

LA TROMBOCITOPENIA IMMUNOMEDIATA NEL CANE - PARTE II*

ANDREW MACKIN, BVMS, MVS, DVSC
University of Edinburgh

Riassunto

La trombocitopenia immunomediata canina comporta spesso notevoli difficoltà diagnostiche e terapeutiche. La condizione deve essere sospettata nei cani con trombocitopenia isolata, accresciuta trombopoiesi e assenza di segni indicanti anomalie emostatiche oppure sequestro, consumo o distruzione di piastrine per cause non immunologiche. Il sospetto diagnostico può essere confermato misurando i livelli sierici di anticorpi antiplastrinici (preferibilmente associati alle piastrine). Concomitanti interventi vaccinali o terapeutici oppure malattie sistemiche possono suggerire una trombocitopenia immunomediata secondaria.

Nel cane, la trombocitopenia immunomediata è una causa acquisita comune di deficit primari dell'emostasi. La condizione si manifesta tipicamente con petecchie ed ecchimosi cutanee spontanee ed emorragie mucose. Benché sia spesso ben tollerata, si tratta comunque di un'affezione grave, che può mettere in pericolo la vita dei soggetti colpiti.

Spesso la malattia comporta notevoli difficoltà diagnostiche e terapeutiche e il suo trattamento clinico richiede la comprensione dei meccanismi che ne sono alla base. Il presente lavoro è diviso in due parti; nella prima sono state considerate la patogenesi e le caratteristiche cliniche dell'affezione, mentre nella seconda verranno descritte la diagnosi e il trattamento dei cani colpiti.

Data l'esistenza di numerose analogie fra la trombocitopenia immunomediata canina e quella umana, le indicazioni diagnostiche e terapeutiche derivanti dall'esperienza clinica nell'uomo spesso vengono estrapolate al cane. Quando sia possibile, in questa sede verrà dato risalto alle indicazioni basate su studi specifici condotti in questa specie animale.

Summary

Immune-mediated thrombocytopenia (IMT) is a common acquired cause of defective primary hemostasis in dogs. Canine IMT typically presents as spontaneous petechial and ecchymotic cutaneous and mucosal hemorrhages. Although it is often well tolerated, canine IMT is nonetheless a serious and potentially life-threatening illness.

The condition is frequently a diagnostic and therapeutic challenge. Clinical management of canine IMT requires understanding of the underlying disease mechanisms. The first part of this two-part article considered the pathogenesis and clinical presentation of canine IMT. Part II discusses the diagnosis and treatment of dogs with IMT.

Because there are many similarities between canine IMT and human IMT, diagnostic and therapeutic recommendations derived from clinical experience with the human disease are often extrapolated to the canine counterpart. When possible, recommendations based on clinical studies specific to dogs are emphasized here.

DIAGNOSI

Quando le caratteristiche cliniche indicano un deficit dell'emostasi primaria, occorre effettuare un conteggio piastrinico. Il numero di questi elementi può essere valutato rapidamente attraverso l'esame microscopico di strisci

di sangue colorati. Ogni piastrina osservata in un campo microscopico a immersione (×1000) corrisponde a circa 15.000 piastrine/μl. È considerato normale il riscontro di un numero di piastrine superiore a 12 per campo.^{1,2} Poiché l'aggregazione piastrinica che si verifica a livello dell'estremità sfrangiata dello striscio può determinare una falsa riduzione della valutazione numerica, occorre osservare l'intero striscio.³

L'esame eseguito con contaglobuli automatici, utilizzati nella maggior parte dei laboratori diagnostici veterinari, fornisce una valutazione più precisa del numero e delle

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian". Vol. 17, N. 4, Aprile 1995, 515. Con l'autorizzazione dell'Editore.

dimensioni piastriniche. Eseguendo l'esame su un campione di sangue venoso prelevato in modo atraumatico ed esaminando rapidamente il campione (entro poche ore dalla raccolta), si riduce al minimo l'aggregazione piastrinica.³ I conteggi piastrinici che risultano incompatibili con le manifestazioni cliniche devono essere ripetuti; sono relativamente comuni esiti falsamente bassi. All'esame microscopico di uno striscio di sangue colorato, i megacariociti si presentano come grosse piastrine con un diametro pari o superiore agli eritrociti adiacenti.

Significato della trombocitopenia

La trombocitopenia in forma lieve o moderata e non complicata provoca raramente emorragie spontanee. Pertanto, se queste sono presenti nonostante un conteggio piastrinico superiore a 50.000/ μ l, è necessaria una valutazione più approfondita dell'emostasi primaria e secondaria.^{4,5}

L'emostasi primaria può essere valutata nella pratica attraverso il tempo di sanguinamento della mucosa orale,^{6,8} (Fig. 1) che di solito è normale nei soggetti trombocitopenici con numero di piastrine superiore a 100.000/ μ l.^{2,8,9} Negli animali con trombocitopenia lieve, il prolungamento del tempo di sanguinamento della mucosa orale suggerisce la coesistenza di deficit funzionali piastrinici,² mentre il sospetto che esista una tale disfunzione è più difficile da confermare in soggetti con trombocitopenia da moderata a grave.^{3,8-10} Le possibili cause all'origine di insufficienze primarie dell'emostasi vengono elencate nel riquadro.

Nella maggior parte dei soggetti con trombocitopenia, l'emostasi secondaria garantita dall'integrità della catena di reazioni dell'emocoagulazione impedisce che persistano emorragie copiose in una determinata sede.¹⁵ Le emorragie gravi localizzate (ad es. ematomi estesi, ematrosi, emotorace o emoperitoneo) suggeriscono pertanto un deficit dell'emostasi secondaria.^{1-3,16,17}

L'emostasi secondaria viene valutata misurando il tempo di protrombina (TP) e il tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) oppure, a livello ambulatoriale, il tempo di coagulazione attivato (ACT)^{1,7,17} (Fig. 2). Per stimolare



FIGURA 1 - Nel cane, il tempo di sanguinamento normale della mucosa orale (tempo necessario alla cessazione dell'emorragia derivante da un'incisione standard) è inferiore a 5 minuti.

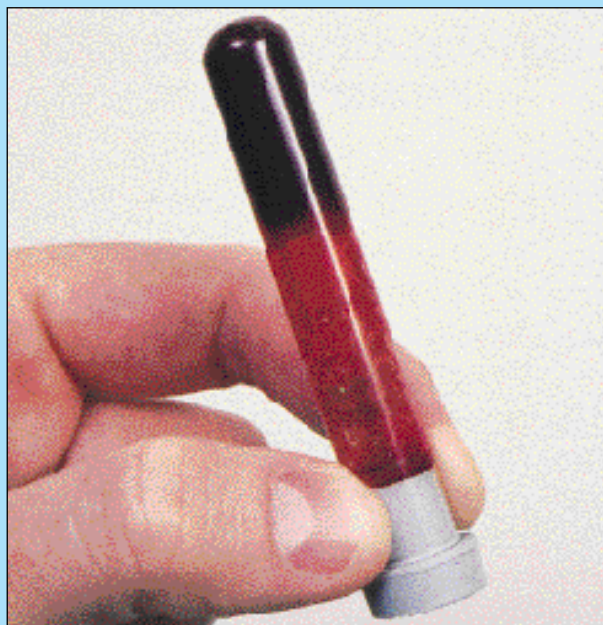


FIGURA 2 - Nel cane, il tempo di coagulazione attivata normale (il tempo di coagulazione di sangue intero contenuto in una provetta contenente un attivatore di contatto) è inferiore a due minuti.

CAUSE DI DEFICIT DELL'EMOSTASI PRIMARIA

Trombocitopenia

Trombopoiesi insufficiente

Accorciamento della vita media delle piastrine circolanti

Trombopatia (Deficit di funzionalità piastrinica)

Malattie congenite^{2,11}

Malattia di Von Willebrand

Altre trombopatie ereditarie

Malattie sistemiche^{2,7,8,11-14}

Uremia

Epatopatia

Pancreatite

Ehrlichiosi

Disproteidemie

Disordini mieloproliferativi/ mielodisplastici

Coagulazione intravascolare disseminata

Terapie che provocano disfunzioni piastriniche^{2,7,8,11,14}

Farmaci antiinfiammatori non steroidei

Fenotiazinici

Destrani

Alcaloidi della *Vinca*

Disfunzioni piastriniche mediate da anticorpi^{4,5}

Disordini vascolari

I disordini vascolari (ad es. vasculiti) raramente provocano difetti clinicamente significativi a carico dell'emostasi primaria.¹

il tempo di coagulazione attivata occorrono quantità limitate di fosfolipidi di membrana; quelle che si hanno quando le piastrine circolanti sono superiori a 10.000/ μ l sono sufficienti.^{4,10,17,18} Pertanto, il prolungamento del tempo di coagulazione indica in modo specifico un deficit dell'emostasi secondaria, a meno che l'animale non sia affetto da una trombocitopenia gravissima. Le possibili cause all'origine di deficit dell'emostasi secondaria vengono riassunte nel riquadro.

