

LA TROMBOCITOPENIA IMMUNOMEDIATA NEL CANE - Parte I*

ANDREW MACKIN, BVMS, MVS, DVSC
University of Edinburgh

Riassunto

Nel cane, la trombocitopenia immunomediata è una causa acquisita comunemente all'origine di deficit dell'emostasi primaria. Nella specie canina, la forma classica della condizione è caratterizzata da trombocitopenia di grado moderato o grave, innalzamento degli anticorpi associati alle piastrine, accelerata distruzione piastrinica da parte dei macrofagi splenici, diminuzione della vita media delle piastrine circolanti e aumento della trombopoiesi ai massimi livelli. Gli anticorpi prodotti contro le membrane piastriniche possono provocare un'ampia gamma di sindromi cliniche rappresentate da trombocitopenia immunomediata classica, trombocitolisi subclinica compensata, trombopoiesi deficitaria o disfunzioni piastriniche. La forma primaria è una malattia autoimmune tipica, mentre quella secondaria è associata a numerosi processi patologici. La trombocitopenia immunomediata secondaria può andare incontro a risoluzione non appena il processo patologico sottostante viene eliminato. I cani colpiti dalla condizione vengono portati alla visita con tipici difetti a carico dell'emostasi primaria ed emorragie petecchiali ed ecchimotiche a carico di cute e mucose. Nei soggetti con trombocitopenia immunomediata acuta, le emorragie gastrointestinali di notevole gravità costituiscono la causa principale di morte. Le emorragie gastrointestinali o quelle genitourinarie normalmente sono all'origine di anemia rigenerativa. La perdita cronica di sangue può indurre un'anemia non rigenerativa secondaria a carenza di ferro. Benché sia spesso ben tollerata, la trombocitopenia auto-immune canina è un'affezione potenzialmente pericolosa per la vita del soggetto.

Summary

Immune-mediated thrombocytopenia (IMT) is a common acquired cause of defective primary hemostasis in dogs. Classical canine IMT is characterized by moderate to severe thrombocytopenia, increased platelet-associated antibody, accelerated platelet destruction by splenic macrophages, reduced circulating platelet life span, and maximum thrombopoiesis. Antibody against platelet membranes may cause a broad spectrum of clinical syndromes: classical IMT, subclinical compensated thrombocytolysis, defective thrombopoiesis, or platelet dysfunction. Primary IMT is a typical autoimmune disease; secondary IMT is associated with many disease processes. Secondary IMT may resolve after the underlying disease process is eliminated. Patients with canine IMT typically present with defective primary hemostasis: petechial and ecchymotic cutaneous and mucosal hemorrhages. Severe gastrointestinal hemorrhage is the predominant cause of death in dogs with acute IMT. Gastrointestinal or genitourinary hemorrhage typically causes regenerative anemia. Chronic blood loss may lead to nongenerative anemia secondary to iron deficiency. Although it is frequently well tolerated, canine IMT is nevertheless a potentially life-threatening illness.

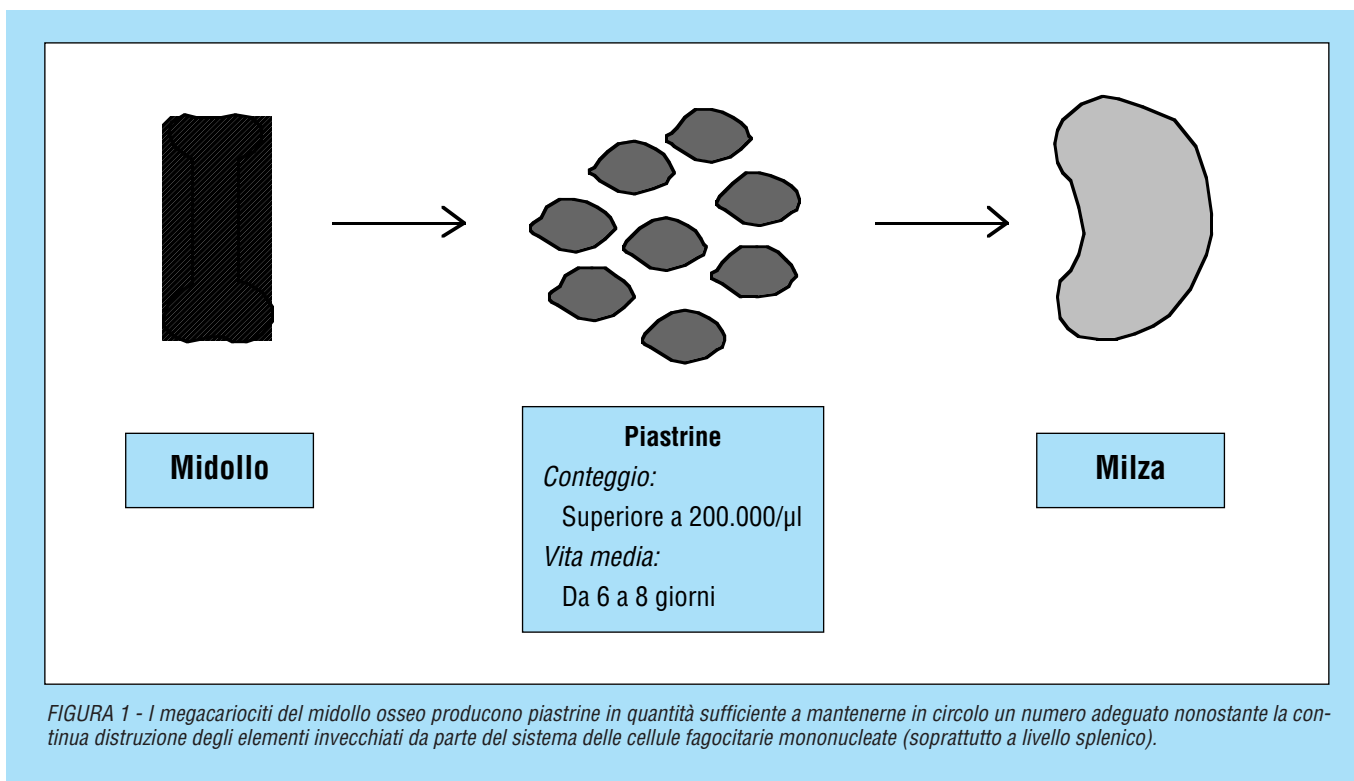
Le piastrine sono elementi indispensabili all'emostasi normale. Le risposte piastriniche verso i danni vasali di lieve entità rappresentano la componente principale dell'emostasi primaria ed impediscono le emorragie diffuse secondarie a traumi capillari protratti conseguenti all'attività normale. I difetti dell'emostasi primaria provocati da

