

# INTERPRETAZIONE CLINICA DELLE VARIAZIONI DELLA SIDEREMIA NEL CANE

## CLINICAL INTERPRETATION OF CANINE SIDEREMIC DISORDERS

**SILVIA TASCA, DMV**

*Laboratorio Privato di Analisi Veterinarie "San Marco", Padova, Italia*

### Riassunto

Il presente lavoro ha l'obiettivo di descrivere al clinico le principali alterazioni della sideremia nel cane. La prima parte si concentra sulla distribuzione del ferro nell'organismo soffermandosi in particolar modo sui diversi compartimenti. Successivamente si considerano gli stati di ipersideremia e di iposideremia e il loro relativo significato clinico. Durante la trattazione vengono inoltre citati altri test diagnostici allo scopo di sottolineare come l'integrazione di più esami possa aumentare la sensibilità diagnostica.

### Summary

*The purpose of this paper is to describe the main canine sideremic disorders. The first part the work deals the distribution of iron in the body. Then, hypersideremia and hyposideremia states and the relative clinical meanings are discussed. Other complementary diagnostic tests are also illustrated to underline how the use of different tests can improve the diagnostic sensitivity.*

Il ferro è il secondo metallo e il quarto elemento più abbondante nel mondo: nonostante l'alta concentrazione è poco fruibile in quanto si trova allo stato ferrico ( $\text{Fe}^{+3}$ ), insolubile e ossidato e come tale poco disponibile per la maggior parte dei sistemi biologici. Il ferro allo stato libero può catalizzare la formazione di radicali liberi con inevitabili danni a livello cellulare: al fine di ridurre la tossicità è legato a diverse proteine, responsabili dell'assorbimento, del trasporto, dello stoccaggio e della sua attività biologica.<sup>1</sup>

Nei mammiferi il ferro si trova nei seguenti compartimenti: (a) emoglobina, (b) stoccaggio, (c) mioglobina, (d) ferro labile, (e) ferro tissutale e (f) di trasporto. (a) L'emoglobina (Hb) costituisce il compartimento più ricco: ogni molecola di Hb contiene 4 atomi di ferro e 1 ml di eritrociti include 1,1 mg di ferro. Poiché il PCV (packed cell volume) è costante e il volume del sangue aumenta in modo lineare rispetto al peso ne deriva che la quota complessiva di ferro è correlata al peso corporeo. (b) Il ferro è stoccato in diversi tessuti in forma solubile e diffusibile (ferritina) o insolubile sotto forma di deposito (emosiderina). La concentrazione corporea di ferro condiziona la distribuzione tra ferritina ed emosiderina: a bassi livelli di deposito, il ferro è stoccato principalmente come ferritina, ma all'aumentare dell'elemento la quota di emosiderina si incrementa in modo proporzionale. Il fegato e la milza han-

no la quota di stoccaggio più alta, seguiti da rene, cuore, muscoli scheletrici e cervello. La ferritina è costituita da una proteina, l'apoferritina, e da ferro. L'apoferritina è composta da 24 monomeri costituiti principalmente da 2 sub unità H e L. La H è predominante nel cuore mentre la L nel fegato e nella milza. L'emosiderina, strutturalmente simile alla ferritina presenta tuttavia un rapporto ferro:proteina più elevato rispetto alla precedente. (c) La mioglobina (Mb) si trova principalmente nel muscolo come riserva di ossigeno. Ogni molecola di Mb contiene un atomo di ferro e la sua quantità si correla oltre che alla specie all'attività muscolare. (d) Da studi sulla ferro-cinetica è emersa la presenza di un pool labile che si trova in equilibrio dinamico con il pool plasmatico. (e) Benché rappresenti una quota minima, il compartimento tissutale risulta estremamente importante, in quanto il ferro in tale settore è un elemento costituente molti enzimi o agisce in qualità di cofattore per molte attività enzimatiche. (f) Il ferro è trasportato attraverso i diversi compartimenti dalla transferrina, una glicoproteina costituita da una singola catena polipeptidica dal peso molecolare di circa 80 kilodalton. In un siero non emolizzato la quasi totalità del ferro (sideremia) si trova complessato alla transferrina.<sup>1</sup>

Una dieta equilibrata soddisfa il normale fabbisogno di ferro in un animale adulto. Poiché il latte ne presenta un basso tenore, durante la vita neonatale lo stato ferroprivo è comune, ma rapidamente risolto con l'introduzione di una dieta carnea. Il ferro viene assorbito a livello intestinale (piccolo intestino) secondo un meccanismo non ancora

<sup>1</sup> "Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 05/09/2008 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 24/09/2008".