Deficit trombopoietico o riduzione della vita media piastrinica

La trombocitopenia può dipendere da deficit di trombopoiesi (insufficienza megacariocitaria) o da accorciamento della vita media piastrinica. Tranne rare eccezioni, la trombocitopenia immunomediata del cane è caratterizzata principalmente da quest'ultimo aspetto piuttosto che da insufficienza trombopoietica.

Gli esami ematologici di routine forniscono indicazioni presunte di deficit trombopoietici. Nei soggetti con insufficienza megacariocitaria sono tipiche la riduzione o l'assenza di megatrombociti circolanti. Spesso, i precursori leucocitari ed eritrocitari sono colpiti simultaneamente da affezioni che danneggiano i megacariociti. Pertanto, la trombocitopenia indotta da insufficienza megacariocitaria è comunemente associata a leucopenia e anemia non rigenerativa.^{10,19} Le possibili cause all'origine di deficit trombopoietici (mancata produzione di piastrine) vengono elencate nel riquadro.

Quando i test ematologici suggeriscono la presenza di deficit trombopoietici sono indicati l'esame citologico eseguito su aspirati di midollo osseo e quello istopatologico su biopsie a core. Gli stati di grave trombocitopenia non costituiscono una controindicazione al prelievo di campioni mediante aspirazione con ago sottile o biopsia; infatti, benché la manovra induca un'ecchimosi locale, raramente si verificano emorragie iatrogene significative.^{2,3,10,25} I campioni aspirati dal midollo osseo di cani

normali contengono circa da uno a tre megacariociti per campo microscopico a basso ingrandimento ($\times 100$).^{2,26} La maggior parte dei soggetti con deficit trombopoietici presenta disordini generalizzati del midollo osseo. L'ipoplasia megacariocitaria accompagnata da presenza di precursori mieloidi ed eritroidi normali suggerisce una distruzione specifica dei megacariociti mediata da anticorpi.^{10,14,16,22,23}

Anche gli esami ematologici di routine possono fornire delle indicazioni sull'accorciamento della vita media piastrinica. La sola trombocitopenia con aumento proporzionale dei megatrombociti circolanti è solitamente indice di ridotta vita media piastrinica piuttosto che di insufficiente trombopoiesi. Non è necessario eseguire un prelievo di midollo osseo mediante aspirazione o biopsia se l'esame ematologico è sufficientemente indicativo di trombopoiesi attiva. L'esame del midollo osseo nei soggetti con numerosi megatrombociti circolanti conferma tipicamente l'ipoplasia megacariocitaria compensatoria.^{4,24,27} Le possibili cause che provocano un accorciamento della vita media piastrinica vengono elencate nel riquadro.

Per individuare la maggior parte delle cause di riduzione della vita media piastrinica possono essere utili l'esame clinico e i test diagnostici di routine. La coesistenza di splenomegalia e trombocitopenia può essere indice di sequestro piastrinico.^{2,11,14,21, 22,27} La trombocitopenia provocata da eccessiva attivazione e distruzione di piastrine

CAUSE DI DIFETTI DELL'EMOSTASI SECONDARIA

Insufficienza dei fattori della coagulazione

Diminuita produzione

Cause ereditarie (ad es. emofilia A)
Insufficienza epatica cronica
Rodenticidi anticoagulanti

Maggiore consumo

Coagulazione intravascolare disseminata (DIC)
Emangiosarcoma

Inibitori della coagulazione presenti in circolo

Eparina

Prodotti di degradazione della fibrina

(prodotti terminali di coagulopatie da consumo, quale la coagulazione intravascolare disseminata)

CAUSE DI INSUFFICIENTE ERITROPOIESI

Disordini midollari generalizzati

Disordini di origine ereditaria^{10,11}

Ematopoiesi ciclica

Anemia aplastica^{1,2,10,11,19}

Idiopatica

Secondaria

Indotta da farmaci^{1,2,11,14,16,19}

Estrogeni

Fenilbutazone

Sulfamidici

Cloramfenicolo

Dapsone

Chemioterapia mielodepressiva

Radiazioni

Disordini infettivi^{10,11,20}

Ehrlichia canis

Neoplasie^{2,10,11,14,21,22}

Mielodisplasia/Disordini mieloproliferativi

Mielottisi (tumore che invade il midollo)

Neoplasie estrogeno-secerenti

Mielofibrosi¹⁰

Insufficienza megacariocitaria

Ipoplasia megacariocitaria pura^{1,2,10,23,24}

Danno megacariocitario mediato da anticorpi

CAUSE DI ACCORCIAMENTO DELLA VITA MEDIA DELLE PIASTRINE CIRCOLANTI

Sequestro

Sequestro piastrinico negli spazi vascolari

Milza^{1,2,10,11,14,21,22,27}

Torsione splenica

Neoplasie spleniche

Neoplasie vascolari^{11,14,22}

Emangioma/emangiosarcoma

Consumo

Attivazione e consumo eccessivi di piastrine (coagulopatie da consumo)^{1,2,10,11,14,20,22}

Coagulazione intravascolare disseminata (DIC)

Emangiosarcoma

Sindrome uremica emolitica (rara)

Vasculite

Distruzione

Immunologica^{1,10}

Trombocitopenia immunomediata primaria o secondaria
Isoimmune (trasfusione incompatibile)

Non immunologica^{1,10,22}

Frammentazione piastrinica durante il passaggio attraverso frustoli di fibrina (DIC) o la microvascolarizzazione tumorale

Emorragie

Perdita di piastrine attraverso emorragie (raramente provoca forme di trombocitopenia più che lievi)

(coagulopatia distruttiva) è spesso accompagnata da anemia emolitica microangiopatica e da molteplici anomalie dell'emostasi.

Le anomalie clinicopatologiche indicanti la presenza di una coagulopatia da consumo comprendono schistocitosi, riduzione del fibrinogeno e aumento dei prodotti di degradazione della fibrina, nonché prolungamento del tempo di protrombina, del tempo di tromboplastina parziale attivata e del tempo di coagulazione attivata.^{1,11,14,22} I processi neoplastici riducono il periodo di vita piastrinica attraverso numerosi meccanismi, immunologici e non. Nei cani anziani con trombocitopenia è consigliabile provvedere alla ricerca accurata delle neoplasie occulte (mediante radiografie toraciche, palpazione ed esame radiografico dell'addome ed ecografia addominale).^{14,21,22}

Un sanguinamento acuto e grave di solito induce soltanto una trombocitopenia lieve e transitoria, poiché le piastrine che vengono perse attraverso un'emorragia sono una frazione relativamente piccola della totalità di quelle circolanti.^{2,14,27}

Pertanto, la coesistenza di uno stato trombocitopenico grave e di una perdita ematica solitamente è indice di emorragia indotta dalla trombocitopenia piuttosto che del contrario.

Conferma di un sospetto diagnostico

Per confermare inequivocabilmente un sospetto di trombocitopenia immunomediata è necessario dimostrare la presenza di anticorpi antiplastrinici. Tuttavia, negli ambulatori spesso non sono disponibili test affidabili per questa ricerca; pertanto la condizione viene diagnosticata principalmente per esclusione.²⁸

La diagnosi provvisoria di trombocitopenia immunomediata canina viene formulata nei soggetti con trombocitopenia da moderata a grave, in presenza di indici affidabili di aumentata trombopoiesi e in assenza di manifestazioni evidenti riferibili ad anomalie dell'emostasi o a processi di sequestro, consumo o distruzione delle piastrine per cause non immunologiche.^{4,28} Il trattamento di questi animali non deve essere sospeso fino a quando non siano stati misurati i livelli degli anticorpi antiplastrinici.

