/dL; reference range 9–31 mg/dL and creatinine 11.1 and 9.7 mg/dL; reference range 0.6–1.6 mg/dL) and hyperkalemia (6.3 and 5.7 mmol/L; reference range 3.6–5.3 mmol/L) resolved with replacement fluid therapy. Venous blood gas was performed in 3 dogs before treatment. A mild metabolic acidosis was present in 1 dog with postrenal azotemia (pH 7.308; reference range 7.3–7.47, HCO₃ 17.3 mmol/L; reference range 17.8–27.2 mmol/L, pCO₂ 34.4 mmHg; reference range 28.9–44.4 mmHg). The 2nd dog had a mild respiratory acidosis (pH 7.325; reference range 7.3–7.47, HCO₃ 23.5 mmol/L; reference range 17.8–27.2 mmol/L, pCO₂ 45 mmHg; reference range 28.9–44.4 mmHg). The remaining dogs had normal acid base status.

Owners of 3 dogs were available to bring the dog back to the VMC UMN for liver function analysis. One dog had serum bile acids within the reference range at the time of initial presentation. When this dog was evaluated 60 months later, serum concentrations of bile acids and fasting plasma ammonia were in the reference range. A 2nd dog had serum bile acids

and ammonia performed 27 months after urethral obstruction. After a 12-hour food restriction, the preprandial and postprandial serum bile acids concentrations were minimally increased (preprandial 10 $\mu\text{mol/L}$; reference range $<6 \mu\text{mol/L}$, postprandial 27.1 $\mu\text{mol/L}$; reference range $<15 \mu\text{mol/L}$), but the fasting plasma ammonia was unremarkable. A 3rd dog had serum bile acids and fasting plasma ammonia performed 7 months after urethral obstruction, and results were within the reference range.

Mineral Analysis of Urethral Plugs. Mineral analysis of the urethral plugs from 8/9 dogs was composed of 100% magnesium ammonium phosphate (struvite) crystals admixed with cellular and proteinaceous material. The mineral component of 1 plug was 90% struvite and 10% calcium phosphate apatite. Mineral analysis of the uroliths was performed for 2 of the 3 dogs with concurrent urolithiasis. In 1 of these dogs, the accompanying stones were composed of a mixture of mostly struvite (70–95%) and smaller amounts of calcium phosphate carbonate (20%) and calcium oxalate monohydrate (5–10%) with a 100% struvite shell. In the 2nd dog, the stones were 100% struvite.

Histopathology of Urethral Plugs. Urethral plugs from 3/9 dogs were submitted for microscopic evaluation. Samples consist of variably shaped and sized (approximately $15 \times 25 \mu\text{m}$ to up to $150 \times 200 \mu\text{m}$) angular to slightly rounded clear spaces within eosinophilic amorphous material (Fig 4). Within the eosinophilic material there are low numbers of scattered degenerate cells with rounded margins and a single round condensed nucleus.

Prevention and Outcome. The dogs were discharged with various therapies for their urinary disease: struvite dissolution or prevention diets (Hill's s/d (5), Hill's c/d (1), or Royal Canin S/O (1)), antibiotics (6/9),

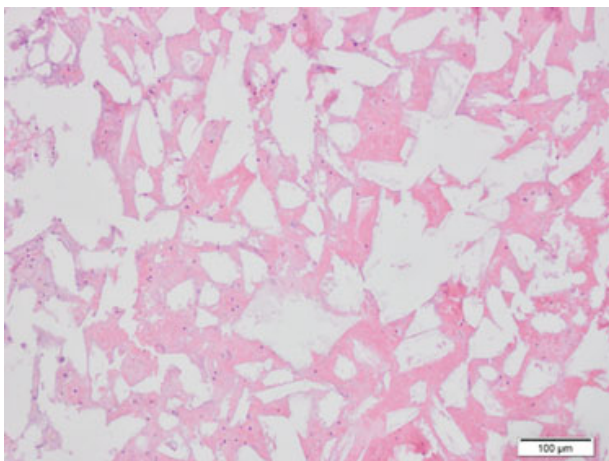


Fig 4. H&E stained section of urethral plug at 10 \times magnification. Amorphous angular to slightly rounded clear spaces, that once contained struvite crystals that were lost in processing, within eosinophilic amorphous material that might represent proteinaceous debris and degenerate cells. A portion of the plug was submitted for quantitative mineral analysis; the crystalline portion was composed of 100% struvite.

