

Anno 3

Numero 4

4/97

Rassegna di Medicina Felina



Monografia Le Anemie Feline

AIVPAFE
Associazione Italiana
Veterinari Patologia Felina

Casa Editrice Mattioli



RASSEGNA DI MEDICINA FELINA

Direttore responsabile
Federico Cioni

Direttore scientifico
Claudio Brovida
Via Brugnone, 10 - 10126 Torino
Tel. 011/6503139
Anubicbr@mbx.sicap.it

Comitato scientifico
Stefano Romagnoli
Facoltà di Medicina Veterinaria di Pisa
Efisio Arru,
Facoltà di Medicina Veterinaria di Sassari
Alfredo Buonaccorsi
Facoltà di Medicina Veterinaria di Pisa
Maurizio Del Bue
Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma
Franco Guarda
Facoltà di Medicina Veterinaria di Torino
Lorenzo Masetti
Facoltà di Medicina Veterinaria di Bologna
Maria Grazia Pennisi
Facoltà di Medicina Veterinaria di Messina
Giuliano Zaghini
Facoltà di Medicina Veterinaria di Bologna
Giuseppe Zannetti
Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma

Progetto Grafico
PRC Casa Editrice Mattioli

Traduzioni a cura di
Chiara Frateschi
Barbara Pecchia

**Fotocomposizione, impaginazione
e stampa**
Casa Editrice Mattioli
Via Coduro 1/B
Fidenza (PR)

Pubblicità
Casa Editrice Mattioli
Tel. 0524/84547 - Fax 0524/84751

*Tutti i diritti di proprietà letteraria
e scientifica sono riservati.
Manoscritti, fotografie ed elaborati
originali, anche se non pubblicati,
non saranno restituiti.*

Pubblicazione trimestrale
Registrazione presso il
Tribunale di Parma n. 20/95 del 30/5/95
Spedizione in abbonamento postale
45% Art. 2, comma 20/b Legge 662/96
Filiale di Parma
Tiratura: copie 2.000

NOTA:
La Casa Editrice e il Comitato di
Redazione della Rassegna di Medicina
Felina non si assumono responsabilità
per errori ed omissioni, nè per opinioni
espresse dagli Autori dei testi, sui
quali ricade ogni responsabilità di
quanto affermato.

Indice

Pag. 3 Editoriale

ATTI DEL PRE-CONGRESS DAY AIVPA 1997: IL GATTO ANEMICO: APPROCCIO CLINICO-TERAPEUTICO DALL'ALGORITMO AL CASO CLINICO.

Pag. 5 Anemia felina: approccio diagnostico
G. Lubas, A. Pasquini, A. Gavazza

Pag. 13 Emergenze ematologiche nel gatto
G. Lubas, A. Pasquini, A. Gavazza

Pag. 23 Anemia da farmaci nel gatto
F. Quintavalla

Pag. 33 Anemia neoplasie e patologie infettive
S. Bo

Pag. 43 Anemie e rene: una relazione pericolosa
G. Guidi, C. Brovida

Pag. 46 Notiziario

AIVPAFE
ASSOCIAZIONE ITALIANA
VETERINARI
PATOLOGIA FELINA

AFFILIATA AIVPA
ASSOCIAZIONE ITALIANA
VETERINARI
PICCOLI ANIMALI

PAST-PRESIDENT
Dott. Giorgio Vincenzi
Via Quadri, 160
36100 Vicenza
0444/506681

PRESIDENTE
Prof. Dott. Stefano Romagnoli
Istituto di Patologia Speciale e
Clinica Chirurgica Veterinaria
Università degli Studi di Pisa
Viale delle Piagge, 2 - 56124 Pisa
Tel. 050/570308-542331 - Fax 542892
sromagno@ec.unipi.it

VICE PRESIDENTE
Dott.ssa Cristina Crosta
Via Donatello, 27 - 20131 Milano
Tel. 02/2665928 - Fax 2663222
bussa@mbx.vol.it

SEGRETARIO
Dott.ssa Raffaella Bestonso
Via Lanza, 4 - 10095 Grugliasco (TO)
Tel. 011/787080 - Fax 785869

TESORIERE
Dott.ssa Natalia Sanna
Via Gennaro Serra, 20
80132 Napoli
Tel. 081/7645695

CONSIGLIERI
Dott.ssa Grazia Guidi
Istituto di Clinica Medica Veterinaria
Università degli Studi di Pisa
Viale delle Piagge, 2 - 56124 Pisa
Tel. 050/570525 - Fax 570771
guidi@vet.unipi.it
Dott.ssa Antonella Carteri
Via Risorgimento, 1
37019 Peschiera del Garda (VR)
Tel. 045/7553833
Prof. Dott. Fausto Quintavalla
Istituto di Clinica Medica Veterinaria
Via del Taglio, 8 - 43100 Parma
Tel. 0521/293853
Dondi@ipruniv.cce.unipr.it

Editoriale

L'APPROCCIO CLINICO al CLIENTE

Carissimi Soci, il conseguimento della laurea in Medicina Veterinaria fa sì che il neolaureato si trovi in molti casi a lavorare subito a diretto contatto con il pubblico, il che lo porta ad esporsi di conseguenza ad una variabile in più (oltre alla difficoltà dell'esercizio professionale) e cioè il rapporto con il cliente e l'aspetto emotivo del rapporto animale-padrone. Avere a che fare con la gente non è mai facile. Alcuni vi sono portati per natura e, grazie ad una più o meno innata predisposizione alla comunicazione con il prossimo riescono a capire ciò che viene loro richiesto e di conseguenza sono in grado di orientarsi sul problema clinico per poi soddisfare le esigenze del cliente. Ecco, saper interpretare ciò che vuole il cliente è una cosa molto più importante e molto meno scontata di quanto si creda. Non è da tutti intuire subito se l'apparente incertezza dell'interlocutore derivi da una incapacità di comprensione, dalla ritrosia a spendere qualche lira in più per un esame collaterale, oppure dal timore di far soffrire l'animale, o dalla mancata fiducia nei confronti del veterinario, anche perché spesso inconsciamente si gira intorno al problema invece di parlare francamente. Succede così che si accampano scuse, per cui chi ha paura di spendere troppo si trincerava dietro la preoccupazione per le sofferenze dell'animale, oppure chi non si fida della prima diagnosi e vuole un secondo parere fa finta di chiedere uno sconto. Alcuni clienti valutano positivamente una eventuale perplessità del veterinario di fronte al caso clinico ("sta giustamente esaminando tutte le possibilità") mentre altri la percepiscono in maniera negativa ("non sa che pesci prendere!"), per cui a volte non si sa neanche se rendere o meno il proprietario partecipe del processo diagnostico. Poi ci sono i clienti noiosi e attaccabottone, che hanno bisogno soprattutto di essere ascoltati più che di ogni altra cosa; quelli che non sanno ascoltare magari perché hanno fretta e bisogna ripetergli le cose in continuazione; quelli che senza tanti giri di parole esordiscono piangendo miseria; quelli che sono disposti a spendere ma al primo errore anche banale ti crocifiggono; quelli che tanto qualunque cosa gli si dica loro la prossima volta vanno da un altro; quelli pignoli che vogliono capire tutto nei dettagli e che ti stressano con decine di domande diverse; oppure quelli insicuri che ti stressano chiedendoti 10 volte se il cane soffrirà, e quanto soffrirà, e per quanto tempo soffrirà. Insomma, ci mancano solo "...quelli che con una bella dormita passa tutto, anche il cancro" per dirla con Enzo Jannacci, ed il panorama è completo.

Ripensandoci a posteriori tutto questo può sembrare divertente, e sicuramente lo è per chi ha già alle spalle qualche anno di professione e può raccontarne delle belle la sera a cena. Ma il neolaureato si può trovare spesso in imbarazzo nel fronteggiare la notevole diversità caratteriale della clientela, e alla fine della giornata spesso la cosa più difficile è riuscire a mandar via contenti 10 clienti con 10 caratteri diversi più che aver guarito 10 animali. Anche perché queste cose purtroppo nessuno le insegna nell'ambito del corso di laurea. Si passano anni sui libri a studiare la teoria delle malattie, per poi rischiare di cadere sulla buccia di banana della mancanza di comunicazione con il cliente. L'approccio psicologico al proprietario dell'animale, i rapporti con i colleghi e con il personale subalterno potrebbero essere argomento di un corso che ben figurerebbe tra le materie d'insegnamento del

nuovo ordinamento di studi in Medicina Veterinaria (perlomeno come materia facoltativa). Purtroppo ancor oggi ci troviamo a doverci arrangiare su questo fronte: come docenti, nel tentare di dare un insegnamento “trasversale” alle diverse materie e, come veterinari, cercando di imparare a proprie spese, tutt'al più frequentando corsi di aggiornamento. L'importanza della comunicazione con il prossimo non può assolutamente essere trascurata. Il clinico per piccoli animali non può esimersi dal mettersi in discussione su questo aspetto, anche perchè con l'esperienza accumulata negli anni si può sopperire solo parzialmente ad una scarsa comunicativa con il prossimo (anzi spesso col passar del tempo l'approccio al cliente, non essendo mai messo in discussione, tende a diventare rigido e stereotipato con la conseguenza che se un cliente va via scontento ci autoconvinciamo che è un caratteriale e che non è colpa nostra). Dal canto suo il docente deve fornire allo studente perlomeno l'informazione che il rapporto col cliente può essere fonte di problemi e quindi non va trascurato, nonchè dare se non delle risposte almeno una chiave di lettura per affrontare il problema stesso.

Buona lettura e buon lavoro

Stefano Romagnoli
Presidente AIVPAFE

Anemia felina: approccio diagnostico

G. Lubas*, A. Pasquini**, A. Gavazza***

* Professore associato di Ematologia ed Immunologia Clinica

** Borsista SEAC

*** Dottoranda in "Patologia ambientale veterinaria"

Summary

For a correct evaluation of feline anemia it is important to collect data on history, clinical findings and laboratory results, and especially from the CBC. It is necessary to consider both the hematological exams from all together the three hematic populations and the feline hemopoietic characteristics, defining normal ranges, means and measure units. A further aspect to be taken in account is the instrument used in carrying out these analysis. Indeed it is fundamental to be aware of its limits and advantages, because the striking differences in the feline hematological population may induce incorrect evaluations and interpretations. Moreover it is advisable to add some evaluation, which make possible an appropriate interpretation of the anemic process, including the plasma total protein value, the cytology of bone marrow and lymphonode biopsy, and a some extended biochemical profile too.

After this preliminary considerations it is possible to classify correctly the feline anemia. Indeed regenerative and non regenerative anemia are detected, and this classification allow an ethiological and some times prognostical orientation with an appropriate therapy. Among regenerative anemias are recognised those deriving from hemorrhage and hemolysis. Among the non regenerative anemias are identified those arising from disease located outside bone marrow and those arising from disease in the bone marrow.

Riassunto

Per una corretta valutazione del processo anemico

nel gatto è importante affiancare ai reperti anamnestici e clinici quelli derivanti dagli esami di laboratorio, in particolare l'emogramma. È necessario considerare gli esami ematologici che riguardano le tre popolazioni ematiche e le caratteristiche dell'emopoiesi del gatto, definendo gli intervalli di riferimento della normalità, la media e le unità di misura. Un ulteriore aspetto di cui tenere conto è la strumentazione impiegata nella esecuzione di queste analisi. Infatti è basilare essere a conoscenza dei limiti e dei vantaggi delle apparecchiature utilizzate nell'esecuzione dell'emogramma, poiché le peculiari caratteristiche delle popolazioni ematiche del gatto possono indurre ad errate valutazioni ed interpretazioni. È inoltre auspicabile aggiungere alcune valutazioni che rendono possibile una appropriata interpretazione del processo anemico tra cui la determinazione delle proteine plasmatiche totali e la citologia del puntato midollare e linfonodale, oltre ad un profilo biochimico sufficientemente esteso.

Dopo queste premesse è possibile inquadrare correttamente il processo anemico. Si distinguono infatti anemie rigenerative ed anemie non rigenerative la cui classificazione permette un orientamento eziologico e talora prognostico con conseguenti provvedimenti terapeutici. Tra le prime si riconoscono le anemie da perdita ematica e quelle da emolisi. Tra le seconde si identificano le anemie da patologie estrinseche al midollo osseo e quelle derivanti da affezioni intramidollari.

Introduzione

La valutazione del processo anemico nella specie felina non deve prescindere da una corretta cono-

scenza della fisiologia dell'eritrono. Infatti le caratteristiche ematiche del compartimento eritrocitario sono piuttosto singolari e sostanzialmente diverse da quelle del cane e di conseguenza anche le modificazioni indotte da insulti patologici comportano una risposta diversa. Infine é bene considerare contemporaneamente i valori delle tre popolazioni ematiche e per questo scopo si illustrano i criteri consigliati per la valutazione dell'emogramma(1, 3, 6, 8).

Una volta acquisite queste conoscenze é possibile inquadrare il processo anemico nei tre momenti eziopatogenetici principali e cioè nell'anemia da perdita ematica, da aumentata emolisi e da diminuita produzione. Fondamentali risultano ai fini di questa classificazione le cognizioni derivanti dai dati dell'emogramma, inclusa la valutazione morfologica degli elementi ematici tramite l'osservazione dello striscio di sangue, la valutazione dei reticolociti e talora della citologia midollare e la coniugazione con i dati derivanti da un profilo biochimico sufficientemente esteso che deve includere la determinazione delle proteine plasmatiche totali (1, 2, 3, 5, 6, 7).

Esami di laboratorio di base per la valutazione del paziente anemico (emogramma).

L'emogramma viene considerato oggi un dato di base che completa la raccolta di informazioni ottenute dal paziente. É quindi opportuno essere a conoscenza dei valori degli intervalli di riferimento della normalità, la media e le unità di misura adottate per i dati relativi agli RBC, che sono riportati in tabella 1 (3) (Tabella 1).

Debbono essere note anche le peculiarità fisiologiche dell'eritrono del gatto, che sono (1,2,3,6,8):

- emivita degli RBC : 73 - 77 giorni,
- ricambio degli RBC : circa 1,3% del totale ogni giorno,

- valore del MCV nell'adulto : 30 - 55 fL,
- valore del MCV alla nascita : 60 - 69 fL,
- valore MCV pari a quello dell'adulto raggiunto a 18 settimane circa,
- numero di gruppi sulfidrilici dell'Hgb elevato, pari ad 8 (rispetto a 4 comunemente presenti nelle altre specie); ciò determina una maggiore sensibilità ossidativa,
- incapacità relativa della milza di rimuovere dal circolo RBC con Hgb ossidata (corpi di Heinz),
- presenza di Hgb appartenente al tipo genetico A oppure B, quest'ultima con una maggiore affinità per O₂;
- bassi livelli di 2,3 DPG negli RBC (enzima che modula l'affinità di O₂ con Hgb),
- maturazione prolungata dei reticolociti (vedi figura 1) che procede dal rubricita (eritroblasto ortocromatico), attraverso lo stadio di reticolociti aggregati e quindi di puntati o punteggiati, per circa 10 giorni (Figura 1),
- la risposta del gatto adulto in conseguenza di un

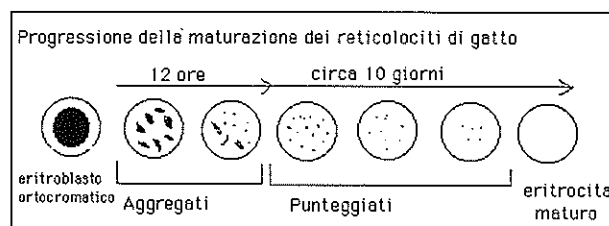


Figura 1: Peculiarità maturative dei reticolociti (modificato da 7).

evento anemico segue l'andamento illustrato in figura 2.

Gli esami per la valutazione dei leucociti consistono nella conta totale e differenziale espressa in valore assoluto. In tabella 2 sono riportati i valori degli intervalli di riferimento della normalità, la media e le unità di misura adottati (4) (Tabella 2).

parametri	estremi	media	unità di misura
n° RBC	5,3 - 9,9	7,5	x10 ¹² /L
Hgb	9 - 15	12	g/dL
Hct	26 - 48	37	%
MCV	30 - 55	45	fL
MCH	13 - 18	15	pg
MCHC	30 - 37	33	g/dL
RDW	12 - 17	15	%
reticolociti	0 - 60	-	x 10 ⁹ /L

Tabella 1: valori dell'emogramma relativi al compartimento eritrocitario (4).

Note: RBC = conta eritrocitaria totale; Hgb = concentrazione emoglobinica; Hct = ematocrito; MCV = volume corpuscolare medio; MCH = emoglobina corpuscolare media; MCHC = concentrazione emoglobinica corpuscolare media; RDW = ampiezza di distribuzione eritrocitaria; L = litro; g/dL = grammi per decilitro; fL = femtolitri; pg = picogrammi.

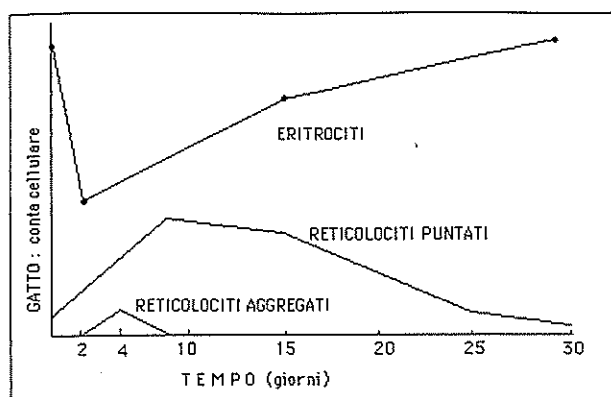


Figura 2: Risposta progressiva in conseguenza di un singolo episodio anemico (modificato da 7).

parametri	estremi	media	unità di misura
n° WBC	6 - 18	13	x 109/L
Neu banda	0 - 0,3	0,1	x 109/L
Neu seg	2,5 - 12,5	7,5	x 109/L
Eos	0 - 1,5	0,65	x 109/L
Bas	rari	-	x 109/L
Lin	1,5 - 7,0	4,0	x 109/L
Mon	0 - 0,85	0,35	x 109/L

Tabella 2: valori dell'emogramma relativi al compartimento leucocitario (4).

Note: WBC = conta leucocitaria totale; Neu banda = neutrofili banda; Neu seg = neutrofili segmentati; Eos = eosinofili; Bas = basofili; Lin = linfociti; Mon = monociti; vedi anche tabella 1.

Infine gli esami per la valutazione delle piastrine sono riportati in tabella 3, insieme ai valori degli intervalli di riferimento della normalità, la media e le unità di misura adottate. Una appropriata interpretazione di questi parametri deve ancora essere precisamente definita, per cui in pratica l'unico valore affidabile è la conta piastrinica, seppure con le dovute cautele (4).

parametri	estremi	media	unità di misura
n° Plt	300-600	450	x 109/L
MPV	8,5-13	10,5	fL
PCT	0,2-0,6	0,29	%
PDW	8-18	13	%

Tabella 3: valori dell'emogramma relativi al compartimento piastrinico (4).

note: PLT = conta piastrinica totale; MPV = volume piastrinico medio; PCT = piastrinocrito; PDW = ampiezza di distribuzione piastrinica; vedi anche tabella 1.

In genere le determinazioni ematologiche oggi vengono eseguite con i contaglobuli ad impe-

denza elettrica. Le strumentazioni disponibili sul mercato possono fornire da 5 (n° RBC, MCV, Hct, n° WBC e Hgb) fino ad un massimo di 12 parametri (n° RBC, Hct, Hgb, MCV, MCH, MCHC, RDW, n° WBC, n° Plt, MPV, Pct e PDW) completati dagli istogrammi delle tre popolazioni cellulari. Occorre prestare molta attenzione nella valutazione delle Plt quando l'emogramma è eseguito con queste strumentazioni. Infatti nel gatto a causa delle ridotte dimensioni del volume degli RBC e delle dimensioni delle Plt, si può avere una sovrapposizione volumetrica delle due popolazioni per cui può risultare difficile discriminare l'esatto numero (vedi figura 3); risulta quindi decisiva la stima delle Plt effettuata sullo striscio ematico (1, 3, 4, 6, 7).

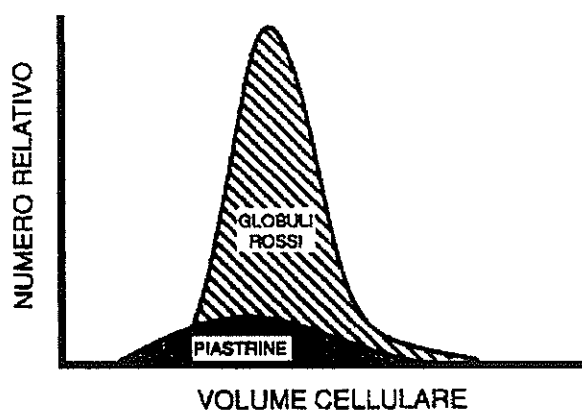


Figura 3: Distribuzione volumetrica degli RBC e delle Plt da tenere in considerazione impiegando contaglobuli ad impedenza elettrica (modificato da 7).

A completamento di un emogramma è indispensabile la valutazione morfologica delle popolazioni ematiche tramite l'osservazione di uno striscio di sangue ben eseguito e colorato. Infatti non coniugare questo aspetto con quello numerico, ottenuto dalle strumentazioni, comporta delle omissioni e talora delle errate interpretazioni e soprattutto non aiuta il clinico nella diagnosi. Quindi l'osservazione dello striscio di sangue non deve essere intesa come la semplice esecuzione della formula leucocitaria, ma deve fornire una attenta valutazione delle caratteristiche morfologiche cellulari (ad es. RBC parassitati da *Haemobartonella felis*, WBC con corpi di Dohle, aggregati di Plt) (1, 3, 4, 6, 7).

Criteri per la classificazione delle anemie

Le due principali classificazioni dell'anemia si basano (2, 3, 4, 5, 6, 7):

- sugli indici eritrocitari corpuscolari medi (MCV e MCHC);

- sulla risposta eritropoietica (rigenerativa, scarsamente rigenerativa e non rigenerativa).

Dei tre parametri coinvolti nel processo anemico (numero degli eritrociti, valore dell'Hgb e dell'Hct) quello che può fornire una rapida indicazione del processo morboso è l'Hct (vedi tabella 4). Occorre però prestare attenzione ai fenomeni di diluizione ematica da somministrazione di fluidi, di contrazione splenica e di disidratazione. In questi casi è bene valutare contestualmente anche il valore delle proteine totali sieriche o plasmatiche; infatti esso aumenta nella disidratazione, diminuisce nell'emodiluizione e rimane inalterato nella contrazione splenica (1, 3, 5, 6, 7).

leggera	moderata	grave	gravissima
20-26	15-19	10-14	↓ 10

Tabella 4: Classificazione del grado di gravità dell'anemia in base al valore Hct (4).

La classificazione dell'anemia secondo gli indici eritrocitari può essere in grado di suggerire il processo che causa l'anemia o, in alcuni casi, può fornire un forte indizio eziologico (vedi tabella 5) (4, 5).

Indici eritrocitari	MCHC aumentato	MCHC normale	MCHC diminuito
MCV normale	Normocitica Ipercromica	Normocitica Normocromica	Normocitica Ipocromica
MCV aumentato	----	Macrocitica Normocromica	Macrocitica Ipocromica
MCV diminuito	Microcitica Ipercromica	Microcitica Normocromica	Microcitica Ipocromica

Tabella 5: Classificazione dell'anemia secondo gli indici eritrocitari (4,5).

