

# L'ERITROCITOSI NEL GATTO: PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO E MONITORAGGIO A LUNGO TERMINE DELLA TERAPIA CON IDROSSIUREA

**R. BERGAMASCHI** Dott. Med. Vet.\*; **M. CALDIN** Dott. Med. Vet. DECVCP°;  
**P. CONTOGA** Dott. Med. Vet. †, **T. FURLANELLO** Dott. Med. Vet. DECVCP°

\*Libero professionista, Clinica Veterinaria Valdelsa, Poggibonsi (SI)

° Libero professionista, Clinica Veterinaria San Marco, Padova

† Libero professionista, Genova

## Riassunto

Nel presente articolo si illustra un caso di eritrocitosi primaria nel gatto; una patologia scarsamente descritta in questa specie e difficilmente oggetto di osservazione nel lungo periodo. Dopo aver fornito alcune note di fisiopatologia ed aver illustrato l'iter diagnostico seguito, si vuole descrivere il follow-up di quasi due anni di terapia con idrossiurea.

## Summary

*The following research shows a primary erythrocytosis case in a cat; nor a pathology pointed out very much in such species, neither pourpouse of observation for a long time. After giving some physiopathological notes together with the consequential diagnostic procedure, here is a nearly two years follow-up description of therapy based on hydroxyurea.*

## INTRODUZIONE

L'eritrocitosi, sia primaria che secondaria, è una patologia non frequentemente diagnosticata nella specie felina. Scopo del presente articolo, dopo una breve esposizione fisiopatologica, è la descrizione di un caso clinico, del relativo percorso diagnostico e terapeutico, e del successivo follow-up di quasi due anni.

## CENNI DI FISIOPATOLOGIA

Il termine "eritrocitosi" descrive un incremento patologico dei valori di ematocrito (Hct), numero di eritrociti (RBC) e concentrazione di emoglobina (Hgb) nel sangue; non ne è sinonimo corretto il termine "policitemia", che sta invece a significare un aumento globale delle cellule ematiche, in tutte le loro popolazioni. Si può distinguere in relativa ed assoluta<sup>1</sup>.

L'eritrocitosi relativa<sup>2,3</sup> compare in presenza di una riduzione della componente plasmatica del sangue, con una massa totale di RBC normale. Tutte le condizioni che danno luogo ad emoconcentrazione possono indurre gradi più o meno marcati di eritrocitosi relativa: ad esempio la perdita di fluidi corporei, lo spostamento di questi dallo spazio

vascolare allo spazio interstiziale o la ridotta assunzione di liquidi. Nell'eritrocitosi relativa prevalgono i segni correlati alla disidratazione, come mucose asciutte, tempo di riempimento capillare prolungato e diminuita elasticità cutanea.

L'eritrocitosi assoluta<sup>2,3</sup> vede invece un incremento della massa eritrocitaria, ed è a sua volta distinguibile in primaria e secondaria. Giova a questo punto richiamare brevemente alcune nozioni di fisiologia riguardo ai meccanismi di controllo dell'eritropoiesi, il cui fattore stimolante fondamentale è rappresentato dalla diminuita pressione parziale di ossigeno a livello arterioso (PaO<sub>2</sub>). La diminuzione dell'ossigenazione induce la produzione da parte delle cellule renali interstiziali, a livello della corteccia esterna situata nelle immediate vicinanze del tubulo prossimale<sup>2</sup>, dell'eritropoietina (EPO), ormone che agisce direttamente sul midollo osseo favorendo la differenziazione e la maturazione della linea eritroide. Un'alterazione in questo sistema di regolazione induce eritrocitosi **secondaria**, che è, quindi, EPO – dipendente, e può essere a sua volta distinta in una forma "appropriata" ed una "inappropriata".