phenoxybenzamine (2/9), and oral diazepam (1/9). Follow up was available for 8 dogs, ranging from 21 to 1,800 days. One dog reobstructed 9 weeks after the initial obstruction and was euthanized by the referring veterinarian. No information regarding the cause of the urethral obstruction was available. One dog reobstructed 4 years later secondary to calcium oxalate urolithiasis. Neither of these 2 dogs had been diagnosed with uroliths or a urethral stricture at the time of their initial urethral obstruction.

Discussion

Review of the medical records from 9 affected dogs with struvite plugs that had been evaluated at the VMC UMN revealed several features that contrast starkly with the typical presentation of struvite urolithiasis in dogs. First, in urethral plugs, struvite was interspersed in a deformable matrix of cellular and proteinaceous material rather than as discrete uroliths. Of 42 plug samples from dogs analyzed by the MUC over a 6-year period, 83% had a struvite mineral component. One theoretical contributing factor in the development of urethral plugs in cats is that the bladder mucosal cells secrete excessive mucus in response to irritation or inflammation.³ The plug-forming dogs in this study could have had an underlying bladder disorder that was responsible for the production of the cellular and proteinaceous component of the plugs, but bladder mucosal biopsies were not available for evaluation. Three of the UMN VMC plug dogs had accompanying small uroliths. The presence of uroliths and secondary inflammation might have contributed to the formation of urethral plugs in these dogs.

A 2nd unique feature was that at least 4/9 VMC UMN dogs formed sterile struvite plugs. These 4 dogs had a negative urine culture and no history of antimicrobial therapy within the previous month. Two of these dogs also had concurrent struvite cystoliths. Bacterial culture results from 3 additional dogs were also negative. However, these dogs had received antimicrobials within the previous month. Although 2 dogs were only given a single dose, recent antibacterial therapy could have interfered with our ability to document concomitant bacterial infection. Bacteriuria was not observed for the 2 dogs in which urine cultures were not performed, but these data are insufficient to rule out the presence of a bacterial infection. Urine culture data were not available for the 33 other MUC plug submissions, and infection might have contributed to plug formation in these dogs.

Alkaluria favors dissociation of monobasic phosphate (H_2PO_4^-) and dibasic phosphate (HPO_4^{2-}) to trivalent phosphate ions (PO_4^{3-}). Increasing the concentrations of the trivalent form of phosphate is a risk factor for struvite precipitation. In the absence of a urinary tract infection with urease producing microbes, other risk factors promoting alkaline urine must be considered. Diseases resulting in chronic respiratory alkalosis or chronic metabolic alkalosis would contribute to persistent alkaluria. Three of the breeds (Pug,

Boxer, and Shih Tzu) with MUC plug submissions are brachycephalic and have been reported to develop brachycephalic obstructive airway syndrome.⁵ Dogs affected with this syndrome typically display excessive panting and hyperventilation. Hyperventilation can result in decreased partial pressure of carbon dioxide and subsequent respiratory alkalosis. To mitigate increasing blood pH, bicarbonate is excreted in the urine. However, in 1 study, arterial partial pressure of carbon dioxide was significantly higher in brachycephalic dogs ($n = 11$) when compared to nonbrachycephalic controls ($n = 11$); urine pH was not measured.⁶ Venous blood gases from 3 VMC UMN Pugs in our study did not support respiratory alkalosis as a contributing factor for struvite formation, but we cannot definitively rule out an underlying acid base disorder as a contributing factor to struvite plug formation.

Sterile struvite formation has been reported in 2 dogs suspected to have renal tubular acidosis.^{7,8} Distal renal tubular acidosis is characterized by a decrease in net H^+ secretion in the collecting tubules. This condition should be suspected in dogs with hyperchloremic metabolic acidosis with a urine pH of >6.0 . In the 3 VMC UMN dogs in this study with blood gas analysis and electrolytes, laboratory findings were not supportive of renal tubular acidosis. Three additional dogs had normal serum concentrations of bicarbonate or TCO_2 at presentation, ruling out primary metabolic acidosis. None of the dogs had hyperchloremia.