L'anemia Macrocitica Normocromica è causata da deficienza di acido folico o di vitamina B12, da infezione da FeLV, da neoplasie degli RBC e talora si presenta in alcuni stadi delle anemie rigenerative. L'anemia Macrocitica Ipocromica indica quasi sempre rigenerazione. La condizione di anemia Normocitica Ipercromica si verifica di rado, poiché la concentrazione di Hgb degli RBC maturi è molto prossima al punto di saturazione per l'Hgb (al di sopra del quale si formano dei cristalli); questo tipo di anemia è causato da emoglobinemia (emolisi intravasale o in vitro), misurazione erroneamente bassa del valore Hct, o misurazione della concentrazione di Hgb erroneamente troppo alta (causata da lipemia, leucocitosi, presenza di corpi di

Howell-Jolly ed errori del laboratorio) (2, 3, 4, 5, 6, 7).

Tra le cause di anemia Normocitica Normocromica si includono l'anemia non rigenerativa (ad es. da soppressione dell'eritropoiesi), quella rigenerativa iperacuta (non vi è stato tempo sufficiente affinché giovani eritrociti siano rilasciati nel sangue periferico per elevare l'MCV ed abbassare l'MCHC) e quelle rigenerative troppo leggere perché sia rilasciato un numero sufficiente di giovani eritrociti nel sangue periferico (2, 3, 4, 5, 6, 7).

L'anemia Normocitica Ipocromica, la Microcitica Normocromica e quella Microcitica Ipocromica possono essere causate da deficienza di ferro, di rame o di vitamina B6. La prima può anche comparire in alcuni stadi o situazioni di anemia rigenerativa, la seconda può evidenziarsi anche nelle crisi emolitiche immunomediate iperacute, mentre l'ultima è sicuramente causata dalle sopradescritte deficienze protrattesi nel tempo (2, 3, 4, 5, 6, 7).

Le anemie sono classificate come rigenerative, scarsamente rigenerative e non rigenerative in base alla risposta eritropoietica rilevata nel sangue periferico o in campioni di midollo osseo rosso. La tabella 6 fornisce i criteri per la classificazione dell'anemia

sul sangue periferico e le cause di ciascun tipo. In termini diagnostici generali le anemie rigenerative sono causate da emolisi o da emorragia, mentre le anemie non rigenerative sono indotte da soppressione della serie eritroide.

In termini prognostici il trattamento delle anemie rigenerative è più spesso accompagnato da successo, rispetto a quello che accade per le non rigenerative (2, 3, 4, 5, 6, 7).

Per la corretta caratterizzazione dell'anemia in base alla risposta eritropoietica occorre la valutazione dei reticulociti (il cd. gold standard o regola d'oro), che nel gatto, come già accennato, hanno peculiari singolarità che li rendono molto differenti da quelli del cane. I reticulociti sono osservabili con certezza

Tipo di anemia	Quadri del sangue periferico	Cause
anemia rigenerativa	Policromasia, Reticolocitosi, Anisocitosi, NRBC, corpi di Howell-Jolly, punteggiature Basofile	• Emolisi (intravasale o extra vasale) • Emorragia (interna o esterna)
anemia scarsamente rigenerativa	• Policromasia e Reticolocitosi sono ridotte in paragone al grado di anemia • Presenza eccessiva di NRBC o di corpi di Howell-Jolly in paragone alla policromasia e reticulocitosi	Condizioni che possono causare sia anemia rigenerativa che non-rigenerativa
anemia non rigenerativa	• Policromasia e Reticolocitosi sono ridotte od assenti • Anisocitosi, NRBC, corpi di Howell-Jolly sono ridotti od assenti	• Ridotta produzione RBC (nei livelli di Eritropoietina, nel numero e reattività delle Cellule Staminali) • Microambiente eritropoietico alterato • Necrosi o degenerazione delle cellule eritropoietiche

Tabella 6: Quadri caratteristici del sangue periferico e cause delle anemie basate sulla risposta eritrocitaria (4,5).

nel gatto tramite la colorazione al Nuovo Blu di Metilene, ove si identificano come RBC contenenti precipitati di colore in quanto il colorante si lega a RNA e vestigia di proteine, mentre le comuni colorazioni a base alcolica (tipo Romanowski) sono in grado di rilevare solo parzialmente i reticulociti ed in particolare solo quelli aggregati (policromatofili). Ai fini interpretativi la percentuale di reticulociti (aggregati) rispetto agli RBC presenti deve essere corretta in base al valore Hct del paziente e al valore Hct medio nella specie felina (pari a 37), secondo la seguente formula (1, 3, 4, 5, 6, 7):

$$\text{Percentuale Corretta Reticolociti} = \frac{\text{Percentuale Reticolociti} \times \text{Hct paziente}}{37}$$

È possibile anche calcolare il valore assoluto dei reticulociti secondo la seguente formula (1, 3, 4, 5, 6, 7):

Conta Reticolocitaria Assoluta = Percentuale Reticolociti x n° RBC (106/mcL)

Se questo valore risulta superiore a 50.000-60.000/mcL si ritiene che l'anemia sia rigenerativa (vedi tabella 7).

Infine nel caso di anemie leggere (vedi tabella 3) è opportuno tenere in considerazione anche i reticulociti punteggiati, poiché la sola presenza di reticulociti aggregati talora non è sufficiente per stabilire il grado di rigenerazione (1, 3, 4, 5, 6, 7).

grado di rigeneraz.	reticulociti aggregati/mcL	reticulociti aggregati %	reticulociti punteggi./mcL
assente	<15.000	(0,5%)	<200.000
leggero	50.000	(2%)	500.000
moderato	100.000	(4%)	1.000.000
marcato	>200.000	(>5%)	1.500.000

Tabella 7: valutazione dei reticulociti in rapporto alla rigenerazione.

È bene ricordare che all'emogramma va sempre affiancato un profilo biochimico sufficientemente esteso. Nel caso di affezioni ad esclusivo interesse ematologico è bene considerare la possibilità di una citologia midollare e/o linfonodale, che possono completare il quadro diagnostico del paziente. Ulteriori e specifiche analisi di laboratorio che completano gli esami dell'emogramma, il profilo biochimico e la citologia midollare sono (1, 3, 5, 6, 7):

- Bilirubinemia Totale, Bilirubinemia Diretta e Urobilinogeno che valutano il catabolismo emoglobिनico,
- Sideremia, Transferrinemia Insatura, Colorazione elettiva del ferro nel midollo osseo che caratterizzano lo stato marziale dell'organismo,
- Test di Coombs (antiglobulina) diretto che evidenzia fenomeni immunomediati che coinvolgono l'eritrocita,

- Resistenza Osmotica Eritrocitaria che esplora la funzionalità della membrana eritrocitaria agli stimoli esercitati da soluzioni decrescenti in ipotonicità di cloruro di sodio.

Anemie rigenerative

Tra le anemie rigenerative si distinguono quelle derivanti da perdita ematica (cd. da emorragia) e quelle che originano da un'aumentata distruzione eritrocitaria (cd. da emolisi) (2, 3, 4, 5, 6, 7).

Le anemie da perdita ematica sono causate, in genere, da un'emorragia acuta, per cui una quantità relativamente elevata di sangue viene perduta nell'unità di tempo. L'anemia è di tipo normocitico e normocromico, in seguito diventa psuedo macrocitica ed ipocromica. Le cause sono (2, 3, 4, 5, 6, 7):

- traumi accidentali,
- interventi chirurgici interni od esterni,
- processi patologici con danneggiamento della parete vasale che permettono al sangue di uscire dai vasi (rottura di grossi vasi dovuta ad es. ad aneurismi o masse neoplastiche friabili),
- difetti della emocoagulazione (ad es. avvelenamento da dicumarolo, Coagulazione Intravasale Disseminata),
- disordini piastrinici (trombocitopenia/patia),
- rottura della milza (neoplasia, traumi, torsione),
- emorragie gastrointestinali (ulcere, neoplasia, parassiti, corpi estranei),
- epistassi (neoplasia, infezioni, trombocitopenia).

Le anemie da aumentata distruzione eritrocitaria sono causate, in genere, da emolisi; l'anemia è di tipo normocromico ed in seguito psuedo macrocitica. Nell'emolisi si assiste ad un aumento della quantità di bilirubina libera nel plasma, di urobilinogeno nelle urine e di stercobilinogeno nelle feci. Nelle crisi emolitiche acute si osserva plasma itterico che può essere assente nelle forme croniche. Spesso si riscontra una leucocitosi neutrofila entro poche ore dall'episodio emolitico. I segni clinici concomitanti comprendono splenomegalia e nelle forme acute ittero, emoglobinuria, bilirubinuria ed emoglobinemia. Le cause sono (2, 3, 4, 5, 6, 7):

- parassiti (emobartonella, citauxzoon),
- distruzione mediata da anticorpi isoimmuni (malattia emolitica neonatale, incidenti trasfusionali) e da anticorpi autoimmuni (anemia emolitica immunomediata),
- agenti chimici (fenotiazine, paracetamolo, rame, zinco, piombo e naftalina);
- agenti animali e vegetali (veleno di serpente, cipolle),
- agenti fisici e meccanici (calore, bruciature),

- sequestro reticolo endoteliale (ipersplenismo),
- alterazioni microangiopatiche (torsione splenica, emangiosarcoma),
- grave ipofosfatemia (squilibri metabolici conseguenti a diabete chetoacidotico)
- noxae intrinseche eritrocitarie tra cui la deficienza di enzimi (Piruvato chinasi) e la porfiria eritrocitaria.

Anemie non rigenerative

Nell'ambito di questo tipo di anemie si distinguono quelle derivanti da malattie extramidollari, cioè la depressione eritropoietica derivante da patologie esterne al midollo e quelle derivanti da malattie intramidollari, cioè il disturbo dell'emopoiesi avviene per patologie che coinvolgono direttamente il midollo. Un primo criterio di scelta consiste nel valutare se coesiste o meno l'interessamento dei WBC e/o Plt e quindi l'attenta valutazione degli indici eritrocitari. Infatti se la conta dei WBC e/o Plt è normale od aumentata è possibile la coesistenza di malattie extra midollari per cui si distinguono (2, 3, 4, 5, 6, 7):

- anemia microcitica ipocromica, causata da deficienza di ferro (instauratasi lentamente) indotta da perdite ematiche croniche da lesioni gastrointestinali, sanguinamenti da neoplasmi, parassiti intestinali ematofagi, parassitosi cutanee, sanguinamenti nel tratto urogenitale, difetti della coagulazione ematica; un caso particolare è l'anemia ferropriva frequente nei gattini di circa 1 mese di età ove risulta utile determinare la sideremia (inferiore a 40 mcg/dL), la capacità ferro legante totale (inferiore a 200 mcg/dL) e la capacità ferro legante insatura (inferiore a 240 mcg/dL);
- anemia macrocitica normocromica, per carenza di Vit. B12 (da malassorbimento), di acido folico od infezioni da FeLV;
- anemia normocitica normocromica, la più frequente, nel cui ambito si distingue la rara aplasia eritrocitaria pura e la diseritropoiesi (con anormalità proliferative della serie eritroide) e la più riscontrata anemia in conseguenza di diverse patologie croniche quali neoplasie, processi infiammatori cronici (in genere coesiste un'alterazione del metabolismo del ferro), insufficienza renale o epatica.

Se la quota dei WBC o delle Plt è significativamente ridotta (o non è interessata) è imperativo arrivare alla diagnosi tramite un'attenta valutazione citologica od istologica del midollo osseo, per cui la patologia è sicuramente a carattere intramidollare e può comprendere (2, 3, 4, 5, 6, 7):

- pancitopenia aplastica, mielofibrosi, aplasia eritroide pura, diseritropoiesi; queste forme sono spesso collegate all'infezione da FeLV;
- forme linfoproliferative con coinvolgimento midollare, chemioterapia (ad es. in seguito al trattamento di neoplasie) e tossicità da cloramfenicolo (reversibile).

Conclusioni

In questa sintetica rassegna sono state prese in considerazione le caratteristiche più salienti del compartimento emopoietico del gatto in riferimento ad uno stato patologico piuttosto frequente come l'anemia. È indubbio che queste informazioni sono basilari per una appropriata classificazione del processo anemico, che non hanno un mero scopo di esercizio mentale o di discussione, ma sono di importante ausilio nel formulare la prognosi del fatto patologico in corso e nel proporre eventuali misure terapeutiche da adottare per contrastarlo efficacemente.

Bibliografia

- 1) Eibert M. & Lewis D.C. - Evaluation of the feline erythron in health and disease - *Compend Contin Educ Pract Vet* 19 (3): 335-346, 1997.
- 2) Jain N.C. - *Essential of Veterinary Hematology* - Lea & Febiger, Philadelphia, 159-221, 1993.
- 3) Loar A.S. - Anemia: diagnosis and treatment, in August J.R. ed - *Consultation in Feline Internal Medicine 2* - Philadelphia, W.B. Saunders Co, 469-487, 1994.
- 4) Lubas G. - *Appunti di Ematologia Clinica Comparata* - Serv Edit Univ Pisa, pp. 260, IIIa ediz., 1997.
- 5) Tyler R.D. & Cowell R.L. - Classification and Diagnosis of Anaemia - *Comp Haematol Int*, 6 : 1-16, 1996.
- 6) Weiser M.G. - Eritrociti e disturbi associati - in Sherding R.D. - *Il gatto: malattie e trattamento clinico* - vol. II, A. Delfino ed, 691-721, 1997.
- 7) Willard M.D., Tvedten H., Turnwald G.H. - *Diagnostica clinica dei piccoli animali e referti di laboratorio* - Edizioni SBM, Noceto (Pr), pp. 391, 1994.
- 8) Wright-George J. - What's unique in feline hematology and clinical chemistry - *Proc ACVIM*: 34-36, 1994.

Emergenze ematologiche nel gatto

G. Lubas*, A. Pasquini**, A. Gavazza***

* Professore associato di Ematologia ed Immunologia Clinica

** Borsista SEAC

*** Dottoranda in "Patologia ambientale veterinaria"

Summary

The practitioner is often called to challenge a severe or very severe anemic process that must be controlled appropriately and promptly. Thereafter the knowledge about the hematological and immunological characteristics of feline specie are essential. The feline blood groups display two main immunogenic antigens (A and B) and two isohemagglutinins, sometimes at high titre (anti-A), which can be life threatening for the patient receiving a mismatched blood transfusion. Moreover the blood donor must be free from the several viral and protozoal diseases that are transmissible by blood. The blood transfusion achievement is a delicate procedure in terms of technique (for the patient reduced weight), but complex under the immunohematological aspects too.

In this paper is reported a clinical case of very severe non regenerative anemia from a bone marrow disease (a dual infection by FeLV and FIV) where the blood transfusion (carried out according to the current scientific rules and techniques) allowed to the patient a temporary survival according to the wishing of the owner.

Riassunto

Il veterinario deve spesso confrontarsi con un processo anemico grave o gravissimo che deve essere tempestivamente ed appropriatamente controllato; pertanto la conoscenza delle caratteristiche ematologiche ed immunologiche della specie felina risulta indispensabile. I gruppi sanguigni del gatto presentano due antigeni a maggiore potere immunogeno

(A e B) e due isoemoagglutinine, talora ad alto titolo (anti-A), che possono mettere a serio repentaglio la vita del paziente trasfuso con sangue non compatibile. Inoltre il donatore deve essere esente dalle numerose patologie virali e parassitarie che sono trasmissibili per via ematica. L'esecuzione della trasfusione nel gatto è una operazione delicata in termini di tecnica (per le ridotte dimensioni del paziente), ma anche complessa sotto il profilo immunoematologico. Nella presente relazione è illustrato un caso clinico di anemia gravissima non rigenerativa da patologia intramidollare (da infezione mista FeLV e FIV) nel quale la trasfusione ematica (attuata secondo i presupposti scientifici e gli accorgimenti tecnici attuali) ha permesso al paziente la temporanea sopravvivenza, secondo i desideri della proprietaria.

Introduzione

Nel gatto l'anemia è considerata la più frequente alterazione ematologica seppure in uno studio compiuto in Italia, esaminando gli emogrammi eseguiti in 4 anni (n=1.023), è stato osservato che le alterazioni degli eritrociti (inclusendo le anemie e le policitemie con una prevalenza di circa il 25%) risultano un problema inferiore a quello che si rileva per i leucociti (inclusendo le leucopenie e le leucocitosi con una prevalenza per circa il 38%) (vedi figura 1). Questi dati devono essere valutati in considerazione del fatto che nel gatto è possibile rilevare leucocitosi di lieve entità in caso di aggregati piastrinici impiegando contaglobuli ad impedenza elettrica, come nel caso di questo studio, e che inoltre minime variazioni dei leucociti (come ad es. quelle derivanti da

stress) sono incluse in questo gruppo, ma non rispecchiano una vera realtà patologica (8, 10).

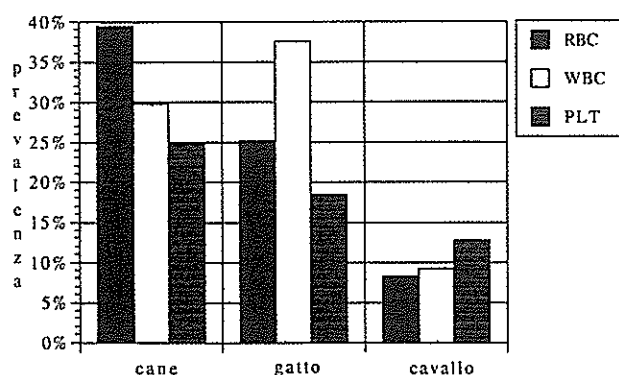


Figura 1: Prevalenza delle alterazioni, espresse come percentuale, degli RBC, WBC, e Plt osservati nel cane, gatto e cavallo.

L'emergenza ematologica più sovente affrontata dal veterinario che si occupa di medicina felina è quindi l'anemia. Nei casi in cui la gravità è estrema, con valori di Hct inferiori al 10-14%, il paziente, oltre ad essere correttamente inquadrato con i criteri validi per la classificazione delle anemie riportate in una precedente nota, va stabilizzato quanto prima, poiché l'ipossia tessutale derivante dal ridotto contenuto ematico in Hgb, è in grado di determinare gravi scompensi ai parenchimi nobili (ad es. fegato, rene, cervello). Ed allora la procedura trasfusionale rappresenta uno dei migliori interventi terapeutici, a patto di rispettare alcune semplici procedure per garantire la piena efficacia di questo trattamento (7, 9, 10, 11).

Richiami di immunoematologia

Una serie di studi della fine degli anni 80 ed inizio 90, ha delineato la presenza nel gatto di un gruppo sanguigno principale denominato AB, le cui caratteristiche sierologiche ed antigeniche sono descritte in tabella 1 (2, 4, 5, 6, 9).

Eritrociti fenotipo	genotipo	reazione antisiero		anticorpi naturali nel siero			frequenza antigene
		anti-A	anti-B	tipo	frequenza	titolo	
A	A/B	pos	neg	anti-B	rara	1:2±1:4	>diffuso
	A/B					basso	80-90%
B	B/B	neg	pos	anti-B	alta	1:128	<diffuso
						alto	10-20%
AB	AB/AB	pos	pos	assenti	assenti	assenti	raro

Tabella 1: Caratteristiche del sistema di gruppo sanguigno AB nel gatto (2, 5, 9). Nota: il fenotipo emogruppale A⁻ B⁻ non è stato mai trovato; pos=positivo; neg=negativo.

Da questi dati, riportati in tabella 1, si evince che esistono soggetti con gruppo A, derivanti da un genotipo A/A o A/B (per l'effetto di dominanza di A su B), i quali piuttosto raramente presentano anticorpi naturali presenti nel siero ad attività anti-B e comunque a basso titolo. Esiste però anche una proporzione variabile di gatti con gruppo sanguigno B (con genotipo B/B), i quali presentano molto spesso anticorpi naturali anti-A nel siero con titoli talora molto elevati (2, 4, 5, 6, 9).

La distribuzione dei fattori di gruppo sanguigno nei gatti comuni o meticci a pelo corto o lungo è diversa nelle varie nazioni europee e nel mondo (vedi tabella 2). Il gruppo A è sempre più rappresentato di quello B, ma in alcune nazioni (Francia ed Italia) la frequenza del B supera il 10% (come in Giappone ed in Australia), mentre negli altri paesi del vecchio continente si approssima al 3-4%. L'unica eccezione è rappresentata dalla Svizzera, dove la frequenza del gruppo B è molto simile a quella riscontrata negli USA (2, 4, 5, 6, 12, 13).

Nazioni	n. totale	frequenza % gruppo A	frequenza % gruppo B
Austria	81	96,3	3,7
Inghilterra	477	97,1	2,9
Finlandia	32	100	0,0
Francia	350	85,1	14,9
Germania	600	94,0	6,0
Italia	363	87,1	12,9
Olanda	95	95,8	4,2a
Scozia	70	97,1	2,9
Svizzera	1018	99,6	0,4
Australia	1895	73,3	26,7a
Giappone	299	89,3	11,7a
U. S. A.	1072	99,7	0,3

Tabella 2: Sistema di gruppo sanguigno AB in gatti meticci a pelo lungo o corto (4, 5, 6, 9).

Note : a = comprende la percentuale di gatti A+B+ tra cui : Olanda = 1%, Australia = 0,4 %, Giappone = 9,7%; n.= numero soggetti.

Considerando le razze pure, sono riportate in tabella 3 a titolo esemplificativo, le indagini condotte negli USA ed in Italia. Le differenze nella distribuzione delle frequenze sono piuttosto marcate: ad es. nel gatto Persiano allevato negli U.S.A. la frequenza del gruppo A è pari al 76%, mentre in Italia è del 97%. Ciò è da imputare ai metodi di allevamento nelle razze pure, dove la selezione artificiale imposta dall'uomo ha inevitabilmente influenzato anche questi caratteri genetici (2, 4, 5, 6, 12, 13).

razza	n. totale	frequenza % gruppo A	frequenza % gruppo B
Abissino USA	194	79,9	20,1
Birmano USA	216	82,4	17,6
Brit. Sh. Hair USA	85	41,2	58,8
Burmese USA	25	100	0,0
Devon Rex USA	100	57	43,0
Himalayano USA	35	80,0	20,0
Persiano USA	170	75,9	24,1
Persiano Italia	38	97,4	2,6
Scottish Fold USA	27	85,2	14,8
Siamese USA	99	100	0,0
Siamese Italia	26	96,2	3,8
Somalo USA	27	77,8	22,2
Tonkinese USA	31	100	0,0

Tabella 3: Sistema di gruppo sanguigno AB in alcune popolazioni feline di razza pura allevate in USA ed in Italia (4, 5, 6, 9).

Note : non è stato riscontrato alcun soggetto A+B+; n.= numero soggetti.

Le conoscenze acquisite grazie a questi studi trovano una valida applicazione nella pratica trasfusionale. Infatti se si trasfondono eritrociti dello stesso gruppo sanguigno dal donatore al ricevente essi hanno un'emivita di 4-5 settimane, in caso contrario la sopravvivenza scende da qualche giorno a poche ore. Inoltre, trasfusioni incompatibili determinano reazioni immunologiche acute, che risultano molto più gravi quando vengono trasfuse emazie di gruppo A in animali di gruppo sanguigno B, in quanto tali soggetti generalmente posseggono isoanticorpi naturali ad elevato potere agglutinante per cui bastano anche pochi millilitri di sangue incompatibile per scatenare una reazione che può anche condurre a morte l'animale (7, 9, 11, 12, 13). I sintomi clinici delle reazioni trasfusionali acute sono (7, 9, 11, 12, 13):

- bradicardia,
- ipotensione,
- dispnea,
- vomito,

- defecazione,
- urinazione,
- ansietà,
- grave abbattimento.

I rilievi di laboratorio mostrano invece (7, 9, 11, 12, 13):

- emoglobinuria,
- bilirubinuria,
- aggravamento dell'anemia.