La forma secondaria appropriata si riferisce ad una liberazione di EPO secondariamente ad un abbassamento della PaO<sub>2</sub>, in un soggetto non anemico, che può essere indotta dall'altitudine, da difetti cardiaci congeniti con shunt destro – sinistro e da patologie respiratorie croniche; in generale da alterazioni croniche dello stato ventilatorio – perfusionale polmonare, e da difetti congeniti della funzione emoglobinica, di cui nel cane e nel gatto esistono rarissime segnalazioni<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 4/11/2005 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 4/5/2006.

Una produzione incontrollata di EPO con livelli normali di  $\text{PaO}_2$ , caratterizza la forma secondaria inappropriata: questa è riconosciuta, nel cane, in presenza di alcune neoplasie e patologie renali (carcinoma, linfoma, fibrosarcoma)<sup>4</sup> e nell'uomo in presenza di svariate neoplasie extrarenali<sup>3</sup>. Nel gatto ciò non è segnalato, nonostante la relativa frequenza in tale specie di patologie renali a carattere infiltrante<sup>2</sup>. Esistono alcune segnalazioni di eritrocitosi secondaria in cani con fibrosarcoma nasale<sup>3,5</sup>, e una, sempre relativa alla specie canina, in cui venne isolato EPO – mR-NA da un leiomioma cecale<sup>6</sup>.

Anche le endocrinopatie, come l'iperadrenocorticismismo nel cane e l'ipertiroidismo nel gatto, possono indurre eritrocitosi in presenza di normale ossigenazione tissutale<sup>3</sup>.

Nell'eritrocitosi assoluta secondaria potranno associarsi o sovrapporsi, ovviamente, le manifestazioni patologiche della malattia primaria.

La forma **primaria** di eritrocitosi assoluta è EPO – indipendente, trattandosi di una iperproduzione eritrocitaria svincolata da meccanismi di feedback: nei soggetti con eritrocitosi primaria le cellule progenitrici della serie rossa sono infatti in grado di proliferare e differenziarsi in vitro anche in assenza di EPO<sup>2,7</sup>. Per definizione i valori sierici di EPO si attestano su valori da normali a diminuiti<sup>2,8,9</sup>.

Nell'eritrocitosi assoluta, sia primaria che secondaria, l'incremento della massa di globuli rossi circolanti produce sintomi legati all'iperviscosità ematica: aumenta il carico di lavoro del cuore e ciò può indurre ipertrofia; compromette la circolazione nel microcircolo e di conseguenza l'ossigenazione tissutale, il che può risultare in complicazioni neurologiche come crisi convulsive<sup>10</sup>, cecità, tremori, atassia, cambiamenti comportamentali; molto meno frequenti sono poliuria - polidipsia, vomito, diarrea, epistassi. Tipico è il riscontro di mucose iperemiche<sup>2,3,9</sup>.

## DESCRIZIONE DEL CASO

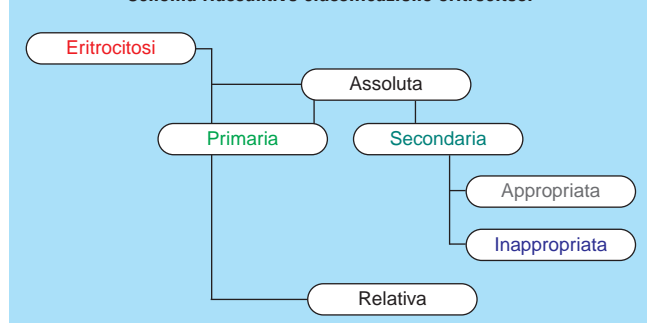
### Segnalamento

Gatto europeo (DSH), femmina sterilizzata di circa sette anni di età.

### Motivo della visita

Crisi convulsive.

**Tabella 1**  
Schema riassuntivo classificazione eritrocitosi



## Anamnesi

Gli episodi convulsivi si erano manifestati poche ore prima della visita. L'animale viveva in casa, non era soggetto ad alcuna terapia, non era regolarmente vaccinato e l'alimentazione era di tipo commerciale.