Sono state messe a punto numerose tecniche per rilevare e quantificare questi anticorpi nel siero umano e diverse tecniche indirette sono state modificate per essere applicate al cane. Il metodo indiretto standard per eseguire queste valutazioni è la tecnica di immunodanno del fattore piastrinico 3 (PF-3), che rappresenta l'unico test disponibile in ambito ambulatoriale.^{15,29-31} Nel cane, sono stati descritti diversi metodi indiretti per misurare gli anticorpi antiplastrinici nel siero (basati su sistemi radioattivi, enzimatici o con immunoglobuline fluorescenti), che potrebbero in futuro sostituire il test del fattore piastrinico 3.^{29,32-34}

È consigliabile eseguire le misurazioni mediante il test del fattore piastrinico 3 o con metodi indiretti più recenti. Il siero può essere congelato per la conservazione o il trasporto; per eseguire il test ne basta una quantità molto limitata (circa 1 millilitro).⁴ Tuttavia, l'utilità diagnostica della misurazione dei livelli sierici di questi anticorpi è limitata. Le stime di sensibilità dei test sierici per rilevare la trombocitopenia immunomediata canina variano notevolmente (dal 28% all'88%) in base alla tecnica e ai criteri utilizzati per definire la condizione.^{15,16,25,29-32} Indipendentemente dal metodo adottato, una percentuale significativa di cani colpiti dall'affezione sembra possedere bassi livelli sierici di anticorpi antiplastrinici.^{16,25}

I livelli di anticorpi antiplastrinici sono bassi anche nel siero dei pazienti umani colpiti da trombocitopenia immunomediata e non risultano ben correlati al conteggio piastrinico.^{4,16} Nei soggetti colpiti in forma grave, il legame di questi anticorpi può effettivamente rimuovere dal circolo quelli liberi. Nonostante la bassa concentrazione di anticorpi antiplastrinici, questi pazienti possono presentare una grave trombocitopenia dovuta a livelli elevati di anticorpi associati alle piastrine.³³

I recenti progressi delle tecniche diagnostiche hanno permesso di individuare e misurare gli anticorpi associati alle piastrine. Nell'uomo, i livelli di questi ultimi (in particolare le IgG) sono sempre inversamente proporzionali al conteggio piastrinico.^{4,16,35} Nel cane, sono state descritte diverse tecniche di misurazione degli anticorpi associati alle piastrine utilizzando varie immunoglobuline marcate.^{32,36-38}

Nell'uomo, la misurazione degli anticorpi associati alle piastrine, benché accurata dal punto di vista diagnostico, spesso è scomoda sul piano clinico. Nei soggetti trombocitopenici bisogna prelevare grandi quantità di sangue per

disporre di un numero di piastrine sufficiente ai fini dell'esame. Le tecniche attuali richiedono l'uso di piastrine fresche e, quindi, non permettono di conservare o trasportare il campione.³² Nel cane, i metodi di misurazione degli anticorpi associati alle piastrine non sono stati valutati approfonditamente sul piano clinico e l'accuratezza dei test non è ancora stata determinata. Queste misurazioni (benché di provata efficacia diagnostica) non sembrano essere particolarmente comode come test di routine nella pratica corrente.

Il riscontro di anticorpi associati ai megacariociti è un indice indiretto della coesistenza di anticorpi associati alle piastrine. In cani con trombocitopenia immunomediata, sono stati dimostrati livelli elevati di immunoglobuline associate ai megacariociti ricorrendo alla marcatura con fluorescina.^{10,16,22,30} L'esame dei megacariociti mediante immunofluorescenza diretta condotto sui normali strisci di midollo osseo potrebbe diventare un sistema comodo per rilevare a livello ambulatoriale gli anticorpi associati alle piastrine; tuttavia, questa tecnica non è ancora stata valutata clinicamente su un gran numero di cani affetti da trombocitopenia immunomediata. Il test di immunofluo-

rescenza non è praticabile in caso di grave ipoplasia megacariocitaria che non permette di disporre dei megacariociti.^{1,10,16}

Al momento attuale, nessun tipo di misurazione degli anticorpi antiplastrinici garantisce un livello di accuratezza diagnostica e un'utilità clinica indiscutibili nella specie canina. Pertanto, i risultati dei test non devono costituire l'unica base su cui poggiare le successive decisioni cliniche. Solitamente, l'individuazione degli anticorpi antiplastrinici non favorisce la differenziazione clinica fra trombocitopenia primaria e secondaria; tuttavia, in alcune forme indotte dai farmaci, la ricerca di tali anticorpi dà esito positivo soltanto in presenza della sostanza scatenante.^{16,36,39} I dati diagnostici minimi e quelli più ampi che è consigliabile raccogliere nei cani colpiti dall'affezione vengono riassunti nei riquadri.

RACCOLTA DEI DATI DIAGNOSTICI DI BASE

Anamnesi completa

Recenti interventi vaccinali, assunzione di farmaci, malattie o viaggi in regioni con endemia di *Ehrlichia*, *Rickettsia*, *Histoplasma* o *Dirofilaria*

Esame clinico

Distribuzione delle emorragie

Cutanee: Ispezione di padiglioni auricolari, punti di pressione e parte ventrale di torace e addome (se necessario rasare il pelo)

Mucose: Esame delle mucose orale, nasale e urogenitale

Oculari: Esame dell'occhio (compresa la retina)

Malattie concomitanti

Ricerca di coesistenti patologie, ricorrendo anche alla palpazione addominale per rilevare eventuali neoplasie o stati di splenomegalia

Anatomia patologica

Esame diretto di strisci di sangue

Consente di valutare rapidamente il numero di piastrine e di megatrombociti e di rilevare il coinvolgimento eritrocitario o leucocitario

Esame emocromocitometrico completo

Profilo biochimico

Analisi delle urine

Anticorpi antiplastrinici

Gli anticorpi antiplastrinici vengono misurati potendo disporre di appositi test; il trattamento non deve essere ritardato in attesa dei risultati

RACCOLTA DI DATI DIAGNOSTICI PIÙ APPROFONDITI

È consigliabile raccogliere dati più approfonditi quando i risultati dell'indagine minima non concordano con la tipica trombocitopenia immunomediata non complicata

Profilo emostatico

Lo screening dell'emostasi è indicato se la natura o l'estensione dell'emorragia non concorda con il grado di trombocitopenia

A livello ambulatoriale: tempo di sanguinamento della mucosa orale e tempo di coagulazione attivato

Screening esteso: tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale attivato, prodotti di degradazione della fibrina e fibrinogeno

Midollo osseo

L'esame citologico di aspirati midollari associato o meno all'esame istopatologico di biopsie a core è indicato se i dati minimi raccolti sono indicativi di deficit trombo-poietici

Test aggiuntivi

Ricerca di neoplasie

L'esame radiografico del torace e dell'addome (associato o meno a esame ecografico addominale) è indicato nei cani anziani o con splenomegalia

Processi infettivi^{2,10-12,23,40-42}

Nelle regioni endemiche, test per la ricerca di:

Ehrlichia canis

Ehrlichia platys

Rickettsia rickettsii

Histoplasma capsulatum

Dirofilaria immitis

Profilo immunologico

L'esame immunologico è indicato se i dati minimi di base suggeriscono la coesistenza di un disordine immunomediato

Bisogna prendere in considerazione: Test di Coombs, test degli anticorpi antinucleari, prelievi articolari

Trombocitopenia immunomediata secondaria

Generalmente, la diagnosi clinica di trombocitopenia immunomediata è solo un sospetto diagnostico basato sulle condizioni riscontrate (vedi il riquadro). Nell'uomo, l'affezione si accompagna a numerosi stati patologici e farmaci. Nel cane, i fattori che accompagnano la trombocitopenia immunomediata sono gli stessi, ma vengono segnalati con minore frequenza.^{16,43,44} I dati diagnostici di base spesso suggeriscono possibili cause di trombocitopenia secondaria, quali recenti interventi vaccinali o assunzioni di farmaci o segni clinici riferibili a processi infiammatori, infettivi, immunologici o neoplastici primari. Fra i vari fattori eziologici proposti, sono pochi quelli che vengono confermati oltre ogni dubbio.