Pertanto, prima di una trasfusione ematica nel gatto è consigliabile effettuare l'emotipizzazione o almeno eseguire una prova di compatibilità crociata (7, 9, 11, 12, 13).

Indicazioni per una trasfusione ematica

I parametri che suggeriscono la necessità per una trasfusione urgente sono (7, 9, 11, 13):

- rapida riduzione della volemia (di circa il 30%)
- ematocrito inferiore a 15 %
- emorragia od emolisi in atto
- scarsa risposta alla terapia convenzionale
- membrane mucose pallide
- aumento del tempo di riempimento capillare oltre i 2 secondi
- tachicardia
- polipnea

La scelta di questo intervento terapeutico sarà anche condizionata dalla prognosi dell'anemia che in caso di anemia derivante da infezione da FeLV, associata a rilievi ematologici neoplastici e/o da FIV è da considerarsi infausta (7, 9, 11, 13).

Vi sono anche da tenere in conto fattori tecnici, quali la disponibilità di sangue felino con gruppo sanguigno appropriato, raccolto da soggetti sicuramente esenti da FeLV, FIV ed Emobartonelle, come anche la reperibilità di idonee attrezzature per il prelievo e la somministrazione. Vi sono infine da fare considerazioni economiche non del tutto trascurabili per i materiali impiegati e per i tempi di esecuzione (7, 9, 11, 13).

Prelievo e conservazione del sangue

Il felino donatore ideale dovrebbe avere le seguenti caratteristiche (7, 9, 11, 13):

- peso tra 5 e 7 kg,
- età compresa tra 2 e 8 anni,
- castrato, con carattere tranquillo,
- Hct oltre il 35%,
- regolarmente vaccinato contro Calicivirosi, Herpesvirosi, Panleucopenia infettiva, Clamidiosi e Rabbia,

- clinicamente sano e controllato sierologicamente per FeLV, FIV, FIP e Hemobartonella felis,
- gruppo sanguigno noto, appartenente al gruppo A o B per avere sempre a disposizione entrambi i tipi di sangue nel caso siano necessari.

Per un corretto contenimento, il soggetto prima della donazione, deve essere sedato od anestetizzato, tramite l'uso ad es. di un'associazione farmacologica di Ketamina e Xilazina. Possono essere prelevati fino a 20 mL di sangue per Kg di peso ogni 2-3 settimane, controllando sempre l'Hct ed avendo l'accortezza di ristabilire il volume ematico con un egual apporto idrico per via endovenosa od intraperitoneale (7, 9, 11, 13).

Se il sangue prelevato viene trasfuso subito nel ricevente può essere usato come anticoagulante anche l'eparina in ragione di circa 15 UI/mL, semplicemente bagnando la siringa da prelievo da 50 mL. L'eparina ha però l'inconveniente di rendere inutilizzabili le piastrine, poiché tali elementi si aggregano e possono portare alla formazione di microtrombi.

Indubbiamente l'anticoagulante migliore risulta l'ACD (Acido Citrico Destrosio) o la sua versione migliorata e cioè il CPDA-1 (Citrato Fosfato Destrosio Adenina), che funge anche da soluzione conservante, con cui sono allestite le sacche da prelievo reperibili in commercio. Questo composto, in proporzione di circa 1,4 mL per 10 mL di sangue, permette la conservazione degli eritrociti, ad una temperatura stabile di 4-5°C, fino a 4-6 settimane dopo il prelievo (7, 9, 11, 13).

È conveniente effettuare la raccolta di sangue in sacche di plastica ed allo scopo possono essere utilizzate quelle destinate alla raccolta del plasma previa aggiunta proporzionata di anticoagulante (CPDA-1), raccordandovi un ago 21G che viene infisso nella vena giugulare. Per contrastare la lentezza del deflusso ematico dalla vena alla sacca che può favorire la emocoagulazione, si può utilmente adottare la seguente procedura: prelievo alla vena giugulare con butterfly da 21G raccordata ad una siringa da 50 mL previamente riempita con una giusta e proporzionata quantità di anticoagulante (il prelievo ed il deflusso sono più rapidi); trasferimento del sangue prelevato nella sacca per il plasma che ne permette una più agevole conservazione; alla sacca di raccolta è possibile raccordare facilmente un deflussore a filtro per la emotrasfusione.

Ovviamente le procedure di raccolta del sangue debbono essere eseguite nel modo più asettico possibile in particolare se questo prodotto biologico deve essere conservato ed utilizzato a distanza di tempo (7, 9, 11, 13).

Compatibilità donatore ricevente

Per abbinare correttamente dal punto di vista immunoematologico il donatore al ricevente, in modo che gli eritrociti trasfusi del donatore possano svolgere la loro funzione principale di trasporto di ossigeno nel ricevente, si deve necessariamente passare attraverso la prova di compatibilità crociata o almeno la determinazione del gruppo sanguigno. La prova di compatibilità crociata consiste in due fasi (7, 9, 11, 13):

1) Prova crociata major - si mettono a contatto eritrociti del donatore (opportunamente lavati e quindi diluiti al 3-5% in soluzione fisiologica) con due gocce di plasma eparinato o siero del ricevente. La versione rapida allestita su vetrino è meno attendibile, in quanto la positività si esprime solo con l'agglutinazione (osservabile dopo qualche minuto) in caso di anticorpi antieritrocitari ad alto titolo. La versione in provetta o con i pozzetti in piastre alveolate, sebbene più indaginosa, permette di rilevare la presenza di anticorpi antieritrocitari anche a basso titolo e di osservare sia agglutinazione che emolisi. La presenza di queste reazioni depone per una incompatibilità emogruppale tra donatore e ricevente.

2) Prova crociata minor - il procedimento è identico al precedente, però il siero od il plasma eparinato in esame appartengono al donatore e gli eritrociti sono del ricevente. Anche in questo caso la positività immunologica depone per una incompatibilità tra ricevente e donatore.

Questo esame dovrebbe comunque essere effettuato anche se si conosce preventivamente il gruppo sanguigno del donatore e/o del ricevente per il sistema AB, in quanto potrebbero essere presenti anticorpi naturali od immuni contro altri fattori di gruppo sanguigno, al momento non ancora caratterizzati nel gatto (7, 9, 11, 13).

L'emotipizzazione e quindi l'identificazione dell'appartenenza dei gatti nella classe di gruppo A o B consente di conoscere in anticipo il gruppo sanguigno dei donatori disponibili, che al momento del bisogno possono essere utilizzati. La conoscenza del gruppo sanguigno risulta molto utile quando si tratti di gatti di razza pura, dove l'incidenza di soggetti B positivi può essere piuttosto elevata (ad es. Abissino od Hymalaiano) e quindi comportare dei problemi nell'abbinamento tra donatore e ricevente (7, 9, 11, 13).

Oggigiorno è possibile la determinazione del gruppo sanguigno in maniera estremamente rapida impiegando il test "Rapid Vet-H (Feline)", distribuito dalla ditta Agrolabo Spa, Romano Canavese, che è basato su una reazione di agglutinazione che

avviene su un cartoncino appositamente preparato. Il kit completo fornisce infatti una cartolina con sei pozzetti disposti in due colonne identificate ciascuna come "Type A" e "Type B". Ogni colonna ha 3 pozzetti contrassegnati come "Control A", "Control B" e "Patient". Nei pozzetti della colonna corrispondente al "Type A" sono incorporati gli anticorpi liofilizzati anti-A di tipo naturale che sono ottenuti da gatti di gruppo sanguigno B. Invece nei pozzetti della colonna corrispondente al "Type B" è incorporata una lectina ottenuta dal *Triticum Vulgaris*, in forma liofilizzata, che reagisce elettivamente in presenza, sulla membrana eritrocitaria, della forma Neu AC1 Gp3 dell'acido neuraminico presente nei gangliosidi dei gatti con gruppo sanguigno B.

Il campione del paziente, costituito da 50 mcL di sangue addizionato di EDTA, viene sempre saggiato insieme ad un controllo sia di tipo A che di tipo B, dopo aver previamente solubilizzato con soluzione tampone gli anticorpi incorporati nei pozzetti. La lettura viene eseguita dopo 4 minuti (2 minuti per il rimescolamento del sangue con l'anticorpo e 2 minuti di attesa posizionando la cartina in modo obliquo per facilitare l'interpretazione dell'avvenuta agglutinazione). L'agglutinazione è osservabile ad occhio nudo, ed è caratterizzata da un ridotto numero di grossi aggregati nel caso del tipo B ed invece da un elevato numero di piccoli aggregati nel caso del tipo A (vedi figura 2) (1, 3, 5, 12).

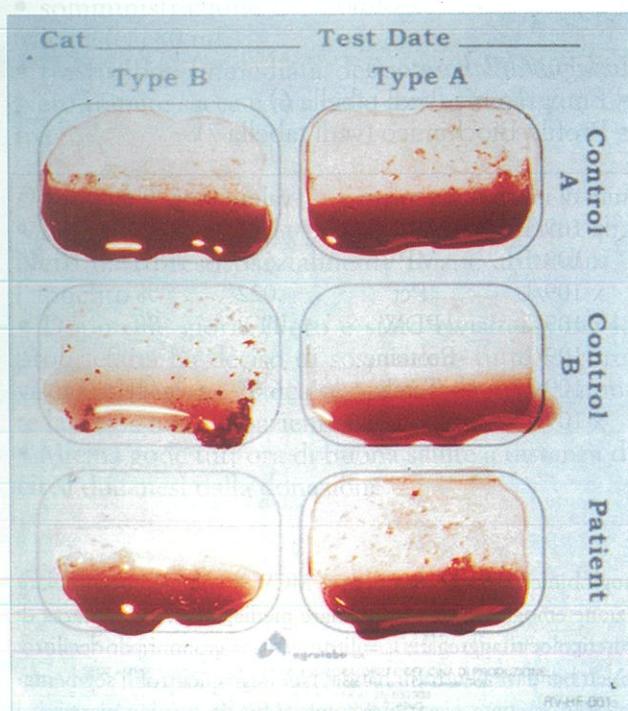


Figura 2: Rapid Vet-H (Feline) (per spiegazioni vedi testo).

Procedure di emotrasfusione

La somministrazione di sangue intero al ricevente deve essere praticata per via endovenosa sfruttando la vena cefalica o quella giugulare con un ago 21 G montato su una butterfly o con un catetere venoso. Il passaggio di sangue dal sacchetto di raccolta alla vena deve essere effettuato tramite un deflussore munito di filtro, che può rimuovere anche piccoli coaguli (7, 9, 11, 13).

In caso di notevole ipotensione del ricevente, il sangue può essere anche somministrato per via endomidollare nella estremità prossimale del femore. E' possibile utilizzare a tale scopo un ago da 18 o 20 G infisso nella fossa trocanterica (nella stessa posizione dove si esegue il puntato midollare) ed il sangue viene assorbito in ragione di 1 goccia al minuto circa (7, 9, 11, 13).

La velocità di trasfusione per via endovenosa deve tenere conto della situazione clinica del ricevente. Nei pazienti normovolemici è consigliabile somministrare da 5 a 10 mL di sangue per ogni Kg di peso del ricevente ogni ora. Tale velocità può essere discrezionalmente aumentata nei soggetti ipovolemici fino a 20 mL/Kg/h, mentre è indispensabile un flusso molto rallentato nei pazienti con anomalie cardiovascolari (1-2 mL/Kg/h). Una troppo rapida infusione ematica è contrassegnata da vomito, mentre l'inizio della comparsa di una reazione trasfusionale immunomediata è segnalato dall'edema facciale e dalla dispnea. In quest'ultimo caso la trasfusione deve essere interrotta ed è consigliabile la somministrazione di corticosteroidi sintetici ad azione rapida ai dosaggi indicati per la terapia dello shock (ad es. desametasone 1-2 mg/Kg) (7, 9, 11, 13).

In genere si considera sufficiente raggiungere nel ricevente almeno il 18% di Hct. Per calcolare la quantità di sangue (in mL) da trasfondere si può applicare la seguente formula (7, 9, 11):

$$\text{Volume di sangue} = \frac{K \times P \times (\text{Hct desiderato} - \text{Hct ricevente})}{\text{Hct donatore}}$$

dove K = 66 è un fattore di moltiplicazione che tiene conto della specie animale e della massa plasmatica, P è il peso corporeo del ricevente in Kg e l'ematocrito che nel caso del donatore è determinato considerando anche la presenza dell'anticoagulante.

Caso clinico

Al fine di esemplificare l'utilità della trasfusione

come mezzo per contrastare efficacemente una situazione estremamente critica si riporta il seguente caso clinico.

Segnalamento

- gatto meticcio, maschio, anni 4, mantello nero, nome Nero

Anamnesi

- diagnosticata un anno prima sieropositività a FIV e FeLV, senza problemi clinici apparenti
- al ritorno del periodo di ferie della proprietaria (Nero era stato in pensione), crollo drammatico delle condizioni fisiche con dimagrimento e prostrazione

Reperti clinici

- Abbattimento marcato
- Dimagrimento
- Stato di disidratazione intorno al 4-5% (cute anaelastica, occhio infossato, TRC rallentato)
- mucose pallide (porcellana)
- T 37,8 P130 R36
- Aumento volume renale con superficie irregolare

Indagini di laboratorio

- Emogramma (vedi tabella 4).
- Interpretazione dello striscio : anisocitosi RBC, stima Plt inadeguata
- Profilo biochimico (vedi tabella 5)

Altri accertamenti

- Esame coprologico per parassiti = negativo
- Esame Urine = peso specifico 1.020, proteinuria 100 mg/dL, urobilinogeno 1 mg/dL
- Test di Coombs = negativo
- Gruppo sanguigno = A positivo, B negativo

Diagnosi

- grave anemia non rigenerativa
- moderata disfunzione epatica

parametri	valore	unità di misura	parametri	valore	unità di misura	parametri	valore	unità di misura
n° RBC	1,7	x10 ¹² /L	n° WBC	2,300	x 10 ⁹ /L	n° PLT	36	x 10 ⁹ /L
Hgb	3,6	g/dL	Neu banda	---	x 10 ⁹ /L	MPV	6,4	fL
Hct	9,4	%	Neu seg	0,621	x 10 ⁹ /L	Pct	.022	%
MCV	55	fL	Eos	---	x 10 ⁹ /L	PDW	11,8	%
MCH	21,3	pg	Bas	---	x 10 ⁹ /L	Proteine		
MCHC	38,4	g/dL	Lin	1,679	x 10 ⁹ /L	Totali	6,63	g/dL
RDW	19,4	%	Mon	---	x 10 ⁹ /L			
reticol. p.	0,0	x 10 ⁹ /L						
reticol. a.	0,0	x 10 ⁹ /L						

Tabella 4 : Valori dell'emogramma nel soggetto Nero.

note: n° RBC = conta eritrocitaria totale; Hgb = concentrazione emoglobinica; Hct = ematocrito; MCV = volume corpuscolare medio; MCH = emoglobina corpuscolare media; MCHC = concentrazione emoglobinica corpuscolare media; RDW = ampiezza di distribuzione eritrocitaria; reticol. p. = reticolociti puntati; reticol. a. = reticolociti aggregati; L = litro; g/dL = grammi per decilitro; fL = femtolitri; pg = picogrammi; n° WBC = conta leucocitaria totale; Neu banda = neutrofili banda; Neu seg = neutrofili segmentati; Eos = eosinofili; Bas = basofili; Lin = linfociti; Mon = monociti; n° PLT = conta piastrinica totale; MPV = volume piastrinico medio; PCT = piastrinocrito; PDW = ampiezza di distribuzione piastrinica.

parametri	valore	unità di misura
Urea	32,5	mg/dL
Creatinina	1,5	mg/dL
Fosforo	3,8	mg/dL
Proteine totali	6,63	g/dL
AST	75	U/L
ALT	59	U/L
AP	308	U/L
Bilirubina totale	0,23	mg/dL

Tabella 5: Valori del profilo biochimico nel soggetto Nero

- modica lesione renale compensata

Trattamento

- reidratazione con glucosio 5% e fisiologica ev (ca. 30 mL/kg)
 - complesso vitaminico gruppo B
 - antibiotici (amoxicillina 10 mg/kg)
 - corticosteroidi (prednisolone 1 mg/kg)
 - trasfusione di sangue intero
- Donatore disponibile : Micina (consorte di Nero)

Storia Clinica di Micina

- gatta meticcio, femmina, anni 2
- problemi di fertilità (mai rimasta gravida), ha sofferto di endometrite siero-emorragica
- dapprima FeLV positivo, quindi anche FIV positivo
- reperti clinici: nessuno

Indagini di laboratorio

- Emogramma (vedi tabella 6)
- Profilo Biochimico (vedi tabella 7)

parametri	valore	unità di misura	parametri	valore	unità di misura	parametri	valore	unità di misura
n° RBC	7,69	x1012/L	n° WBC	13,000	x 109/L	n° PLT	547	x 109/L
Hgb	10,7	g/dL	Neu banda	---	x 109/L	MPV	11	fL
Hct	29,3	%	Neu seg	9,100	x 109/L	Pct	0,603	%
MCV	38	fL	Eos	0,390	x 109/L	PDW	13,8	%
MCH	13,9	pg	Bas	---	x 109/L	Proteine		
MCHC	36,6	g/dL	Lin	3,510	x 109/L	Totali	6,95	g/dL
RDW	15,7	%	Mon	---	x 109/L			
reticol. p.	0,0	x 109/L						
reticol. a.	0,0	x 109/L						
note : vedi tabella 4								

Tabella 6: Tabella 6 : Emogramma di Micina

parametri	valore	unità di misura
Urea	50,9	mg/dL
Creatinina	1,8	mg/dL
Proteine totali	6,95	g/dL
AST	35	U/L
ALT	39	U/L
AP	98	U/L
Bilirubina totale	0,08	mg/dL

Tabella 7: Valori del profilo biochimico nel soggetto Micina.

Procedura impiegata per la trasfusione

- sedazione con Medetomidina (70 mcg/kg) di Micina
- prelievo di 50 mL di sangue con siringhe da 20 mL eparinate
- somministrazione ev di soluzione fisiologica a Micina (ca. 80 mL)
- trasfusione immediata del sangue di Micina a Nero tramite sacca e raccordo trasfusionale con filtro

Decorso

- Il giorno seguente la proprietaria ha riferito che Nero ha ripreso parzialmente le sue abitudini e l'appetito
- Dopo due giorni Nero é stato rivisitato, ma la proprietaria ha deciso di sospendere tutte le cure, vista la situazione clinica sempre scadente, e durante la stessa notte il paziente é deceduto
- Micina gode tutt'ora di buona salute a distanza di circa due mesi dalla donazione.

Conclusioni

Il caso clinico qui riportato é quello di un paziente che ha una prognosi infausta, ove é stata tentata una trasfusione di sangue impiegando un donatore messo a disposizione dalla stessa proprietaria. In

questo caso si é tentato di protrarre la vita del paziente anche se solo di qualche giorno, su richiesta esplicita della proprietaria. Ovviamente, seppure sia stato scelto un donatore non ideale, é stata comunque seguita una procedura estremamente rigorosa per i criteri di emocompatibilità, proprio per evitare qualsiasi rischio addizionale. Essendo il donatore convivente con il paziente certamente non era in grado di trasmettere altre patologie, rispetto a quelle già accertate. É stato segnalato che in casi di grave anemia nel gatto sono state eseguite da veterinari (in Francia) trasfusioni di sangue di cane, sotto forma di concentrati di eritrociti. Questo a ns. avviso rappresenta una scelta con rischi emotrasfusionali rilevanti, poiché gli eritrociti di specie eterologa hanno un'emivita breve in seguito all'attacco che subiscono da parte del sistema immune del ricevente. Oggigiorno la disponibilità di reagenti a reazione rapida, affidabili e ad un costo contenuto, rende ancora meno motivata la scelta di cui sopra.

É possibile inoltre adattare il materiale trasfusionale impiegato in medicina umana, risultando così superabili anche gli inconvenienti di carattere tecnico. Per ridurre al minimo le difficoltà durante la pratica trasfusionale nel gatto é consigliabile la sedazione del donatore, vista la delicatezza dell'operazione e il comportamento proprio di questa specie.

Bibliografia

- 1) Andrews G.A., Chavey P.S., Smith J.B., Rich L. - N-Glycolneuraminic acid and N-Acetylneuraminic acid define feline blood group A and B antigens - Blood, 79, 9: 2485-2491, 1992.
- 2) Auer L., Bell K. - The AB blood group system of cats - Anim Blood Groups Biochem Genet, 12: 287-297, 1981.
- 3) Butler M., Andrews G.A., Smith J.E. - Reactivity of lectins with feline erythrocytes - Comp Haematol Int, 1: 217-219, 1991.
- 4) Continanza R., Lubas G., Gugliucci B. - Indagini preliminari sul sistema di gruppo sanguigno AB nel gatto allevato in Ita-

lia - Atti SISVet., XLVI: 1473-1477, 1992.

5) Giger U., Bucheler J., Patterson D.F. - Frequency and inheritance of A and B blood types in feline breeds of the United States - J Hered, 82: 15-20, 1991.

6) Giger U., Gorman N.T., Hubler M., Leidinger J.I., Leidenberger E.F., Lubas G., Niini T., Slappendel R.J. - Frequencies of feline A and B blood types in Europe - Proc XXIII Intl Soc Anim Genetics Conf, Interlaken, CH, Anim Genetics, 23, Suppl 1, 17-18, 1992.

7) Lubas G. - La trasfusione di sangue nel cane e nel gatto. - Waltham Focus, vol. 6, 4: 2-9, 1996.

8) Lubas G. - Appunti di Ematologia Clinica Comparata - Serv Edit Univ Pisa, pp260, III ediz., 1997.

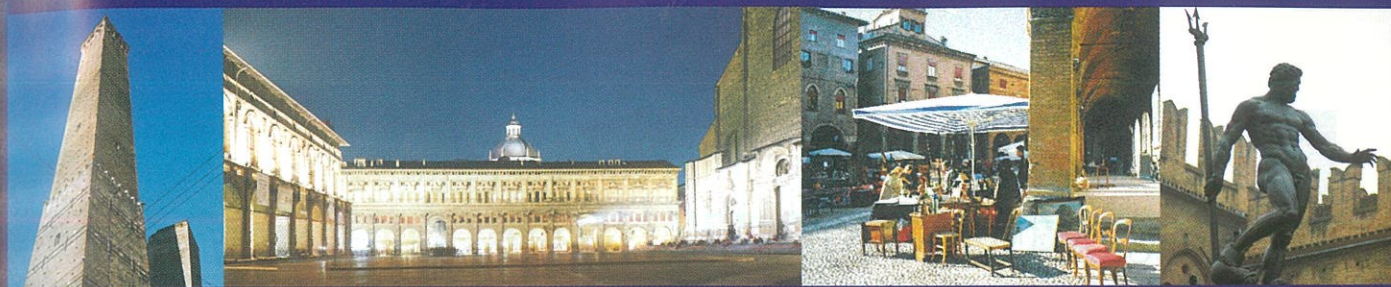
9) Lubas G., Continanza R. - Recenti acquisizioni sulle caratteristiche immunoematologiche del gatto e relative applicazioni nella clinica - Veterinaria, 2: 5-11, 1993.

10) Lubas G., Pasquini A., Gavazza A. - Anemia felina: approccio diagnostico - Clin Felina, 1997.

11) Norsworthy G.D. - Clinical aspects of feline transfusions - Compend North Am edit, Small Anim, 14: 469-475, 1992.

12) Wilkerson M.J., Meyers K.M., Wardrop K.J. - Anti-A isoagglutinins in two blood type B cats are IgM and IgG - Vet Clin Pathol, 20: 10-14, 1991.