disfunzioni delle piastrine o da diminuzione del loro numero si manifestano tipicamente con emorragie spontanee e generalizzate a carico di cute e mucose.

Nel cane, la trombocitopenia immunomediata è una causa acquisita comunemente all'origine di difetti dell'emostasi primaria. Numerosi processi patologici possono scatenare la condizione.

Nonostante l'eziologia eterogenea, la maggior parte dei casi di trombocitopenia immunomediata presenta aspetti fisiopatologici comuni, fra cui livelli elevati di anticorpi anti-piastrinici, accresciuta distruzione piastrinica da

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 17, N. 3, marzo 1995, 353. Con l'autorizzazione dell'Editore.



parte dei fagociti mononucleati e notevole riduzione della vita media delle piastrine circolanti. La trombocitopenia si sviluppa se la distruzione di piastrine supera la produzione compensatoria delle stesse da parte dei megacariociti del midollo osseo.

La trombocitopenia immunomediata canina comporta difficoltà diagnostiche e terapeutiche. Il trattamento di successo delle varie manifestazioni che ne derivano è favorito dalla comprensione del meccanismo patologico sottostante. La maggior parte delle ricerche cliniche riguardanti la patogenesi della condizione è relativa a pazienti umani. La trombocitopenia immunomediata tipica del cane e quella cronica umana condividono numerose analogie; pertanto le conclusioni ottenute nell'uomo spesso vengono estrapolate al cane. Quando sia possibile, il presente lavoro evidenzia i reperti clinici e sperimentali propri della specie canina.

Nella prima parte di questo articolo vengono prese in considerazione la patogenesi e gli aspetti clinici della trombocitopenia immunomediata, mentre la diagnosi e la terapia verranno discusse nella seconda parte.

PATOGENESI

Ciclo piastrinico normale

Le piastrine vengono prodotte per frammentazione dei megacariociti presenti nel midollo osseo e vengono successivamente rilasciate nel circolo ematico. La produzione di piastrine (trombopoiesi) garantisce che il numero di tali elementi in circolo superi abbondantemente il fabbisogno emostatico. Secondo i veterinari specializzati in ematologia, l'intervallo di riferimento per le piastrine circolanti nel cane è compreso fra 200.000 e 500.000 elementi/microlitro.^{a,1}