La trombocitopenia immunomediata secondaria spesso si risolve dopo avere eliminato la causa scatenante. Ad esempio, le forme indotte da farmaci solitamente guariscono entro due settimane dalla cessazione delle somministrazioni.^{1,4,11,15,19,36,39} Analogamente, la malattia può risolversi dopo avere trattato con successo infezioni o neoplasie che ne hanno indotto la comparsa.^{1,22} Nel cane, la risoluzione

spontanea di una forma di trombocitopenia immunomediata primaria può conseguire alla cessazione di una patologia sottostante non identificata. La ricomparsa di trombocitopenia dopo esposizione sperimentale alla causa scatenante (vaccinazione o farmaco) conferma l'origine secondaria della condizione,^{19,36,39} benché il ricorso a questo tipo di prova sia raramente giustificabile.

TERAPIA

Nei soggetti colpiti dalla condizione, la trombocitopenia si sviluppa poiché la distruzione da parte del sistema dei fagociti mononucleati delle piastrine ricoperte di anticorpi comporta una notevole riduzione della vita media di tali elementi circolanti, superando la capacità compensatoria del midollo osseo che interviene aumentando la produzione piastrinica. Pertanto, la trombocitopenia risponde più efficacemente alle terapie che prolungano la vita media delle piastrine riducendo i livelli di anticorpi ad esse associati oppure limitando la conseguente distruzione piastrinica da parte del sistema dei fagociti mononucleati.^{4,5} Benché le trasfusioni comportino un aumento transitorio del numero di piastrine, di solito la trombocitopenia ricompare rapidamente poiché la vita media delle piastrine circolanti del donatore spesso è notevolmente ridotta nel ricevente affetto da trombocitopenia immunomediata.^{1,44}

Nei cani affetti dalla condizione, l'obiettivo principale della terapia è il ripristino dell'emostasi primaria, con eliminazione delle emorragie spontanee e degli eccessivi sanguinamenti post-traumatici. L'induzione e il mantenimento di una quantità sufficiente di piastrine circolanti, che garantisca un'emostasi primaria efficace (più di 50.000 piastrine/ μ l) è un obiettivo terapeutico iniziale appropriato,^{4,42,44} mentre la normalizzazione completa del numero di piastrine (più di 200.000/ μ l) è un obiettivo a lungo termine accettabile. Tuttavia, i livelli normali di piastrine eccedono di gran lunga le richieste dell'emostasi. Pertanto, non è consigliabile intraprendere terapie costose o rischiose per normalizzare un conteggio piastrinico già adeguato.^{2,44}

Approccio

L'approccio terapeutico al momento della visita è basato sull'entità della trombocitopenia e sulla gravità dei segni clinici che vi sono associati. Gli stati di notevole carenza piastrinica (meno di 10.000 piastrine/ μ l), grave anemia da perdita ematica ed emorragia intracranica o intraoculare richiedono una terapia induttiva energica. Il riquadro fornisce un protocollo terapeutico di emergenza per i cani affetti dalla condizione.

Molti cani con trombocitopenia immunomediata presentano condizioni stabili al momento della visita e manifestano emorragie spontanee di minima gravità nonostante lo stato trombocitopenico relativamente grave (da 10.000 a 50.000 piastrine/ μ l).^{2,40} Il numero di piastrine di solito aumenta entro una settimana dall'inizio della terapia standard (rappresentata principalmente da glucocorticoidi somministrati per via orale).^{1,3-5,16,25,49} Pertanto, nei soggetti in condizioni stabili, è giustificato provvedere alla

MALATTIE ASSOCIATE ALLA TROMBOCITOPENIA IMMUNOMEDIATA

Malattie immunologiche^{1,5,16,30,43,45}

Lupus eritematoso sistemico^a
Anemia emolitica immunomediata^a
Artrite reumatoide
Myasthenia gravis

Infezioni e interventi vaccinali^{12,42,44}

Patologie virali
Vaccinazioni con virus vivo modificato^a
Ehrlichia canis^a

Neoplasie^{5,14,16,22}

Neoplasie emopoietiche^a
Neoplasie solide^a

Farmaci^{1,2,11,14,15,18,19,28,36,37,44}

Antibiotici
Cefalosporine^a
Sulfamidici
Penicilline
Farmaci antiinfiammatori non steroidei
Fenilbutazone
Acido acetilsalicilico
Sali d'oro^a
Estrogeni^a
Digitossina
Chinidina
Fenitoina
Tiazidi
Acetazolamide
Dapsone

^aPatologie associate segnalate nel cane.

fase di induzione e di mantenimento unicamente con la terapia standard. Il riquadro fornisce un protocollo terapeutico di mantenimento consigliato nei soggetti con condizioni stabili.

Nel 20% circa dei pazienti umani con trombocitopenia immunomediata cronica, lo stato di grave trombocitopenia persiste nonostante l'attuazione del protocollo abituale (glucocorticoidi e splenectomia). I soggetti che si dimostrano refrattari alle terapie standard, spesso lo sono anche verso quelle più energiche.^{4,5} Gli approcci terapeutici applicati in questi pazienti non sono stati sufficientemente valutati sul piano clinico nei cani refrattari alla terapia. Nel riquadro vengono proposte alcune terapie applicabili nei cani affetti dalla condizione, basate principalmente su estrapolazioni di trattamenti utilizzati nei pazienti umani.

Scelte terapeutiche

È raro potersi adeguare completamente ai protocolli terapeutici standard proposti per questa condizione. Il trattamento deve essere adattato al singolo individuo basandosi su caratteristiche cliniche, malattie concomitanti, risposta alla terapia, tolleranza ai farmaci e disponibilità economica del proprietario. Il trattamento personalizzato richiede la conoscenza approfondita dei benefici e degli

effetti collaterali dei farmaci scelti e rende necessario il controllo regolare del soggetto.

Glucocorticoidi

I glucocorticoidi sono il fondamento della terapia della trombocitopenia immunomediata del cane. Il loro effetto principale è quello di indurre una splenectomia farmacologica, con rapida riduzione funzionale del sistema dei fagociti mononucleati.^{1,4,16,47-50,53-55} Inoltre, i glucocorticoidi diminuiscono l'affinità di legame fra anticorpi e piastrine e possono anche limitare la produzione plasmacellulare di anticorpi antiplastrinici.^{1,4,16,47,48,50,53,55}

PROTOCOLLO TERAPEUTICO DI MANTENIMENTO CONSIGLIATO

Prednisone

Induzione: Da 2 a 4 mg/kg/die per via orale fino a ottenere conteggi piastrinici appropriati (nell'arco di due o quattro settimane)^{3,47,48,50}

Mantenimento: Dose ridotta a circa metà a intervalli di due o quattro settimane se il numero di piastrine rimane adeguato

Dosaggi ridotti più velocemente se gli effetti collaterali degli steroidi risultano inaccettabili

La dose finale da 0,5 a 1,0 mg/kg a giorni alterni solitamente viene ben tollerata⁴⁸

Alternativa: Desametasone 0,3 mg/kg/giorno per via orale (dose di induzione)^{44,47}

Agenti immunodepressori

Vengono somministrati contemporaneamente se il solo prednisone somministrato per via orale è inefficace o scarsamente tollerato

Azatioprina: 2 mg/kg per via orale una volta al giorno
Dosaggio ridotto come per il prednisone (ogni due o quattro settimane) fino a istituire una terapia a giorni alterni^{48,50}

Ciclofosfamide: 50 mg/m² per via orale i primi 4 giorni della settimana per un massimo di quattro o cinque mesi^{1,48,50}

Il soggetto deve essere controllato per rilevare eventuali segni di infezione; eseguire regolari conteggi leucocitari

Controllo della terapia

- Il conteggio piastrinico deve essere controllato ad intervalli di una o due settimane durante i primi due mesi di terapia, e poi ogni una-due settimane dopo ogni diminuzione di dosaggio del farmaco

- Nei soggetti che presentano la remissione completa dell'affezione, il numero di piastrine deve essere controllato almeno una volta ogni tre mesi.