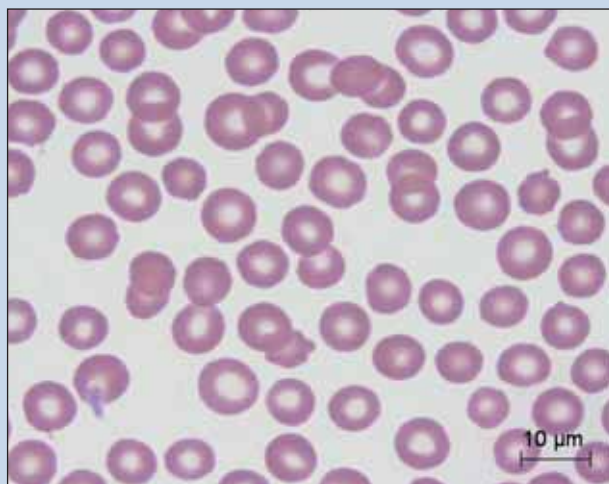


FIGURA 1 - Globuli rossi normocitici normocromici di cane (MCV:63.5 fL, MCHC:36.2g/dL) [Wright modificata, 50X].

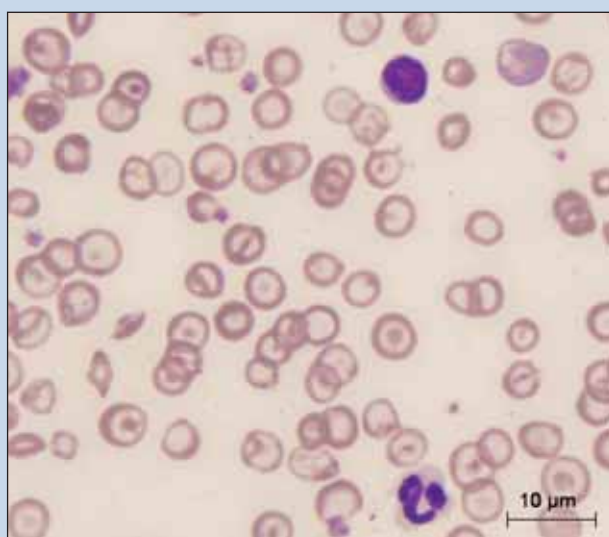


FIGURA 2 - Globuli rossi microcitici ipocromici in un cane affetto da anemia ferropriva. Dal confronto con la Fig.1, emergono l'aumento del pallore centrale e la riduzione del volume eritrocitario (MCV:54.7 fL, MCHC:27.1g/dL) [Wright modificata, 50X].

Tabella 1

Intervalli di riferimento dei parametri citati nel testo

PARAMETRI	INTERVALLO DI RIFERIMENTO
Hb	12.0-18.0 g/dL <sup>(a)</sup>
MCV	60-77 fL <sup>(a)</sup>
MCHC	32-36 g/dL <sup>(a)</sup>
CHr	22.3-27.9 pg <sup>(b)</sup>
Ferro	89-171 µg/dL <sup>(c)</sup>
TIBC	293-349 µg/dL <sup>(c)</sup>
% saturazione	29-51 % <sup>(c)</sup>
Ferritina	301-475 ng/mL <sup>(c)</sup>