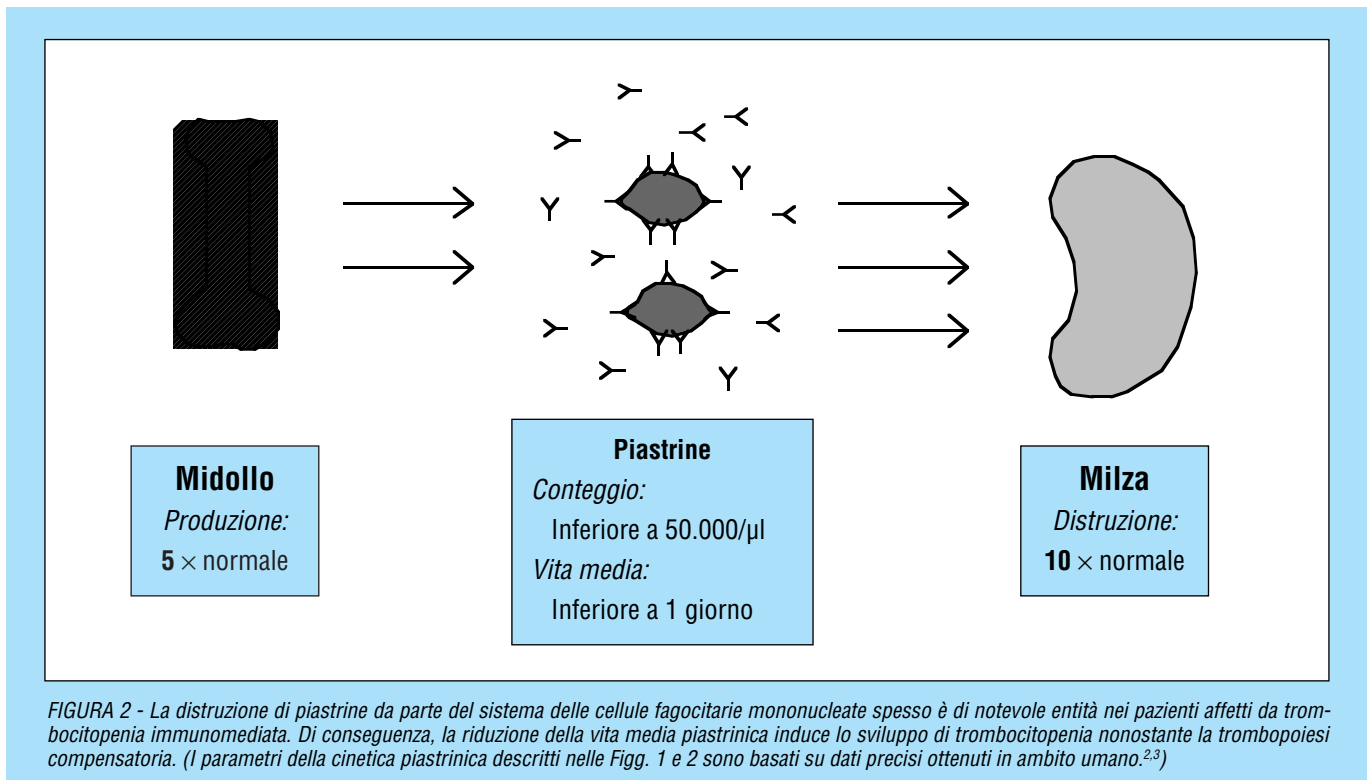
Presumendo che la funzionalità piastrinica sia normale, è raro che si verifichino emorragie spontanee in presenza di un numero di piastrine superiore a 50.000/microlitro.¹⁻⁶

Nel cane, la vita media delle piastrine circolanti è compresa fra 8 e 12 giorni.⁷ Quelle vecchie vengono rimosse dal circolo e fagocitate dai macrofagi tissutali, in particolare nella milza.¹ Quest'ultima svolge anche funzione di immagazzinamento di questi elementi; infatti circa un terzo della popolazione piastrinica circolante ha sede nei vasi splenici.^{1,7-9} Nella Figura 1 viene schematizzato il ciclo piastrinico normale nell'uomo.

Forma classica dell'affezione

Nei pazienti umani e nei cani con trombocitopenia immunomediata, solitamente si rilevano innalzamenti dei livelli di anticorpi anti-piastrinici. L'aumento degli anticorpi legati alle membrane piastriniche favorisce la distruzione delle stesse da parte del sistema delle cellule fagocitarie mononucleate. I macrofagi sono dotati di recettori che riconoscono e si legano alla subunità Fc (frammento cristallizzabile) delle molecole immunoglobuliniche. La distruzione piastrinica ha inizio con il legame fra il recettore macrofagico Fc e le piastrine ricoperte da anticorpi.^{2,3,10-13}

^a Nel cane, non esiste pieno accordo circa il numero normale di piastrine circolanti. Presso l'Ontario Veterinary College, University of Guelph, l'intervallo di riferimento adottato dai clinici (da 145.000 a 440.000 piastrine/microlitro) era basato sulla conta di colture piastriniche allestite in loco con campioni di sangue venoso prelevato in 60 cani sani. I diversi metodi di prelievo e trattamento dei campioni e le tecniche utilizzate per la conta nei vari laboratori diagnostici possono modificare gli intervalli di riferimento. Pertanto, questi ultimi devono essere stabiliti per ogni singolo laboratorio.



Solitamente, la milza è l'organo principale in cui si svolge la distruzione piastrinica immunomediata e rappresenta una fonte significativa di anticorpi anti-piastrine.^{2,3,5,14-17} Nei pazienti umani con trombocitopenia immunomediata, la velocità di distruzione piastrinica spesso è 10 volte superiore alla velocità del normale consumo delle piastrine invecchiate.² Nella milza, il sistema delle cellule fagocitarie mononucleate trasforma gli antigeni delle piastrine fagocitate adattandoli ai linfociti produttori di anticorpi, amplificando in tal modo la risposta immunitaria.^{2,14,16,18} Anche altri organi dotati di funzioni fagocitarie rilevanti, in particolare il fegato, possono contribuire alla distruzione piastrinica.^{2,5,11,14}

Il midollo osseo sano risponde all'accresciuto consumo di piastrine aumentando il numero e il volume dei megacariociti. Nell'uomo, gli stati di eccessiva distruzione piastrinica inducono aumenti di trombopoiesi pari a cinque volte il normale.^{2,3} I megatrombociti (cosiddette piastrine da stress) sono piastrine giovani e di grandi dimensioni che vengono rilasciate nel torrente circolatorio durante l'accresciuto turnover megacariocitico.^{2,7,9} Pertanto, l'aumento dei megatrombociti circolanti è all'incirca proporzionale all'aumento della trombopoiesi.² I megatrombociti sono funzionalmente più efficienti delle piastrine mature.^{1,3,9,17}

