

# I DISORDINI DELLA COAGULAZIONE NEI PICCOLI ANIMALI\*

**URS GIGER**, Dr. med. vet., MS, FVH

Diplomate, ACVIM & ECVIM-CA

Charlotte Newton Sheppard Professor of Medicine

Chief, Section of Medical Genetics - School of Veterinary Medicine

University of Pennsylvania - Philadelphia, Pennsylvania

Il “sanguinamento” è un’evenienza clinica piuttosto comune nei piccoli animali. Le sue cause sono rappresentate da danni vascolari di origine traumatica, chirurgica, ulcerosa o tumorale. Le manifestazioni cliniche dei disordini caratterizzati da sanguinamento negli animali vanno da forme lievi ed autolimitanti ad emorragie potenzialmente letali che richiedono un’immediata attenzione. In questi animali, la tendenza alle emorragie è esageratamente accentuata e si manifesta attraverso gravi sanguinamenti spontanei, multifocali ed inattesi. È interessante notare che i disordini della coagulazione sono più comuni nel cane che nel gatto.

## EMOSTASI

L'emostasi è una complessa risposta fisiologica al sanguinamento e può essere suddivisa in *primaria* e *secondaria*. Perché si realizzi l'*emostasi primaria*, che esita nella formazione di un tappo piastrinico instabile sufficiente ad arrestare il sanguinamento capillare, sono necessari l'endotelio vascolare, le piastrine ed il fattore di von Willebrand (vWF). Quest'ultimo, una grossa proteina plasmatica sintetizzata dall'endotelio, facilita l'adesione fra piastrine e subendotelio.

La *coagulazione del sangue* si realizza attraverso un processo sequenziale con cui i molteplici fattori della coagulazione contenuti nel sangue interagiscono fra loro finendo per esitare nella formazione di un coagulo di fibrina insolubile. In presenza di lesioni a carico dei vasi di maggiori dimensioni, i fattori della coagulazione sono necessari per formare questo coagulo fibrinoso stabile attraverso un processo noto come *emostasi secondaria*.

Col termine “disordini dell'emostasi” si indica un aumento della tendenza al sanguinamento che può essere comodamente suddivisa in vasculopatie, trombocitopenie,

trombopatie, malattia di von Willebrand e coagulopatie. Alcuni processi patologici causano dei difetti emostatici combinati (ad esempio, la coagulazione intravasale disseminata [DIC]). La presentazione delle emorragie può suggerire determinati disordini dell'emostasi e sono disponibili dei test pratici capaci di classificare ed identificare la tendenza al sanguinamento. Una diagnosi accurata della causa del problema condiziona il trattamento ed il successo della terapia in ogni singolo paziente. La presente guida clinica è una rassegna aggiornata della componente coagulativa dell'emostasi (cioè dell'emostasi secondaria) redatta per aiutare i veterinari a diagnosticare le coagulopatie degli animali da compagnia. Si rimanda il lettore alle *Lecture consigliate* per trovare le fonti di informazione su altri aspetti del processo dell'emostasi, come la malattia di von Willebrand e le trombocitopenie/trombocitopatie.

## LA CASCATA DELLA COAGULAZIONE

La cosiddetta “cascata della coagulazione” (Fig. 1) è costituita da una serie di reazioni enzimatiche che coinvolgono i fattori della coagulazione. Questi ultimi sono enzimi (serina proteasi), cofattori e substrati di particolari reazioni della cascata della coagulazione. La loro emivita varia da poche ore (fattore VII) a pochi giorni (fibrinogeno). Tradizionalmente, i diversi fattori della coagulazione sono identificati con i numeri romani da I a XIII (Tab. 1). La numerazione non è sequenziale e non esiste un fattore VI. L'attivazione di un fattore della coagulazione viene indicata con una “a” dopo il numero romano del fattore stesso (ad esempio, il fattore VII attivato viene indicato come fattore VIIa).

La complessa via biochimica della cascata della coagulazione svolge tre ruoli cardine nella formazione della fibrina:

1. accelera la produzione della fibrina a partire dal fibrinogeno per un fattore di 10 milioni,
2. regola le dimensioni del tappo di fibrina adattandole alla lesione e
3. localizza la formazione del coagulo di fibrina in corrispondenza della sede della lesione.

\*Da “An educational guide developed for veterinary practice by Sinbotics Corporation”. Con l'autorizzazione dell'Editore.

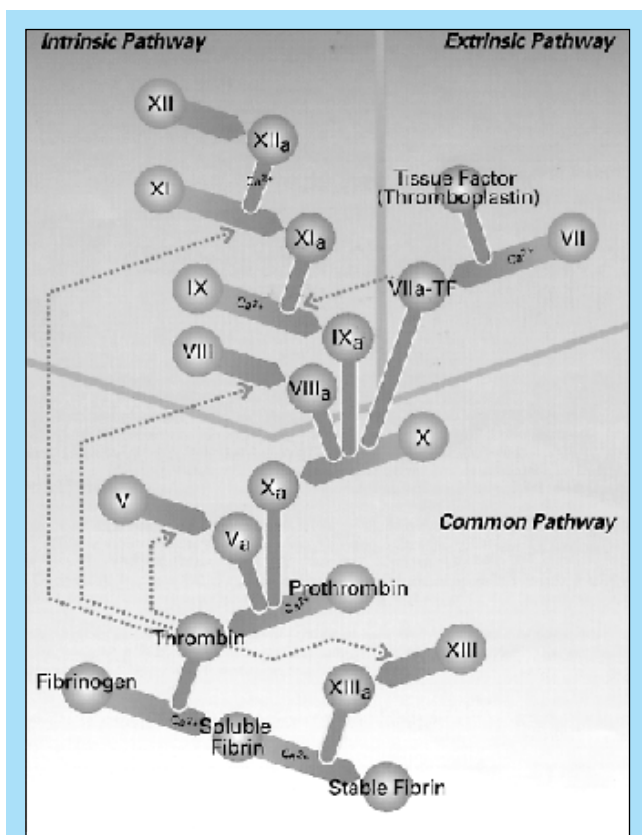


FIGURA 1 - La cascata della coagulazione.