Dati tratti da: (a) Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, - Schalm's Veterinary haematology. 5<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins 2000. (b) Steinberg JD, Olver CS. Hematologic and biochemical abnormalities indicating iron deficiency are associated with decreased reticulocyte hemoglobin content (CHr) and reticulocyte volume (rMCV) in dogs. Vet Clin Pathol. 34(1):23-7, 2005 (c) Fry MM, Kirk CA. Reticulocyte indices in a canine model of nutritional iron deficiency. Vet Clin Pathol. Jun;35(2):172-81, 2006.

ben noto: la più recente teoria vede la mucina e una proteina intestinale nota come mobilferrina coinvolte nell'assorbimento intestinale del ferro; una volta all'interno della cellula mucosale l'elemento è trasferito all'apoferritina per la sintesi della ferritina.<sup>1</sup>

Per approfondire il metabolismo marziale sono disponibili diversi test.<sup>2</sup> L'esame emocromocitometrico può essere usato, con alcune limitazioni, per escludere/confermare la presenza di uno stato ferroprivo. Poiché il ferro è fondamentale per la sintesi dell'Hb, in corso di stati carenziali si registra una riduzione della concentrazione emoglobinica intraeritrocitaria, che si traduce in un aumento del pallore dei globuli rossi e in una riduzione del loro volume. Infatti, il meccanismo che interrompe l'evento mitotico a carico dei precursori eritroidi è la saturazione citoplasmatica da parte dell'Hb: in caso di rallentata sintesi l'evento mitotico si protrae per più tempo al fine di consentire la saturazione citoplasmatica inducendo una riduzione del volume eritrocitario (riduzione dell'MCV, mean cell volume, volume cellulare medio). A fronte di una persistente carenza emoglobinica si arriva di seguito ad una mancata saturazione con comparsa di ipocromia (riduzione dell'MCHC, mean cell haemoglobin concentration, concentrazione emoglobinica corpuscolare media)<sup>2,3</sup> (Figg. 1, 2).

La concentrazione del ferro sierico misurata mediante metodiche spettrofotometriche, corrisponde alla quota legata alla transferrina (pool di trasporto) e pertanto non è un indicatore attendibile delle riserve marziali.<sup>3,4</sup> In medicina umana metodiche immunologiche per la misura diretta della transferrina sono ampiamente disponibili e impiegate nella diagnostica di laboratorio, diversamente dalla medicina veterinaria, dove trovano rare applicazioni.<sup>5,6</sup> Nel cane e nel gatto è comunemente impiegata la misura indiretta della transferrinemia. La capacità totale di un soggetto di legare il ferro (TIBC - total iron-binding capacity) si misura aggiungendo al siero un eccesso di ferro citrato allo scopo di raggiungere la completa saturazione dei siti di legame della transferrina; quindi si ottiene la misura totale del ferro legato mediante metodiche fotometriche, dopo reazione colorimetrica. TIBC e sideremia consentono di ricavare per differenza ( $TIBC - [Fe^{+3}]_{siero}$ ) il valore di transferrina non legata (UIBC - unsaturated iron-binding capacity, capacità di legare il ferro non saturata) e la % di saturazione ( $[Fe^{+3}]_{siero} * 100 / TIBC$ ).<sup>3</sup>

Per valutare le riserve corporee è possibile misurare la concentrazione sierica della ferritina: benché la ferritina rappresenti un pool di deposito, la sua concentrazione sierica si correla alle riserve totali corporee. L'esame citologico del midollo osseo colorato con blu di Prussia può essere un altro utile strumento per valutare le riserve corporee marziali: cani adulti, diversamente dai gatti, presentano infatti macrofagi repleti di emosiderina come fonte di stoccaggio.<sup>4</sup>

**Disordini e condizioni che causano ipersideremia e iposideremia** (Tab. 2).

In letteratura si riportano diverse condizioni cliniche caratterizzate da ipersideremia e iposideremia.