Nei pazienti umani con trombocitopenia immunomediata, la vita media delle piastrine circolanti è inversamente proporzionale ai livelli di anticorpi anti-piastrinici¹¹ e, in genere, è inferiore a un giorno, mentre è compresa fra sei e otto giorni in situazioni normali. Nei pazienti con livelli di anticorpi piastrinici estremamente elevati, la durata media delle piastrine spesso si riduce a meno di un'ora.^{2,11,12} Poiché la produzione di piastrine nei pazienti con trombocitopenia immunomediata si attesta tipicamente sui livelli massimi, il numero di questi elementi

dipende dalla durata della loro vita.¹¹ Nella Figura 2 viene illustrato il ciclo piastrinico in un paziente umano con trombocitopenia immunomediata e livelli elevati di anticorpi associati alle piastrine.

Trombocitolisi compensata

La distruzione piastrinica immunomediata non è sempre all'origine di trombocitopenia grave. Il massimo livello di trombopoiesi consente di mantenere un numero di piastrine circolanti sufficiente, benché ridotto, nonostante la distruzione protratta di tali elementi. Questa situazione viene definita trombocitolisi compensata.²

Nei soggetti con trombocitolisi compensata, i quadri di trombocitopenia sono da lievi a moderati e non sono accompagnati da emorragie spontanee. Il protrarsi della distruzione piastrinica immunomediata è confermato dal reperto di iperplasia megacariocitica, aumento dei megatrombociti circolanti e persistenza degli anticorpi anti-piastrine.² La trombocitolisi compensata ha decorso subclinico tranne quando sia associata ad altri processi patologici. La condizione spesso consengue al trattamento, apparentemente di successo, della trombocitopenia immunomediata.^{14,19}

Trombopoiesi

Normalmente, la trombocitopenia immunomediata stimola una trombopoiesi di notevole entità. Tuttavia, in un terzo circa dei pazienti umani affetti dalla condizione in forma cronica, la trombopoiesi in effetti non raggiunge il livello massimo.³ Spesso, gli anticorpi anti-piastrine interagiscono con i megacariociti. Pertanto, un rallentamento

della trombopoiesi può essere indice di danno megacariocitico immunomediato.^{3,14,20,21} La coesistenza di un danno piastrinico e megacariocitico mediato da anticorpi induce lo sviluppo di trombocitopenia attraverso una più intensa distruzione piastrinica aggravata da una risposta trombo-poietica attenuata.

Nei cani colpiti da trombocitopenia immunomediata in forma tipica i parametri della produzione piastrinica non sono stati valutati in modo esauriente. Nei soggetti affetti dalla condizione, il midollo osseo è caratterizzato da un numero di megacariociti compreso fra valori nettamente inferiori e nettamente superiori a quelli riscontrati nei cani normali, spesso con predominanza di megacariociti immaturi.^{7,14,16,20,22,23} I megacariociti prelevati in cani affetti da trombocitopenia immunomediata spesso presentano alterazioni degenerative quali cariolisi e schiumosità citoplasmatica, vacuolizzazione e ridotta granulosità indicanti la coesistenza di un danno megacariocitico mediato da anticorpi.^{8,14,16,20} Nei soggetti affetti dalla condizione è raro riscontrare stati di grave ipoplasia megacariocitica che sono associati a livelli elevati di mortalità.^{16,22,24}

Funzione piastrinica

Sperimentalmente, gli anticorpi antiplastrine del cane inducono la comparsa di disfunzioni piastriniche (trombopatia). In questa specie, gli anticorpi monoclonali diretti contro la glicoproteina (GP) IIb/IIIa della membrana piastrinica inibiscono significativamente la funzionalità piastrinica normale sia in vitro che in vivo.^{25,26} Anche il siero prelevato in cani con trombocitopenia immunomediata clinicamente manifesta inibisce la normale funzionalità piastrinica in vitro, dimostrando la presenza in circolo di un inibitore della funzionalità piastrinica (probabilmente si tratta di anticorpi anti-plastrine).²⁷

L'emostasi primaria può essere gravemente compromessa dalla coesistenza di disfunzioni e processi di distruzione piastrinica mediati da anticorpi. Tuttavia, nei cani affetti da trombocitopenia immunomediata, l'importanza clinica della disfunzione piastrinica mediata da anticorpi non è ancora stata chiarita. Nei soggetti colpiti dalla condizione, le piastrine residue presenti in circolo sono caratterizzate da funzione emostatica normale o superiore alla norma, probabilmente per l'espansione della popolazione megatrombocitica.³ Pertanto, in corso di trombocitopenia immunomediata, le variazioni del livello di trombocitopenia necessario a indurre emorragie spontanee può riflettere un equilibrio fra iperfunzionalità megatrombocitica e ipofunzionalità delle piastrine ricoperte di anticorpi.^{1,2}

EZIOLOGIA

La trombocitopenia immunomediata può essere primaria o secondaria. La forma primaria è una tipica affezione autoimmune spontanea, mentre la forma secondaria può conseguire a un'ampia gamma di processi patologici. La differenziazione clinica fra le due forme è molto difficoltosa.