La cascata della coagulazione è suddivisa in *sistemi estrinseci* ed *intrinseci* che confluiscono nella *via comune*. Quando le pareti dei vasi sanguigni vengono lesionate, si ha inizialmente l'attivazione del sistema estrinseco della coagulazione ad opera del fattore tissutale (TF), la tromboplastina prodotta nel subendotelio, che si unisce al fattore VII presente nel plasma portando alla formazione di una piccola quantità di complesso fattore VIIa-TF.

Il fattore VIIa-TF attiva i fattori IX e X e quindi viene rapidamente inattivato dagli inibitori della coagulazione associati alle lipoproteine. Ciò nonostante, la piccola quantità di trombina prodotta sembra sufficiente ad attivare il fattore XI trasformandolo in fattore XIa ed anche ad attivare altri cofattori (fattori V, VIII, XIII).

La formazione di trombina viene mantenuta attraverso l'azione del fattore XIa sul fattore IX. Quindi, la trombina ha un ruolo chiave nel mantenere nel tempo la coagulazione attraverso la via intrinseca, piuttosto che limitarsi a catalizzare l'azione del fibrinogeno in fibrina. Inoltre, la trombina è uno dei più potenti agenti di aggregazione piastrinica.

I fattori di coagulazione della fase di contatto (attivatori della cascata intrinseca in vitro) sono rappresentati da fattore XII, precallieina e chininogeno ad alto peso molecolare e sono meno importanti nell'attivazione del sistema intrinseco in vivo. Per questa ragione, gli animali emofilici (carenti di fattore VIII e IX) o con carenze del fattore VII sanguinano, mentre quelli con carenze del fattore XII no. Quindi, va notato che l'interazione dei fattori della coagulazione in vitro

Tabella 1  
Fattori della coagulazione

Fattore	Nome	Dipendenza dalla vitamina K	Note
I	Fibrinogeno		Substrato convertito in fibrina
II	Protrombina	+	Serina proteasi
III	Fattore tissutale		Non è un fattore plasmatico
IV	Calcio, Ca <sup>2+</sup>		Il Ca <sup>2+</sup> è essenziale per la maggior parte delle reazioni
V	Proaccelerina		Cofattore
VI	Non esiste un fattore VI		-
VII	Proconvertina	+	Serina proteasi
VIII	Antiemofilico		Cofattore legato al vWF
IX	Christmas	+	Serina proteasi
X	Stuart	+	Serina proteasi
XI	Precursore della tromboplastina plasmatica		Enzima
XII	Hageman		Proteasi di fase di contatto
XIII	Fattore stabilizzante la fibrina Prekallieina (Fletcher) Chininogeno ad alto peso molecolare (HMWK High-molecular-weight kininogen)		Enzima Proteasi di fase di contatto

procede in modo abbastanza diverso dalla cascata coagulativa in vivo. Ciò nonostante, gli esami in vivo possono essere molto utili per l'identificazione di specifiche coagulopatie.

Per la maggior parte delle reazioni della coagulazione è necessario il calcio (fattore IV). Per questa ragione, per il prelievo e l'esame di campioni di sangue, nei casi in cui si intendono effettuare determinazioni relative al plasma o alle cellule ematiche, si utilizzano i chelanti, come il citrato e l'EDTA. Questi composti si legano al calcio e quindi lo inattivano come fattore della coagulazione ed inibiscono la formazione del coagulo nei campioni di sangue.

Tutte le glicoproteine della cascata della coagulazione vengono sintetizzate nel fegato e circolano sotto forma di precursori inattivi nel plasma. Quindi, nei pazienti con epatopatie può essere appropriato uno screening della coagulazione, in particolare prima dell'esecuzione di procedure invasive come interventi chirurgici e biopsie. Questi fattori della coagulazione devono essere attivati a livello del danno vascolare.

La vitamina K è necessaria per la sintesi funzionale dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X. È coinvolta nella carbosilazione di queste specifiche serina proteasi che sono essenziali per il legame del calcio, come la proteina C e quella S, due importanti inibitori della coagulazione.

Il controllo e la moderazione del processo coagulativo sono di importanza vitale. Senza di essi, le emorragie continuerebbero fino alla morte dell'animale. Tuttavia, in presenza di una coagulazione incontrollata in un cane o un gatto, si ha come conseguenza un processo fatale di coagulazione attraverso l'intero apparato cardiovascolare. In condizioni normali, l'organismo possiede un intricato meccanismo di feedback per verificare che la formazione di un tappo di fibrina sia adeguata all'emostasi. Dopo la formazione del tappo di fibrina, si ha l'attivazione del plasminogeno e la plasmina, una proteasi aspecifica, inizia a degradare il fibrinogeno e la fibrina portando alla loro lisi

ed alla formazione dei prodotti di degradazione del fibrinogeno (FDP), compresi i D-dimeri.