#### • Ipersideremia

L'ipersideremia può essere riscontrata a seguito del rilascio di ferro dai tessuti, come nell'emolisi intra ed extravascolare o nel danno epatico o per incremento di ormoni glucocorticoidi per meccanismo iatrogeno (somministra-

Tabella 2  
Quadri clinici associati a variazioni del profilo siderimico

QUADRI CLINICI	FERRO	TIBC	FERRITINA
Deficienza di ferro – emorragie croniche (++ gastroenteriche o urinarie) – malassorbimento – deficit nutrizionali (++) dieta a base di latte in soggetti giovani presvezzamento)	↓	↓/N	↓/N/↑
Flogosi	↓	↓/N	↑
Shunt portosistemico	↓	↓	–
Rilascio dai tessuti – Emolisi – Danno epatico	↑	–	↑
Corticosteroidi	↑	–	–

N: normale; ↓: diminuito; ↑: aumentato.

zione di cortisone) o endogeno (stato di ipercortisolemia).<sup>3</sup>

– Rilascio del ferro dai tessuti

In corso di emolisi sia intra che extravascolare è comune osservare un incremento della sideremia. La lisi eritrocitaria rende infatti disponibile il ferro complessato all'emoglobina. Parimenti un danno epatico può determinare un aumento della sideremia in quanto organo di deposito.<sup>1,3,4,7,8</sup>

– Corticosteroidi

Dopo somministrazione di corticosteroidi o in caso di iperadenocorticismismo è possibile riscontrare un rialzo della sideremia. Il meccanismo patogenetico alla base di tale evento non è al momento noto.<sup>9</sup>

• Iposideremia

L'iposideremia si registra a seguito di uno stato di deficienza di ferro secondario ad eventi emorragici cronici, tipicamente a sede gastroenterica (neoplasie, ulcere, parassiti ematofagi) o urinaria (calcoli, neoplasie) o per mancato assorbimento intestinale. Quest'ultima condizione si verifica, come precedentemente riportato, nei soggetti giovani in fase di presvezzamento o in quelli affetti da grave malassorbimento o alimentati con diete non equilibrate, povere di ferro. Negli stati flogistici è comune registrare uno stato di iposideremia: tale evento, noto come pseudoiposideremia, si verifica per sequestro macrofagico di ferro in sede midollare, epatica e splenica per effetto dell'IL-1, citochina infiammatoria.<sup>1,3,4,10</sup>

– Deficienza di ferro (DF)

La DF è il disordine nutrizionale da carenza più comune nell'uomo e l'anemia da deficienza di ferro conseguente a perdite ematiche croniche e/o difetti nutrizionali risulta l'anemia più comune nella specie umana.<sup>11</sup> Benché la DF sia meno comune negli animali domestici, è stata riconosciuta in diverse specie, incluso il cane e il gatto, con segni clinici simili. La DF nei cani adulti è comunque considerata un disordine non frequente.<sup>1</sup> Ad eccezione delle DF dei soggetti giovani dove si riconosce un'origine alimentare, la causa più comune negli animali da compagnia è la perdita cronica di sangue per parassiti ematofagi, tumori gastroenterici o urinari, calcoli urinari o disordini emorragici.<sup>10</sup>

La diagnosi di DF si basa su un pannello di test emato-biochimici. Al momento non esiste un singolo test ematologico riconosciuto "gold standard" per la diagnosi di DF.<sup>2</sup> In medicina umana, si riteneva che la valutazione delle riserve marziali nel midollo osseo mediante colorazione con blu di Prussia fosse da ritenersi il gold standard: un recente studio ha dimostrato che un esito negativo alla colorazione non era necessariamente predittiva di uno stato ferroprivo.<sup>12</sup>

Gli indici ematologici per identificare l'ipocromasia e la microcitosi, convenzionalmente usati per evidenziare uno stato ferroprivo, sono considerati poco sensibili: l'alterazione di tali indici può richiedere mesi prima di essere identificata in quanto l'elemento disponibile viene in maniera preferenziale impiegato per la sintesi emoglobinica e la lunga emivita eritrocitaria (100 giorni nel cane e 70 giorni nel gatto) può mascherare l'insorgenza di una nuova popolazione microcitica ipocromica. L'introduzione di analizzatori ematologici a sistema ottico (laser) nella medicina di laboratorio ha permesso l'individuazione di sottopopolazioni eritrocitarie anomale in corso di DF garantendo una diagnosi precoce, a fronte di indici ematologici convenzionali nella norma (MCHC e MCV).<sup>2,3</sup>