Forma primaria

Nell'uomo, la trombocitopenia primaria è distinguibile in due diverse sindromi cliniche, quella acuta (dell'infanzia) e quella cronica (dell'età adulta). La forma acuta tipica è un disordine lieve e transitorio del bambino, mentre quella cronica colpisce l'adulto assumendo in genere carattere di maggiore gravità e persistenza. Le differenze cliniche esistenti fra la trombocitopenia immunomediata acuta e quella cronica probabilmente rispecchiano patogenesi diverse.

Nel cane, questa suddivisione clinica non viene applicata. In questa specie, la trombocitopenia immunomediata in forma tipica presenta maggiori analogie con la forma cronica umana, benché siano stati descritti anche casi di trombocitopenia transitoria che ricordano la forma acuta del bambino.²²

Forma acuta

Nel bambino, la trombocitopenia immunomediata in forma acuta provoca stati trombocitopenici lievi o moderati a cui si associano emorragie di scarsa gravità. La remissione spontanea della condizione solitamente si verifica nell'arco di sei mesi dal suo esordio.^{2,3}

La forma acuta che colpisce in età infantile si adatta ai criteri dei processi autoimmuni primari; infatti si tratta di una patologia immunomediata di origine sconosciuta. Tuttavia, alcuni ricercatori ipotizzano che la condizione nel bambino in realtà sia un disordine secondario.²

Spesso, la trombocitopenia immunomediata transitoria dell'infanzia si sviluppa a circa due settimane di distanza da un'infezione virale o da un intervento vaccinale. Si ritiene che la distruzione delle piastrine abbia inizio in seguito all'adesione aspecifica di particelle virali o di molecole anticorpali circolanti alla membrana trombocitaria.^{2,5,28} La remissione spontanea può conseguire all'eliminazione degli immunocomplessi circolanti.

Nel cane sono stati segnalati casi di trombocitopenia immunomediata postvaccinale che possono avere patogenesi simile a quella ipotizzata nella condizione acuta del bambino. Sperimentalmente, è possibile indurre uno stato di trombocitopenia lieve e transitoria eseguendo la vaccinazione contro cimurro ed epatite con vaccino a virus vivo modificato.²⁹ Casi di trombocitopenia conseguenti a vari interventi vaccinali eseguiti con vaccini di questo tipo sono stati segnalati anche sul piano clinico, tuttavia mancano segni evidenti riferibili alla causa diretta del disturbo.^{28,30}

Forma cronica

Nell'uomo, la trombocitopenia immunomediata cronica primaria, definita anche porpora trombocitopenica idiopatica, è una tipica malattia autoimmune. Nei pazienti affetti dalla condizione si riscontrano stati di trombocitopenia ricorrenti o persistenti che spesso risultano gravi, debilitanti e refrattari alle terapie.^{2,3}

Nei pazienti umani colpiti da trombocitopenia immunomediata cronica primaria sono state eseguite ampie misu-

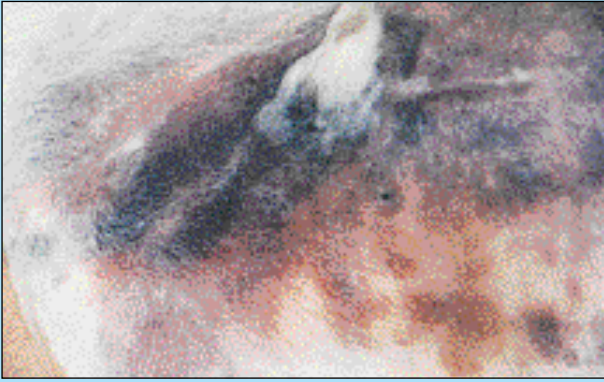


FIGURA 3 - Emorragie ecchimotiche diffuse sviluppatesi spontaneamente a carico della superficie addominale ventrale in un soggetto affetto da trombocitopenia in forma grave.

razioni dei livelli di anticorpi associati alle piastrine e del complemento. Nella maggior parte degli individui, i livelli delle immunoglobuline G associate alle piastrine subiscono innalzamenti che sono inversamente proporzionali ai conteggi piastrinici. Non è stata rilevata alcuna correlazione costante fra questi ultimi e livelli di IgM e IgA associate alle piastrine o livelli del complemento.^{2,3,10,11}

La separazione di singoli componenti della membrana piastrinica ha consentito di caratterizzare ulteriormente gli anticorpi anti-piastrine. Nella maggior parte dei pazienti umani affetti da trombocitopenia immunomediata si rilevano anticorpi circolanti diretti contro le glicoproteine della membrana piastrinica (ad es. GP IIb/IIIa e GP Ib/IX), mentre è raro riscontrare quelli diretti contro i fosfolipidi membranari.^{3,10,31}

La predisposizione allo sviluppo di trombocitopenia immunomediata può essere trasmessa ereditariamente. La genotipizzazione dimostra una notevole associazione fra la forma cronica primaria della condizione nell'uomo e un gene specifico del sistema di istocompatibilità maggiore, in particolare l'allele DRw2 del locus antigene leucocitario (HLA)-D. Negli individui che ricevono per via ereditaria il gene DRw2, la predisposizione allo sviluppo di trombocitopenia immunomediata è dieci volte superiore che in quelli con genotipo non-DRw2.²

Nel cane, non sono stati condotti studi analoghi. L'esistenza di una predisposizione ereditaria in questa specie è suggerita dalle segnalazioni relative a casi di trombocitopenia immunomediata in diversi gruppi di cani con stretti legami di parentela.²⁸ Questo tipo di predisposizione può spiegare la maggiore incidenza dell'affezione in determinate razze.