## APPROCCIO DIAGNOSTICO

### Segnalamento ed anamnesi familiare

Benché le coagulopatie ereditarie si possano riscontrare in qualsiasi razza, quelle specifiche sono state sinora segnalate soltanto in certe razze (Tab. 2). La maggior parte di queste malattie viene trasmessa attraverso un carattere autosomico. Tuttavia, l'emofilia A e B, che si riscontrano in molte razze differenti, si basano su una trasmissione attraverso un carattere recessivo legato al cromosoma X. Quindi, in generale, sono colpiti solo i maschi, mentre le femmine sono portatrici asintomatiche. I segni clinici del sanguinamento, come gli ematomi, si osservano tipicamente già negli animali giovani e spesso sono ricorrenti, ma talvolta possono restare inosservati fino all'età adulta.

Il sanguinamento può essere indotto (trauma, chirurgia) oppure spontaneo. Un'accurata raccolta dell'anamnesi può rivelare un'esposizione a sostanze tossiche (rodenticidi, funghi) o farmaci (warfarin, eparina). In questi casi, è importante identificare il prodotto specifico, dal momento che i differenti agenti sono caratterizzati da potenza ed effetti profondamente diversi. Altre malattie, come le epatopatie e le neoplasie, possono essere responsabili di emorragie.

### Esame clinico

Un'accurata valutazione clinica contribuisce a differenziare i difetti emostatici primari da quelli secondari (Fig. 2). I sanguinamenti superficiali si osservano tipica-

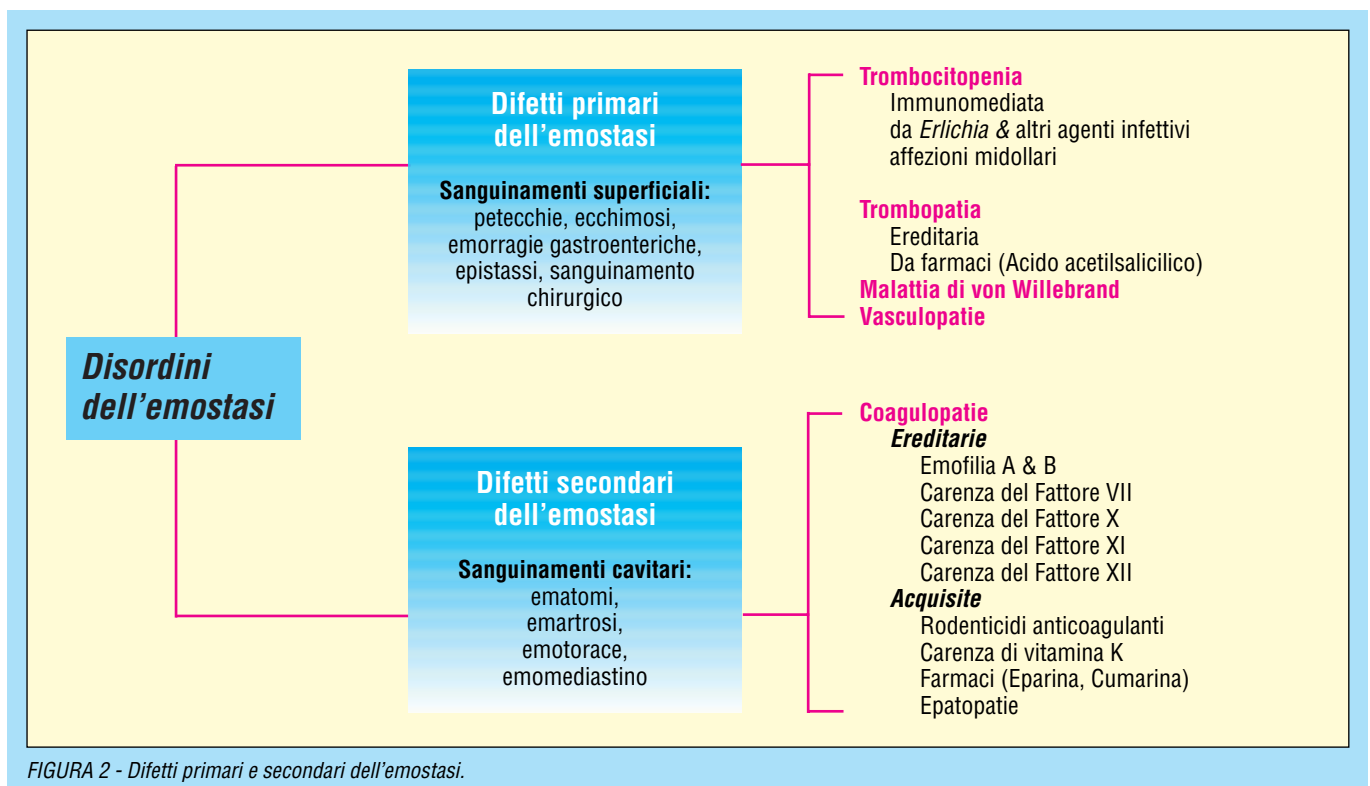


FIGURA 2 - Difetti primari e secondari dell'emostasi.

mente nei disordini emostatici primari. Petecchie ed ecchimosi sono le caratteristiche distintive delle trombocitopenie e delle trombopatie. La malattia di von Willebrand provoca un sanguinamento a livello delle sedi di lesioni (traumi, odontopatie, estro, affezioni gastroenteriche) piuttosto che petecchie o ecchimosi.