PROTOCOLLO TERAPEUTICO D'URGENZA CONSIGLIATO

Glucocorticoidi

Via endovenosa: Desametasone, 0,2 mg/kg (una dose)

Via orale: Prednisone, da 2 a 4 mg/kg/die

Alcaloidi della Vinca

Via endovenosa: Vincristina, 0,02 mg/kg (una dose)⁴⁶⁻⁴⁸

Trasfusione di prova³

- Sangue fresco intero (circa 20 ml/kg) oppure plasma fresco ricco di piastrine (circa 10 ml/kg)

- Numero di piastrine misurato prima, poco dopo e a circa due ore di distanza dalla trasfusione

- Non sono indicate ulteriori trasfusioni se il numero di piastrine non rimane elevato (almeno fra 5.000 e 10.000/μl) nelle prime due ore che seguono la trasfusione

- Ulteriori trasfusioni fino a ottenere l'effetto desiderato

Pazienti in condizioni critiche che non rispondono al trattamento

Scelte terapeutiche potenzialmente aggressive:

Splenectomia (in teoria subito dopo la trasfusione)

Infusione costante di alcaloidi della *Vinca* (per 6 ore)

Trasfusione di piastrine cariche di alcaloidi della *Vinca*

Gamma globuline per via endovenosa

Plasmaferesi

SCelte TERAPEUTICHE PER SOGGETTI REFRATTARI

Danazolo

Induzione: 5 mg/kg per via orale due volte al giorno (associati a prednisone)
Possono essere necessari da tre a sei mesi per raggiungere il massimo effetto⁵¹

Mantenimento: Riduzione del prednisone alla dose minima efficace a giorni alterni, quindi riduzione graduale del danazolo alla dose minima efficace^{5,24,52}

Enzimi epatici (alanina-transaminasi e fosfatasi alcalina) misurati mensilmente

Se i livelli enzimatici si innalzano, eseguire test di funzionalità epatica (ad es. misurazione acidi biliari)²⁴

Splenectomia

Esecuzione di strisci di sangue per ricercare eventuali parassiti eritrocitari (*Haemobartonella canis* o *Babesia canis*), prima e ad alcune settimane di distanza dalla splenectomia

Scelte innovative^a

Ulteriori terapie (tentate in pazienti umani con trombocitopenia immunomediata refrattaria) da prendere in considerazione nei casi che non rispondono alla terapia nel cane:

Ciclosporina

Colchicina

Chemioterapia combinata (protocollo del linfoma)

Infusione costante di alcaloidi della *Vinca* (per 6 ore)

Trasfusione di piastrine coperte di alcaloidi della *Vinca*

Gamma globuline per via endovenosa

^aLa possibilità di applicazione nei cani con trombocitopenia immunomediata è estremamente teorica.

La somministrazione di glucocorticoidi è indicata nella maggior parte dei soggetti affetti da trombocitopenia immunomediata. In quelli che presentano condizioni stabili, si può ricorrere all'assunzione orale di dosaggi standard e comunemente si consiglia l'uso di prednisone e prednisolone.^{14,30,43,48} Alcuni ricercatori considerano il desametasone quale glucocorticoide di elezione nel trattamento dei cani colpiti da trombocitopenia, in particolare nelle forme gravi.⁴⁴

La somministrazione di glucocorticoidi per via parenterale viene riservata ai casi urgenti.⁴⁴ Ad esempio, il metilprednisolone somministrato per via endovenosa a dosaggi elevati comporta un rapido innalzamento del livello di piastrine nei pazienti umani in condizioni critiche. Tuttavia, le percentuali di remissione definitiva non sono migliori di quelle ottenute con il prednisolone assunto per via orale.²⁴

Gli effetti collaterali dei glucocorticoidi possono compromettere la salute del soggetto e la collaborazione del proprietario. Le terapie a giorni alterni riducono al minimo gli effetti collaterali prevedibili (polidipsia, poliuria, polifagia e iperventilazione) ed eventuali forme di ipe-

radrenocorticismo iatrogeno (alopecia, aumento di peso, ipotrofia muscolare, debolezza e predisposizione a infezioni, ipertensione e pancreatiti). Le terapie associate (con agenti immunodepressori, danazolo e splenectomia) consentono di ridurre ulteriormente le dosi dei glucocorticoidi.⁵⁰

Agenti immunodepressori

Il meccanismo d'azione principale della maggior parte degli agenti immunodepressori è la riduzione della produzione plasmacellulare di anticorpi antiplastrinici. Spesso, la funzionalità del sistema dei fagociti mononucleati è soltanto leggermente ridotta.^{48,55} Pertanto, i glucocorticoidi e gli agenti immunodepressori prolungano la vita media delle piastrine attraverso meccanismi diversi, ma complementari; i primi limitano rapidamente la distruzione delle piastrine da parte del sistema dei fagociti mononucleati e gli ultimi abbassano i livelli di anticorpi associati alle piastrine.

L'associazione di agenti immunodepressori è indicata nei cani colpiti dalla condizione che non rispondono alla sola somministrazione di glucocorticoidi o che manifestano effetti collaterali inaccettabili in seguito a terapia steroidea. In questi casi, i dosaggi dei due principi terapeutici possono essere gradualmente diminuiti per ridurre al minimo gli effetti collaterali senza rinunciare al controllo della trombocitopenia.

La ciclofosfamide (un agente alchilante) svolge effetti fortemente immunodepressivi.⁴⁸ Normalmente, i pazienti umani trombocitopenici rispondono alla somministrazione di questo farmaco entro uno o due mesi.^{24,55} Nel cane, le risposte possono essere più rapide; infatti, alcuni ricercatori segnalano un aumento del numero di piastrine entro una settimana dall'inizio della terapia.¹⁶ Tuttavia, i possibili effetti collaterali (ad es. mielodepressione, accresciuta sensibilità alle infezioni e cistiti emorragiche) spesso impediscono l'uso a lungo termine della ciclofosfamide in questa specie.^{2,16,25,48}

L'azatioprina (un antimetabolita) ha effetti immunodepressori meno marcati della ciclofosfamide.^{24,48,55} Benché spesso consenta di mantenere un elevato livello di piastrine nei pazienti umani con trombocitopenia immunomediata, i casi di remissione completa che consente di ottenere sono rari. Le risposte delle piastrine umane all'azatioprina spesso sono tardive (da tre a sei mesi)^{24,25}, mentre nella specie canina vengono segnalate risposte più rapide (da tre a quattro giorni).² In genere, il cane tollera meglio l'azatioprina della ciclofosfamide ed è raro che compaiano effetti collaterali significativi (mielodepressione, pancreatite, epatopatia e predisposizione alle infezioni).^{1,2,10,48,50} Per la terapia di mantenimento a lungo termine nei cani con trombocitopenia immunomediata è preferibile utilizzare l'azatioprina piuttosto che la ciclofosfamide.^{48,50}

Altri agenti immunodepressivi e citotossici, utilizzati singolarmente (ciclosporina²⁴ o colchicina⁵⁶) e in associazione (chemioterapia standard del linfoma²⁴) sembrano indurre la remissione della malattia in pazienti umani refrattari ad altre terapie. Al momento attuale, nessuna di queste sostanze viene utilizzata di routine.

Androgeni

Gli androgeni riducono la produzione plasmacellulare di anticorpi antiplastrinici. L'associazione di glucocorticoidi e androgeni (testosterone) in pazienti umani ha indotto la remissione di forme refrattarie di trombocitopenia immunomediata. Gli effetti collaterali di questa terapia (mascolinizzazione) spesso non consentono di farne un uso a lungo termine.^{52,53,57}

Il danazolo è un androgeno di sintesi con azione ritardo dotato di basso potenziale di mascolinizzazione.⁵⁰⁻⁵² Favorisce la remissione della malattia nei pazienti umani colpiti nonostante la persistenza degli anticorpi associati alle piastrine. Osservazioni recenti indicano che il farmaco riduce il numero di recettori Fc macrofagici (frammento, cristallizzabile), attenuando di conseguenza il legame e la distruzione delle piastrine ricoperte di anticorpi da parte dei fagociti mononucleati.^{50,51,54} Inoltre, il danazolo compete con i glucocorticoidi per l'unione alla globulina legante gli steroidi, accrescendo così la disponibilità di questi ultimi in forma attiva e libera. Pertanto, associando il danazolo ai glucocorticoidi è possibile utilizzare questi ultimi in dosaggi molto più limitati.^{24,51,52}

Il danazolo induce una prolungata remissione della trombocitopenia immunomediata in molti pazienti umani che ne sono affetti. Le risposte piastriniche al farmaco sono lente (da uno a tre mesi),^{24,52} ma in genere è ben tollerato e l'effetto collaterale più comune è l'aumento di peso. È raro che questa sostanza sia all'origine di epatotossicità nell'uomo.^{5,24,52}