Sulla base delle informazioni attualmente disponibili, la trombocitopenia immunomediata cronica dell'uomo viene considerata una malattia autoimmune spontanea caratterizzata da produzione inappropriata, da parte delle plasmacellule, di anticorpi diretti contro antigeni propri normalmente presenti sulle piastrine. Evidentemente, alcuni individui posseggono una predisposizione genetica verso la condizione.^{2,3} In molti casi di trombocitopenia immunomediata primaria del cane, la patogenesi è analoga. Ulteriori ricerche potrebbero mettere in evidenza una o più cause all'origine della cosiddetta trombocitopenia immunomediata spontanea.



FIGURA 4 - Nei soggetti affetti da trombocitopenia si formano ematomi di proporzioni eccessive in risposta a traumi vascolari di minima entità (ad es. in seguito a normali inoculazioni endovenose nella vena giugulare.).

Forma secondaria

La distruzione piastrinica mediata da anticorpi può precipitare per effetto di numerosi processi patologici primari sottostanti. La trombocitopenia immunomediata secondaria, analogamente a quella primaria, è caratterizzata da livelli elevati di anticorpi anti-piastrinici.^{32,33} Poiché numerose affezioni inducono stati di trombocitopenia attraverso meccanismi di tipo non immunologico, la dimostrazione inequivocabile della forma immunomediata secondaria richiede il riscontro degli anticorpi anti-piastrine.

Le piastrine possono essere distrutte dal sistema delle cellule fagocitarie mononucleate nonostante l'assenza di specifici autoanticorpi anti-piastrine. Questo meccanismo viene definito distruzione degli elementi piastrinici "innocenti". Gli anticorpi diretti contro neoplasie o antigeni estranei strettamente associati alle membrane piastriniche possono dare inizio alla distruzione dei trombociti.^{5,7,8,16,21,28,34} Analogamente, il processo distruttivo può essere scatenato dall'adesione alle membrane piastriniche di immunocomplessi circolanti (ad es. complessi virus-anticorpo).^{2,5,8,9,16,21,28,34} La distruzione degli elementi piastrinici "innocenti" secondaria all'adesione di anticorpi alle membrane piastriniche solitamente si risolve con la rimozione degli antigeni estranei oppure degli immuno-complessi scatenanti.^{5,7,9,32-34}

In alcuni soggetti con sospetta trombocitopenia immunomediata si sviluppano anticorpi specifici diretti contro componenti normali della membrana piastrinica. In questi individui può persistere uno stato di trombocitopenia



FIGURA 5 - Tipiche emorragie petecchiali multiple a carico della mucosa gengivale e boccale in un cane con trombocitopenia di notevole gravità.

nonostante la risoluzione del processo patologico scatenante.³⁴

Nell'uomo e nel cane, la trombocitopenia immunomediata è stata associata a numerosi processi patologici. Il riscontro clinico di una relazione significativa fra la condizione e una particolare malattia può soltanto suggerire una possibile eziologia. Le eventuali cause di trombocitopenia immunomediata secondaria, ipotizzabili in un primo momento in base alle osservazioni cliniche, quando sia possibile devono essere confermate sperimentalmente.

Dal punto di vista clinico, la trombocitopenia immunomediata del cane è stata strettamente associata a varie neoplasie solide o a carico degli elementi figurati del sangue.^{14,21,28} In diversi cani colpiti da neoplasie solide, lo stato di trombocitopenia è andato incontro a risoluzione dopo la remissione del tumore.²¹

Nel cane, la somministrazione protratta, a scopo sperimentale, di dosi molto elevate di sali d'oro oppure di cefalosporine di seconda generazione ha dato origine a stati di trombocitopenia immunomediata secondaria. La condizione si risolveva rapidamente sospendendo l'assunzione dei farmaci.^{32,33,35}

Sul piano clinico, l'associazione fra trombocitopenia immunomediata e altri disordini immunologici (ad es. lupus eritematoso sistemico e anemia emolitica immunomediata) può spiegare la distruzione delle piastrine "innocenti" secondaria all'adesione aspecifica di immuno-complessi circolanti alle membrane piastriniche.^{5,14,28, 36,37} Al contrario, l'associazione della condizione con altri disordini di ordine immunologico può rispecchiare un'eziologia primaria comune non identificata.



FIGURA 6 - L'esame clinico attento dei soggetti affetti da trombocitopenia può mettere in evidenza emorragie spontanee a carico di diverse superfici cutanee e mucose (in questo caso riguardano la mucosa peniena).