Al contrario, le coagulopatie possono essere associate a sanguinamenti singoli o multipli, caratterizzati da emorragie cavitari come ematomi, emartrosi, emomediastino, emoperitoneo ed emotorace, benché si possano osservare anche emorragie gastroenteriche ed ecchimosi. Si possono rilevare segni riferibili ad altre malattie primarie.

## Test di valutazione dell'emostasi

I test di valutazione dell'emostasi sono indicati:

- ogni volta che un animale sanguina eccessivamente;
- prima dell'esecuzione di un intervento chirurgico quando si sospetta un aumento della tendenza al sanguinamento;
- per monitorare gli interventi terapeutici;
- per lo screening genetico in certe razze o famiglie nelle quali sia noto un disordine dell'emostasi (Tab. 2);
- dopo l'esposizione a rodenticidi anticoagulanti o altre sostanze tossiche (ad esempio, morso di serpenti, funghi) e

**Tabella 2**  
**Diagnosi dei comuni disordini ereditari dell'emostasi**

Disordine	Razza	Test			
		BMBT	ACT aPTT	PT PIVKA	Altri
<b>Coagulopatie</b>					
Carenza di protrombina	Cocker spaniel, boxer	N	↑	↑	
Carenza del fattore VII	Beagle, Malamute	N	N	↑	Colonie di beagle
Carenza del fattore VIII (Emofilia A)	Molte razze, gatto (carattere recessivo legato al cromosoma X)	N	↑	N	Forme da lievi a gravi
Carenza del fattore IX (Emofilia B)	Molte razze, gatto (carattere recessivo legato al cromosoma X)	N	↑	N	Test al DNA per qualche razza
Carenza del fattore X	Cocker spaniel, gatto	N	↑	↑	
Carenza del fattore XI	Kerry blue terrier, pastore dei Pirenei, english springer	N	↑	N	Sanguinamenti tardivi postraumatici
Carenza del fattore XII	Gatto, barbone, Shar Pei	N	↑	N	Nessun sanguinamento
Coagulopatia vitamina K dipendente	Devon Rex	N	↑	↑	
<b>Malattia di von Willebrand</b>					
Tipo 1 (comune)	Dobermann, molte altre	↑	N	N	Test a DNA per il Dobermann
Tipo 2 (rara)	Pointer tedesco a pelo corto	↑	N	N	
Tipo 3 (grave)	Scottish e Manchester terrier, pastore delle Shetland, Dutch Kooiker, Chesapeake bay retriever	↑	N	N	Test a DNA per Scottish e Manchester terrier, Dutch Kooiker
<b>Disfunzioni piastriniche</b>					
Delta storage pool disease	American cocker spaniel	↑	N	N	Elevato rapporto ATP/ADP
Tromboastenia di Glanzmann	Otterhound, pastore dei Pirenei	↑	N	N	Carenza di GP IIb/IIIa
Chediak Higashi	Persiani smoke	↑	N	N	Granulazione dei leucociti
Trombopatie	Basset hound, Spitz, boxer, Labrador retriever	↑	N	N	Caratteristiche segnaletiche o forme sconosciute

N-normale ↑-prolungato

6. quando fra le possibili diagnosi differenziali rientra la DIC (ad esempio, in caso di neoplasie, anemie emolitiche immunomediate, malattie infettive, shock, colpo di calore, dilatazione/torsione dello stomaco, pancreatite e trauma).

Ogni volta che sia possibile, prima di instaurare la terapia si deve effettuare la valutazione delle anomalie dell'emostasi. Come minimo, prima di intraprendere il trattamento si devono prelevare i campioni di sangue appropriati. Per prevenire o ridurre al minimo i sanguinamenti nei pazienti con disordini dell'emostasi, è necessario utilizzare una tecnica di puntura venosa eccellente, scartando le prime gocce di sangue (per evitare l'attivazione piastrinica e la coagulazione indotta dai fattori tissutali) ed esercitando poi una prolungata compressione sulla sede della puntura della vena.

I dati minimi di base da rilevare nei disordini emostatici sono rappresentati da ematocrito e determinazione delle proteine totali. La valutazione di uno striscio di sangue può consentire una stima del conteggio piastrinico e l'identificazione di ammassi piastrinici e schistociti. I risultati possono indicare in una certa misura l'entità della perdita ematica e la necessità di una trasfusione di eritrociti.

### TEST PRIMARI DI VALUTAZIONE DELL'EMOSTASI: PIASTRINE E FATTORE DI VON WILLEBRAND

In condizioni normali, si riscontrano 8-15 piastrine per campo microscopico ad alto ingrandimento in immersione ad olio; quindi, l'assenza o la presenza di un basso numero di questi elementi suggerisce una grave trombocitopenia. L'emorragia generalmente non si osserva a meno che il conteggio piastrinico non sia  $< 40.000/\mu\text{l}$  in confronto al valore normale di  $150-500.000/\mu\text{l}$  (Nota: una piastrina per campo microscopico ad immersione in olio corrisponde a circa  $20.000$  piastrine/ $\mu\text{l}$  nel sangue intero.) Il riscontro di anticorpi antiplastrinici conforta ulteriormente l'ipotesi di una trombocitopenia immunomediata, ma questo test è raramente disponibile e non ha valore diagnostico per la porpora trombocitopenica idiopatica (primaria).