Secondo le segnalazioni, diversi cani colpiti, che erano risultati refrattari ad altri trattamenti, hanno risposto alla somministrazione di danazolo per os ed hanno manifestato effetti collaterali di minima entità.⁵¹ In questi soggetti, l'assunzione di danazolo è indicata, soprattutto quando gli effetti collaterali della terapia standard siano inaccettabili. Il costo del farmaco può impedirne l'uso nei cani di grossa taglia.⁵⁵

Alcaloidi della *Vinca*

Gli alcaloidi estratti dalla *Vinca rosea* sono dotati di leggera attività immunodepressiva (alterazione della funzionalità del sistema dei fagociti mononucleati, oltre a inibizione dell'immunità umorale e mediata dalle cellule) e trombocitotica (stimolazione del rilascio transitorio di megacariociti).^{1,3,14,16, 29,46-48,54, 55,58-60} La somministrazione endovenosa degli alcaloidi della *Vinca* induce un aumento transitorio del numero di piastrine in molti pazienti affetti da trombocitopenia immunomediata. La vita media delle piastrine circolanti può allungarsi dopo il trattamento, suggerendo che l'aumento numerico di tali elementi sia dovuto a minore distruzione oltre che a maggiore rilascio dai megacariociti.^{4,5,14,46,47,58}

Gli alcaloidi della *Vinca* si legano attivamente alla tubulina, che rappresenta uno dei componenti principali dei microtubuli piastrinici. Successivamente, le piastrine dei soggetti colpiti, coperte di anticorpi e contenenti gli alcaloidi, vengono fagocitate dai macrofagi tissutali. Gli alcaloidi in questo modo vengono liberati selettivamente in dosi citotossiche nei macrofagi responsabili della distru-

zione piastrinica.^{4,24,46,55,58,59}

La vincristina è l'alcaloide della *Vinca* maggiormente utilizzato nel cane; infatti, in alcuni soggetti colpiti da trombocitopenia immunomediata, l'inoculazione endovenosa della sostanza aumenta notevolmente il numero delle piastrine nell'arco di due o tre giorni.^{16,46-48,60} Quindi, per la terapia d'urgenza di cani colpiti dalla condizione si consiglia una dose singola di vincristina per via endovenosa.

I boli endovenosi contenenti gli alcaloidi della *Vinca* vengono eliminati dal circolo troppo rapidamente perché si instauri un legame ottimale fra il farmaco e le piastrine. Benché l'inoculazione settimanale di questi boli mantenga la condizione in fase di remissione in alcuni pazienti umani, nella maggior parte dei casi tenderà a svilupparsi una refrattarietà.^{24,46,55,58} Le tecniche che massimizzano il legame alcaloide-piastrina hanno migliorato le percentuali di remissione; si tratta di infusioni costanti del farmaco per 4-8 ore oppure di trasfusioni di piastrine preventivamente incubate con gli alcaloidi della *Vinca* (piastrine ricoperte di alcaloidi).^{4,5,24,46,50,55,58,59} Nel cane sono state segnalate tecniche analoghe, che tuttavia non sono state valutate in modo approfondito sul piano clinico.^{46,59}

La vincristina è estremamente corrosiva in caso di fuoriuscita dai vasi.^{24,46,60} A parte questo, le sue singole somministrazioni sono ben tollerate.^{58,60} Nell'uomo, la terapia cronica con vincristina è stata associata allo sviluppo di neuropatie periferiche reversibili.^{4,5,46,55} Una situazione analoga è stata segnalata anche nel cane.⁶¹

La vincristina inibisce la funzionalità piastrinica in vitro.^{14,55} Invece, in vivo non è stata documentata alcuna disfunzione piastrinica sicuramente attribuibile a questa sostanza.^{46,47,55,62}

Splenectomia

La splenectomia è un trattamento particolarmente efficace nella trombocitopenia immunomediata, poiché numerosi elementi splenici contribuiscono ai meccanismi che inducono l'abbassamento del numero di piastrine circolanti. Tali meccanismi sono rappresentati da produzione di anticorpi antiplastrinici (linfociti splenici), distruzione delle piastrine coperte di anticorpi (sistema dei fagociti mononucleati splenici) e sequestro piastrinico (vascolarizzazione splenica).^{3,4,10,14,16,42,47,53}

Nella maggior parte dei pazienti umani colpiti da trombocitopenia immunomediata, il trattamento di elezione è rappresentato dalla splenectomia; infatti le percentuali di remissione della patologia sono più elevate che con il trattamento farmacologico. Il numero di piastrine spesso aumenta entro poche ore dall'intervento e i valori massimi si registrano entro una o due settimane. Successivamente, nella maggior parte dei pazienti (dal 60% all'80%) persiste un numero appropriato di piastrine senza ricorrere a ulteriori terapie.^{4,5,24,55} I soggetti splenectomizzati che richiedono ulteriori terapie spesso manifestano un miglioramento dopo trattamento medico. Pertanto, la splenectomia è consigliata negli stadi precoci della trombocitopenia immunomediata cronica dell'uomo.^{4,5,42,55}

La valutazione clinica della splenectomia non è stata condotta approfonditamente su un numero elevato di cani colpiti da trombocitopenia immunomediata. Le percen-

tuali di remissione in seguito a splenectomia pubblicate nel cane variano da scarse a eccellenti (ogni studio riguardava un numero limitato di soggetti).^{25,42-44,49} Poiché le percentuali di risposta sembrano essere imprevedibili, al momento attuale è sconsigliato eseguire precocemente la splenectomia nei cani affetti da trombocitopenia, considerando soprattutto la buona tollerabilità che la specie spesso dimostra alla terapia medica.^{25,44} L'intervento è indicato nei cani refrattari a glucocorticoidi, agenti immunodepressivi e danazolo, soprattutto se gli effetti collaterali che questi farmaci comportano sono inaccettabili.^{10,42}

La splenectomia d'urgenza è consigliata nei pazienti umani affetti da trombocitopenia immunomediata che presentino emorragie pericolose per la vita nonostante il ricorso a una terapia medica energica. Prima dell'intervento, il numero di piastrine deve essere innalzato temporaneamente (somministrando glucocorticoidi per via endovenosa, vincristina, gammaglobuline o attraverso trasfusioni).^{1,5,55}

La comparsa di complicazioni pericolose per la vita legate all'intervento di splenectomia (infezioni gravissime e coagulazione intravasale disseminata)^{4,5,24,44} si verifica nell'uomo, mentre è rara nel cane.⁴² In questa specie animale, le complicazioni più frequenti che fanno seguito all'intervento sono le parassitosi eritrocitarie (sostenute da *Haemobartonella canis* o *Babesia canis*) che solitamente rispondono alla terapia medica.^{1,42,44}

La persistenza della trombocitopenia immunomediata indica il procedere della distruzione piastrinica da parte del sistema non splenico dei fagociti mononucleati (solitamente rappresentato dai macrofagi epatici).^{29,35} In rari casi, dopo la splenectomia la distruzione piastrinica continua ad avvenire in una milza accessoria (un residuo di milza distaccato con un sistema di fagociti mononucleati ancora funzionante). Alcuni ricercatori consigliano di eseguire una laparotomia esplorativa nei pazienti umani in cui la trombocitopenia persiste; infatti la rimozione di una milza accessoria può indurre la completa remissione del disturbo.^{24,55}

Trasfusione di piastrine

La trasfusione di piastrine comporta un aumento immediato del numero di piastrine nei pazienti in condizioni critiche. Tuttavia, la vita media degli elementi del donatore spesso si accorcia notevolmente nell'organismo del ricevente colpito dall'affezione (sovente al di sotto di poche ore).^{1,9,10,44} Generalmente sono necessarie trasfusioni multiple o infusioni costanti di piastrine per mantenere un numero sufficiente di queste componenti nei pazienti in condizioni critiche.^{9,24} Ne consegue che la trasfusione è una forma di terapia transitoria, inefficace e costosa.^{5,10,44,47}

La trasfusione di piastrine è indicata nei soggetti con trombocitopenia gravissima che presentano frequenti emorragie che ne mettono in pericolo la vita oppure che devono affrontare un intervento chirurgico (ad es. di splenectomia).^{1,5,9,10,24,44} Le trasfusioni con plasma ricco di piastrine o con concentrati piastrinici è consigliata quando si disponga di una centrifuga come quelle utilizzate nelle banche del sangue. Il sangue intero fornisce piastrine associate a eritrociti superflui e comporta il rischio inutile di

ipervolemia e reazioni da incompatibilità. Le piastrine devono essere trasfuse entro 12 ore dal prelievo poiché la loro vitalità si deteriora con la conservazione.^{1,3,7,10,16}

Nei casi critici di trombocitopenia immunomediata nel cane è consigliabile eseguire una prima trasfusione di prova che non sarà seguita da ulteriori interventi se non si rileverà un aumento apprezzabile del numero di piastrine.