13) Wilkerson M.J., Wardrop K.J., Meyers K.M., Giger U. - Due colonie di gatti con gruppi sanguigni di tipo A e di tipo B ed una reazione trasfusionale - Clin Felina, 1: 39-44, 1992.



Tutta l'Europa in un Congresso... ...a **Bologna** naturalmente !



4TH EUROPEAN **FECAVA SCIVAC** CONGRESS

organizzato da



scivac

- un pre-congress day con 8 gruppi specialistici
- 12 ore di discussione interattiva di casi clinici
- 3 giorni interi con un programma scientifico eccellente
- 6 sale con relazioni in contemporanea
- relazioni dal livello base al livello avanzato
- 11 relazioni sullo stato dell'arte
- 44 relatori invitati
- 13 argomenti trattati



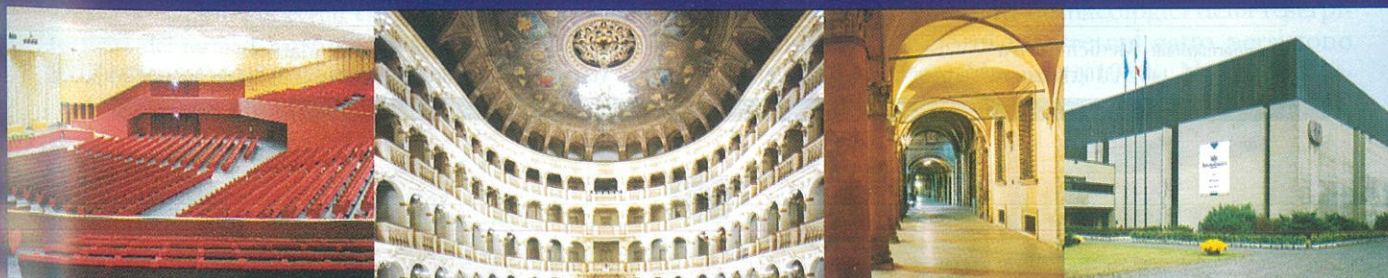
18-21 giugno 1998

Palazzo della Cultura e dei Congressi di Bologna

Per informazioni immediate contatta:

SCIVAC - Ludovica Bellingeri
Via Trecchi 20 - CREMONA
Tel: 0372 460440
Fax: 0372 457091
E MAIL: info.scivac@softeam.it

oppure visita il sito internet:
WEB SITE: <http://www.softeam.it/scivac>



Associazione Italiana Veterinari Patologia Felina

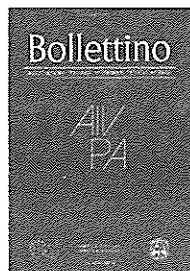
PROGRAMMA MANIFESTAZIONI 1998

AIVPAFE AIVPA AIDDEV SITOV

Rassegna di
Medicina Felina



Neurologia Felina



La quota di iscrizione alle società è di L. 150.000 (per i Soci AIVPA L. 100.000)

Vantaggi che l'AIVPAFE riserva ai propri soci:

- Partecipazione gratuita a tutte le manifestazioni annuali AIVPAFE
- Invio della "Rassegna di Medicina Felina" e del "Bollettino AIVPA" con uscita trimestrale
- Partecipazione a condizioni agevolate ai corsi AIVPAFE

La partecipazione a tutte le manifestazioni AIVPAFE del 1998 è gratuita per i Liberi Professionisti neoiscritti all'Ordine dei Medici Veterinari, anno 1997-1998

AIVPAFE

Data	Tipologia	Argomento	Società	Sede
1998 PROGRAMMA AIVPA ed ASSOCIAZIONI SPECIALISTICHE AFFILIATE organizzate da Medicina Viva - Servizio Congressi srl - Parma				
16-18 Gennaio	Corso di aggiornamento	Ricerca e interpretazione radiografica della HD nel cane	Gruppo Genetica	Bologna Università
21-22 Febbraio	Convegno AIVPA	Cinotecnica e Cinognostica	AIVPA	Fiera di Reggio Emilia
Marzo	Corso di Base	Dermatologia	AIVDEV	
Maggio	Corso di Base ed Avanzato	Patologie dell'accrescimento del cucciolo	SITOV	Parma
9-10 maggio	Giornata di aggiornamento	Riproduzione nei piccoli animali: il punto su il ruolo della prolattina e l'uso di farmaci antiprolattinici	AIVPAFE	9 (sede da definire) 10 Padova
18 giugno	Pre Congress Day FECAVA	Giornate di patologia felina	AIVPAFE	Bologna - Palazzo dei Congressi
Settembre	Corso	Fondamenti in dermatologia	AIDeV	
2 ottobre	Pre-Congress Day Naz. AIVPA	Trapianti cutanei	AIDeV	Verona
2 ottobre	Pre-Congress Day Naz. AIVPA	Patologia polmonare del Gatto	AIVPAFE	Verona
2 ottobre	Pre-Congress Day Naz. AIVPA	Patologia della colonna vertebrale	SITOV	Verona
3-4 ottobre	Congresso naz. AIVPA	Le fratture	AIVPA-SITOV	Verona
Dicembre	Corso Teorico Pratico di Patologia Felina	Diagnostica di laboratorio	AIVPAFE	Pisa

Per informazioni: **Medicina Viva**
Viale dei Mille 140 - 43100 Parma tel 0521/290191- fax 0521/291314

Gestione editoriale: **Casa Editrice Mattioli**
Via Coduro 1/b - 43036 Fidenza tel 0524/84547 fax 0524/84751

Anemia da farmaci nel gatto

F. Quintavalla
Istituto di Clinica Medica Veterinaria
Università degli Studi di Parma

Premessa

I farmaci, oltre ad intervenire sulle cause, sui meccanismi o solo sui sintomi di una malattia, provocano anche modificazioni o interferenze con certe costanti biologiche in maniera tale da comportare nell'organismo una serie di modificazione che costituiscono un vero e proprio adattamento alla nuova situazione. Un esempio sono le "withdrawal syndromes", il quadro che si intaura in seguito alla brusca interruzione di farmaci (tipico con il trattamento cortisonico). Ma in conseguenza della somministrazione di un farmaco, o più spesso con i prodotti del suo metabolismo chimicamente reattivi e in grado di interagire in modo irreversibile con determinate strutture cellulari (Tabella 1), si possono generare anche una serie di effetti tossici o addirittura stimolare una risposta immunitaria.

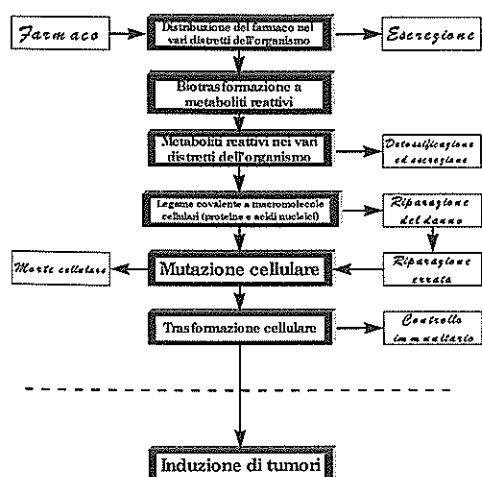


Tabella 1: Sequenza di eventi che determinano alcuni tipi di tossicità dei farmaci causati dalla formazione di intermedi metabolici reattivi (da Pantorotto, 1989, modificata).

Le reazioni farmacologiche dannose ed inattese, secondo Boothe (1990a), possono essere di tipo A (corrispondono ad una esagerata reazione farmacologica dose-dipendente) e di tipo B (reazioni inaspettate, aberranti, non correlate agli effetti farmacologici del principio attivo).

Il gatto non è un piccolo cane. Esso presenta alcune differenze fisiologiche che possono interessare la farmacocinetica di numerose sostanze ad azione farmacologica. Il gatto per esempio non è in grado di mantenere lo stato di idratazione come il cane e, rispetto ai cani di pari peso, presenta una maggiore superficie corporea. occorre ricordare che, come avviene nelle altre specie animali, la cinetica dei farmaci può essere influenzata dall'età e dallo stato di salute dell'animale. Nel gatto l'invecchiamento è accompagnato da una diminuzione del numero totale delle cellule (25-30%), della loro massa e funzione; verosimilmente si registra una diminuzione dell'1% della gittata cardiaca per anno; l'ipercolesterolemia è osservata in presenza di malattie renali croniche; nei gatti maschi anziani frequente il riscontro di ipertiroidismo e diabete mellito (Quintavalla, 1990 a, b). I gatti anoressici sono predisposti all'insorgenza di reazioni di tipo A per la ridotta clearance dei farmaci metabolizzati dal fegato (Boothe, 1990 a).

Il gatto presenta inoltre una particolare sensibilità a taluni farmaci che agiscono su recettori specifici: esso, a seguito della somministrazione di dosi crescenti di morfina, manifesta eccitazione mentre nella maggior parte delle altre specie animali provoca depressione. Ancora, nella maggior parte delle specie animali gli effetti farmacologici della reserpina durano 1-2 giorni mentre nel gatto persistono per quasi un mese (Aronson, 1980). Non solo, l'at-

STEPS	GLUCORONAZIONE EPATICA DEI FARMACI
1	ATP + UDP → UTP + ADP
2	UTP + glucosio 1-fosfato → UDP-GLUCOSIO + PP
3	UDP-glucosio ^{NADH} UPG-acido glucuronico
4	UPD-acido glucuronico + ROH → UPD + R-O-acido glucuronico

Tabella 2: Reazioni di coniugazione per la biotrasformazione dei farmaci.

ANEMIE RIGENERATIVE	ANEMIE NON RIGENERATIVE
Anemia da perdita ematica Arrestare il sanguinamento Terapia sostitutiva cristalloidi colloidi sangue intero compatibile (50-60 ml/gatto)	Anemie ipoproliferative <i>Mieloftisica:</i> trattare il disordine primario con chemioterapia <i>Aplasia/ipoplasia RBC:</i> nessun trattamento efficace terapia sostitutiva se indicata anabolizzanti steroidei (mandrolone (decanoato: 1-4 mg/kg SC o IM ogni 1-3 settimane; ossimetolone: 2 mg/kg per os). GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimular factor) se FeLV-FIV negativo: dosi immunosoppressive di corticosteroidi se FeLV positivo: corticosteroidi (prednisolone sodio succinato: 2mg/kg) associati a proteina A da <i>Staphylococcus aureus</i> (6,6 µg/kg per via intraperitoneale). <i>Mielodisplasia:</i> anabolizzanti steroidei o citosina arabinoside (5-10 mg/m ² SC)
Anemia emolitica <i>Emobartonellosi:</i> doxiciclina (2,5-5 mg/kg per os) ossitetraciclina (20 mg/kg/die per 14 giorni). <i>Immuno-mediata:</i> prednisone (1-2 mg/kg per os) e/o clorambucil (20 mg/m ² per os ogni 2 settimane). <i>Farmaco-correlata:</i> sospendere la somministrazione e rimuovere l'agente in causa. <i>Ipofosfatemia</i> (spesso associata a diabete mellito e lipidosi epatica): potassio fosfato (0,01-0,02 mmol/kg/ora per 6 ore)	Anemia da patologia renale trattare la malattia primaria anabolizzanti steroidei eritropoietina (100-150 UI/kg SC 2-3 volte alla settimana) Anemia da carenza di ferro cercare di eliminare la causa integrazione con ferro (solfato ferroso: 100 mg/die) Perdita ematica acuta trattare come l'anemia da perdita ematica Anemia da patologie croniche cercare di eliminare la causa anabolizzanti steroidei

Tabella 3: Indirizzi di terapia della anemia felina. (da Couto, 1997, modificata).

tività metabolica è relativamente ridotta nei confronti di numerosi farmaci, in particolare quelli che contengono gruppi -OH, -COOH, -NH₂, -HN e -SH, in quanto viene coinvolto il sistema degli enzimi microsomiali epatici, in special modo quelli che richiedono una coniugazione con acido glucuronico per la loro detossificazione ed escrezione (Tabel-

la 2).
Classico è l'esempio dell'acido acetilsalicilico. Il t_{1/2} nel gatto è dose-dipendente: con 25 mg/kg è di 24-48 ore contro le 6 ore del cane. Sempre rispetto al cane, il gatto sviluppa maggiormente reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione endovenosa di farmaci cationici (mezzi di

contrasto iodati, amfotericina B, tiacetarsamide sodica). Pertanto, sulla scorta della carenza di prodotti registrati esclusivamente per gatti, a volte può essere sconsigliato estrapolare le dosi formulate per altre specie animali.

In medicina felina l'anemia, insieme alle turbe neurologiche, rappresenta uno degli inconvenienti più frequenti in conseguenza alla somministrazione di farmaci o tossici. I motivi che portano all'insorgenza nel gatto di una anemia da farmaci sono anche in questo caso di natura fisiologica e farmacologica. Il sangue del gatto è per alcuni aspetti unico: il volume ematico è di 40 ml/kg pari al 4% del peso corporeo, mentre nel cane è di 80 ml/kg; la vita media degli eritrociti è di 70 giorni contro i 120 del cane e dell'uomo; presenta dei reticulociti immaturi (cellule aggregate) e maturi (cellule puntate); l'emoglobina ha meno affinità per l'ossigeno rispetto a quella degli altri mammiferi ed è poco sensibile all'azione del 2,3-DPG (acido 2,3 difosfoglicerico); l'emoglobina felina inoltre presenta un elevato numero di gruppi sulfidrilici ed è facilmente denaturata quando esposta agli ossidanti; i corpi di Heinz, detti anche corpi intraeritrocitari rifrangenti, sono comuni nel sangue di gatto; l'ematocrito è più basso di molte specie animali.

Nell'armamentario terapeutico il medico veterinario avrà pertanto a disposizione dei farmaci di supporto alla terapia trasfusionale e/o alla terapia eziologica che risultano particolarmente utili nel contrastare uno stato anemico (Tabella 3), ma dovrà tenere presente che alcuni principi attivi utilizzati per altri scopi terapeutici, per contro, possono indurre una discrasia ematica che può avere anche effetti deleteri.

Farmaci anemizanti

Le anemie da farmaci nel gatto sono prevalentemente di tipo rigenerativo (percentuale dei reticulociti >2,5-3%) a carattere emolitico, ma possono verificarsi anche anemia emolitica immuno-mediata

ed anemia aplastica. Nella specie felina l'anemia da farmaci più frequente è quella derivante da somministrazione di un farmaco ossidante determinata, oltre che dalla precipitazione dell'emoglobina sotto forma di corpi di Heinz, anche da un danno ossidativo alla membrana eritrocitaria (Tabella 4), con o senza legame di corpi di Heinz ai siti di membrana alterati, a cui consegue una parziale o totale eritrofagocitosi da parte del sistema dei fagociti mononucleari (Domina, 1995).

I farmaci che sviluppano anemia nel gatto appartengono a diverse classi farmacologiche: chemioantibiotici, chemioterapici, antinfiammatori non steroidei, anestetici, antitiroidei, ormoni, metalli, ecc.

Chemioantibiotici

Gli antibiotici ed i sulfamidici sono abbondantemente prescritti in clinica felina.

Solo alcuni possono creare una situazione anemizante.

Cloramfenicolo. Il gatto è particolarmente sensibile all'azione del cloramfenicolo, vuoi per la sua deficienza della fase I della sua metabolizzazione, vuoi per il fatto che il cloramfenicolo per essere escreto viene inattivato nel fegato mediante un processo di coniugazione che porta alla formazione di un monoglucuronide, e il gatto non possiede la glucuronil-transferasi epatica. Il più importante effetto tossico del cloramfenicolo è indubbiamente la depressione midollare che si evidenzia con ipoplasia, arresto della maturazione delle cellule eritroidi, inibizione della mitosi e vacuolizzazione delle cellule progenitrici eritroidi e mieloidi nonché dei linfociti. Questo antibiotico, alle comuni dosi terapeutiche (60 mg/kg/die), può determinare l'insorgenza di una anemia non rigenerativa di media entità che compare a due settimane dall'inizio della terapia e scompare con la sospensione del trattamento. L'anemia è indotta dalla inibizione della ferrochelasi, un enzima necessario per l'incorporazione del ferro bivalente nella protoporfirina 9. Se somministrato ad alte dosi (120 mg/kg per os), il cloramfenicolo determina nel gatto inappetenza, depressione dello

FORMA ACUTA	FORMA CRONICA
Perossidazione dei lipidi	Denaturazione dell'emoglobina
↓	↓
Alterazione della struttura di membrana	Formazione dei corpi di Heinz
↓	↓
EMOLISI INTRAVASCOLARE	Alterazione delle proprietà fisiche degli eritrociti
	↓
	EMOLISI EXTRAVASCOLARE

Tabella 4: Probabili modalità di emolisi in seguito a danno ossidativo. (da Domina, 1995).

stato del sensorio, vomito, disidratazione fino a condurre a morte il soggetto se la terapia viene protratta per due o tre settimane (Schall e Perman, 1975).

Sulfamidico-diaminopiridina. L'attività antimicrobica dell'associazione sulfamidico-diaminopiridina è il frutto della sua azione su due tappe della via enzimatica responsabile della sintesi dell'acido tetraidrofolico. I sulfamidici inibiscono l'incorporazione del PABA nell'acido folico e le diaminopiridine (trimetoprim, aditoprim, baquiloprim, ecc.), inibendo l'enzima deidrofolato-reduttasi, impediscono la riduzione dell'acido folico ad acido folinico o tetraidrofolico. Ne consegue interferenza nella sintesi degli acidi nucleici e delle proteine batteriche che si traduce in un effetto battericida. Con un uso prolungato e con dosi elevate, nel gatto si osserva una anemia attribuibile alla deficienza di acido folico. Non è ancora ben definito il meccanismo responsabile della alterazione del sistema emopoietico provocato dai sulfamidici. L'anemia che ne consegue può essere di natura emolitica ad insorgenza acuta, dovuta ad ipersensibilità o a carenza eritrocharia dell'attività glucosio6-fosfato deidrogenasica, oppure aplastica attribuibile ad un effetto mielotossico diretto. I difetti della maturazione della ematopoiesi sono prontamente reversibili con l'apporto orale di acido folico (Boothe, 1990b).

Griseofulvina. La griseofulvina, un antifungino tra i più utilizzati in medicina veterinaria, è nota per la capacità di determinare una grave neutropenia nel gatto, con o senza pancitopenia (Beaufils e coll., 1993), ma Rottman e coll. (1991) riferiscono che, a seguito della somministrazione orale di 40 mg/Kg ogni 12 ore per 3 settimane, compare una anemia non rigenerativa (PCV 26%; MCV 44,4 fl; MCH 14,4 pg; MCHC 32,4 g/dl; reticulociti 0,0%), leucopenia e trombocitopenia. Tale evento, sempre secondo questi Autori, è probabilmente da riferire ad una reazione idiosincrasica e la grave ipoplasia midollare riscontrata non si è risolta entro i dieci giorni dalla sospensione del trattamento con griseofulvina.

Blu di metilene. Il blu di metilene è una sostanza che viene utilizzata come antisettico urinario e nella terapia delle intossicazioni da nitrati-nitriti e di cloro e suoi derivati per correggere la metaemoglobinemia. Nel gatto, nel volgere di poco tempo (2-6 ore) dalla somministrazione, si osserva la comparsa di corpi di Heinz, accompagnata dallo instaurarsi di una condizione anemica di tipo rigenerativo in 2-15 giorni. Il numero dei corpi di Heinz e l'emato-

crito tendono a ritornare gradualmente nella norma dopo la sospensione del trattamento (Holzworth, 1987). Il blu di metilene tuttavia può essere utilizzato nel trattamento della metaemoglobinemia del gatto senza il riscontro di anemia emolitica quando si ricorre alla somministrazione endovenosa di 1,5 mg/Kg, ripetuta a distanza di 4 ore (Rumbeih e Oehme, 1992).

Chemioterapici

Numerosi farmaci chemioterapici sono divenuti d'uso in medicina felina, in particolare gli antivirali nella terapia della FIV-FAIDS, e alcuni possono indurre anemia di diversa entità. Il methotrexate e la doxorubicina presentano una azione mielosoppressiva con tossicità emopoietica (Plumb, 1991).

Azidotimidina AZT, Zidovudina. L'azidotimidina è un analogo della timidina proposto nella terapia della FIV-FAIDS del gatto alla dose di 5 mg/Kg p.v. per via orale, anche per lunghi periodi di somministrazione. Hart e Nolte (1995) riferiscono che nel corso di questo protocollo terapeutico si osserva un significativo declino dei globuli rossi (in seconda settimana $p=0.036$ e in quarta settimana $p=0.012$), dell'ematokrito (in seconda settimana $p=0.12$; in quarta settimana $p=0.018$) e dell'emoglobina (in seconda settimana $p=0.21$; in quarta settimana $p=0.025$). Questi parametri si normalizzano entro tre mesi dalla sospensione del trattamento. L'anemia, come evento tossico, è ritenuto comunque dose-dipendente (Haschek e coll., 1990), tanto che Mathes e coll. (1992) riferiscono la comparsa di una anemia acuta con la dose di 120 mg/Kg/die per via sottocutanea.

Ribavirina. La ribavirina è un agente antivirale ad ampio spettro, analogo della guanosina, risultato attivo in vitro nei confronti di diversi RNA e DNA-virus. Weiss e coll. (1993) hanno valutato la tossicità di questa molecola nel gatto osservando che alla dose di 22-44 mg/Kg compare anoressia, perdita di peso, diarrea, mucose pallide. Gli accertamenti ematologici hanno permesso di rilevare una riduzione dei leucociti e dei neutrofili, oltre ad un calo dei globuli rossi e dell'ematokrito. Lo stato anemico sembrerebbe conseguente ad una tossicità midollare, principalmente sui precursori dei megacariociti e degli eritroidi.

PMEA. Il PMEA o [9-(2-phosphonmethoxyethyl)adenina] è un analogo di un nucleoside purinico che impedisce la replicazione della

FIV con risultati dose-dipendenti. In un lavoro di Egberink e coll. (1990), alla dose di 20 mg/Kg, il PMEA ha determinato l'insorgenza di una leggera anemia.

Idrossiurea. L'idrossiurea è la rappresentante di un gruppo di composti che hanno il loro sito d'azione primario sull'enzima ribonucleoside difosfato riduttasi. Il farmaco è specifico per la fase S del ciclo cellulare e provoca il blocco delle cellule nell'interfase G1-S, pertanto attualmente viene impiegato come chemioterapico nel trattamento delle affezioni mieloproliferative compresa la leucemia granulocitica cronica, la policitemia vera e la trombocitosi essenziale. Nel gatto è stata utilizzata nella eritrocitosi primaria determinando come complicazioni neutropenia, anemia e metaemoglobinemia in tutti i soggetti trattati (Watson e coll., 1994).

Azatioprina. Nonostante sia raccomandata, nel gatto l'uso di questo farmaco immunosoppressore è limitato. In questa specie animale sono descritti, come eventi collaterali, la soppressione midollare che si manifesta principalmente con leucopenia, ma anche con anemia e trombocitopenia (Plumb, 1991).

Ciclofosfamida. Presenta effetti mielosoppressori che coinvolgono la linea bianca del sangue ma presenta anche effetti sui globuli rossi e sulla produzione delle piastrine. Questo effetto compare già dopo pochi giorni dall'inizio del trattamento (Holzworth, 1987). Nei gatti è descritta, raramente, una cistite emorragica da ciclofosfamida (Plumb, 1991).