Nelle situazioni caratterizzate da DIC, i filamenti di fibrina presenti a livello intravascolare attivano le piastrine ed i frammenti eritrocitari esitando nel caratteristico aspetto della trombocitopenia e della schistocitosi.

Poiché la malattia di von Willebrand è un lieve difetto emostatico primario molto comune nel cane, si raccomanda la misurazione dei livelli plasmatici del vWF con il metodo ELISA. In alternativa, per alcune razze canine è disponibile un test a DNA per l'identificazione delle specifiche mutazioni genetiche del fattore di von Willebrand.

Se il conteggio piastrinico ed i valori plasmatici del vWF sono normali in un animale con sanguinamenti superficiali, è indicata la determinazione del tempo di sanguinamento della mucosa boccale (BMBT buccal mucosal bleeding time); un prolungamento di questo parametro suggerisce una trombopatia acquisita o ereditaria. Sono disponibili dei metodi monouso che facilitano l'esecuzione di 1 o 2 incisioni standard della mucosa profonde 1 mm e lunghe 5 mm. I laboratori specializzati possono offrire un'ulteriore valutazione dei disordini emostatici primari. Ad esem-

pio, l'esame al microscopio elettronico e le indagini sull'aggregazione piastrinica e sui nucleotidi consentono di caratterizzare ulteriormente la disfunzione delle piastrine. Infine, in certi Stati e Paesi in cui esiste la possibilità di infezioni trasmesse da zecche è indicata la determinazione dei titoli sierici per *Ehrlichia canis* ed *E. platys*.

### TEST SECONDARI DI VALUTAZIONE DELL'EMOSTASI: TEST DI COAGULAZIONE

È possibile effettuare una misurazione grezza della competenza coagulativa di un paziente attraverso la semplice osservazione del tempo di coagulazione di un campione di sangue intero. Data la mancanza di sensibilità, standardizzazione e quantificazione, tuttavia, questa procedura non è consigliata. Fortunatamente, esistono diversi test di screening standardizzati da eseguire in vitro, disponibili per l'impiego ai fini della definizione delle coagulopatie nella pratica clinica (Tab. 3). Anche se non possono simulare con precisione il processo della coagulazione in vivo, questi test di screening offrono ai veterinari utili informazioni su cui basare la diagnosi e le scelte terapeutiche. Quasi tutte le prove della coagulazione valutano la capacità di certe parti del sistema emostatico di generare fibrina in un fibrometro, indipendentemente dal fatto che il campione sia costituito da sangue intero fresco o plasma fresco (congelato). Se si utilizza plasma citratato, il campione va ricalcificato durante la prova. In generale, i tempi di coagulazione (cioè il tempo necessario alla formazione del coagulo o della fibrina) sono molto più brevi nei piccoli animali che nell'uomo; quindi, è necessario servirsi di laboratori di analisi veterinarie che abbiano validato le proprie metodologie per la particolare specie animale in esame.

La via *intrinseca* e quella *comune* vengono valutate attraverso il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) (Fig. 3). In vitro, il fattore XII della cascata intrinseca viene attivato dalla terra di diatomee nel test dell'ACT e dal caolino o da altri tipi di substrato di fase di contatto nell'aPTT.

La via *estrinseca* e quella *comune* possono essere valutate con il tempo di protrombina (PT) o le *proteine indotte dagli antagonisti della vitamina K* (PIVKA). Differenti fattori tissutali (tromboplastine) attivano il fattore VII che, a sua volta, porta alla formazione della fibrina. Va notato che né il PT né le PIVKA sono specifici per l'identificazione dell'avvelenamento da rodenticidi anticoagulanti (tipicamente costituiti da antagonisti della vitamina K), ma rilevano qualsiasi carenza di fattori della coagulazione della via estrinseca e comune.

Sino a non molto tempo fa, il test dell'ACT in provetta e quello delle PIVKA erano le uniche prove disponibili nella pratica clinica ed attuabili a livello ambulatoriale, mentre la determinazione dell'aPTT e del PT venivano eseguite nei laboratori d'analisi. Recentemente, è stato messo in commercio un nuovo apparecchio per la valutazione della coagulazione a livello ambulatoriale, capace di determinare immediatamente i valori di ACT, aPTT e PT con piccole quantità (50  $\mu\text{l}$ ) di sangue fresco intero non trattato con anticoagulanti (ACT, aPTT e PT) o sangue intero citratato (aPTT e PT), rendendo così non più necessaria la rapida separazione del plasma citratato ed il suo