I proprietari non avevano osservato alcunché di anomalo nei giorni antecedenti e in precedenza il gatto aveva goduto di buona salute.

## Esame fisico

L'animale si presentava in buone condizioni generali: peso 5 kg, temperatura 38,5 gradi, pulsazioni 160 bpm, atti respiratori/minuto 15, mucose iperemiche, TRC 3 secondi, idratazione nella norma, atteggiamento vigile. Gli apparati oftalmico, uditivo, cardiovascolare, respiratorio, linfatico, gastroenterico, riproduttivo e muscolo-scheletrico si presentavano nella norma. Alla valutazione dell'apparato tegumentario si riscontrava un'iperemia dei cuscinetti digitali. La valutazione neurologica veniva rimandata al compimento della ventiquattresima ora dall'ultima crisi convulsiva.

## Valutazione neurologica

All'osservazione il soggetto presentava uno stato mentale presente, postura ed andatura normali. Le reazioni posturali non denotavano alcuna alterazione, così come la valutazione dei nervi cranici e dei riflessi spinali.

## Dati minimi di base

- Esame emocromocitometrico
- Profilo biochimico
- Elettroforesi sierica
- Esame delle urine
- Profilo coagulativo
- Test FIV – FeLV
- Esame parassitologico delle feci

L'esame parassitologico delle feci risultava negativo, così come il test FIV – FeLV (Idexx Snap Combo Plus<sup>TM</sup>).

## Ulteriore approfondimento diagnostico

- Dosaggio dell'eritropoietina
- Emogasanalisi
- Dosaggio tT4
- Esame radiografico del torace
- Esame ecotomografico dell'addome
- Agoaspirato di midollo osseo

Il dosaggio dell'EPO era di 0,9 mUI/ml (riferimento: 0,1-5,0 mUI/ml). La valutazione della funzione tiroidea presentava valori di 3,21 mcg/dl per il tT4 (riferimento: 1,55-4,55 mcg/dl).

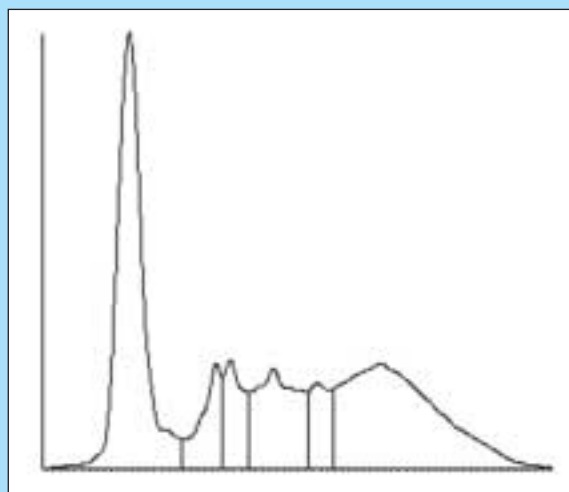
L'emogasanalisi su sangue arterioso mostrava livelli di  $\text{PaO}_2$  nella norma.

**Tabella 2**  
**Esame emocromocitometrico**

Parametro	Valore	Unità	Valori normali	Tipo cellulare	Valore	Valori normali
n° RBC	17,28	M/ml	6,0-10,1	Neu. segm. (K/ml)	3,78	3,0-13,4
n° WBC	7	K/ml	6,30-19,6,0	Neu. banda (K/ml)	0	0-0,3
Hgb	21,8	g/dl	8,1-14,2	Eosino (K/ml)	0,28	0,3-1,7
Hct	68	%	27,7-46,8	Linfo (K/ml)	2,87	2,0-7,2
MCV	37	fl	41,3-52,6	Mono (K/ml)	0,07	0-1,0
MCH	12,0	pg	12,0-16,0	Baso (K/ml)	0	0,1
MCHC	32,1	g/dl	27,0-32,8			
PLT	470	K/ml	156-626			
MPV	11	fl	8,6-18,9			