Citosina arabinoside (Citarabina). Nel gatto questo antimetabolita, analogo pirimidinico, viene impiegato nelle malattie neoplastiche alla dose di 100 mg/m²/giorno endovena o sottocute per 2-4 giorni per poi ridurre la dose a 10-20 mg/m²/die per 2 settimane. Rappresenta il farmaco di elezione del linfoma neuropilo, un linfoma del sistema nervoso

centrale, dove sembra fornire una risposta terapeutica stupefacente qualora somministrato per via intratecale alla dose di 20-40 mg/m². Gli effetti collaterali sono simili a quelle della ciclofosfamida (Plumb, 1991). L'anemia che ne consegue ha caratteristiche marcatamente megaloblastiche.

MOPP. Il protocollo chemioterapico del linfoma felino si è recentemente arricchito di un nuovo "cocktail" terapeutico che associa diversi principi attivi (mecloretamina o mostarda azotata, Mustargene®; vincristina, Oncovine®; prednisone e procarbazine, Matulane®) secondo il seguente schema:

Giorno 0 Mustargene (3,0 mg/m² endovena) e vincristina (0,025 mg/Kg endovena)

Giorno 7: Mustargene (3,0 mg/m² endovena) e vincristina (0,025 mg/Kg endovena)

Dal Giorno 0 al Giorno 14: Matulane (10 mg per via orale una volta al dì)

Nonostante questo trattamento risulti essere ben tollerato, in alcuni gatti si è osservata una tossicità gastrointestinale caratterizzata dalla insorgenza di lieve anoressia, letargia e vomito auto-limitante. Il monitoraggio ematologico inoltre ha permesso di rilevare negli animali trattati neutropenia, anemia e trombocitopenia (Mauldin, 1997).

Antalgici-Antinfiammatori.

Questa classe di farmaci segnatamente eterogenea è entrata in questi ultimi anni prepotentemente nell'armamentario farmaceutico del medico veterinario e con l'uso sempre più estensivo sono venuti "a galla" le loro azioni tossiche tra cui gli effetti anemizanti nel gatto di alcuni principi attivi (Tabella 5).

Acetaminofene. L'acetaminofene (paracetamolo o N-acetil-p-aminofenolo) esercita effetti analgesici ed

	NO segni		G.I.		ALTRI		URINARI		CV/RESP.		TOTALE	
	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G
Ibuprofene	35	7	25	7	12	11	5	-	4	-	81	25
Acetaminofene	38	5	5	-	34	26	2	-	-	-	79	31
Ac. Acetilsalicilico	7	5	3	-	-	4	-	-	-	-	10	9
Indometacina	2	3	1	-	-	-	-	-	-	-	3	3

Tabella 5: Segni clinici riferiti su un campione di 240 cani e gatti trattati con FANS (Jones e Coll., 1992).

C: cane; G: gatto; G.I.: gastrointestinali (vomito, diarrea, dolore addominale, regurgito); Altri (depressione del sensorio, cianosi, edema facciale, metaemoglobinemia, letargia, sonnolenza, debolezza); Urinari (pollachiuria, poliuria); CV/RESP: cardiovascolari/respiratori (tachipnea, tachicardia, e ortopnea).

antipiretici che non differiscono sensibilmente da quelli dell'acido acetilsalicilico, ma presenta un minor effetto antinfiammatorio. A seguito della somministrazione di paracetamolo si osserva anemia rigenerativa, una grave metaemoglobinemia con cianosi, emoglobinuria e necrosi epatica. Il sangue appare di colore marrone. Come fa osservare Kiese (1965), tre derivati della anilina sono in grado di formare metemoglobina: gli aminofenoli, la fenilidrossilamina e le fenilenediamine. Esistono ampie differenze di specie nella velocità di reazione degli aminofenoli con l'emoglobina (Figura 1).

A seguito della somministrazione parenterale di N-metil o N-butilanilina, la concentrazione di fenilidrossilamina e nitrosobenzene nel sangue di gatto non è più alta di quella che si registra con la somministrazione di una dose equivalente di anilina ma la velocità di formazione della metemoglobina è molte volte più elevata.

Il paracetamolo nelle fasi metaboliche può convertirsi in un intermedio reattivo di tipo chinonico che si trasforma rapidamente in un mercapturato quando la concentrazione del glutatone non è limitante. Ciò ha indotto ad utilizzare i tioli (per esempio l'acetilcisteina) per trattare l'intossicazione da acetaminofene. L'acetilcisteina viene impiegata per via orale o parenterale alla dose iniziale di 140 mg/Kg seguita ogni 6 ore per 36 ore da una dose ridotta (70 mg/Kg). Sem-

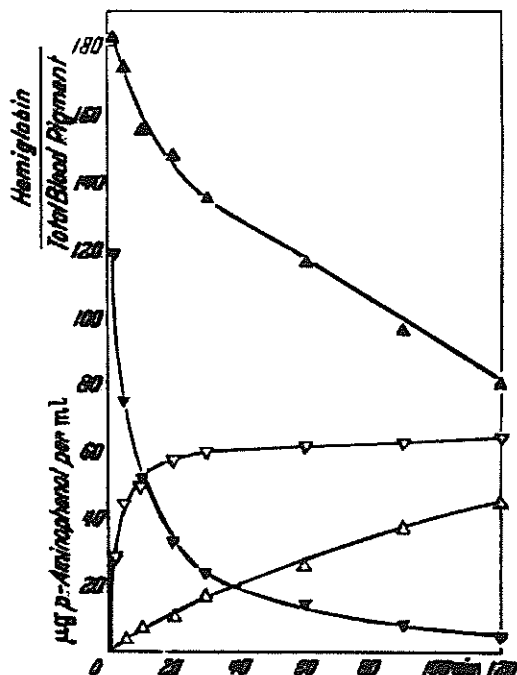


Figura 1: Variazioni della concentrazione del p-aminofenolo e della emoglobina nei globuli rossi di uomo (Δ) e gatto (▽) in una soluzione di krebs-Ringer fosfato dopo aggiunta di p-aminofenolo (da Kiese, 1965, modificata).

pre con lo scopo di innalzare la soglia del glutatone sono stati consigliati dei precursori del glutatone come la cisteina (la metionina è controindicata in quanto può indurre encefalopatia epatica). È stata proposto anche l'impiego della cimetidina (dose iniziale: 10 mg/Kg; poi ogni 6 ore per 48 ore: 5 mg/Kg) in quanto inibisce il metabolismo ossidativo del sistema delle monoossigenasi del citocromo p450 del fegato. Il trattamento deve essere instaurato il più precocemente possibile per contrastare l'epatotossicità potenzialmente fatale. Sempre con lo scopo di ridurre la metaemoglobina ad ossiemoglobina è stato consigliato l'apporto di vitamina C alla dose di 100 mg/Kg/die per via orale (Rentko e Cotter, 1990).

Acido acetilsalicilico. Sono note da tempo le caratteristiche farmacocinetiche di questo FANS nel gatto, che obbliga chi lo prescrive di somministrarlo ad intervalli di tempo nettamente superiori alle altre specie anirnali. La biotrasformazione dei salicilati avviene principalmente nel reticolo endoplasmatico del fegato e nei mitocondri tramite coniugazione previo trasferimento dell'acido glucuronico dall'acido uridindifosfoglicuronico (UDPGA) per azione dell'enzima glucuronil transferasi. Quest'ultimo, come precedentemente riferito, è mancante nel gatto. Accidentalmente il gatto può assumere dosi particolarmente elevate di acido acetilsalicilico che si traducono con una epatite tossica. Dosi superiori ad 81 mg/Kg possono compromettere la funzione eritropoietica del midollo osseo con conseguente anemia e provocare inoltre lesioni gastriche e morte (Aronson, 1980). Nel gatto dosi giornaliere di >130 mg possono risultare letali (Boothe, 1990b).

Dipirone. Il dipirone dal punto di vista chimico è un analogo del fenilbutazone e dell'isopirina in grado di antagonizzare gli spasmi intestinali indotti dalla bradichinina. In corso di terapie prolungate con questa molecola si deve tenere sotto costante controllo lo stato di crasi ematica in quanto possono comparire agranulocitosi, leucopenia e prolungamento del tempo di emorragia per ridotta formazione di protrombina.

Fenazopiridina. La fenazopiridina, un azocolorante un tempo impiegato come antisettico urinario, è una sostanza che esercita una azione analgesica sulle vie urinarie che trova impiego per alleviare i sintomi di disuria. In commercio si trova anche in associazione con sulfisoxazolo e sulfametoxazolo. Nel gatto determina metaemoglobinemia e tossicità epatica che culmina in una fatale anemia a corpi di Heinz (Holzworth, 1987).

Anestetici

Anche gli anestetici, ed in particolare quelli per uso topico, sono risultati a volte ad effetto anemizante.

Benzocaina. La benzocaina, un estere dell'acido paraminobenzoico, è un anestetico a bassa solubilità che presenta la stessa struttura della procaina ad eccezione del fatto che è priva del gruppo dietilarninico terminale. Si trova incorporata in numerose preparazioni topiche. Nei gatti, a seguito della applicazione sulla cute per il controllo del prurito o sul laringe per facilitare l'intubazione tracheale, può indurre la comparsa di metaemoglobinemia, in particolare se i tessuti sono interessati da un processo flogistico. Occorre ricordare inoltre che l'acido paraminobenzoico quando assunto con l'alimento, può determinare l'insorgenza di una anemia a corpi di Heinz (Davis e coll., 1993).

Lidocaina. Feldman (1995) riferisce che la somministrazione anche di piccole quantità di questo anestetico locale spruzzate nel cavo orale prima della intubazione possono indurre l'insorgenza di una grave anemia a corpi di Heinz, anche se secondo Wilkie e Kirby (1988) ciò non sembra trovare conferma.

Acepromazina. L'acepromazina può indurre nel gatto una anemia emolitica per danneggiamento ossidativo delle emazie (Feldman, 1995).

Ketamina idrocloridrato, Alfaxalone/alfadolone acetato. Questi due anestetici una volta somministrati, per via endovenosa o intramuscolare il primo e per via endovenosa i secondi, determinano una repentina caduta dei valori degli eritrociti, dell'emoglobina e dell'ematocrito rispetto ai valori registrati in fase pre-anestetica. La riduzione del numero dei globuli rossi sembra essere mediato dagli effetti delle catecolamine sulla milza (Frankel e Hawkey, 1980).

Antitiroidei

L'ipertiroidismo nel gatto a partire dagli anni Settanta è divenuto una delle endocrinopatie più frequentemente diagnosticate. L'approccio terapeutico prevede una terapia medica con farmaci antitiroidei per uso orale da usare come terapia primaria o come trattamento iniziale per stabilizzare il gatto prima della tiroidectomia. I farmaci antitiroidei impiegati nel gatto sono il propiltiouracile (50 mg/gatto 2-3 volte al giorno) e il metimazolo (5

mg/gatto 2-3 volte al giorno).

Propiltiouracile. Nel gatto, a seguito della somministrazione di 50 mg per un periodo di 19-37 giorni (media 24,8 giorni), si osserva l'insorgenza di anemia emolitica immuno-mediata e trombocitopenia. Occorrono circa due settimane dalla sospensione del trattamento per osservare la risoluzione della anemia e della trombocitopenia e la negatizzazione dell'ANAtest e del test di Coombs (Peterson e coll., 1984).

Metimazolo. Una positività al test di Coombs è stata osservata nei gatti trattati con questo antitiroideo, ma l'anemia emolitica non sembra associata con l'uso di questo farmaco (Rentko e Cotter, 1990).

Ormoni

La terapia ormonale nel gatto è molto più limitata rispetto al cane di conseguenza anche gli episodi di intollerabilità sono più ridotti.

Insulina. Nelle fasi iniziali della terapia del diabete mellito si procede alla somministrazione di dosi crescenti di insulina che, al pari della iperalimentazione nei gatti ammalati, può indurre episodi emolitici che simulano una emolisi immunitaria (Feldman, 1996a). Il motivo sembra imputabile ad un calo della fosfatemia che mina l'integrità dei globuli rossi per alterazione degli scambi dello ione adenosintrifosfato ed acqua (Feldman, 1995).

Estrogeni. La somministrazione di estrogeni nel cane induce una anemia aplastica per una azione depressiva sul midollo osseo che compare 12-14 giorni dopo la somministrazione (Schall e Perman, 1975). Nel gatto tale evento non è stato riportato, probabilmente in quanto l'uso di tali sostanze è particolarmente limitato. Sempre Perman e Schall (citati da Holworth, 1987) riferiscono di aver osservato solo l'insorgenza di una lieve depressione delle cellule staminali con dosi cinque volte più elevate di quelle in grado di indurre anemia aplastica nel cane.

Metalli

Molti metalli rappresentano una fonte di tossicosi per gli animali familiari.

Piombo. L'intossicazione da piombo è una delle manifestazioni tossicologiche "emergenti" negli

animali da compagnia. Nel gatto può essere correlata alle abitudini alimentari dell'animale e dal tipo di ambiente che frequenta. Non a caso il gatto di quartiere viene utilizzato per il monitoraggio dell'inquinamento urbano. Di fatto sono più a rischio i gatti di età inferiore ai 6 mesi rispetto agli adulti. Il piombo interrompe parzialmente la sintesi dell'eme determinando un aumento delle quantità dei precursori dell'eme che, repertati a livello urinario, costituiscono un primo screening per la determinazione dell'avvelenamento da piombo. Nelle intossicazioni croniche da piombo sovente si osserva una puntinatura basofila delle emazie (Feldman, 1995). La terapia di scelta in corso di avvelenamento da piombo nel gatto prevede la somministrazione sottocutanea di 25 mg/Kg di EDTA diluito in soluzione fisiologica per 5 giorni (Holzworth, 1987).

Zinco. Lo zinco rappresenta anch'esso, quando assunto in dosi eccessive e per diverso tempo, un tossico. Gatti che masticano le parti zincate delle gabbie di trasporto sono potenzialmente a rischio di emolisi (Feldman, 1996a). Difatti è nella intossicazione subacuta e cronica che compare il danno ematologico con anemia rigenerativa. La concentrazione sierica dello zinco diminuisce rapidamente dopo la rimozione della causa (Owens e Dorman, 1997).

Mercurio. Holzworth (1987) riferisce che l'avvelenamento da mercurio nel gatto si associa a danni del tubo gastroenterico, fegato, reni e ad una fatale anemia aplastica.

Miscellanea

Dall'ampia letteratura consultata si evince inoltre che numerose sostanze ad azione farmacologica e non possono avere ripercussioni di natura anemizante. Un esempio è fornito dalle cipolle. Quando vengono somministrate ai gatti, anche sotto forma di zuppa, sono in grado di determinare un danno ossidativo che si traduce in una anemia emolitica ed eventualmente emoglobinuria. Altre sostanze, alcune delle quali oramai in disuso in medicina veterinaria, possono determinare l'insorgenza di anemia come: l'arsenico ed i suoi derivati organici, tra cui la tiacetarsamide sodica utilizzata nella terapia macrofilaricida sia del cane sia del gatto, ma è stato proposto anche nella terapia della emobartonellosi somministrata per via endovenosa alla dose di 1,1 mg/Kg per due volte a distanza di 48 ore (Watson e coll., 1978; Sauerwein e Grabner, 1982). Anche la metionina nel gatto per le sue proprietà

ossidanti può determinare una anemia acquisita. Presumibilmente anche l'assunzione accidentale di corpi estranei contenenti rame e antimonio, come avviene nel cane, possono determinare una anemia emolitica.

Litio. Il litio carbonato è un farmaco che viene spesso utilizzato per il trattamento delle sindromi depressivo-maniacali in medicina umana determinando nei pazienti che assumono tale principio attivo una sostanziale neutrofilia. Ciò ha spinto alcuni ricercatori a valutarne l'impiego anche in medicina veterinaria in particolare in quelle patologie dove predomina una situazione di neutropenia (FeLV, FIV, neutropenia indotta da chemioterapia, ecc.). Da uno studio compiuto da Dieringer e coll. (1992) è però emerso che nel gatto questa sostanza non costituisce un potenziale stimolante del midollo osseo, anzi è particolarmente tossico qualora raggiunge concentrazioni sieriche >2 mEq/L. L'intollerabilità nei felini è caratterizzata dalla comparsa di turbe comportamentali ravvisate da una spiccata ipereccitabilità con tremori muscolari, vocalizzazioni, anoressia, vomito e diarrea. Sempre Dieringer e coll. (1992), riferiscono che gli ioni litio vengono incorporati nel sistema di trasporto attivo sodio/potassio e quando raggiungono elevate concentrazioni ematiche penetrano nei globuli rossi aumentandone l'osmolarità delle cellule causando emolisi.

Bicarbonato di sodio. Il bicarbonato di sodio viene prescritto nei gatti con acidosi metabolica, iperkaliemia e shock. Un eccessivo apporto di bicarbonato di sodio può determinare: insorgenza di alcalosi sistemica, acidosi parossistica del SNC, emorragie intracraniche, calo del flusso ematico cerebrale ed aumento della pressione intracranica che possono tradursi nella insorgenza di uno stato anemico. Nel gatto le modificazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base compaiono comunque nei primi trenta minuti dall'infusione endovenosa di 4 mEq/Kg (Chew e coll., 1991).

Vitamina K. Il British Devon Rex ha un singolare problema genetico di natura emofiliaca sensibile alla vitamina K (Feldman, 1996b). Eccessive dosi (>5 mg/Kg/die) di questa vitamina liposolubile possono determinare nel gatto denaturazione dell'emoglobina e anemia a corpi di Heinz (Feldman, 1995).

Metionina. La DL-metionina è uno degli aminoacidi maggiormente necessari per la sintesi delle proteine che storicamente trova utilizzo come acidificante urinario per lunghi periodi di tempo nella

profilassi della FUS/FLUTD del gatto. A seguito della somministrazione di metionina, alla dose di 1 g/Kg/die, Maede e coll. (1987) riferiscono sull'insorgenza nel gatto di una grave anemia emolitica con marcato aumento della concentrazione di metaemoglobina e della formazione dei corpi di Heinz in sesta e decima giornata dall'inizio della assunzione. Secondo questi Autori l'eccessivo consumo di metionina determinerebbe la produzione di un catabolita intermedio dell'aminoacido che agisce direttamente sui globuli rossi con una intensa azione ossidante.

Glicole propilenico. Il glicole propilenico presenta proprietà fisiche sovrapponibili a quelle del glicole etilenico ma con una tossicità molto inferiore. Esso viene utilizzato come solvente di farmaci, cosmetici, lozioni e pomate, ma anche come plastificante, nei prodotti antigelo, come scambiatore di calore. Il glicole propilenico viene anche aggiunto agli alimenti semiumidi per gatti come fonte di carboidrati sintetici ed additivo per stabilizzare la fermentazione batterica e fungina dell'alimento oltre che per impedire la dispersione dell'umidità. Nei gatti adulti si evidenziano alterazioni ematologiche (alterazione dei livelli di glutazione nei globuli rossi, acidosi lattica, riduzione della massa eritrocitaria circolante e formazione di corpi di Heinz dose-dipendente) quando la concentrazione nell'alimento del glicole propilenico è del 6-13% vs 6-12% nel cibo per gattini (Bauer e coll., 1992). L'emivita degli eritrociti diminuisce del 18,8% quando il glicole propilenico è pari al 12% della sostanza secca per ridursi del 60% quando la quantità è pari al 41% (Christopher e coll., 1989).

Conclusioni

La ricerca farmacologica ha sempre avuto un particolare "tropismo" per il globulo rosso ed i suoi componenti. Attualmente numerosi ricercatori stanno lavorando per mettere a punto dei farmaci che interagiscono con l'emoglobina per modificare l'affinità per l'ossigeno con lo scopo di ideare un agente contro l'anemia falciforme dell'uomo. Altri hanno addirittura utilizzato gli eritrociti come "carrier" per trasportare principi attivi nella terapia della FIV-FAIDS del gatto come modello per la terapia dell'AIDS dell'uomo (Magnani e coll., 1995).

Ogniquale volta però che il clinico si appresta ad effettuare un intervento terapeutico di natura farmacologica, deve essere perfettamente conscio dell'"arma" che sta per utilizzare. L'aforisma "è la dose

che fa il tossico" resta sempre attuale, ma occorre riconoscere che gli effetti collaterali possono insorgere anche indipendentemente dalla dose impiegata. Nel determinismo di questi eventi difatti entrano in gioco numerosi fattori, spesso imprevedibili, che a volte "spiazzano" il clinico. Spesso la farmacocinetica viene studiata su animali sani trascurando che lo stato di malattia può interferire sulla cinetica dei farmaci somministrati. Ad esempio la cirrosi si associa anche ad una diminuzione del metabolismo del citocromo p450 e ciò si ripercuote sulla cinetica del diazepam, del metronidazolo, ma anche del cloramfenicolo. Anche una ipoalbuminemia interferisce sui parametri farmacocinetici in quanto determina un aumento della concentrazione plasmatica della frazione libera del farmaco. Il clinico quindi dovrà modulare la dose a seconda delle situazioni avvalendosi di indagini ematochimiche e della propria esperienza terapeutica per non incorrere in "incidenti tecnici", tant'è che nel secondo caso si consiglia di ridurre la dose standard del 10-20% (Trepanier, 1997).

È auspicabile inoltre che le maggiori conoscenze farmacologiche che scaturiscono da queste ricerche permettano di acquisire utili informazioni in grado di ridurre l'incidenza delle anemia da farmaco.

Bibliografia

- 1) Aronson A.L. (1980): Malattie causate da agenti chimici e fisici. In Catcott E.J.: Trattato di medicina e chirurgia del gatto. C.G. Edizioni Medico Scientifiche - Torino, 145-174.
- 2) Bauer M.C., Weiss D.J., Perman V. (1992): Hematological alterations in kittens induced by 6 and 12% dietary propylene glycol. *Veterinary and Human Toxicology* 34(2), 127-131.
- 3) Beaufils J.P., Martin-Granel J., Bertrand F. (1993): Neutropénie sévère chez une chatte traitée par la griséofulvine. *Pract. Méd. Chir. Anim. Comp.* 28, 405-407.
- 4) Boothe D.M. (1990): Drug therapy in cats: mechanism and avoidance of adverse drug reactions. *JAVMA* 196(8), 1297-1305.
- 5) Boothe D.M. (1990): Drug therapy in cats: a therapeutic category approach. *JAVMA* 196(10), 1659-1669.
- 6) Chew D.J., Leonard M., Muir W.W. (1991): Effect of sodium bicarbonate infusion on serum osmolality, electrolyte concentrations, and blood gas tensions in cats. *Am. J. Vet. Res.* 52(1), 12-17.
- 7) Christopher M.M., Perman V., Eaton J.W. (1989): Contribution of propylene glycol-induced Heinz body formation to anemia in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194(8), 1045-1056.
- 8) Couto C.G. (1997): Anemia in the cat. In Gumbus M.W., Sokolowski J.M. (editors): *Proceedings Waltham feline medicine symposium* 7-11.