Somministrazione di gammaglobuline per via endovenosa

È stata segnalata l'inoculazione endovenosa di gammaglobuline a dosaggi elevati in pazienti umani affetti dalla condizione in caso di urgenza o di refrattarietà ad altre terapie. Una singola infusione ha indotto un rapido incremento numerico delle piastrine nella maggior parte dei soggetti in condizioni critiche e infusioni ripetute hanno permesso di mantenere livelli piastrinici adeguati in molti pazienti refrattari.^{5,24,55,57} Gli effetti collaterali erano di minima entità, mentre i costi erano proibitivi.

È stato ipotizzato che la saturazione dei recettori Fc dei macrofagi da parte delle gammaglobuline esogene inibisca per competizione il legame del recettore all'anticorpo unito alle piastrine, riducendo di conseguenza la distruzione di queste ultime da parte del sistema dei fagociti mononucleati.^{1,55,57} Sono stati messi a punto anticorpi monoclonali specifici diretti contro i recettori Fc macrofagici e dati preliminari suggeriscono un'efficacia clinica simile a quella delle gammaglobuline inoculate per via endovenosa.^{5,24,50} Nessuna di queste modalità terapeutiche è stata applicata nel cane.

Plasmaferesi

I pazienti umani colpiti dall'affezione che si trovano in condizioni critiche possono rispondere alla plasmaferesi; la tecnica rimuove temporaneamente gli anticorpi antiplastrinici dal circolo ematico.^{5,55,63} Si tratta di una modalità costosa, che comporta delle difficoltà tecniche²⁴ e che al momento attuale è scarsamente disponibile in ambito veterinario.

PROGNOSI

La trombocitopenia immunomediata è un disordine grave e potenzialmente fatale. In uno studio retrospettivo relativo alla malattia primaria nel cane, la mortalità durante il primo episodio di trombocitopenia superava il 25%. Le cause principali di morte comprendevano le emorragie gastroenteriche e l'eutanasia.²⁵ L'aggressiva terapia iniziale può migliorare le percentuali di sopravvivenza.¹⁸

Molti cani che superano un episodio acuto di trombocitopenia immunomediata vanno incontro a remissione completa e duratura dell'affezione senza dovere ricorrere a terapie mediche a lungo termine.^{15,18,25,49} I potenziali fattori scatenanti di un singolo episodio di trombocitopenia (come una vaccinazione o la somministrazione di un farmaco) devono essere individuati e, se possibile, evitati.

La ricomparsa di trombocitopenia dopo un periodo

variabile di apparente remissione clinica completa è un evento comune.^{16,25,44,49} Pertanto, i dosaggi dei glucocorticoidi e dei farmaci immunodepressori vanno ridotti gradualmente per almeno tre mesi e le conte piastriniche devono essere ripetute a una o due settimane di distanza da ogni riduzione. Nei soggetti apparentemente guariti, bisogna continuare a contare le piastrine per poterle tenere sotto controllo regolarmente (circa una volta al mese per almeno un semestre), soprattutto perché i segni clinici legati a trombocitopenia ricorrente non si apprezzano fino a quando il numero di piastrine non si abbassa drasticamente.

Nel 25% circa dei cani affetti dalla condizione si sviluppa una trombocitopenia cronica che richiede una terapia medica a lungo termine. In questi soggetti, il rischio di mortalità è elevato (superiore al 50%).²⁵ Gli effetti collaterali inaccettabili che compaiono durante il trattamento a lungo termine della trombocitopenia immunomediata del cane refrattaria alle terapie costituiscono uno dei motivi principali di richiesta di eutanasia.

CONCLUSIONI

Se l'anamnesi e i segni clinici indicano un deficit dell'emostasi primaria, occorre procedere al conteggio delle piastrine. Il riscontro di trombocitopenia suggerisce una ridotta produzione piastrinica oppure un accorciamento della vita media di tali elementi. La presenza di trombocitopenia immunomediata deve essere sospettata nei soggetti con trombocitopenia isolata, accresciuta trombopoiesi e assenza di segni indicanti anomalie dell'emostasi o situazioni di sequestro, consumo o distruzione di piastrine di origine non immunologica. Una diagnosi provvisoria della condizione può essere confermata misurando i livelli di anticorpi antiplastrinici (di preferenza quelli associati alle piastrine). La concomitanza di interventi vaccinali o terapeutici oppure di patologie sistemiche può essere indice di trombocitopenia immunomediata secondaria.

Nel cane, l'approccio terapeutico alla condizione è basato sull'entità della trombocitopenia e la gravità dei segni clinici. Il trattamento deve essere personalizzato e occorre prestare particolare attenzione a caratteristiche cliniche, risposta iniziale alla terapia e tolleranza alla stessa. Solitamente, i farmaci consigliati comprendono glucocorticoidi, agenti immunodepressivi, danazolo e vincristina. I casi urgenti o quelli refrattari possono rendere necessario il ricorso a splenectomia, trasfusione di piastrine, inoculazione endovenosa di gammaglobuline o plasmaferesi.

La trombocitopenia immunomediata del cane può essere transitoria, ricorrente o cronica. Le forme acute e gravi sono urgenze che possono mettere in pericolo la vita del soggetto, mentre quelle croniche refrattarie comportano una prognosi riservata.

Note sull'autore

Il Dr. Mackin, che è membro dell'Australian College of Veterinary Scientists e Diplomate of the American College of Veterinary Internal Medicine, è affiliato al Department of Veterinary Clinical Studies, Royal (Dick) School of

Veterinary Studies, University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland. Quando il presente lavoro venne inviato per la pubblicazione, il Dr. Mackin era affiliato al Department of Clinical Studies, Ontario Veterinary College, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada.

Bibliografia

1. Thomason KJ, Feldman BF: Immune-mediated thrombocytopenia: Diagnosis and treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet* 7(7):569-576, 1985.
2. Feldman BF: Disorders of platelets, in *Current Veterinary Therapy*. X Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 457-464.
3. Davenport DJ, Breitschwerdt EB, Carakostas MC: Platelet disorders in the dog and cat. Part II. Diagnosis and management. *Compend Contin Educ Pract Vet* 4(10):788-794, 1982.
4. Karpatkin S: Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 56(3):329-343, 1980.
5. Bussel JB: Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 4(1):179-191, 1990.
6. Forsythe LT, Willis SE: Evaluating oral mucosa bleeding times in healthy dogs using a spring-loaded device. *Can Vet J* 30(4):344-345, 1989.
7. Crystal MA, Cotter SM: Acute hemorrhage: A hematologic emergency in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 14(1): 60-68, 1992.
8. Jergens AE, Turrentine MA, Kraus KH, Johnson GS: Buccal mucosa bleeding times of healthy dogs and of dogs in various pathologic states, including thrombocytopenia, uremia, and von Willebrand's disease. *Am J Vet Res* 48(9):1337-1342, 1987.
9. Slichter SJ: Platelet transfusion therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 4(1):291-311, 1990.
10. Feldman BF, Thomason KJ, Jain NC: Quantitative platelet disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18(1):35-49, 1988.
11. Davenport DJ, Breitschwerdt EB, Carakostas MC: Platelet disorders in the dog and cat. Part I. Physiology and pathogenesis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 4(9):762-771, 1982.
12. Willis SE, Jackson ML, Meric SM, Rousseaux CG: Whole blood platelet aggregation in dogs with liver disease. *Am J Vet Res* 50(11):1893-1897, 1989.
13. Forsythe LT, Jackson ML, Meric SM: Whole blood platelet aggregation in uremic dogs. *Am J Vet Res* 50(10):1754-1757, 1989.
14. Helfand SC: Platelets and neoplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18(1):131-156, 1988.
15. Wilkins RJ, Hurvitz AI, Dodds-Laffin WJ: Immunologically mediated thrombocytopenia in the dog. *JAVMA* 163(8): 277-282, 1973.
16. Jain NC, Switzer JW: Autoimmune thrombocytopenia in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 11(2): 421-434, 1981.
17. Green RA: Hemostasis and disorders of coagulation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 11(2):289-319, 1981.
18. Halliwell REW, Gorman NT: Autoimmune blood diseases, in *Veterinary Clinical Immunology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 308-336.
19. Handagama P, Feldman BF: Thrombocytopenia and drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18(1):51-65, 1988.
20. Breitschwerdt EB: Infectious thrombocytopenia in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 11(10):1177-1190, 1988.
21. O'Keefe DA, Couto CG: Coagulation abnormalities associated with neoplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18(1):157-168, 1988.
22. Helfand SC, Couto CG, Madewell BR: Immune-mediated thrombocytopenia associated with solid tumors in dogs. *JAAHA* 21(2):787-794, 1985.
23. Murtaugh RJ, Jacobs RM: Suspected immune-mediated megakaryocytic hypoplasia or aplasia in a dog. *JAVMA* 186(12):1313-1315, 1985.
24. Berchtold P, McMillan R: Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood* 74(7):2309-2317, 1989.
25. Williams DA, Maggio-Price L: Canine idiopathic thrombocytopenia: Clinical observations and long-term follow-up in 54 cases. *JAVMA* 185(6):660-663, 1984.
26. Joshi BC, Jain NC: Experimental immunologic thrombocytopenia in dogs: A study of thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis. *Res Vet Sci* 22(1):17, 1977.
27. Johnessee JS, Hurvitz AI: Thrombocytopenia, in *Current Veterinary Therapy*. VIII. Philadelphia, WB Saunders Co, 1983, pp 389-392.
28. Davis WM: Hapten-induced, immune-mediated thrombocytopenia in a dog. *JAVMA* 184(8):976-977, 1984.
29. Campbell KL, Wright George J, Greene CE: Application of the enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of platelet antibodies in dogs. *Am J Vet Res* 45(12):2561-2564, 1984.