In vitro studies with sterile human urine revealed that the addition of magnesium, ammonium, or phosphate with a pH range of 5.0–9.6 resulted in formation of struvite crystals.⁹ They determined that if the concentrations of these solutes were high enough, struvite crystallization would occur in acidic urine. In our study, struvite precursors were not measured in the urine from dogs with plugs. Therefore, we were unable to determine if the concentrations of magnesium, ammonium, or phosphate were sufficiently elevated to promote struvite precipitation irrespective of urine pH. We did not observe conditions associated with phosphaturia (hyperparathyroidism, hypophosphatemic rickets, or Fanconi syndrome) or magnesuria (excessive dietary magnesium, renal tubular disorders, or medications containing magnesium) in the VMC UMN plug cases. Liver insufficiency is a potential cause of hyperammonemia and subsequent hyperammonuria. Ammonia will hydrolyze with available carbon dioxide and form ammonium and bicarbonate, resulting in alkaline urine and dissociation of phosphate ions. Ammonium binding with magnesium and phosphate ions would result in precipitation of magnesium ammonium phosphate. Although several of the breeds (Pug, Yorkshire Terrier, Miniature Schnauzer, Shih Tzu, Great Dane) in the MUC plug submission group are reported to be at risk for hepatic portovascular anomalies,^{10,11} struvite uroliths are not typically associated with hepatic insufficiency. Three of the VMC UMN dogs in this study were evaluated for hepatic dysfunction with bile acids and fasting ammonia levels. Though only a subset of dogs was screened,

liver disease was considered an unlikely cause of struvite plugs in dogs.

All of the plugs were from male dogs, whereas struvite urolithiasis is more common in females. The female predisposition for struvite is generally attributed to an increased risk for urinary tract infections. If urethral plugs in dogs are a microbiologically sterile disease, female dogs would no longer be expected to be at increased risk. In fact, because plugs are an obstructive disease, the male predisposition is logical. Male dogs have longer, narrower urethras, which place them at increased risk for urethral obstruction.

One of the most impressive features of the urethral plugs was their breed-specific nature. The majority of the MUC plugs were from Pugs. Odds ratios were calculated for the MUC population using a VMC UMN plug-free control group. The only breed found to be overrepresented for plug formation was the Pug with a significant OR of 179. A limitation of this calculation is that the MUC case population did not have the same geographical distribution as the VMC UMN control population, and there might be differences in breed popularity between these 2 sampled populations. A control population better matched to the MUC case submissions would provide more accurate estimates of breeds at risk for urethral plugs. All of the VMC UMN plug cases were Pugs, and this prohibited us from calculating breed-specific ORs for this subset of dogs.

Because most plugs from dogs had a struvite component, we also calculated breed ORs for a VMC UMN struvite (combined plug and urolith) case population. We found that Pugs were significantly overrepresented for precipitation of struvite in general (OR = 14.3). One other study evaluating urolith submissions from 1981 through 2001 also found that male Pugs had an increased risk (OR: 2.09; CI: 1.03–4.25) for struvite urolithiasis.¹²

Breed predispositions are often an indication of a genetic or familial disorder. Sterile struvite urolithiasis has been reported in 3 related Cocker Spaniels.¹³ These dogs had normal urine acidification after ammonium chloride administration, ruling out renal tubular acidosis. Because of the retrospective nature in this case series, pedigrees from Pugs were not available to assess for familial tendencies beyond recognition of the breed. It is of interest that Pugs are also commonly affected by congenital vertebral abnormalities.¹⁴ Abnormalities of the lumbosacral vertebra could potentially affect innervation to the bladder, resulting in urine retention, urinary incontinence, and increased risk for urinary tract infections, and subsequently influence struvite crystal formation and retention. On abdominal radiographs, 2 dogs were noted to have 6 lumbar vertebrae and 1 dog had a transitional L_7 vertebra. The only clinical sign or physical exam abnormality to suggest spinal cord disease in these 3 dogs was infrequent voiding (once daily) in a single dog, suggesting urine retention. Three other dogs had neurologic deficits on physical examination. The 7 dogs that had a urine culture were negative for aerobic bacterial growth: however, 3 had recently received

antibiotics. Advanced imaging, such as spinal CT or myelogram, was not performed in these 9 dogs. Therefore, compressive lesions of the spinal cord cannot be ruled out.