**Tabella 3**  
**Test di valutazione dell'emostasi nella pratica clinica§**

Test	Valori normali nel cane*	Valori normali nel gatto*	Disordine
<b>Ematocrito</b>	37 – 55%	30 – 40%	Anemie che possono non essere evidenti nelle primissime ore
<b>Proteine totali</b>	5,5 – 7,5 g/dl	6,0 – 7,5 g/dl	Ipoproteinemie con perdita ematica esterna
<b>Stima piastrinica</b> (numero per campo microscopico ad immersione in olio)	8 - 15	10 - 20	Trombocitopenia; Schistociti in associazione con la DIC
<b>Conteggio piastrinico</b>	150 – 400.000 / $\mu$ l	200 – 500.000 / $\mu$ l	
<b>Tempo di sanguinamento della mucosa boccale (BMBT)</b>	< 3 minuti	< 2,5 minuti	Trombopatie malattia di von Willebrand (variabile)
<b>Fattore di von Willebrand (vWF)</b>	70 – 150%	70 – 150%	Malattia di von Willebrand
<b>Tempo di coagulazione attivata (ACT)</b> Provetta	< 110 sec	< 75 sec	Coagulopatie intrinseche e comuni
SCA 2000 <sup>‡</sup> (FNB)	58 – 90 sec	67 – 115 sec	
<b>Tempo di tromboplastina parziale e attivata (aPTT)</b> Laboratorio	12 – 16 sec	12 – 16 sec	Coagulopatie intrinseche e comuni
SCA 2000 <sup>‡</sup> (FNB)	54 – 94 sec	70 – 105 sec	
SCA 2000 <sup>‡</sup> (FCB)	42 – 112 sec	75 – 99 sec	
<b>Tempo di protrombina (PT)</b> Laboratorio	10 – 14 sec	9 – 13 sec	Coagulopatie estrinseche e comuni
SCA 2000 <sup>‡</sup> (FNB)	7 – 15 sec	16 – 24 sec	
SCA 2000 <sup>‡</sup> (FCB)	12 – 16 sec	16 – 24 sec	
<b>Proteine indotte dagli antagonisti della vitamina K (PIVKA)</b>	< 25 sec	< 25 sec	Coagulopatie estrinseche (non specifico per warfarin)
<b>Tempo di trombina (TT)</b>	10 – 12 sec	10 – 12 sec	Ipfibrinogenemia
<b>Fibrinogeno</b>	100 – 300 mg/dl	100 – 300 mg/dl	Ipfibrinogenemia
<b>Prodotti di degradazione della fibrina (FSP/FDP)</b>	< 1 : 5 < 5 $\mu$ g/ml	< 1 : 5 < 5 $\mu$ g/ml	Degradazione di fibrina/fibrinogeno in associazione con DIC ed emorragie interne
<b>D-dimeri</b>	< 250 $\mu$ g/dl	< 250 $\mu$ g/dl	Degradazione della fibrina

§ Bisogna anche ricercare eventuali disordini primari

\* I valori normali di laboratorio possono variare a seconda delle apparecchiature utilizzate in clinica o in laboratorio

‡ Sulla base di una ricerca in atto condotta con lo SCA2000<sup>™</sup> veterinary coagulation analyzer

FNB = Sangue fresco non trattato con anticoagulanti. FCB = Sangue fresco citratato.

invio sotto forma di plasma congelato sotto ghiaccio secco al laboratorio d'analisi per lo screening iniziale della coagulazione.

In effetti, un metodo semplice e ragionevole di approccio allo screening di un animale che sanguina per una coagulopatia sarebbe quello di misurare per primo l'aPTT (o l'ACT). Entrambi questi test rilevano tutte le coagulopatie (fatta eccezione per la carenza ereditaria del fattore VII in Beagle, malamute e gatti domestici a pelo corto). Se l'aPTT (o l'ACT) è prolungato, è indicata la determinazione del PT per differenziare un difetto della via intrinseca e comune da una coagulopatia combinata che coinvolge diversi fattori coagulativi (Fig. 4).

Anche se è possibile sospettare le coagulopatie ereditarie sulla base del tipo di anomalie evidenziate dai test della coagulazione, per confermare la diagnosi è necessaria l'analisi degli specifici fattori. Ad esempio, un animale maschio che sanguina e presenta un prolungamento dell'aPTT (o dell'ACT) associato ad un PT normale è probabilmente colpito da un'emofilia A o B (carenza del fattore VIII o IX), che costituisce un disordine dovuto ad un carattere recessivo legato al cromosoma X. Tuttavia, la carenza del fattore IX è associata alle stesse anomalie del test e viene trasmessa ereditariamente attraverso un carattere autosomico recessivo (ad esempio, nel Kerry blue terrier). In confronto, la carenza del fattore XII, particolarmente