**Tabella 3**  
**Profilo biochimico**

	Valore	Interv. di rif. (min. - max.)		Valore	Interv. di rif. (min. - max.)
CPK (IU/L)	80	0-130	Glucosio (mg/dl)	109	75-130
AST (IU/L)	37	0-40	Calcio (mg/dl)	10,1	8-11
ALT (IU/L)	63	0-50	Fosforo (mg/dl)	6,8	1,6-5
ALP (IU/L)	38	0-70	Sodio (mEq/l)	151	141-155
GGT (IU/L)	0,5	0-5	Potassio (mEq/l)	4,8	3-5,5
Bilirub. tot. (mg/dl)	0,2	0-0,2	Rapporto Na/K	31,5	>27
Proteine totali (g/dl)	8,0	5,8-8	Cloro (mEq/l)	118	110-130
Albumine (g/dl)	3,6	2,5-4,0	Cloro corretto (mEq/l)	121,9	110-130
Globuline (g/dl)	4,4	2,8-5,5	HCO <sub>3</sub> (mEq/l)	15	16-25
Rapporto A/G (g/dl)	0,82	0,4-1,3	Divario anionico	22,8	
Colesterolo (mg/dl)	125	70-150	Ferro totale (µg/dl)	73	110-170
Trigliceridi (mg/dl)	53	40-100	UIBC (µg/dl)	161	124-347
Lipasi (mg/dl)	180	1-350	TIBC (µg/dl)	244	250-506
Urea (mg/dl)	41	20-65	Saturazione (%)	34,0	22-55
Creatinina (mg/dl)	1,56	0,7-1,6			



**Tabella 4**  
**Elettroforesi sierica**

		Intervallo (min - max)		
Proteine totali (g/dl)	8,2	5,8	8	(g/dl)
Albumina (%)	53,91	55	65	4,42
Globuline α (%)	9,33	9	17	0,77
Globuline α 1 (%)	5,48	2	5	0,45
Globuline α 2 (%)	3,85	7	12	0,32
Globuline β (%)	11,12	8	13	0,91
Globuline β 1 (%)	5,81			0,48
Globuline β 2 (%)	5,31			0,44
Globuline γ (%)	25,64	12	19	2,1

**Tabella 5**  
**Esame chimico-fisico delle urine**

**Metodo di prelievo:** cistocentesi **Colore:** arancione  
**Odore:** normale **Aspetto:** lievemente torbido

PARAMETRO	RISULTATI	RIF.
Peso specifico	1031	1001-1080
pH	6,0	5,5-7,0
Glucosio (mg/dl):	NEGATIVO	NEGATIVO
Chetoni (mg/dl):	NEGATIVO	NEGATIVO
Bilirubina (mg/dl):	NEGATIVO	NEGATIVO
Sangue occulto - Hb e Mb	NEGATIVO	NEGATIVO
Proteine (mg/dl):	250	NEGATIVO
Rapporto PU/CU	0,2	0-0,4

#### Esame del sedimento

PARAMETRO	RISULTATI	RIF.
WBC/hpf:	0	0-3
RBC/hpf	0	0-3
Cilindri	ASSENTI	ASSENTI-RARI
Cristalli	ASSENTI	
Batteri	PRESENTI	ASSENTI
Cellule epiteliali	ASSENTI	