- 9) Davis J., Greenfield R.E., Brewer T.G. (1993): Benzocaine-induced methemoglobinemia attribute to topical application of the anesthetic in several laboratory animal species. *American Journal of Veterinary Research* 54(8), 1322-1326.
- 10) Dieringer T.M., Brown S.A., Rogers K.S., Lees G.E., Whitney M.S., Weeks B.R. (1992): Effects of lithium carbonate administration to healthy cats. *Am. J. Vet. Res.* 53(5), 721-726.
- 11) Domina F. (1995): Alterazioni indotte da farmaci sul quadro ematologico. *Atti Associazione Siciliana di Sanità Veterinaria*, vol. II, 55-65.
- 12) Egberink H., Borst M., Niphuis H., Balzarini J., Neu H., Schellekens H., Clercq E. de, Horzinek M., Koolen M. (1990): Suppression of feline immunodeficiency virus infection in vivo by 9-(2-phosphonomethoxyethyl) adenine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87(8), 3087-3091.
- 13) Feldman B.F. (1995): Anemia del gatto: prospettive ed indirizzi. *Edizioni SCIVAC*, 52-58.
- 14) Feldman B.F. (1996): Feline anemia and its unique disparities. *TNAVC 1996 Proceedings, The North American Veterinary Conference vol. 10*, 223-224.
- 15) Feldman B.F. (1996): Feline hemostasis. *TNAVC 1996 Proceedings, The North American Veterinary Conference vol. 10*, 224-225.
- 16) Frankel T., Hawkey C.M. (1980): Haematological changes during sedation in cats. *The Veterinary Record* 107(22), 512-513.
- 17) Hart S., Nolte L. (1995): Long-term treatment of diseased, FIV-seropositive field cats with azidothymidine (AZT). *Journal of Veterinary Medicine, Series A* 42(6), 397-409.
- 18) Haschek W.M., Weigel R.M., Scherba G., De Vera M.C., Feinmehl R., Solter P., Tompkins M.B., Tompkins W.A.F. (1990): Zidovudine toxicity to cats infected with feline leukemia virus. *Fundamental and Applied Toxicology* 14(4), 764-775.
- 19) Hitt M.E., McCaw D.L. (1988): FeLV infection, hemolytic anemia and hypocellular bone marrow in a cat: treatment with protein A and prednisone. *Can. Vet. J.* 29, 737-73.
- 20) Holzworth J. (1987): *Diseases of the cat: medicine & surgery*. W.B. Saunders Company Philadelphia.
- 21) Jones R.D., Baynes R.E., Nimitz C.T. (1992): Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs and cats: 240 cases (1989-1990). *JAVMA* 201(3), 475-477.
- 22) Kiese M. (1965): Relationship of drug metabolism to methemoglobin formation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 123(1), 141-155.
- 23) Maede Y., Hoshino T., Inaba M., Namioka S. (1987): Methionine toxicosis in cats. *Am. J. Vet. Res.* 48(2), 289-292.
- 24) Maggio L. (1985): Anemia in the cat. *The Compendium Collection: small animal internal medicine in practice* 1(2), 20-28.
- 25) Magnani M., Rossi L., Fraternali A., Silvotti L., Quintavalla F., Piedimonte G., Matteucci D., Baldinotti F., Bendinelli M. (1995): FIV infection of macrophages: in vitro and in vivo inhibition by dideoxycytidine 5'-triphosphate. *Veterinary immunology and immunopathology* 46, 151 - 158.
- 26) Mathes L.E., Polas P.J., Hayes K.A., Swenson C.L., Johnson S., Kociba G.J. (1992): Pre- and postexposure chemoprophylaxis: evidence that 3'-azido-3'-dideoxythymidine inhibits feline leukemia virus disease by a drug-induced vaccine response. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 36(12), 2715-2721.
- 27) Mauldin G.E. (1997): Recent advances in feline oncology. *Proceedings of the Fifteenth Annual ACVIM Forum*, 165-166.
- 28) Owens J.G., Dorman D.C. (1997): Common household hazards for small animals. *Veterinary Medicine* 92(2), 140-148.
- 29) Pantarotto C. (1989): I metaboliti attivi dei farmaci come agenti di tossicità. *Aggiornamento del Medico* 13(9), 692-699.
- 30) Peterson M.E., Hurvitz A.I., Leib M.S., Cavanagh P.G., Dutton R.E. (1984): Pro pythiouracil-associated hemolytic anemia, thrombocytopenia, and antinuclear antibodies in cat's with hyperthyroidism. *JAVMA* 184(7), 806-808.
- 31) Plumb D.C. (1991): *Veterinary drug handbook*. Pharma Vet Publishing - White bear Lake, NY.
- 32) Quintavalla F. (1990): Gerontologia veterinaria. *Obiettivi e Documenti Veterinari* 11(5), 1319.
- 33) Quintavalla F. (1990): Farmacogeriatrica veterinaria. *Obiettivi e Documenti Veterinari* 11(6), 25-30.
- 33) Rentko V.T., Cotter S.M. (1990): Feline anemia: the classifications, causes, and diagnostic procedures. *Veterinary Medicine* 85(6), 584-604.
- 34) Rottman J.B., English R.V., Breitschewerdt E.B., Duncan D.E. (1991): Bone marrow hypoplasia in a cat treated with griseofulvin. *JAVMA* 198(3), 429-431.
- 35) Rumble W.K., Oehme F.W. (1992): Methylene blue can be used to treat methemoglobinemia in cats without inducing Heinz body hemolytic anemia. *Veterinary and Human Toxicology* 3(2), 120-122.
- 36) Sauerwein G., Graber A. (1982): Treatment of haemobartonellosis in cats with thiacetarsamide-sodium (Caparsolate). *Kleintierpraxis* 27(1), 323-328.
- 37) Schall W.D., Perman V. (1975): *Diseases of the blood cells*. In Ettinger S.J.: *Textbook of veterinary internal medicine*. W.B. Saunders Company - Philadelphia, 1581-1626.
- 38) Stewart A.F., Feldman B.F. (1993): Immune-mediated hemolytic anemia. Part II. Clinical entity, diagnosis, and treatment theory. *The Compendium* 15(11), 1479-1491.
- 39) Trepanier L.A. (1997): Drug dose adjustment for disease. *Proceedings Fifteenth Annual ACVIM Forum*, 107-109.
- 40) Watson A.D.J., Farrow B.R.H., Hoskins L.P. (1978): Some observations on treating cats infected with *Haemobartonella felis*. *Australian Veterinary Practitioner* 8(3), 129-132.
- 41) Watson A.D.J., Moore A.S., Helfand S.C. (1994): Primary erythrocytosis in the cat: treatment with hydroxyurea. *Journal of Small Animal Practice* 35(6), 320-325.
- 42) Weiss R.C., Cox N.R., Boudreaux M.K. (1993): Toxicologic effects of ribavirin in cats. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 16, 301-316.
- 43) Wilcke J.R. (1984): Idiosyncrasies of drug metabolism in cats. *Veterinary Clinics of North America: small animal practice* 14(6), 1345-1354.
- 44) Wilkie D.A., Kirby R. (1988): Methemoglobinemia associated with dermal application of benzocaine cream in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 192, 85-86.

Anemia, neoplasie e patologie infettive

S. Bo

Dipartimento di Patologia Animale, Torino

Per anemia si intende la diminuzione della massa degli eritrociti; nella pratica clinica si definisce come anemia una riduzione del numero degli eritrociti, della concentrazione emoglobinica e/o dell'ematocrito, al di sotto dei limiti considerati normali per una data specie.

L'anemia costituisce molto raramente una malattia primaria e tutti gli sforzi devono essere rivolti ad identificarne l'eziologia. Le cause possibili sono molte ed un approccio clinico corretto è di aiuto fondamentale per la loro identificazione.

Le manifestazioni cliniche consistono primariamente in pallore delle mucose, ittero, intolleranza all'esercizio fisico, debolezza, vasocostrizione periferica; come conseguenza dell'anemia frequentemente compaiono tachicardia, soffio cardiaco, tachipnea, episodi sincopali.

Anemia e patologie neoplastiche

L'anemia è una delle anomalie ematologiche più di frequente associate ad una neoplasia.

Si può riscontrare in almeno il 20% dei pazienti neoplastici umani ed è un problema altrettanto significativo nel trattamento degli animali da compagnia.

Le neoplasie possono causare un gran numero di effetti clinici collaterali dovuti od alla presenza fisica del tumore od alla produzione di sostanze che hanno effetti su altri organi lontani o sull'intero organismo.

Ogni anemia conseguente ad un effetto indiretto di un tumore deve essere considerata come una sindrome paraneoplastica (Withrow, 1996; Sherding, 1994).

Di fronte ad una anemia ed al sospetto od alla diagnosi di un tumore è necessario procedere con un corretto approccio clinico. Per prima cosa occorre confermare la presenza dell'anemia, valutarne la gravità e determinarne le cause (Dobson & Gorman, 1993).

Confermata l'anemia e la sua gravità, valutato se si tratta di anemia rigenerativa o non-rigenerativa, è necessaria una completa valutazione di laboratorio utile al corretto inquadramento della patologia: profilo biochimico (in particolare urea, creatinina, glucosio, ALT, ALP, proteine totali, bilirubina, elettroliti); analisi delle urine (bilirubinuria, emoglobinuria); radiografie del torace e dell'addome; valutazione della coagulazione; valutazione del midollo osseo; stima del ferro serico; tests FeLV / FIV e test di Coombs'.

I meccanismi attraverso i quali una neoplasia può determinare una anemia sono numerosi e sono riassunti in tabella 1.

Anemia da malattia infiammatoria cronica
A. da perdita di sangue
A. leucoeritroblastica
A. emolitica microangiopatica
A. emolitica immuno-mediata
A. displasia emopoietica
A. arigenativa indotta da chemioterapia
Ipersplenismo
Reticulosi istiocitica midollare
A. megaloblastica
Aplasia globuli rossi

Tabella 1: Tipi di anemia prevalenti nelle neoplasie dei piccoli animali (tratta da Withrow, 2a Ed., 1996)

anemia da malattia cronica - acd

La maggioranza dei casi di anemia nei pazienti neoplastici, senza altre citopenie, è probabilmente da imputare ad una sindrome conosciuta come Anemia da Malattia Cronica (anemia of chronic disease - ACD).

L'anemia da malattia cronica è una manifestazione secondaria di malattie neoplastiche o infiammatorie. L'ACD è caratterizzata da una anemia lieve, tipicamente normocitica, normocromica, con diminuzione della concentrazione serica del ferro, livelli di ferritina normali o aumentati, ed elevato immagazzinamento di ferro a livello dei macrofagi midollari. È solitamente non o scarsamente rigenerativa. Nell'uomo con ACD è segnalata una diminuzione nella concentrazione serica di eritropoietina.

Nella maggior parte dei gatti con ACD l'ematocrito varia da poco meno a poco più del 20%, e quindi la condizione può essere solitamente esclusa in gatti con un ematocrito inferiore al 20% (Couto, 1995). In questa condizione il ferro, sequestrato dai macrofagi del midollo, non risulta disponibile per i precursori della linea eritroide per la normale eritropoiesi.

L'ACD è associata ad un accorciato tempo di vita dei globuli rossi, e spesso, ad una moderata ipoplasia eritroide (Kirk, vol.X, 1995).

Negli animali si osserva che il midollo mantiene in parte le capacità di risposta alla eritropoietina, ma i livelli serici non sono proporzionali all'evoluzione dell'anemia. Le conseguenze cliniche di questa anemia sono solitamente scarse se l'anemia non perdura per molto tempo. Nel gatto però questo tipo di anemia può essere più grave che non in altre specie animali. Contrariamente al cane, un gatto può infatti sviluppare una ACD in 3-4 giorni, probabilmente come conseguenza sia della relativa minor durata di vita degli eritrociti felini, circa 75 giorni (Kirk, 1995; Mosette, 1997), e della loro aumentata suscettibilità ad un danno ossidativo (Mosette, 1997), sia della minor massa totale di RBC del gatto. I livelli di ferritina serica sono probabilmente la caratteristica principale per una diagnosi differenziale tra ACD e anemia da carenza di ferro, ma per il gatto questo test non è ancora disponibile. È quindi importante effettuare la valutazione delle riserve di ferro a livello midollare (Couto, 1995). All'esame dello striscio midollare si osserva generalmente ipoplasia eritroide con aumentato rapporto mieloide/eritroide, normale sequenza di maturazione, assenza di popolazioni cellulari anormali, presenza di ferro nei macrofagi (evidenziabile con la colorazione Blu di Prussia), ma non nei precursori eritroidi.

La terapia consiste nel riconoscere e trattare la neoplasia o la malattia cronica infiammatoria primaria (Witrow, 1996); l'ACD è più comune negli animali con metastasi o tumori disseminati.

L'uso dell'interferone per os può essere di aiuto.

Anemia da perdita di sangue

L'anemia da perdita di sangue può verificarsi in molti tipi di neoplasia, ma è più frequentemente osservata nel cane.

Un carattere peculiare di questo tipo di anemia è rappresentato da emazie microcitiche ed ipocromiche a causa della diminuita sintesi dell'emoglobina. In questa condizione è possibile osservare poichilocitosi, reticulocitosi inadeguata, aumentata capacità totale legante il ferro, abbassamento della concentrazione di ferro serico, ed incremento della conta piastrinica.

L'emorragia può essere evidente (da tumori superficiali, naso, bocca) od inapparente (neoplasie della vescica o gastroenteriche).

Nel gatto il tumore intestinale che più frequentemente è associato ad anemia è il mastocitoma; 1/3 dei gatti con la forma viscerale può essere anemico a causa del rilascio di istamina ed in conseguenza di piccole emorragie gastriche e/o intestinali.

Una emorragia clinicamente importante può essere trattata con una trasfusione, mentre una marcata diminuzione della concentrazione serica del ferro richiede la somministrazione di Ferro Solfato (10-20 mg/die PO, circa da 50 a 100 mg/gatto die).

Altre cause meno frequenti di anemia indotta da tumori comprendono l'anemia emolitica microangiopatica, l'anemia emolitica immuno-mediata, l'anemia leucoeritroblastica, la displasia ematopoietica, l'ipersplenismo, l'eritrofagocitosi, l'anemia megaloblastica e l'aplasia eritrocitaria. Molte delle cause menzionate agiscono da sole od in associazione ed inducono una diminuzione del numero totale dei globuli rossi. I segni clinici correlati all'anemia possono alterare la qualità di vita del paziente affetto da neoplasia, ma possono anche essere mascherati dalla sottostante condizione neoplastica.

L'anemia emolitica microangiopatica si verifica in seguito ad emolisi nella circolazione arteriolare e può essere conseguente al danno dell'endotelio arteriolare od a deposizione di fibrina nel lume.

Una causa importante di questo tipo di anemia è la coagulazione intravasale disseminata (CID) indotta dai tumori. L'emolisi e la schistocitosi sono i segni fondamentali dell'anemia emolitica microangiopatica. Molti tumori, incluso l'emangiosarcoma, sono stati correlati a questa condizione. La rimozione

della neoplasia, le trasfusioni ed un'appropriata terapia di supporto (fluidi intravenosi) possono essere utili nel trattamento di questo tipo di anemia. (Withrow, 1996).

L'anemia emolitica immuno-mediata comporta la distruzione prematura dei globuli rossi mediante meccanismi immunitari. La diagnosi si basa sul ritrovamento di anticorpi o complemento sulla superficie degli eritrociti del soggetto mediante test di Coomb o di agglutinazione su vetrino, sferocitosi ed anemia rigenerativa. Il trattamento con prednisone (2 mg/kg die per Os) od azatiopirina (2 mg/kg die per 4 giorni, poi 0,5-1 mg/kg a giorni alterni per Os) può essere indicato se non è possibile eliminare in tempi brevi la condizione neoplastica coesistente. Nei casi refrattari può anche essere utile la ciclosporina, ma questa risulta piuttosto tossica nei gatti.

Anemia da malattie intramidollari

Tra le cause di anemia correlata ad un tumore una delle più frequenti è l'infiltrazione neoplastica del midollo osseo, che porta ad una diminuzione nella produzione di eritrociti (mieloftisi).

Mieloftisi. Si definisce in questo modo il fenomeno conseguente all'infiltrazione neoplastica del midollo osseo; tale infiltrazione porta ad un "sovraffollamento" dei normali precursori emopoietici midollari, che vengono quindi fatti uscire dal midollo (Couto, 1995). Questa situazione si accompagna ad anemia, ma più spesso a citopenie combinate.

Tra le cause neoplastiche di questo fenomeno vanno considerate nel gatto primariamente le leucemie acute (le croniche sono più rare) ed i linfomi, associati o meno all'infezione da FeLV. Altre cause sono le metastasi neoplastiche (carcinomi mammari o di altro genere), il mieloma multiplo e la mastocitosi sistemica (associata per lo più alla presenza di mastocitomi intestinali).

In caso di linfoma o leucemia la proliferazione di elementi linfoidi può predominare nello spazio midollare sino ad occuparlo interamente, mentre le cellule eritroidi e le altre normali costituenti del midollo risultano nettamente diminuite. L'anemia che ne consegue è tipicamente non-rigenerativa.

La diagnosi si ottiene solitamente con l'esame citologico od istologico del midollo osseo.

In caso di mieloma, l'infiltrato midollare neoplastico è solitamente focale e può coesistere con zone ad attività midollare normale o vicino al normale.

In un gatto affetto da leucemia acuta (ALL - leucemia linfoide acuta) l'anemia, evidenziabile da pallo-

re intenso, può essere una delle manifestazioni più evidenti, associata a segni non specifici come anoressia, letargia, dispnea, vomito, e, talvolta, segni neurologici. Alla visita clinica oltre al pallore si evidenzia epato-splenomegalia e lieve linfadenopatia generalizzata.

All'esame ematologico si evidenzia in genere un numero elevato di leucociti, sino a 100000/mm³ e più, la maggior parte dei quali linfociti e linfoblasti associato ad anemia e/o trombocitopenia.

L'esame citologico del midollo di questi gatti evidenzia un numero di linfoblasti solitamente superiore al 30% del numero totale di cellule nucleate (Sherding, 1995).

Nella forma cronica (leucemia cronica linfoide - CLL) si ha al contrario della ALL un decorso lento, subdolo, spesso subclinico, con predominanza sia nel midollo che in circolo di cellule per lo più differenziate.

La terapia per la patologia principale spesso è sufficiente a far regredire anche l'anemia, senza necessità di ricorrere alla somministrazione di farmaci specifici.

Per la CLL la terapia consigliata è a base di clorambucile (2 mg total/dose PO a giorni alterni per 10gg e quindi ogni 4 giorni) e prednisone (5 mg b.i.d. PO tutti i giorni).

Per la ALL sono utilizzabili i protocolli con vincristina, citosina arabinoside, ciclofosfamide, prednisone ed L-Asparaginasi, in combinazione o come unico agente.

Mielodisplasia e Disordini mieloproliferativi. Queste malattie sono frequentemente la manifestazione clinica di una infezione da FeLV e possono essere considerate come la conseguenza di una malattia delle cellule staminali.

I disordini mieloproliferativi sono neoplasie ematopoietiche non-linfoidi che colpiscono una o più linee cellulari midollari e sono la conseguenza di un'alterata proliferazione midollare, che porta alla proliferazione neoplastica (Glade Weiser, in: Sherding, 1995). Le alterazioni ematologiche caratteristiche sono anemia, varie citopenie e presenza di anomalie morfologiche delle cellule midollari ed ematiche.

Le forme più comuni di neoplasie mieloproliferative associate al FeLV sono la Leucemia mieloide acuta (AML) e la sindrome mielodisplastica.

I segni clinici sono simili nelle due forme e comprendono letargia, debolezza, inappetenza, febbre e dimagrimento.

Nella mielodisplasia, anche detta dismielopoiesi, si può rilevare citopenia, a dispetto di una emopoiesi di aspetto relativamente normale. Poichè il midollo

presenta spesso una cellularità adeguata od aumentata, l'anemia viene attribuita ad un'inefficace eritropoiesi. Questo suggerisce che, per ragioni sconosciute, le cellule vengono prodotte ma non sopravvivono durante la maturazione ed entrano nel sangue in quantità sufficiente a mantenere una cellularità normale. Il processo coinvolge di solito la produzione di eritrociti. Le anomalie morfologiche delle cellule della serie eritroide rilevabili nel midollo comprendono megaloblastosi, alterata sincronia della maturazione nucleo/citoplasma e frammentazione nucleare. Si può inoltre osservare un numero elevato di blasti. I reperti nel sangue possono essere rappresentati da combinazioni di anisocitosi, eritrocitosi nucleata senza reticolocitosi, neutropenia, ipersegmentazione e aumento di dimensioni dei neutrofili, piastrine molto grandi e trombocitopenia. La mielodisplasia può nel gatto, come nell'uomo, divenire leucemia.

La diagnosi di disordine mieloproliferativo viene emessa quando i reperti citologici di sangue e midollo sono indicativi di processo neoplastico a carico di una o più linee cellulari.

L'anemia è di solito molto severa, con un'assenza virtuale di attività midollare funzionale eritroide. I reperti citologici midollari sono rappresentati da aumento della cellularità, assenza di produzione di elementi cellulari normali, predominanza del tipo cellulare neoplastico ed apparente arresto della maturazione del tipo cellulare in proliferazione. Si possono inoltre osservare le caratteristiche citologiche di mielodisplasia.

Nel sangue si possono rilevare una severa anemia non rigenerativa con ematocrito compreso tra 5 e 15%, combinazioni di altre citopenie e leucemia. Se è presente trombocitopenia, le emorragie possono essere una componente dell'anemia. I blasti osservati nel sangue sono simili a quelli predominanti nel midollo e la loro concentrazione può variare notevolmente (Sherding, 1995).

Mielofibrosi e osteosclerosi. Queste lesioni possono essere considerate patologie mieloproliferative e possono verificarsi come lesioni terminali dei disordini mieloproliferativi a carico di un altro tipo cellulare. In ogni caso, la proliferazione di elementi fibrosi od ossei altera lo spazio midollare al punto che l'ematopoiesi si blocca. Ne risultano una severa anemia non rigenerativa ed altre citopenie. Un importante reperto è l'ematopoiesi extramidollare. L'osteosclerosi è stata osservata in gatti sperimentalmente infetti da FeLV ed in casi di anemia non rigenerativa o disordini mieloproliferativi spontanei. La natura del danno necessario ad indurre queste lesioni è sconosciuta. Se non si riesce a pre-

levare midollo con l'aspirazione, bisogna sospettare la presenza di queste lesioni. La conferma diagnostica si ha con l'esame istologico di una sezione di midollo. All'esame radiografico si rilevano ispessimento corticale ed aumento non omogeneo della densità midollare.

Anemia e Chemioterapia. La tossicità ematologica indotta da chemioterapici è legata principalmente a mielosoppressione ed il gatto è apparentemente più sensibile del cane e dell'uomo agli effetti mielosoppressivi dei farmaci antineoplastici. Gli agenti chemioterapici causano però più frequentemente una riduzione dei globuli bianchi e delle piastrine, in relazione anche al tempo di vita che questi hanno in circolo, circa 6-7 giorni per i granulociti, 5-7 giorni le piastrine. Il grado di anemia associato alla somministrazione di chemioterapici è inoltre di solito lieve e non associata ad altri segni clinici.

Può essere però particolarmente grave in gatti con neoplasia emopoietica, nei quali vi è un alterato metabolismo del farmaco, specialmente quando gli organi parenchimatosi sono massicciamente infiltrati. L'anemia stessa se accentuata può alterare il metabolismo dei farmaci ed è quindi un fattore da tenere in evidenza quando si imposta una chemioterapia.

L'anemia, non-rigenerativa, indotta da chemioterapici è osservabile in animali con ipoplasia del midollo osseo a carico delle linee cellulari rosse o bianche. Questa ipoplasia provoca una diminuzione della massa eritrocitaria, un indice eritrocitario normale ed una inadeguata reticolocitosi.

Fra i farmaci che più frequentemente provocano anemia sono da considerare il ciclofosfamide ed il clorambucil, la citosina arabinoside e la vincristina.

Anemia e patologie infettive

Le malattie infettive non di rado sono una causa di anemia nel gatto. Nel procedimento diagnostico per individuare la patologia responsabile dell'anemia, l'identificazione del tipo di anemia, rigenerativa o non-rigenerativa, assume una importanza fondamentale; infatti le malattie infettive che possono contagiare i nostri gatti possono essere facilmente considerate in due categorie distinte sulla base del fatto che determinino una forma piuttosto che l'altra.