Studi retrospettivi hanno concluso che il contenuto emoglobinico reticolocitario ( $CH_{retic}$ ) e la percentuale di reticolociti ipocromici (% Hypo) sono buoni indicatori di DF nell'uomo. Parimenti, studi condotti nel cane hanno trovato che una riduzione del  $CH_{retic}$  e del volume reticolocitario medio ( $MCV_{retic}$ ) si associava ad alterazioni ematologiche e biochimiche indicative di DF. Lo studio dei reticolociti, in quanto precursori degli eritrociti maturi, e degli indici correlati è un utile strumento per valutare l'adeguatezza dell'eritropoiesi e per identificare precocemente stati di DF.<sup>2,13,14,15,16</sup> Parimenti, gli stessi indici possono essere impiegati per monitorare la risposta terapeutica ad un'integrazione.<sup>17</sup> La trombocitosi è un altro comune, ma inconstante, rilievo nel cane e nell'uomo affetto da DF. La causa specifica non è nota, ma la concentrazione ematica di alcune citochine trombopoietiche, come IL-6 e la trombopoietina, non risultano aumentate nei pazienti umani affetti da piastrinosi e DF.<sup>18,19</sup>

Alla valutazione morfologica dei globuli rossi oltre all'ipocromia e alla microcitosi possono essere identificati policromatofili in percentuale variabile in funzione del grado di rigenerazione in atto, codociti, schistociti e cheratociti.<sup>3,20</sup> In riferimento alle ultime due alterazioni, si sospetta che il deficit emoglobinico renda la membrana eritrocitaria più soggetta ad insulti meccanici con conseguente danno fino a frammentazione eritrocitaria.

Il profilo biochimico denuncia la presenza di una DF mediante marcata riduzione della sideremia e conseguente incremento della UIBC. Diversamente dall'uomo, nel cane non si osserva un aumento della TIBC.<sup>2,21,22</sup> Dalla letteratura non si evince la causa del diverso comportamento biologico. Si potrebbe ipotizzare che il ruolo della transferrina in qualità di proteina negativa della fase acuta<sup>23</sup> possa giustificare il mancato rilievo: diversamente dall'uomo, dove la DF ha spesso origine da un deficit nutrizionale, nel cane la DF si registra più frequentemente in corso di perdite ematiche croniche conseguenti a neoplasie, calcoli, parassiti ematofagi, in grado di indurre una più grave risposta infiammatoria.<sup>10</sup>

La ferritina, in qualità di proteina di deposito, si riduce in corso di DF. Tuttavia, poiché la ferritina è anche una



Tabella 3  
Confronto tra anemia da flogosi cronica e anemia ferropriva

PARAMETRI	ANEMIA DA FLOGOSI CRONICA	ANEMIA FERROPRIVA
MCV	↓/N	↓↓
MCHC	↓/N	↓↓
CHr	↓	↓↓
Ferro	↓	↓↓
TIBC	↓/N	↓/N
% saturazione	↓	↓↓
Ferritina	↑	↓/N/↑

↓↓: molto diminuito; ↓:diminuito; N: normale; ↑: aumentato; ↑↑: molto aumentato.

proteina positiva moderata della fase acuta, il processo flogistico associato alla causa che ha concorso a generare la DF, può mascherarne la riduzione.<sup>14,24</sup>

- Flogosi

Nel corso di un'infezione batterica la capacità di crescita e moltiplicazione dei batteri si correla alla disponibilità di ferro. L'organismo in seno ad una risposta di fase acuta attiva dei sistemi di controllo atti a prevenire l'infezione stessa: IL-1, rilasciata dai macrofagi, promuove il sequestro del ferro nei macrofagi di organi parenchimatosi, quali fegato e milza, e nel midollo, rendendolo meno fruibile. Tale condizione viene genericamente definita pseudoiposideremia in quanto non vi è variazione della concentrazione marziale nell'ospite, bensì si è verificata una ridistribuzione del ferro stesso.<sup>1,3,25</sup>