FIGURA 7 - Melena in un cane con grave trombocitopenia immunomediata.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Nella maggior parte dei casi, la trombocitopenia immunomediata interessa cani di età media. Solitamente, la condizione si sviluppa verso i sei anni di vita, benché possano essere colpiti soggetti di qualsiasi età.^{5,14,22,37}

Numerose segnalazioni indicano una predisposizione all'affezione in barbone, cocker spaniel e bobtail.^{14,28,38} Benché la condizione sia più frequente nelle femmine, entrambi i sessi possono esserne colpiti.^{5,9,14,22, 28,37}

Recentemente, è stata segnalata la prevalenza di trombocitopenia immunomediata nell'ambito di una grossa clinica universitaria. La presenza di stati di trombocitopenia (definiti come numero di piastrine inferiore a 200.000 per microlitro) è stata documentata nel 5% dei soggetti al momento del ricovero nell'arco di un periodo di sei anni. Successivamente, la condizione di origine immunomediata veniva diagnosticata soltanto nel 5% dei pazienti che venivano portati alla visita con un numero limitato di piastrine (0,25% di tutti i cani ricoverati). Benché la diagnosi di trombocitopenia immunomediata venisse formulata in cani con conte piastriniche pari a 200.000 elementi/microlitro, nella maggior parte dei soggetti (circa il 70%) era presente un grave deficit piastrinico (meno di 50.000 piastrine/microlitro). Nei cani che venivano portati alla visita

con gravi quadri trombocitopenici, la diagnosi più frequente era quella di trombocitopenia immunomediata.³⁸

Nel cane, la condizione si manifesta tipicamente con emorragie spontanee che insorgono improvvisamente in soggetti apparentemente sani. Ponendo ulteriori domande al proprietario è possibile ricavarne un'anamnesi indicante piccole emorragie ricorrenti. Eventuali traumi di scarsa importanza oppure interventi chirurgici di routine possono scatenare emorragie impreviste. Le forme subcliniche di trombocitopenia possono essere messe in evidenza in occasione di esami ematologici di routine.^{5,7,14,16,19,39}

I deficit dell'emostasi primaria, conseguenti a trombocitopenia, trombopatie o (raramente) a disordini vascolari, inducono tipiche emorragie capillari. Le petecchie cutanee e mucose possono unirsi formando ecchimosi larghe e piatte (Fig. 3). Nelle sedi sottoposte a continui traumi capillari di lieve entità (zone di appoggio) (Fig. 4) oppure in quelle caratterizzate da elevata pressione idrostatica capillare (superficie ventrale di torace e addome) si sviluppano tipiche ecchimosi cutanee.^{2,7,9} Petecchie ed ecchimosi si riscontrano comunemente a livello di mucosa orale (Fig. 5), nasale, congiuntivale, prepuziale, peniena (Fig. 6) e vaginale. Le vere emorragie mucose inducono sanguinamenti gengivali e vulvari, epistassi, ematemesi, melena (Fig. 7), ematochezia ed ematuria.^{2,3,5,7,9,14,20,22,37,39}

I cani affetti da trombocitopenia immunomediata spesso presentano condizioni cliniche stabili nonostante la grave carenza piastrinica.^{9,38} Tuttavia, le trombocitopenie gravi devono sempre essere considerate disordini seri e potenzialmente pericolosi per la vita del soggetto. Le conseguenze della condizione dipendono dalla sede e dall'entità delle emorragie. Alcune regioni sensibili (ad es. occhi ed encefalo) tollerano soltanto emorragie minime. L'ifema e le emorragie retiniche possono indurre stati di cecità che spesso si risolvono con terapie appropriate.^{5,14,22,39} Le emorragie intracraniche rappresentano una delle cause principali di morte nei pazienti umani affetti dalla condizione, mentre sono rare nel cane.^{2,3,5}

Nei cani con trombocitopenia immunomediata in forma acuta, la causa più frequente di morte è rappresentata dalle emorragie gastrointestinali di grave entità.²² Queste ultime, al pari delle emorragie genitourinarie, inducono una tipica anemia rigenerativa. La perdita cronica di sangue può essere all'origine di stati di anemia non rigenerativa secondari a deficit di ferro.^{2,7,14,20,22}

Nel cane, i segni clinici aspecifici che spesso si associano alla condizione comprendono letargia, debolezza, anoressia, piressia e pallore delle mucose.^{5,14,20,22,37,39} La splenomegalia è un reperto atipico sia nei pazienti umani che nei cani colpiti dall'affezione.^{2,9,10,17,22,37}

CONCLUSIONE

Nel cane, la trombocitopenia immunomediata in forma classica è caratterizzata da trombocitopenia da moderata a grave, aumento degli anticorpi anti-piastrinici, ridotta emivita delle piastrine circolanti a causa di accelerata distruzione delle stesse da parte dei macrofagi splenici e massima intensificazione della trombopoiesi. Gli anticorpi diretti contro le membrane piastriniche possono provocare un'ampia gamma di sindromi cliniche rappresentate da

trombocitopenia immunomediata in forma classica, trombocitolisi subclinica compensata, deficit di trombopoiesi e disfunzioni piastriniche.

La trombocitopenia immunomediata primaria è una tipica malattia auto-immune, mentre quella secondaria può essere associata a numerosi processi patologici. Quest'ultima può andare incontro a risoluzione in seguito ad eliminazione della patologia sottostante. Nel cane, la condizione presenta i caratteri tipici dei deficit dell'emostasi primaria, con emorragie petecchiali ed ecchimotiche a carico di cute e mucose. La trombocitopenia immunomediata canina spesso viene ben tollerata, ma è comunque un'affezione potenzialmente pericolosa per la vita del soggetto.