Nel gatto è importante la valutazione separata dei reticolociti (% aggregati e puntati), il

conteggio assoluto dei reticolociti (% reticolociti * n° eritrociti / 100) (normale < 50000/ml), ed il conteggio corretto dei reticolociti (%) (% reticolociti *

I reticolociti aggregati rappresentano la forma più recente, mentre i reticolociti puntati (pochi granuli basofili (<10) possono rimanere in circolo mediamente 3-4 settimane.

In un gatto con anemia rigenerativa il conteggio dei reticolociti aggregati risulta aumentato (>50000/ml) ed il conteggio corretto è solitamente superiore allo 0,6%; una anemia non rigenerativa (n° reticolociti ridotto) di solito è normocitica-normocromica.

Anemia rigenerativa

Da emolisi - Emobartonellosi. Fra le malattie che provocano una anemia rigenerativa l'emobartonellosi è sicuramente una delle principali. Anche chiamata "Anemia infettiva felina", è causata da un parassita dei globuli rossi, l'*Haemobartonella felis*. L'emobartonella è un parassita epicellulare che vive fermamente adeso alla membrana eritrocitaria. I meccanismi di trasmissione non sono completamente noti, ma le infezioni parassitarie e la presenza di gatti "portatori" sono i fattori principalmente considerati. La forma acuta della malattia può colpire gatti di tutte le età; è segnalata una maggiore incidenza nei soggetti maschi.

I segni clinici possono essere molteplici ed inizialmente aspecifici come debolezza, anoressia e perdita di peso. La febbre, che nei casi acuti può raggiungere i 40-41°C, è di solito lieve. Manifestazioni specifiche sono pallore delle mucose, associata a splenomegalia, e talvolta ittero. Se la parassitemia è grave il PCV può scendere drasticamente, altrimenti i segni clinici dovuti all'anemia possono essere lievi.

La diagnosi si fa evidenziando l'*H. felis* sulla superficie dei globuli rossi in un normale striscio ematico; purtroppo i microrganismi sono evidenziabili in numero sufficiente solo nel 50% dei pazienti, durante la fase acuta.

Se l'anemia si sviluppa rapidamente, il PCV può raggiungere spesso il 10%; è tipicamente rigenerativa, macrocitica (il MCV è spesso superiore a 50 fl) ed ipocromica (MCHC < 32%). Allo striscio si evidenziano anisocitosi, policromasia ed aumento dei corpi di Howell-Jolly (Figura 1).

L'emobartonellosi è spesso associata alla presenza di altre malattie come FIV e FeLV.

La trasfusione non è probabilmente necessaria se il PCV non scende drasticamente e rapidamente. Il trattamento di scelta consiste nella somministrazione di ossitetraciclina per 3 settimane alla dose di 60 mg/Kg divisa in tre somministrazioni giornaliere. La terapia con doxiciclina può essere altrettanto

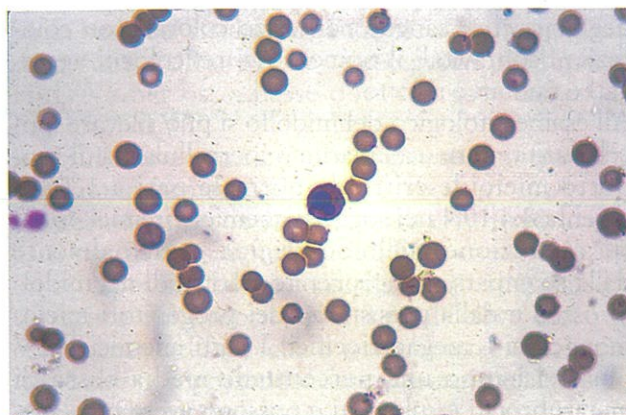


Figura 1: Striscio ematico di gatto affetto da *Haemobartonella felis* (100X).



Figura 2: Petecchie ed ecchimosi evidenziabili a livello del padiglione auricolare di un gatto FeLV positivo.

valida (10mg/kg ogni 12 ore PO).

In aggiunta a questo antibiotico, è indicata anche la somministrazione di prednisolone, PO, alla dose di 1-2 mg/kg ogni 12 ore (inibisce la eritrofagocitosi e diminuisce il rischio di CID).

Anemia non-rigenerativa

Più di due terzi delle anemie non-rigenerative nel gatto sono conseguenti all'infezione da FeLV e sono di norma normocromiche - normocitiche o normocromiche - macrocitiche. I gatti affetti da anemia non-rigenerativa FeLV positivi, sono più giovani di quelli con la stessa patologia ma FeLV negativi (Sherding, 1994).

Anemia Aplastica. Il decorso dell'anemia può essere così lento che il proprietario porta il gatto alla visita quando è ormai molto grave e presenta anoressia, depressione e letargia. L'ematocrito può scendere a valori di 4-14 % e l'emoglobina può essere di 1-4 g/dl. La reticulocitopenia è estrema e

negli strisci di sangue periferico colorati con colorazioni sopravitali il numero dei reticolociti aggregati e puntati è ridotto.

All'esame citologico del midollo si può rilevare ipocellularità, normocellularità o ipercellularità; il rapporto mieloide-eritroide normale pari a 1,1:1,6 diventa 8,4:10,4 nei soggetti anemici viremici. Questa alterazione mieloide origina principalmente dalla scomparsa dei progenitori eritroidi nel midollo osseo e dalla persistenza dei progenitori mielomonocitici e megacariocitici. I gatti anemici FeLV positivi hanno una percentuale media bassa di metarubrociti e rubrociti e possono avere un'elevata percentuale di pro-rubrociti e rubriblasti. I pro-rubrociti e rubriblasti residui sono morfologicamente aberranti e presentano vacuolizzazioni citoplasmatiche e alterazioni megaloblastiche. La persistenza di rubriblasti e prorubrociti è stata interpretata come indice di un arresto di maturazione. L'anemia aplastica si associa frequentemente ad una diminuzione sostanziale anche dei leucociti e delle piastrine (Pancitopenia). In questi casi, oltre alle manifestazioni cliniche proprie delle anemie (pallore delle mucose, ittero, intolleranza all'esercizio fisico, debolezza) possono comparire fenomeni emorragici evidenziabili in particolare a livello delle mucose apparenti o della cute (figura2).

Nei gatti che presentano questa patologia i livelli sierici di eritropoietina sono tipicamente aumentati; in media di 23 volte rispetto ai gatti normali (321 verso 14 mU/ml con RIA). La medesima alterazione è osservabile anche se la causa dell'anemia è una ACD. Eritrociti macrocitici possono comparire e scomparire oppure persistere nel circolo. I gatti i cui RBC arrivano ad avere un MCV maggiore di 50 fl mm³ è probabile che siano FeLV positivi (valore normale 37-49).

Nè l'anemia nè la macrocitosi e l'anisocitosi rispondono alla supplementazione con vitamina B12 o acido folico. Un ripristino parziale o transitorio delle cellule progenitrici eritroidi nel midollo osseo è stato osservato in risposta a trattamenti con suramina o globuline anti-timociti. In base all'osservazione degli alti livelli di eritropoietina circolante non è chiaro se può essere utile una somministrazione esogena di eritropoietina ricombinante o naturale.

Anemia da malattia infiammatoria cronica. Molti gatti FeLV positivi clinicamente malati presentano una anemia da leggera a moderata, tipicamente non rigenerativa, normo o macrocitica e normocromica. La macrocitosi è un reperto comune nei gatti FeLV+ (vedi sopra).

Tale macrocitosi non è dovuta all'aumento del

numero dei reticolociti, poiché l'anemia è non-rigenerativa; si pensa piuttosto che derivi da difetti di maturazione indotti direttamente dal virus (Weiser e Kociba, 1993). A livello midollare si osserva una ipoplasia eritroide con aumentato rapporto mieloide/eritroide e presenza tipicamente di ferro nei macrofagi, a causa di un blocco infiammatorio del ferro a livello dei depositi.

La risoluzione di questo tipo di anemia può essere ottenuta con il trattamento delle infezioni concomitanti. La somministrazione orale di interferone umano (Hu IFNa) alla dose di 30 UI/gatto per 7 giorni a settimane alterne ha dato un netto miglioramento clinico in una elevata percentuale di gatti.

Anemia e FIV. L'anemia non è un reperto comune nei gatti asintomatici FIV positivi, ma può essere frequente nei gatti clinicamente malati (Fase ARC o FAIDS). Può essere di gravità variabile, solitamente poco rigenerativa o non-rigenerativa, e spesso accompagnata da altre citopenie. Può infatti essere comune la presenza contemporanea di anemia, leucopenia e/o trombocitopenia.

L'alterazione può essere conseguente ad una soppressione virale diretta delle cellule emopoietiche, a "malattia cronica", emobartonellosi, o neoplasie linfoproliferative associate.

"Sebbene le citopenie non siano tipiche dell'infezione da FIV, la loro presenza deve comunque insospettire il clinico sulla possibilità di un'infezione da FIV ed indurlo ad effettuare specifici test" (Dennis Macy, in: Sherding, 1995).

Uno studio recente ha evidenziato come le anemie più gravi si sviluppino solitamente in animali in stadio sintomatico avanzato (ARC o FAIDS), ma ha anche permesso di osservare una elevata frequenza di anemia in gatti asintomatici, nei quali perciò non erano evidenti altre patologie. Il coinvolgimento midollare è stato quantificato in base ad un minor numero di reticolociti circolanti e ad un elevato rapporto M/E. Si è perciò ipotizzato che il FIV abbia un'azione indiretta sulle cellule eritroidi midollari, alterando cioè la produzione di fattori stimolanti quali ad esempio le citochine ematopoietiche prodotte dai linfociti. (Walker e Canfield, 1996).

Trattamento delle anemie FIV/FeLV correlate (Uso dell'Interferone nel gatto)

Una delle terapie adiuvanti utilizzabili nel gatto affetto da anemia non-rigenerativa FIV/FeLV associata pare possa essere la somministrazione di IFNa.

Sulla base di due studi l'uso di HuIFNa o BoIFNb

per via orale è risultato utile in particolare in caso di anemia non rigenerativa FeLV-associata ed in gatti con anomalie ematologiche e segni clinici di malattia sistemica. Purtroppo, però, sulla base di questi lavori non si possono trarre conclusioni definitive sull'efficacia del solo IFNa in questi esperimenti o perché il numero di gatti coinvolti era troppo piccolo o non erano presenti adeguati controlli o sono state eseguite contemporaneamente altre terapie (per trattare emobartonellosi ed altre infezioni).

Sembra comunque certo che la somministrazione a bassi dosaggi, preferibilmente per via orale, di IFNa, produca risultati positivi più consistenti (e senza gli effetti collaterali negativi) di quelli che sono stati osservati con dosaggi elevati e somministrazioni per via parenterale.

È interessante osservare, infatti, che la somministrazione a basse dosi di IFNa umano per os ha dimostrato un eccezionale effetto terapeutico in gatti infettati sperimentalmente con il FeLV (Cummins e coll.) e che l'utilizzo di IFNa umano (HuIFNa) o IFNb bovino, sempre per via orale, in gatti naturalmente infetti e con segni clinici di malattia ha fatto riportare indici di sopravvivenza significativamente maggiori (Cummins) rispetto ad animali non trattati.

In un esperimento sono stati trattati 69 gatti con HuIFNa o con BoIFNb a bassi dosaggi per os. Gli animali trattati con HuIFNa hanno riportato indici di sopravvivenza significativamente più alti ($p < 0.05$), a 6 e 12 mesi dalla diagnosi e dal trattamento, rispetto a soggetti trattati con dosi equivalenti di BoIFNb ed entrambi i gruppi hanno avuto un tasso di sopravvivenza migliore di quello dei gatti di controllo (non trattati o trattati solo con terapia di supporto).

Potenzialmente efficace nei confronti dell'infezione da FeLV è, inoltre, una terapia di associazione con IFNa e AZT: teoricamente, la AZT inibirebbe la transcriptasi inversa dei virioni maturi mentre l'IFNa bloccherebbe gli stadi terminali della maturazione e gemmazione virale. Questa azione sinergica dei due farmaci sembra trovare conferma in alcune prove in vitro.

L'IFNa utilizzato per via SC al dosaggio di 100.000-1.000.000 di UI può indurre come effetto collaterale la comparsa di leucocitosi accentuata, o leucopenia, nausea, vomito e diarrea occasionale, mialgia. Ad eccezione della leucocitosi, tutti gli altri effetti negativi scompaiono rapidamente sospendendo la somministrazione dell'IFN. Nella nostra pratica nessuno di questi problemi è stato riscontrato con l'uso per OS; solo alcuni soggetti hanno presentato occasionalmente diarrea, e alcuni, con gravi problemi epatici, nausea.

Sulla base dei risultati ottenuti nei lavori segnalati, sono state tracciate delle "linee guida per l'uso di HuIFNa per os, a basse dosi, nei gatti infetti da FIV e/o FeLV"

Lo HuIFNa è autorizzato solo per uso umano ed è venduto in farmacia.

I veterinari possono acquistarlo e utilizzarlo nei gatti ma, in considerazione del fatto che si tratta di un uso sperimentale, è consigliabile avere il consenso scritto del proprietario, il quale deve essere a conoscenza del fatto che il trattamento è sperimentale e che non possono essere avanzati reclami sull'efficacia del medesimo.

Nel consenso deve essere inclusa, inoltre, una clausola che assolve il veterinario da ogni responsabilità nei confronti di eventuali effetti collaterali (peraltro scarsi con la somministrazione di basse dosi per OS).

Sono in commercio essenzialmente due tipi di HuIFNa: HuIFNa ricombinante e HuIFNa naturale. A seconda dell'IFN utilizzato possono variare le dosi da somministrare. Secondo l'esperienza di Weiss, Cummings e Richards nel trattamento di gatti con FeLV, la dose ottimale di un prodotto di HuIFN ricombinante ibrido contenente i sottotipi A-D (Roferon, Hoffman La Roche) è 15-30 UI/gatto, mentre la dose ottimale di HuIFN leucocitario naturale (Cantell) è di 0,5-2,0 UI/gatto. Un'altra fonte di HuIFNa ricombinante è un sottotipo a2b (Introna, Schering Corp).

È oggi inoltre disponibile una fonte commerciale di HuIFNa naturale registrato in Italia per l'uso omeopatico denominato Interferone Alfa 3 CH (Guna Omeopatici, Milano).

Dosaggio e preparazione. La dose ottimale di HuIFNa, che si è mostrata efficace nel trattamento di patologie non neoplastiche FIV-FeLV-associate, è di 30 UI/gatto (1 ml) somministrato per via orale 1 volta al giorno per 7 gg, a settimane alterne.

L'IFNa è fornito commercialmente come una soluzione stock concentrata contenente 3 milioni UI/fiala. Si consiglia di diluire l'intero contenuto della fiala in una sacca da 1 litro di soluzione salina sterile per endovenose e di mescolare bene. Si hanno così 1000 ml di soluzione contenenti 3000 UI/ml.

Questa soluzione può poi essere divisa in parti da 1 o 10 ml e congelata.

A seconda del volume di soluzione da somministrare, si possono aggiungere 1 ml della soluzione a 100 ml di soluzione salina sterile o 10 ml ad una sacca da 1 L di soluzione per i.v., per avere rispettivamente 100 o 1000 ml di IFN alla concentrazione di 30 UI/ml.

L'uso dell'IFNa omeopatico è senza dubbio più agevole essendo esso fornito liofilizzato in flaconi multidose (30 UI/ml una volta diluito) o già diluito alla dose voluta.

La soluzione base (3 milioni UI) o la soluzione concentrata (1000 UI/ml) possono essere congelate, sembra per anni, senza perdere in attività.

Una volta ricostituita, la soluzione di 30 UI/ml può essere conservata in frigorifero (4°C) per diversi mesi senza perdita di attività.

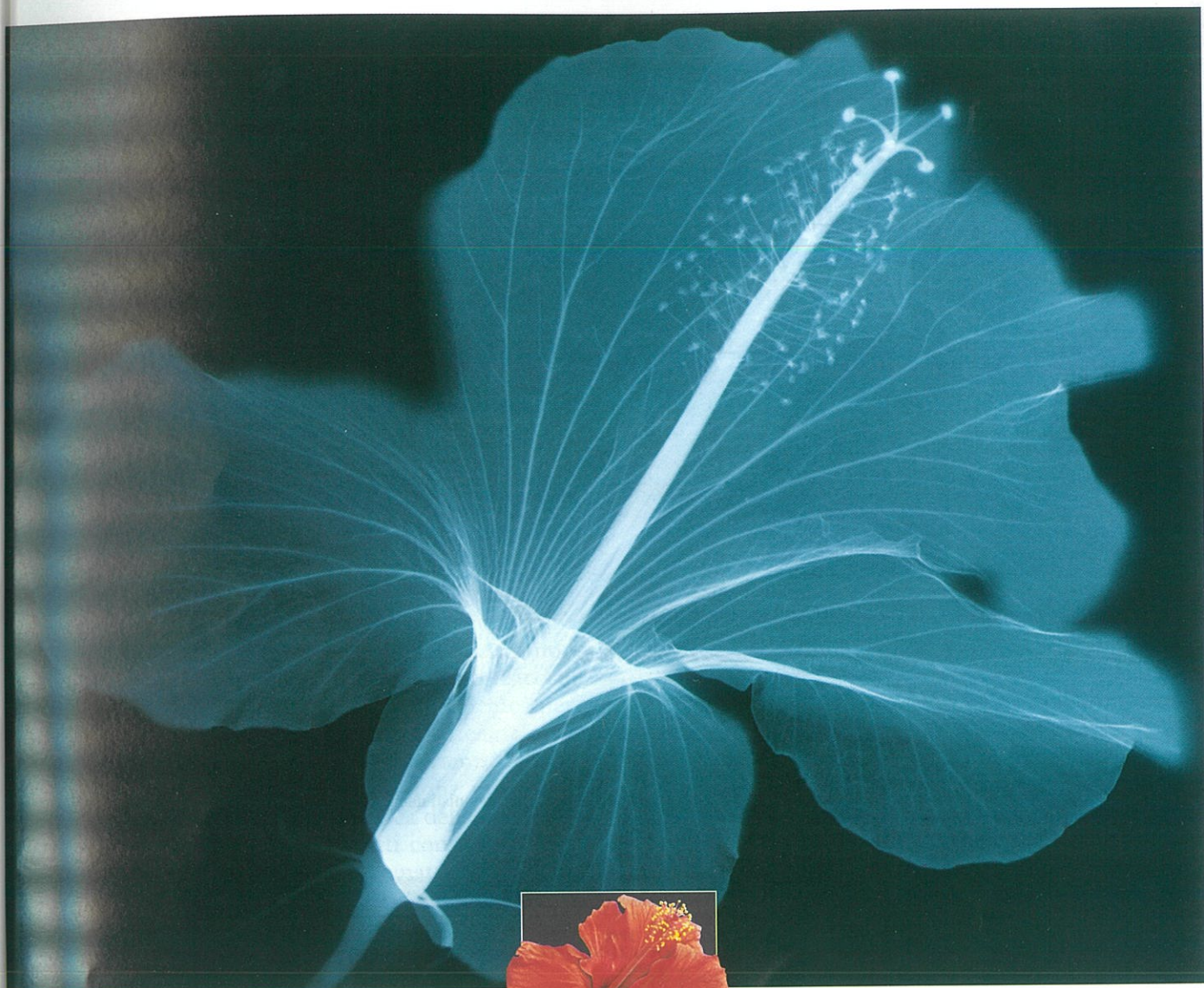
L'attività di soluzioni di IFN diluito (30 UI/ml) dopo conservazione mediante congelamento non è conosciuta, perciò si consiglia di non ricongelare le porzioni non utilizzate.

Ringraziamenti

Si ringraziano la Prof. Roberta Guglielmino e la Dr. Barbara Miniscalco (Dipartimento di Patologia Animale, Torino), per la consulenza fornita.

Bibliografia

- 1) Dobson & Gorman, Chemotherapy in small animal practice, 1993.
- Withrow, Small Animal Clinical Oncology, 2a Ed., 1996.
- 2) Couto, Medicina interna del cane e del gatto, 1995.
- 3) Kirk, Current Veterinary Therapy, vol. X, 1989.
- 4) Mosette, Comp. Cont. Ed., vol. 19(4), 1997. Sherding, The Cat Diseases and clinical management, 1995.



L'armonia del contrasto.

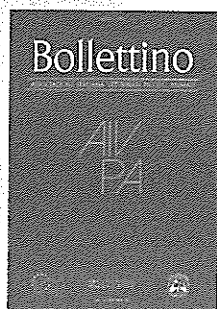
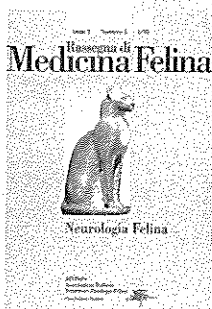


DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Associazione Italiana Veterinari Piccoli Animali

PROGRAMMA MANIFESTAZIONI 1998

AIVPA AIVPAFE AIDDEV SITOV



La quota di iscrizione alla società è di L. 200.000 (per i neolaureati L. 100.000)

Soci Associazioni Culturali Locali e Soci SIVELP L. 170.0000

I vantaggi che l'AIVPA riserva ai propri soci sono:

- Partecipazione gratuita alle due manifestazioni annuali
- Agevolazioni particolari per le attività promosse dalle Associazioni affiliate
- Invio del "Bollettino AIVPA" e "Rassegna di Medicina Felina" con uscita trimestrale
- Possibilità di accedere al Gruppo dei Fiduciari della Ricerca della Displasia dell'Anca nel cane

La partecipazione a tutte le manifestazioni AIVPA del 1998 è gratuita per i Liberi Professionisti neoiscritti all'Ordine dei Medici Veterinari, anno 1997-1998

AIVPA

Data	Tipologia	Argomento	Società	Sede
1998 PROGRAMMA AIVPA ed ASSOCIAZIONI SPECIALISTICHE AFFILIATE				
16-18 Gennaio	Corso di aggiornamento	Ricerca e interpretazione radiografica della HD nel cane	Gruppo Genetica	Bologna Università
21-22 Febbraio	Convegno AIVPA	Cinotecnica e Cinognostica	AIVPA	Fiera di Reggio Emilia
Marzo	Corso di Base	Dermatologia	AIVDEV	
Maggio	Corso di Base ed Avanzato	Patologie dell'accrescimento del cucciolo	SITOV	Parma
9-10 maggio	Giornata di aggiornamento	Riproduzione nei piccoli animali: il punto su il ruolo della prolattina e l'uso di farmaci antiprolattinici	AIVPAFE	9 (sede da definire) 10 Padova
18 giugno	Pre Congress Day FECAVA	Giornate di patologia felina	AIVPAFE	Bologna - Palazzo dei Congressi
Settembre	Corso	Fondamenti in dermatologia	AIDeV	
2 ottobre	Pre-Congress Day Naz. AIVPA	Trapianti cutanei	AIDeV	Verona
2 ottobre	Pre-Congress Day Naz. AIVPA	Patologia polmonare del Gatto	AIVPAFE	Verona
2 ottobre	Pre-Congress Day Naz. AIVPA	Patologia della colonna vertebrale	SITOV	Verona
3-4 ottobre	Congresso naz. AIVPA	Le fratture	AIVPA-SITOV	Verona
Dicembre	Corso Teorico Pratico di Patologia Felina	Diagnostica di laboratorio	AIVPAFE	Pisa

Per informazioni: Medicina Viva - Segreteria Delegata AIVPA
Viale dei Mille 140 - 41100 Parma tel 0521/290191- fax 0521/291314

Gestione editoriale: Casa Editrice Mattioli -
via Coduro 1/b - 43036 Fidenza tel 0524/84547 fax 0524/84751

Anemia e rene: una relazione pericolosa

G. Guidi*, C. Brovida**

* Dipartimento di Clinica Veterinaria Università di Pisa

** Ospedale ANUBI - Moncalieri (TO)

L'anemia ipoproliferativa è una grave complicanza dell'insufficienza renale che contribuisce in modo significativo alla debilitazione dello stato fisico del soggetto. Al pari di quanto già ampiamente sperimentato nell'uomo anche nel gatto esiste una correlazione tra progressione dell'insufficienza renale e anemia, esiste cioè una correlazione inversa tra ematocrito e concentrazione serica della creatinina. Come visto recentemente i gatti con insufficienza renale hanno un declino dell'ematocrito di circa 0.17% al giorno (2).