Il meccanismo in esame concorre a determinare in caso di un processo flogistico cronico un'anemia da flogosi cronica (AFC), che si caratterizza per un'inadeguata produzione di eritropoietina (Epo), un'inibizione dell'indice di proliferazione dei precursori eritroidi e disordini nella distribuzione del ferro, che in quanto sequestrato è reso meno disponibile per l'eritropoiesi.<sup>14</sup>

Alla valutazione dello striscio i globuli rossi si presentano più frequentemente normocitici normocromici, tuttavia non è infrequente osservare un grado variabile di microcitosi: come precedentemente spiegato per l'anemia ferropriva, la minor disponibilità di ferro comporta un deficit nella sintesi emoglobinica con il protrarsi dell'evento mitotico a carico dei precursori eritroidi. Tuttavia, a differenza dello stato ferroprivo indotto da perdite ematiche croniche, l'evidenza di ipocromia allo striscio in caso di AFC è infrequente. Studi condotti in medicina umana hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa tra il  $CH_{retic}$  dei soggetti affetti da DF rispetto a soggetti colpiti da AFC; la riduzione della sideremia in seno a un processo flogistico cronico non è tale da determinare un'evidente diminuzione del  $CH_{retic}$ <sup>26</sup> (Tab. 3).

- Shunt portosistemico

Nel cane affetto da shunt portosistemico un'anemia microcitica e una contestuale iposideremia possono essere osservate. La patogenesi dell'iposideremia non è chiara, tuttavia dalla bibliografia si evince un possibile difetto di trasporto del ferro per ridotta sintesi della transferrina da parte del fegato, conseguente all'insufficienza epatica in corso.

Si sospetta tuttavia che la riduzione della transferrina, proteina negativa della fase acuta, possa trovare una possibile giustificazione anche nella presenza di un eventuale processo flogistico cronico complicante lo stato di insufficienza epatica.<sup>27,28,29,30</sup>

In conclusione, dal presente lavoro emerge che dallo studio della sideremia è possibile ricavare utili informazioni per il corretto inquadramento del caso clinico e che l'uso combinato di più test può senza dubbio incrementare la sensibilità diagnostica del profilo sideremico.

## Parole chiave

*Ferro, sideremia, cane.*

## Key words

*Iron, sideremia, dog.*

## Bibliografia

- Smith JE. Iron metabolism and its disorders. In: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML – Clinical biochemistry of domestic animals. New York, 5th ed., Academic Press 1997, 223-239.
- Fry MM, Kirk CA. Reticulocyte indices in a canine model of nutritional iron deficiency. Vet Clin Pathol. Jun;35(2):172-81, 2006.
- Stockham SL, Scott MA. Erythrocytes, Chapter 4, In: Stockham SL, Scott MA – Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology – 1st ed., Blackwell 2002, 85-154.
- Andrews GA, Smith JE. Iron Metabolism, In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, – Schalm's Veterinary haematology. 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins 2000, 129-134.
- Dati F, Schumann G, Thomas L et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP Reference Material (CRM 470). International Federation of Clinical Chemistry. Community Bureau of Reference of the Commission of the European Communities. College of American Pathologists. Eur J Clin Chem Clin Biochem. Jun;34(6): 517-20, 1996.
- Kawakami E, Hori T, Tsutsui T. Relationship between testicular transferrin and plasma estradiol-17beta concentrations of dogs with azoospermia and dogs with sertoli cell tumors. J Vet Med Sci. May;63(5): 579-81, 2001.
- Sutherland RJ. Biochemical evaluation of the hepatobiliary system in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. Sep;19(5):899-927, 1989.
- Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. Physiol Rev. April;67(2):520-582, 1987.
- Harvey J, Levin D, Chen C. Potential effects of glucocorticoids on serum iron concentration in dogs. Vet Clin Pathol. 16(2):46-50, 1987.
- Harvey JW, French TW, Meyer DJ. Chronic iron-deficiency anemia in dogs. J Am Animal Hosp Assoc. 18:946-969, 1982.
- Hallberg L. Perspectives on nutritional iron deficiency. Annu Rev Nutr. 21:1-21, 2001.
- Ganti AK, Moazzam N, Laroia S et al. Predictive value of absent bone marrow iron store in the clinical diagnosis of iron deficiency anemia. In Vivo. 17:389-392, 2003.
- Brugnara C. Use of reticulocyte cellular indices in the diagnosis and treatment of haematological disorders. Int J Clin Lab Res. 28:1-11, 1998.
- Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin Chem. Jul;48(7):1066-76, 2002.
- Mast AE, Blinder MA, Lu Q et al. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. Blood 99:1489-1491, 2002.
- Steinberg JD, Olver CS. Hematologic and biochemical abnormalities indicating iron deficiency are associated with decreased reticulocyte hemoglobin content (CHr) and reticulocyte volume (rMCV) in dogs. Vet Clin Pathol. 34(1):23-7, 2005.