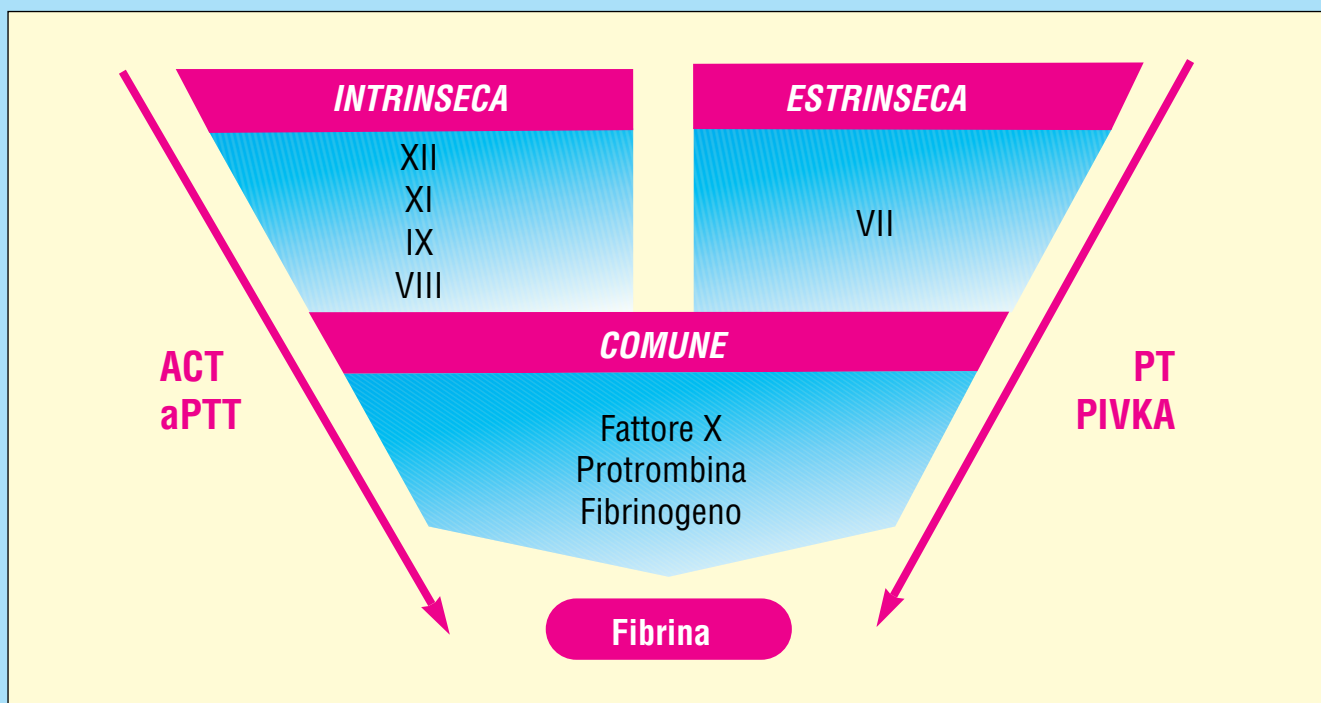
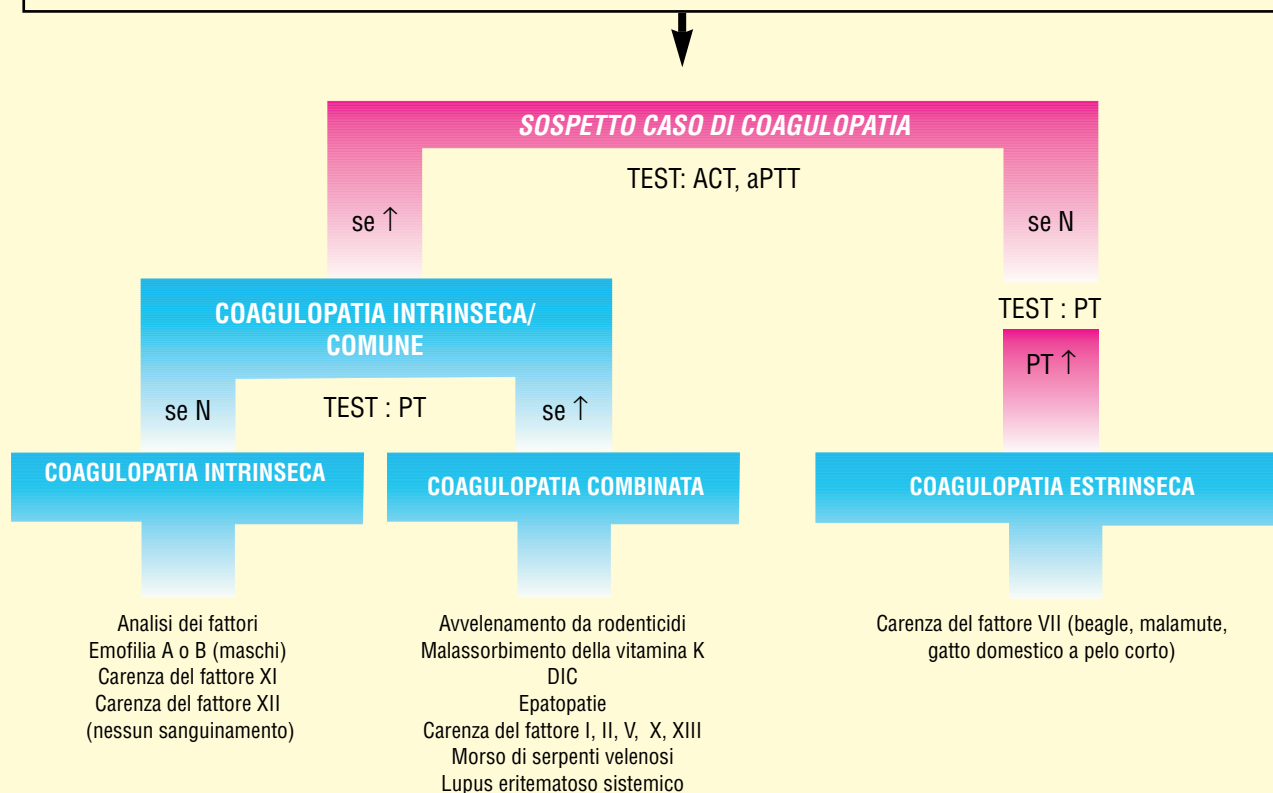


FIGURA 3 - Test per la cascata della coagulazione.

Un metodo semplice e ragionevole di approccio allo screening di un animale che sanguina per una coagulopatia sarebbe quello di misurare per primo l'aPTT (o l'ACT). Entrambi questi test rilevano tutte le coagulopatie (fatta eccezione per la carenza ereditaria del fattore VII). Se l'aPTT (o l'ACT) è prolungato, è indicata la determinazione del PT per differenziare un difetto della via intrinseca e comune da una coagulopatia combinata che coinvolge diversi fattori coagulativi.