Fisiopatologia

L'eziopatogenesi dell'anemia nell'insufficienza renale è multifattoriale. E' ora generalmente accettato che il maggior contributo all'insufficienza del midollo osseo sia dato dalla (a)insufficiente produzione di eritropoietina dalla massa renale residua. A mantenere ed aggravare l'anemia in modo variabile contribuiscono poi anche altri fattori quali: (b) una diminuzione della vita dei globuli rossi, (c) una modesta emolisi e la tendenza alle emorragie; (d) fattori uremici inibitori dell'eritropoiesi, (d) carenze nutrizionali.

L'anemia associata alla insufficienza renale nel gatto è stata poco documentata e molte delle notizie che sono riportate di seguito non si riferiscono specificamente al gatto ma a studi effettuati sull'uomo, sul cane e su animali da esperimento, anche in questi però sull'eziopatogenesi dell'anemia nell'insufficienza renale esistono ancora molti punti oscuri.

(a) Carenza di eritropoietina

L'idea di una "epopoietina" che regolasse la produ-

zione di globuli rossi risale ai primi del '900, solo nel 1953 fu definita da Erslev un "fattore stimolante l'eritropoiesi" (5,6) che poco dopo fu chiamata eritropoietina. Nel 1957 Jacobson e coll. dimostrarono che il rene è l'organo responsabile del controllo della produzione degli eritrociti (1). Il rene produce eritropoietina in risposta a stimoli ipossici tissutali (diminuzione della capacità di trasportare ossigeno = anemia, o diminuzione del contenuto di ossigeno = ipossia. I meccanismi subcellulari di riconoscimento dell'alterata disponibilità di ossigeno da parte del rene sono però ancora sconosciuti, ma alcuni AA. hanno dimostrato che la produzione di Epo avviene nelle cellule interstiziali peritubulari (10,11). L'Eritropoietina segue il paradigma degli ormoni endocrini: è prodotta da una sede e raggiunge la sua sede di azione distante con il torrente circolatorio. Il rene è il principale sito di produzione dell'Epo ma piccoli contributi possono derivare anche dal fegato in molte specie. Nel cane solo dal rene (12).

Il suo organo bersaglio è il midollo dove stimola la differenziazione terminale delle cellule progenitrici della serie eritroide e aumenta la sintesi cellulare di emoglobina. La risposta normale all'anemia è un aumento finalizzato della produzione di Epo che determina un proporzionale incremento dell'eritropoiesi.

La distruzione progressiva del parenchima funzionante renale altera questa sequenza. Dopo che l'anemia è stata messa in relazione alla carenza di Epo in pazienti uremici, l'importanza dell'eritropoietina nella genesi dell'anemia è stata ripetutamente confermata, esistono però altri fattori che concorrono al determinismo dell'anemia nei pazienti uremici.

(b) Diminuzione della vita degli eritrociti

L'emolisi degli eritrociti e una loro ridotta sopravvivenza nel sangue uremico sono stati accertati come potenziali aggravanti dell'anemia nella insufficienza renale cronica. I fattori responsabili sono sconosciuti ma sembrano inerenti alle modificazioni dell'uremia e non ad un difetto intrinseco dei globuli rossi (7). La normalizzazione della sopravvivenza degli eritrociti di un uremico quando vengono trasfusi in un soggetto sano indica che la causa prima dell'emolisi può essere la ritenzione di uno o più soluti uremici nel plasma. Al momento attuale nessun soluto uremico è stato identificato come responsabile della riduzione della sopravvivenza degli eritrociti, anche se sono state effettuate diverse ipotesi al riguardo.

L'iperparatiroidismo è una modificazione presente spesso nella insufficienza renale e l'ormone paratiroideo è il maggiore indiziato nel determinismo della minore sopravvivenza dei globuli rossi sia nei pazienti umani che nel cane con insufficienza renale; a maggior ragione può esserlo nel gatto dove gli eritrociti di per sé hanno una emivita più corta di quella delle altre specie per ragioni sconosciute ($76 \pm 0,9$ gg) (14). Questo potrebbe essere correlato alla maggiore sensibilità dell'emoglobina felina al danno ossidativo, essa infatti ha un numero più elevato di gruppi sulfidrilici ossidabili che la rendono più suscettibile di ossidazione. La tossicità del PTH è correlata con aumento dell'entrata del Ca nelle cellule che possiedono ricettori del PTH e una diminuzione della uscita con attivazione degli enzimi che distruggono fosfolipidi, proteine e acidi nucleici. Tuttavia in una piccola popolazione di cani con insufficienza renale spontanea il paratormone non è stato correlato con la gravità dell'anemia o con un aumento della fragilità osmotica (8). Da questo risulta che in vivo il contributo del paratormone allo sviluppo dell'anemia, per lo meno nel cane, rimane sconosciuto.

(c) Inibitori uremici dell'eritropoiesi

Ci sono ancora continue controversie sul fatto che il siero di pazienti uremici contenga o meno inibitori dell'eritropoiesi che contribuiscono all'anemia. La maggior parte delle speculazioni si basa su due aspetti: a) sui reperti che il siero uremico inibisce in vitro la proliferazione di progenitori eritroidi e la sintesi dell'eme, b) sulla correlazione di questi effetti con il grado di insufficienza renale e anemia in vivo.

Molte sostanze come il paratormone, le medie molecole, la spermina sono state implicate come inibitori. L'interpretazione di questi dati però è difficile e vi è scarsa correlazione tra inibizione e

reperti clinici. A tutt'oggi l'identità e il significato degli inibitori uremici rimane sconosciuto tuttavia la recente disponibilità ed applicazione terapeutica della eritropoietina ricombinante ha dimostrato chiaramente che gli effetti di probabili inibitori dell'eritropoiesi possono essere trascurati in seguito ad una adeguata stimolazione con eritropoietina. Al massimo gli inibitori contribuiscono solo parzialmente alla patogenesi dell'anemia che rimane subordinata alla deficienza di eritropoietina renale.

(d) Emolisi e tendenza alle emorragie

Nell'uremia la tendenza alle emorragie è comune e le perdite di sangue da emorragia evidente e da emorragie gastrointestinali occulte possono contribuire in modo significativo all'anemia. Questa tendenza si estrinseca clinicamente con ecchimosi, prolungamento del tempo di sanguinamento della mucosa buccale, ematemesi, sangue occulto nelle feci e melena. Sebbene la produzione piastrinica e i fattori della coagulazione siano generalmente normali nei pazienti con IR, eccetto nei pazienti con sindrome nefrosica, si manifesta una diminuzione della funzione piastrinica e un'anormalità nella interazione delle piastrine e pareti vasali. Studi nell'uomo e nel ratto dimostrano che la disfunzione piastrinica nell'uremia può risultare da un aumentata sintesi di ossido di azoto (NO) (9,12,15)

- il plasma uremico sembra essere un potente induttore di sintesi di NO

- la somministrazione di N-monometil-L-arginina, un inibitore competitivo della sintesi di NO, normalizza completamente il tempo di emorragia nei ratti uremici.

L'ossido di azoto interagisce con l'emostasi primaria:

- * contrapponendosi alla vasocostrizione indotta dalla lesione vasale;

- * inibendo l'adesione piastrinica al danno endoteliale

- * interferendo con il processo di interazione piastrine-piastrine.

L'ossido di azoto è il maggior indiziato anche nella progressione del danno renale (2). Sappiamo che il danno renale può autolimitarsi in alcuni pazienti nei quali l'insufficienza renale rimane stazionaria mentre in altri si autoperpetua. I fattori maggiormente responsabili sono stati identificati come l'iperfiltrazione, l'iperperfusion e l'ipertensione. Adesso sembra che questi effetti siano secondari agli effetti di NO che, come antagonista dell'angiotensina II, provoca una vasodilatazione.

(e) Carenze nutrizionali

Al pari di quanto avviene nell'uomo anche negli

animali con insufficienza renale cronica ci può essere carenza di ferro infatti, anche se l'assorbimento resta normale è generalmente ridotta l'introduzione dietetica per l'anoressia. Per la nostra esperienza, anche se il gatto uremico generalmente non si alimenta l'anemia da carenza di ferro è rara nei gatti con IRC non complicata, molto probabilmente per l'accumulo tissutale nelle cellule reticoendoteliali del ferro presente negli eritrociti prima del manifestarsi dell'anemia. La ragione di questo non è chiara. È probabile che il gatto abbia anche una maggiore capacità di assorbimento del ferro rispetto all'uomo o al cane. Tale elemento, se non sopravviene un fenomeno infiammatorio, è disponibile per l'eritropoiesi (Dati personali non pubblicati). Sono necessari ulteriori studi su questo aspetto della ematologia felina.

Nell'uomo anche la mielofibrosi e la tossicosi da alluminio per eccessivo uso di preparati chelanti il fosfato possono incidentalmente contribuire all'anemia. Il meccanismo con cui l'alluminio inibisce l'eritropoiesi non è pienamente noto ma può essere in parte connesso alla interferenza dell'alluminio con la captazione del ferro da parte degli eritrociti con conseguente carenza intramidollare di ferro e microcitosi.

Tale evenienza è particolarmente rara nel gatto in quanto difficilmente il paziente felino anoressico si alimenta con prodotti contenenti chelanti il fosfato.

Conclusioni

Nella pratica clinica felina spesso ci troviamo a combattere con l'insufficienza renale cronica e l'uremia, con la difficoltà ad effettuare una appropriata terapia conservativa nel gatto.

Quello che ci sembra importante è di non trascurare eventuali alterazioni ematologiche anche se minime perché spesso correggendo opportunamente tali modificazioni si migliorano le condizioni generali dell'animale e spesso anche alcuni degli altri sintomi. È stato appurato infatti che correggendo l'anemia in gatti con insufficienza renale cronica i segni di anoressia, debolezza muscolare, letargia, intolleranza al freddo e apatia migliorano significativamente (14).

La risoluzione dell'anemia promuove spesso un incredibile recupero delle condizioni generali pertanto non dovrebbe essere considerata come un inevitabile conseguenza del rene terminale poiché può essere terapeuticamente e convenientemente migliorata.

Bibliografia

- 1) Brenner B.H.; Rector F.C. - The kidney - V ed. Saunders W.B. - 1997.
- 2) Brown S.A., Crowell W.A.; Brown C.A.; Barsanti J.A.; Finco D.R. - Pathophysiology and management of progressive renal disease. The veterinary J. 154, 93-109, 1997.
- 3) Cowgill L.D. - Medical management of the anemia of chronic renal failure (Cap. 29 Riportato da (12).
- 4) Cowgill L.D. - Application of recombinant human erythropoietin in dogs and cats riportato da (12).
- 5) Erslev A.J. - Humoral regulation of red cell production. Blood 8: 349, 1953 riportato da (1)
- 6) Erslev A.J.. Erythropoietin. N. Engl. J. Med. 1991; 324:1339-1344.
- 7) Freedman M.H. Cattran D.C., Saunders E.F. - Anemia of chronic renal failure. Inhibition of erythropoiesis by uremic serum. Nephron 1983; 35; 15-19.
- 8) King L.G.; Giger U et al. - Anemia of chronic renal failure in dogs. J. Vet. Intern. Med. 1992; 6:264-270.
- 9) King A., Troy J. et al. - Nitric oxide: A potential mediator of aminoacid-induced renal hyperemia and hyperfiltration J. Am. Soc. Nephrol. 1991, 1: 1271.
- 10) Koury S.T.; Bondurant M.C.; Koury M.J. - Localisation of erythropoietin-synthesizing cells in murine kidney by in situ hybridisation. Blood 71: 524, 1988.
- 11) Lacombe C., Da Silva J.L., Bruneval P e al. Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney. J. Clin. Invest. 81:620, 1988.
- 12) Osborne C.A., Finco D.R. - Canine and feline nephrology and urology. Williams & Wilkins 1995.
- 13) Polzin D.J., Osborne C.A. Cap. 16 Pathophysiology of renal failure and uremia. in (12).
- 14) Sherding R.G. - The cat. Diseases and clinical management. Churchill Livingstone 1989.
- 15) Shultz P.J., Tolins J.P. : Adaptation to increased dietary salt intake in the rat. Role of endogenous nitric oxide. J. Clin. Invest. ; 91:642; 1993.

Notiziario

E.S.F.M. Press Release 500 MEMBERS FOR ESFM

The European Society of Feline Medicine now has over 500 members and is growing fast. ESFM which was set up by the Feline Advisory Bureau (FAB) in April 1996 is going from strength to strength with members from all over Europe and beyond. ESFM's first study day which took place at WSAVA Conference in April this year was a huge success and the capacity audience heard from renowned speakers on a variety of topics from emergency care to surgical therapy of facial tumours. A further study day will take place at BSAVA in Birmingham, UK in 1998 and ESFM is also putting together a special feline day at the FECAVA Conference in Italy in June 1998.

ESFM was formed to bring together information, ideas and opinions from practitioners and scientists to keep feline practitioners informed of new developments in feline medicine. ESFM's growing Board of Representatives provides input from across Europe. ESFM's first president, Marian Horzinek is director of the Institute of Veterinary Research in Utrecht and is the main contributor to the summer issue of Feline Focus (the quarterly ESFM newsletter) which focuses on FIP this issue.

The representative(s) for ITALY is (are)

Prof. Stefano Romagnoli
Istituto di Clinica Chirurgica Veterinaria
Viale delle Piagge 2, 56124 Pisa

Dr. Stefano Bo
Dipartimento di Patologia Animale
Via Nizza 52 - 10126 Torino

Membership costs £. 25 sterling and includes membership of the Feline Advisory Bureau. Members receive a quarterly newsletter which will be developed into a journal of feline medicine as membership grows. For further information contact FAB/ESFM, Taeselbury, High Street, Tisbury, Wilts SP3 6LD, UK. Tel. +44 1747 871872, fax +44 1747 871873.

S.I.C.V. SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA VETERINARIA 5° CONGRESSO ANNUALE Verona 11 - 12 Giugno 1997 - Ostuni

LA CHIRURGIA ARTICOLARE

Sono previsti spazi per comunicazioni a tema libero.

La Segreteria Scientifica ed il Comitato Organizzatore sono a disposizione per fornire informazioni agli interessati. Si consiglia di contattare:

Prof. Antonio Crovace
Istituto di Clinica Chirurgica Veterinaria
Università degli Studi di Bari
Provinciale per Casa Massima Km. 3
70010 Valenzano (Bari)
Tel. 080/8779017
Fax: 080/8779090

Bando di concorso per l'assegnazione di una borsa di studio per l'anno 1998

1. La Società Italiana di Chirurgia Veterinaria (S.I.C.V.) istituisce una Borsa di Studio annuale di £. 8.000.000 (ottomilioni). La Borsa di Studio è riservata ad un/a laureato/a in Medicina Veterinaria da non più di 2 anni, di nazionalità italiana, che voglia approfondire le proprie conoscenze in campo chirurgico veterinario presso un'istituzione italiana o estera.
2. Il Consiglio Direttivo valuterà le domande che dovranno tassativamente essere inviate, tramite raccomandata con ricevuta di ritorno, al Presidente* **entro il 30 aprile 1998**. Farà fede il timbro postale dell'ufficio accettante.
3. Le domande dovranno essere corredate da: a) certificato di Laurea in Medicina Veterinaria da cui si desuma la votazione conseguita all'esame di Laurea; b) curriculum vitae e studiorum da cui possano essere desunte le votazioni conseguite in ciascun esame del corso di Laurea dal Richiedente; c) dichiarazione del Responsabile della struttura ospitante, italiana o straniera, di accettare il Richiedente; d) breve programma di studio.
4. La Borsa di studio sarà assegnata tenendo conto dei singoli voti negli esami del corso di Laurea, con particolare riguardo alle materie chirurgiche (V34A), del voto di Laurea, del tempo impiegato per il conseguimento della Laurea, nonché della reale possibilità di espletare il programma di studio presentato. Saranno privilegiati quei laureati con tesi di laurea in materia chirurgica.
5. Il nome del/la vincitore/trice sarà ufficializzato in occasione del 5° Congresso nazionale della Società, Ostuni 11 e 12 giugno 1998.
6. La Borsa di Studio sarà erogata in due tempi: la prima metà, immediatamente prima dell'inizio del periodo di studio indicato dal Vincitore, e la seconda dopo 6 mesi di attività e valutazione dei risultati fino ad allora conseguiti e certificati dal Borsista.
7. Gli oneri fiscali saranno sempre e completamente a carico del Borsista.
8. Il vincitore dovrà inviare al Consiglio Direttivo, a conclusione del periodo di studio, una succinta relazione dell'attività svolta, controfirmata dal Responsabile della struttura ospitante.
9. Il Consiglio Direttivo dovrà esprimere il proprio parere sull'attività svolta dal Borsista ed il Presidente dovrà relazionare l'Assemblea dei Soci nel primo incontro utile.

Il Presidente S.I.C.V. (Prof. Paolo Botti)

* Presidente dal 1-1-98 al 31-12-2000

Prof. Fabio Carlucci
Istituto di Clinica Chirurgica Veterinaria
Università degli Studi di Pisa
Le Querciole - Via Livornese
56010 S. Piero a Grado (PI)
Tel. e fax: 050/960230

Norme per gli Autori

La rassegna di Medicina Felina pubblica ristampe di lavori già pubblicati sulla letteratura internazionale e lavori originali. Gli Autori interessati a pubblicare i loro manoscritti sono pregati di attenersi alle seguenti norme.

I manoscritti originali, in lingua italiana, in tre copie dovranno essere inviati all'Editor-in-chief. Il Comitato di Redazione si riserva il diritto di accettare o meno il testo, dopo averlo fatto esaminare anonimamente ai Reviewers e di apportare correzioni. Il testo verrà comunque rinviato agli Autori per la correzione delle bozze e l'approvazione finale. Gli Autori sono invitati a comunicare all'Editore qualsiasi finanziamento o sovvenzione proveniente dalla Ditta i cui prodotti sono menzionati nell'articolo o da ditte di prodotti concorrenti. Analogamente deve essere dichiarato il coinvolgimento finanziario delle Ditte i cui prodotti vengono citati nell'articolo. Gli studi sugli animali devono altresì essere condotti in rispetto delle linee guida della Comunità Europea sulla cura degli animali da laboratorio.

Preparazione dei manoscritti -

Tutti i lavori devono essere dattiloscritti, con doppia spaziatura e marginatura di 2,5 cm. Tutte le pagine dovranno essere numerate consecutivamente iniziando dalla pagina contenente il titolo e seguita, nell'ordine da: riassunto (in inglese e italiano), introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione, ringraziamenti, bibliografia, didascalie per le figure, tavole.

Prima pagina del dattiloscritto -

Deve contenere il titolo del lavoro; i nomi degli autori e i loro titoli accademici; città, indirizzo; Università, Istituto, Clinica e Ospedale, Reparto o Divisione di appartenenza con il nome del Direttore o del Primario, eventuali ringraziamenti per sovvenzioni o altre forme di apporto finanziario e eventuale riferimento al con-

vegno durante il quale il lavoro è stato presentato. Si deve specificare nome, indirizzo e numero telefonico dell'Autore al quale devono essere inviate le bozze di stampa e gli estratti richiesti. Si devono elencare inoltre da un minimo di 3 ad un massimo di 6 parole chiave.

Riassunti - Ogni lavoro deve contenere un riassunto in italiano e uno in inglese non superiore a 150 parole ciascuno.

Bibliografia - L'elenco delle voci bibliografiche deve contenere soltanto quelle pubblicazioni che si riferiscono al testo. La bibliografia deve essere riportata, su pagine separate, alla fine del testo e dattiloscritta con doppia spaziatura. Le abbreviazioni della bibliografia che riguardano lavori pubblicati in giornali periodici devono essere conformi a quelle del Cumulative Index Medicus; i nomi dei giornali non elencati nell'Index vanno riportati per intero. Le comunicazioni personali devono essere segnalate come note a piè di pagina. Nel testo i numeri che si riferiscono alle voci bibliografiche devono essere riportati tra parentesi. Le voci bibliografiche devono essere numerate ed elencate in ordine di citazione.

Esempi:

- 1) Pavlakis G.N.: The AIDS virus: structure and function. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 1, 15-21, 1992.
- 2) Pinetti P.: Le Dermatofizie. pp. 87-93, Piccin Editore, Padova, 1977.
- 3) Wagner N.J., Wingler A.: Microsporum canis infections in the Federal Republic of Germany. In: «Medical Mycology», pp. 351-352. Ed. H.J. Presseur, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1980.

Figure e didascalie - Tutte le figure e le illustrazioni devono essere numerate in numeri arabi nell'ordine di citazione nel testo. Le didascalie devono essere brevi ma sufficienti a comprendere il significato della figura senza dover ricorrere al testo. Tutte le didascalie devono essere su pagina

separata. Le spese relative alle riproduzioni a colori saranno a carico dell'Autore.

Tabelle - Ogni tabella deve essere chiara ed esplicativa, numerata in numeri romani in ordine di citazione del testo con didascalia e deve essere inviata già dattiloscritta con doppia spaziatura e su un foglio separato.

Periodici, notizie e note - Libri di recente pubblicazione, notizie o note ritenute di interesse culturale e scientifico possono essere inviati, come indicato per i manoscritti. Tutti i libri ricevuti verranno recensiti da un membro del Comitato di Redazione o da un esperto scelto caso per caso dal Direttore. La Direzione e il Comitato di Redazione si riservano di raccogliere e pubblicare brevi notizie e avvisi.

Lettere al Direttore - Lettere al Direttore relative agli articoli della Rivista o su argomenti pertinenti agli scopi culturali e scientifici della Rivista stessa, di estensione non superiore a due pagine dattiloscritte, potranno essere pubblicate con la relativa risposta.

Bozza di stampa - Le bozze di stampa verranno inviate all'autore per la revisione senza il manoscritto originale. Esse devono essere restituite alla Segreteria di redazione entro tre giorni dalla data di ricevimento.

Restituzione del manoscritto e di altro materiale - I manoscritti accettati per la pubblicazione non verranno restituiti agli autori. I libri, inviati per recensione, non verranno restituiti.

Informazioni - Segreteria di Redazione

Prof. Dott. Stefano Romagnoli
Istituto di Patologia Speciale e
Clinica Chirurgica Veterinaria
Università degli Studi di Pisa
Viale delle Piagge, 2 - 56124 Pisa
Tel. 050/570308-542331
Fax 542892
stefano@vet.unipi.it

“La ricerca globale ha mostrato che questa range completa offre soluzioni altamente efficaci per un’ampia serie di problemi.”

*Dr. Tim Watson, Senior Nutritionist.
WALTHAM Centre for Pet Nutrition.*

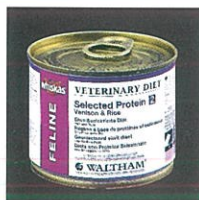


NOVITÀ '97

**Feline Low Phosphorus
Low Protein Dry**



**Feline Selected
Protein 2 al cervo**



**Feline Calorie
Control Dry**



**Canine Selected
Protein 2 al cervo**



**Canine
Hepatic Support**



**In vendita nei migliori
negozi specializzati**

WALTHAM®
L'AUTORITÀ MONDIALE NELLA
CURA ED ALIMENTAZIONE
DEGLI ANIMALI DOMESTICI