17. Bhandari S, Norfolk D, Brownjohn A. et al. Evaluation of RBC ferritin and reticulocyte measurements in monitoring response to intravenous iron therapy. *Am J Kidney Dis.* 30:814-821, 1997.
18. Marchetti V, Benetti C, Citi S et al. Paraneoplastic hypereosinophilia in a dog with intestinal T-cell lymphoma. *Vet Clin Pathol.* 34(3):259-263, 2005
19. Akan H, Guven N, Aydogdu et al. Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis. *Acta Hematol* 103:152-156, 2000.
20. Weiser G, O'Grady M. Erythrocyte volume distribution analysis and hematologic changes in dogs with iron deficiency anemia. *Vet Pathol.* Mar;20(2):230-41, 1983.
21. Tichelli A, Gratwohl A, Speck B. Iron-deficiency anemia: diagnosis and therapy. *Schweiz Med Wochenschr.* Mar 28;122(13):461-5, 1992.
22. Das Gupta A, Abbi A. High serum transferrin receptor level in anemia of chronic disorders indicates coexistent iron deficiency. *Am J Hematol.* Mar;72(3):158-61, 2003.
23. Ceron JJ, Eckersall PD, Martinez-Subiela S. Acute phase protein in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Path.* 34(2):85-98, 2005.
24. Weeks BR, Smith JE, Northrop JK. Relationship of serum ferritin and iron concentrations and serum total iron-binding capacity to nonheme iron stores in dogs. *Am J Vet Res.* Feb;50(2):198-200, 1989.
25. Neumann S. Serum iron level as an indicator for inflammation in dogs and cats. *Comp Clin Path.* 12:90-94, 2003.
26. Marković M, Majkić-Singh N, Ignjatović S et al. Reticulocyte haemoglobin content vs. soluble transferrin receptor and ferritin index in iron deficiency anaemia accompanied with inflammation. *Int J Lab Hematol.* Oct;29(5):341-6, 2007.
27. Meyer DJ, Harvey JW. Hematologic changes associated with serum and hepatic iron alterations in dogs with congenital portosystemic vascular anomalies. *J Vet Intern Med.* Jan-Feb;8(1):55-6, 1994.
28. Bunch SE, Jordan HL, Sellon RK, et al. Characterization of iron status in young dogs with portosystemic shunt. *Am J Vet Res.* Jul;56(7):853-8, 1995.
29. Simpson KW, Meyer DJ, Boswood A, et al. Iron status and erythrocyte volume in dogs with congenital portosystemic vascular anomalies. *J Vet Intern Med.* Jan-Feb;11(1):14-9, 1997.
30. Center SA. Chronic liver disease: current concepts of disease mechanisms. *J Small Anim Pract.* Mar;40(3):106-14, 1999.

# il controllo dell' iperadrenocorticismo (Cushing) del cane

SEMPLICE

RAPIDO

CON EFFETTO  
REVERSIBILENESSUN EFFETTO  
CITOTOSSICO

MARCHIO REGISTRATO



122/Mc08

Milano

Via Michelangelo Buonarroti, 23

20093 • Cologno Monzese

Tel. 0225101 • Fax 022510500

  
JANSSEN  
ANIMAL HEALTH