N - normale ↑ - prolungata

FIGURA 4 - Valutazione clinica di una coagulopatia.

**Tabella 4**  
Indicazioni per la terapia con componenti ematiche

	Sangue fresco intero	Sangue fresco conservato	Emazie concentrate	Plasma ricco di piastrine*	Plasma fresco congelato	Crioprecipitato
<b>Anemia</b>	×	×	○			
<b>Trombocitopenia Trombocitopenia</b>	×			○		
<b>Coagulopatie</b>	×				○	
<b>Malattia di von Willebrand ed Emofilia A</b>	×				×	○

○ indica il componente migliore; × anche concentrato di piastrine

comune nel gatto domestico a pelo corto, e quella della precalliecreina determinano un marcato prolungamento dell'aPTT (o dell'ACT), ma nessuna eccessiva tendenza al sanguinamento. Quindi, soltanto le analisi dei fattori specifici facilitano la formulazione di una diagnosi accurata dei disturbi ereditari dell'emostasi.

Gli animali colpiti da avvelenamento da rodenticidi che sanguinano o sono esposti al rischio di emorragia presentano un prolungamento dei tempi di tutti i test della coagulazione precedentemente descritti, ma mostrano un tempo di trombina (TT) normale. Quest'ultimo non è influenzato dai fattori della coagulazione che dipendono dalla vitamina K e rappresenta un esame funzionale per verificare la capacità del fibrinogeno di formare fibrina. Un'indagine tossicologica (identificazione della sostanza, analisi tossicologica del sangue, alterazione della colorazione delle feci) può confermare lo specifico avvelenamento da rodenticidi. Va notato che all'avvelenamento da rodenticidi tipo warfarin può essere associata una moderata trombocitopenia.

Tutte le epatopatie possono esitare in varie coagulopatie causate da una compromissione della sintesi dei fattori della coagulazione e da malassorbimento della vitamina K. Analogamente la DIC, che può essere dovuta a molti disturbi differenti, è associata ad un prolungamento variabile dei tempi della coagulazione. Ai fini della diagnosi della DIC risultano più utili il riconoscimento degli schistociti, la trombocitopenia, i bassi livelli di antitrombina III e l'aumento dei D-dimeri e dei prodotti di degradazione del fibrinogeno.

## TERAPIA E MONITORAGGIO

I test della coagulazione descritti sono anche utili per monitorare gli interventi terapeutici. Ad esempio, l'eparina determina un drastico prolungamento dell'aPTT (e dell'ACT) e, in misura molto minore, del PT. Al contrario, il warfarin (ad esempio, Coumadin®) induce un prolungamento del PT e dell'aPPT (o ACT) simile all'effetto dei rodenticidi anticoagulanti. Quindi, la terapia anticoagulante con eparina e warfarin può essere monitorata utiliz-

zando questi test. Analogamente, la terapia con vitamina K (< 5 mg/kg/die) deve correggere gli stati caratterizzati da una carenza della vitamina stessa e può essere caratterizzata mediante determinazione del PT o dell'aPPT (o ACT).

Anche l'effetto del supporto trasfusionale negli animali che sanguinano e sono affetti da coagulopatie può essere valutato con i test di screening della coagulazione e la determinazione dell'ematocrito. Il plasma fresco congelato (5-10 ml/kg ogni 6-12 ore) è appropriato per tutte le coagulopatie, mentre il crioprecipitato (5 ml/kg) è utile per il controllo dei sanguinamenti causati dall'emofilia A e dalla malattia di von Willebrand. Inoltre, per correggere l'anemia associata è possibile utilizzare emazie concentrate o sangue fresco intero da solo (Tab. 4).

Per valutare meglio le variazioni della capacità di un paziente di coagulare, è importante utilizzare la stessa tecnica e, idealmente, lo stesso operatore e lo stesso laboratorio. Queste semplici linee guida dovrebbero assicurare la diagnosi corretta ed il successo del trattamento degli animali con coagulopatie.

## Lettere consigliate

- Boudreaux MK: Platelets and coagulation disorders, in Morgan RV (ed): Handbook of Small Animal Practice, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 698-718.
- Brooks M: A review of canine inherited bleeding disorders. J Heredity 90:112-118, 1999.
- Brooks M: Coagulopathies and thrombosis, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): Textbook of Veterinary Internal Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 1828-1841.
- Carr AP, Panciera DL: von Willebrand's disease and other hereditary coagulopathies, in Bonagura J (ed): Kirk's Current Veterinary Therapy XIII. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 434-437.
- Giger U: Regenerative anemias caused by blood loss or hemolysis, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): Textbook of Veterinary Internal Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 1784-1803.
- Grindem CB: Infectious and immune-mediated thrombocytopenia, in Bonagura J (ed): Kirk's Current Veterinary Therapy XIII. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 438-441.
- Ruiz de Gopegul R, Feldman EC: Platelets and von Willebrand's disease, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): Textbook of Veterinary Internal Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 1817-1828.
- Tseng LW, Hughes D: Clinical evaluation of a point of care analysis in healthy dogs and in dogs with acquired and hereditary coagulation abnormalities. Chicago, Newsletter of the Association of Veterinary Hematology and Transfusion Medicine, 1999.