Conclusions

This report describes urethral plugs in dogs. The crystalline component of the majority of plugs was struvite. Close evaluation of 9 dogs diagnosed with plugs (all struvite) at the VMC UMN did not reveal an explanation of predisposition toward plug or struvite formation. Urinary tract infections were not diagnosed in any of the 9 dogs; however, some dogs had received antimicrobials before sample collection. Two signalment features did stand out in both the larger MUC group and the smaller VMC UMN subset: sex and breed. All plug submissions came from male dogs, and the majority was from Pugs. Anatomical differences between sexes might explain the male predisposition, and the overrepresentation of the Pug suggests a genetic component to disease risk. Further investigation as to the underlying cause of struvite plug formation in dogs is warranted.

Footnotes

^a R Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>

Acknowledgments

The authors thank Aaron Renhdahl, PhD, University of Minnesota Statistical Consulting Service, for his statistical support and Lori Koehler of the Minnesota Urolith Center for her assistance in data collection.

Grant Support: This retrospective study was not supported by a grant or other outside funding.

Conflict of Interest: Authors disclose no conflict of interest.

References

1. Osborne CA, Lulich JP, Kruger JM, et al. Analysis of 451,891 canine uroliths, feline uroliths, and feline urethral plugs from 1981 to 2007: Perspectives from the Minnesota Urolith Center. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009;39:183–197.
2. Houston DM, Moore AE, Favrin MG, Hoff B. Feline urethral plugs and bladder uroliths: A review of 5484 submissions 1998–2003. *Can Vet J* 2003;44:974–977.
3. Osborne CA, Lulich JP, Kruger JM, et al. Feline urethral plugs: Etiology and pathophysiology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26:233–253.
4. Albasan H, Osborne CA, Lulich JP, et al. Effects of storage in formalin on composition of canine and feline uroliths. *J Am Vet Med Assoc* 2012;241:1613–1616.
5. Fasanella FJ, Shivley JM, Wardlaw JL, Givaruangsawat S. Brachycephalic airway obstructive syndrome in dogs: 90 cases (1991–2008). *J Am Vet Med Assoc* 2010;237:1048–1051.
6. Hoareau GL, Jourdan G, Mellema M, Verwaerde P. Evaluation of arterial blood gases and arterial blood pressures in brachycephalic dogs. *J Vet Intern Med* 2012;26:897–904.
7. Polzin DJ, Osborne CA, Bell FW. Canine renal tubular acidosis and urolithiasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1986;16:241–250.
8. Bovee KC, Joyce T, Blazer-Yost B, et al. Characterization of renal defects in dogs with a syndrome similar to the Fanconi syndrome in man. *J Am Vet Med Assoc* 1979;174:1094–1099.
9. Boistelle R, Abbona F, Berland Y, et al. Growth and stability of magnesium ammonium phosphate (struvite) in acidic sterile urine. *Urol Res* 1984;12:79.
10. Van den Bossche L, van Steenbeek FG, Favier RP, et al. Distribution of extrahepatic congenital portosystemic shunt morphology in predisposed dog breeds. *BMC Vet Res* 2012;8:112.
11. The Merck Veterinary Manual. Portosystemic vascular malformations in small animals. Available at: http://www.merckmanuals.com/vet/digestive_system/hepatic_disease_in_small_animals/portosystemic_vascular_malformations_in_small_animals.html. Accessed May 5, 2013.
12. Ling GV, Thurmond MC, Choi YK, et al. Changes in proportion of canine urinary calculi composed of calcium oxalate or struvite in specimens analyzed for 1981 to 2003. *J Vet Intern Med* 2003;17:817–823.
13. Bartges JW, Osborne CA, Polzin DJ. Recurrent struvite urocystolithiasis in three related English Cocker Spaniels. *J Am Anim Hosp Assoc* 1992;28:459–469.
14. Westworth DR, Sturges BK. Congenital spinal malformations in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010;40:951–981.