**Tabella 6**  
**Profilo coagulativo**

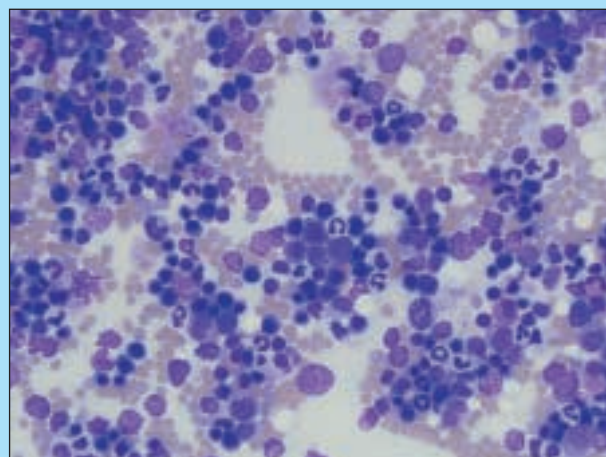
PARAMETRO	RISULTATI	RIF.
Tempo di tromboplastina parziale attivata - aPTT (sec.):	14,3	10,7-18,5
Tempo di protrombina - PT (sec.):	12,4	7,0-12,0
Prodotti di degradazione della fibrina / fibrinogeno - FDPs (µg/mL):	<2,5	<2,5-<2,5
D-Dimeri della fibrina:	0,13	0,0-0,25
Antitrombina III (%):	101	110-160
Fibrinogeno (mg/dl):	253	50-300

## Diagnostica per immagini

L'esame radiografico del torace evidenziava un'aumentata densità della trama vascolare polmonare. La *silhouette* cardiaca si presentava nella norma. L'esame ecografico dell'addome non rilevava alterazioni a carico degli organi parenchimosi né masse neoformate.

## Citopatologia - istopatologia

Gli esami citopatologico ed istopatologico del midollo osseo evidenziarono ipercellularità determinata da iperplasia della linea eritroide nelle sue varie fasi maturative.



**FIGURA 1** - L'immagine evidenzia una iperplasia eritroide con picnosi e cariolessi ed un moderato incremento della componente linfoide.

Non emersero segni evidenti di neoplasia, né si notarono anomalie nella filiera granulo-monocitaria; solo moderata iperplasia nella filiera megacariocitica. La diagnosi emessa dall'esame dei campioni midollari fu di displasia eritroide.

## Terapia

In prima istanza si eseguì un salasso, con prelievo di 70 ml di sangue dalla vena giugulare, il che riportò l'ematocrito al 56,1%. Si istituì poi la terapia medica.

Farmaco chemioterapico di prima scelta è l'idrossiurea, sebbene sia segnalato l'utilizzo di alchilanti quali il melfalan, la ciclofosfamide e il bisulfan<sup>3</sup>. L'idrossiurea è un chemioterapico antitumorale che inibisce in modo reversibile la ribonucleotide-reduttasi, un enzima essenziale per la sintesi del DNA. Gli effetti collaterali, raramente segnalati, comprendono: disturbi gastrointestinali come anoressia, vomito e diarrea, stomatiti, alopecia e disuria<sup>11</sup>; è inoltre riportato, solamente nel cane, sfaldamento delle unghie<sup>12</sup>. Effetti collaterali di maggior rilevanza, associati alla terapia con idrossiurea, sono rappresentati da: depressione midollare, con conseguente anemia, trombocitopenia e leucopenia (il che impone frequenti monitoraggi del profilo ematologico) e fibrosi polmonare<sup>11</sup>. È altresì riportato, per il gatto, il possibile instaurarsi di metaemoglobinemia ed anemia emolitica a corpi di Heinz<sup>13</sup>. Tra i potenziali effetti tossici è infine segnalata la teratogenicità, nel gatto a partire da 4 volte il dosaggio terapeutico<sup>14</sup>. In letteratura, non esiste uniformità di vedute, tra i diversi autori, circa il dosaggio di farmaco da utilizzare<sup>2,3,15,16</sup>; nel caso in esame si optò per un dosaggio iniziale di 12,5 mg/kg, per via orale, ogni 12 ore. Per semplificarne la somministrazione fu allestita una preparazione galenica in pasta.