30. Joshi BC, Jain NC: Detection of antiplatelet antibody in serum and on megakaryocytes of dogs with autoimmune thrombocytopenia. *Am J Vet Res* 37(6):681-685, 1976.
31. Jain NC, Kono CS: The platelet factor-3 test for detection of canine antiplatelet antibody. *Vet Clin Pathol* 9(1):10-14, 1980.
32. Thiem PA, Abbott DL, Moroff S, et al: Preliminary findings on the comparison of flow cytometric and solid-phase radioimmunoassay techniques for the detection of serum antiplatelet antibodies in dogs. *Vet Clin Pathol* 20(1):18, 1991.
33. McVey DS, Shuman WS: Detection of antiplatelet immunoglobulin in thrombocytopenic dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 22(2):101-111, 1989.
34. Kristensen AT, Klausner JS, Weiss DJ, Laber J: Serum antiplatelet antibody levels in ten dogs with ITP after therapy with glucocorticoids. *Proc 9th Annu ACVIM Forum*:107, 1991.
35. Panzer S, Niessner H, Lechner K, et al: Platelet-associated immunoglobulins IgG, IgM, IgA and complement C3c in chronic idiopathic autoimmune thrombocytopenia: Relation to the sequestration pattern of ¹¹¹Indium-labeled platelets. *Scand J Haematol* 37:97-102, 1986.
36. Bloom JC, Blackmer SA, Bugelski PJ, et al: Gold-induced immune thrombocytopenia in the dog. *Vet Pathol* 22(5): 492-499, 1985.
37. Bloom JC, Thiem PA, Sellers TS, et al: Cephalosporin-induced immune cytopenia in the dog: Demonstration of erythrocyte-, neutrophil-, and platelet-associated IgG following treatment with cefazidone. *Am J Hematol* 28:71-78, 1988.
38. Lewis DC, Meyers KM, Menard M, Perryman LE: Antibodies bound to the surface of platelets from dogs with idiopathic thrombocytopenic purpura are antiplatelet autoantibodies. *Proc 10th Annu ACVIM Forum*:806, 1992.
39. Bloom JC, Lewis HB, Sellers TS, Deldar A: The hematological effects of cefonicid and cefazidone in the dog: A potential model of cephalosporin hematotoxicity in man. *Toxicol Appl Pharmacol* 90(1):135-142, 1987.
40. Grindem CB, Breitschwerdt EB, Corbett WT, Jans HE: Epidemiologic survey of thrombocytopenia in dogs: A report on 987 cases. *Vet Clin Pathol* 20(2):38-43, 1991.
41. Clinkenbeard KD, Tyler RD, Cowell RL: Thrombocytopenia associated with disseminated histoplasmosis in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 11(3):301-306, 1989.
42. Feldman BF, Handagama P, Lubberink MME: Splenectomy as adjunctive therapy for immune-mediated thrombocytopenia and hemolytic anemia in the dog. *JAVMA* 187(6): 617-619, 1985.
43. Jackson ML, Kruth SA: Immune-mediated hemolytic anemia and thrombocytopenia in the dog: A retrospective study of 55 cases diagnosed from 1969 through 1983 at the Western College of Veterinary Medicine. *Can Vet J* 26(8): 255-250, 1985.
44. Dodds WJ: Immune-mediated diseases of the blood. *Adv Vet Sci Comp Med* 27:163-196, 1983.
45. Anderson MJ, Woods VL, Tani P, et al: Autoantibodies to platelet glycoprotein IIb/IIIa and to the acetylcholine receptor in a patient with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and myasthenia gravis. *Ann Intern Med* 100(6): 829-831, 1984.
46. Golden DL, Langston VC: Uses of vincristine and vinblastine in dogs and cats. *JAVMA* 193(9):1114-1117, 1988.
47. Greene CE, Scoggin J, Thomas JE, Barsanti JA: Vincristine in the treatment of thrombocytopenia in five dogs. *JAVMA* 180(2):140-143, 1982.
48. Pedersen NC: Therapy of immune-mediated diseases, in *Current Veterinary Therapy*. VIII. Philadelphia, WB Saunders Co, 1983, pp 443-447.
49. Jans HE, Armstrong PJ, Price GS: Therapy of immune-mediated thrombocytopenia: A retrospective study of 15 dogs. *J Vet Intern Med* 4(1):4-7, 1990.
50. Miller E: Immunosuppressive therapy in the treatment of immune-mediated disease. *J Vet Intern Med* 6(4):206-214, 1992.
51. Bloom JC, Meunier LD, Thiem PA, Sellers TS: Use of danazol for treatment of corticosteroid-resistant immunemediated thrombocytopenia in a dog. *JAVMA* 194(1): 76-78, 1989.
52. Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, et al: Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 308(23):1396-1399, 1983.
53. Ahn YS, Harrington WJ: Clinical uses of macrophage inhibitors. *Adv Intern Med* 25:453-473, 1980.
54. Schreiber AD, Chien P, Tomaski A, Cines DB: Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 316(9):503-508, 1987.
55. Harrington WJ, Ahn YS, Byrnes JJ, et al: Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hosp Pract*: 205-220, 1983.
56. Strother SV, Zuckerman KS, LoBuglio AF: Colchicine therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 144(11):2198-2200, 1984.
57. Harrington WJ: Hematological disorders. *Vox Sang* 51 (Suppl 2):18-21, 1986.
58. Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R: Use of platelets as drug carriers for the treatment of hematologic diseases. *Methods Enzymol* 149:312-325, 1983.
59. Helfand SC, Jain NC, Paul M: Vincristine-loaded platelet therapy for idiopathic thrombocytopenia in a dog. *JAVMA* 185(2):225-226, 1984.
60. Wolf AM: Vincristine therapy of chronic thrombocytopenia in the dog. *South West Vet* 35(3):209-215, 1983.
61. Hamilton TA, Cook R, Braund KG, et al: Vincristine induced peripheral neuropathy in a dog. *JAVMA* 198(4): 635-638, 1991.
62. Mackin AJ, Allen DG, Johnstone IB: Effects of vincristine sulfate on normal canine platelet number and function. *Proc 10th Annu ACVIM Forum*:824, 1992.
63. Porter CC, Ruley EJ, Luban NLC, et al: Accelerated recovery from immune-mediated thrombocytopenia with plasmapheresis. *Am J Med* 79(6):765-768, 1985.