Il trattamento medico della condizione richiede la comprensione della patogenesi sottostante. Nella seconda parte del presente lavoro verrà proposto un approccio equilibrato alla diagnosi e al trattamento dell'affezione basato sui principi fisiopatologici della stessa.

Note sull'autore

Il Dr. Mackin è membro dell' Australian College of Veterinary Scientists e Diplomate dell' American College of Veterinary Internal Medicine ed 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

- 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.
- Karpatkin S: Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 56(3):329-343, 1980.
- Bussel JB: Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 4(1):179-191, 1990.
- Wolf AM: Vincristine therapy of chronic thrombocytopenia in the dog. *Southwest Vet* 35(3):209-215, 1983.
- Wilkins RJ, Hurvitz AI, Dodds-Laffin WJ: Immunologically mediated thrombocytopenia in the dog. *JAVMA* 163(8): 277-282, 1973.
- Johnessee JS, Hurvitz AI: Thrombocytopenia, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy. VIII*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1983, pp 389-392.
- Thomason KJ, Feldman BF: Immune-mediated thrombocytopenia: Diagnosis and treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet* 7(7):569-576, 1985.
- Helfand SC: Platelets and neoplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18(1):131-156, 1988.
- Feldman BF: Disorders of platelets, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy. X* Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 457-464.
- Berchtold P, McMillan R: Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood* 74(7):2309-2317, 1989.
- 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-labelled platelets. *Scand J Haematol* 37:97-102, 1986.
- Harrington WJ, Ahn YS, Byrnes JJ et al: Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hosp Pract* 205-220, 1983.
- Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R: Use of platelets as drug carriers for the treatment of hematologic diseases. *Methods Enzymol* 149:312-325, 1983.
- Jain NC, Switzer JW: Autoimmune thrombocytopenia in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 11(2): 421-434, 1981.

15. Feldman BF, Handagama P, Lubberink AA: Splenectomy as adjunctive therapy for immune-mediated thrombocytopenia and hemolytic anemia in the dog. *JAVMA* 187(6):617-619, 1985.
16. Halliwell REW, Gorman NT: Autoimmune blood diseases, in *Veterinary Clinical Immunology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 308-336.
17. Feldman BF, Thomason KJ, Jain NC: Quantitative platelet disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18(1):35-49, 1988.
18. Ahn YS, Harrington WJ: Clinical uses of macrophage inhibitors. *Adv Intern Med* 25:453-473, 1980.
19. Wilkins RJ, Dodds WJ: Idiopathic (immunologic) thrombocytopenic purpura, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy. V*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1974, pp 365-367.
20. 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.
21. Helfand SC, Couto CG, Madewell BR: Immune-mediated thrombocytopenia associated with solid tumors in dogs. *JAAHA* 21(2):787-794, 1985.
22. Williams DA, Maggio-Price L: Canine idiopathic thrombocytopenia: Clinical observations and long-term follow-up in 54 cases. *JAVMA* 185(6):660-663, 1984.
23. Greene CE, Scoggin J, Thomas JE, Barsanti JA: Vincristine in the treatment of thrombocytopenia in five dogs. *JAVMA* 180(2):140-143, 1982.
24. Murtaugh RJ, Jacobs RM: Suspected immune-mediated megakaryocytic hypoplasia or aplasia in a dog. *JAVMA* 186(12):1313-1315, 1985.
25. Coller BS, Scudder LE: Inhibition of dog platelet function by in vivo infusion of F(ab')₂ fragments of a monoclonal antibody to the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor. *Blood* 66(6):1456-1459, 1985.
26. Coller BS, Folts JD, Scudder LE, Smith SR: Antithrombotic effect of a monoclonal antibody to the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in an experimental animal model. *Blood* 68(3):783-786, 1986.
27. Kristensen AT, Weiss DJ, Klausner JS: Platelet dysfunction associated with canine immune-mediated thrombocytopenia (ITP) *Proc 9th Annual ACVIM Forum*:107, 1991.
28. Dodds WJ: Immune-mediated diseases of the blood. *Adv Vet Sci Comp Med* 27:163-196, 1983.
29. Jones BEV: Platelet aggregation in dogs after live-virus vaccination. *Acta Vet Scand* 25(4):504-509, 1984.
30. McNulty JF, Rudd RG: Thrombocytopenia associated with vaccination of a dog with a modified-live paramyxovirus vaccine. *JAVMA* 186(11):1217-1219, 1985.
31. 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.
32. Bloom JC, Blackmer SA, Bugelski PJ, et al: Gold-induced immune thrombocytopenia in the dog. *Vet Pathol* 22(5): 492-499, 1985.
33. 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 cefazedone. *Am J Hematol* 28:71-78, 1988.
34. Handagama P, Feldman BF: Thrombocytopenia and drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18(1):51-65, 1988.
35. Bloom JC, Lewis HB, Sellers TS, Deldar A: The hematological effects of cefonicid and cefazedone in the dog: A potential model of cephalosporin hematotoxicity in man. *Toxicol Appl Pharmacol* 90(1):135-142, 1987.
36. 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.
37. 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):245-250, 1985.
38. 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.
39. 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.