## Follow-up

Iniziata la terapia si programmarono controlli emocromocritometrici settimanali, dopo il primo mese la cadenza dei controlli fu all'incirca bisettimanale. Dopo circa due mesi di terapia, rimanendo costante l'ematocrito intorno

al 50%, si passò ad un'unica somministrazione giornaliera; nei controlli seguenti si registrò un progressivo incremento dell'ematocrito che toccò il 65,1% nell'arco di un mese; si decise pertanto di riportare il dosaggio a 12,5 mg/kg ogni 12 ore. Nei successivi due mesi di terapia l'ematocrito scese a valori prossimi al 50%, si ritornò quindi ad una sola somministrazione giornaliera. Nei dodici mesi seguenti l'ematocrito si assestò a valori prossimi al 50%, pertanto si ridusse ulteriormente il dosaggio del farmaco, passando ad una somministrazione a giorni alterni. Negli ulteriori controlli l'ematocrito si è sempre mantenuto attorno al 50%. Dall'inizio della terapia non sono ricomparse crisi convulsive, né si è evidenziato alcun effetto collaterale imputabile al farmaco.

## CONCLUSIONI

L'eritrocitosi primaria è una patologia mieloproliferativa, caratterizzata da una proliferazione clonale di cellule eritroidi che richiede una stimolazione eritropoietinica modesta o assente per l'espansione clonale, la crescita e la differenziazione. Manca un meccanismo di feed-back negativo e spesso i livelli sierici di EPO sono scarsi o indosabili<sup>17</sup>. In medicina umana esistono rigorosi criteri per la diagnosi di eritrocitosi primaria, ma molti di essi non sono applicabili nei piccoli animali. Nella pratica clinica, quindi, la diagnosi di eritrocitosi primaria viene emessa escludendo le cause ipossiche o neoplastiche, in presenza di livelli sierici di EPO normali o diminuiti<sup>17</sup>.

Nonostante accurate ricerche gli autori dunque non escludono, per il caso presentato, l'eventuale presenza di qualche fonte di EPO, per la cui identificazione, ad oggi, non sono emersi indizi. Scopo primo degli Autori, d'altra parte, era descrivere l'esperienza di utilizzo a lungo termine dell'idrossiurea nella terapia dell'eritrocitosi felina, essendo rare in letteratura notizie di follow up così prolungati nel gatto. Dall'esperienza di quasi due anni di terapia l'idrossiurea si è dimostrata un farmaco molto ben tollerato, essendo mancato qualunque effetto avverso, ed efficace, per quanto sia necessario un monitoraggio costante del profilo ematologico.

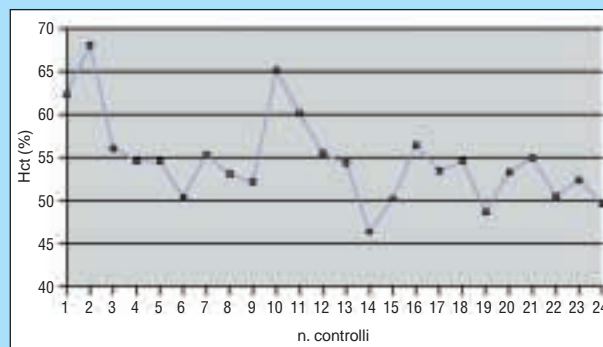
## Parole chiave

*Gatto, eritrocitosi, idrossiurea.*

## Key words

*Cat, erythrocytosis, hydroxyurea.*

**Grafico 1**  
Variazione dell'ematocrito in corso di terapia



## Bibliografia

- Giger U. Polycythemia: is it p. Vera? 21ND Annual ACVIM Forum PROCEEDINGS, Pag 179-181.
- Hasler AH, Giger U. Polycythaemia. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Textbook of veterinary internal medicine. Saunders, Philadelphia, 2000: 203-206.
- Couto CG. Erythrocytosis. In: Nelson RW, Couto CG, Essentials of Small Animal Internal Medicine. Mosby-Year Book 1992: 921-923.
- Morrison WB. Paraneoplastic Syndromes and the tumors that cause them. In: Morrison WB, Cancer in dogs and cats: medical and surgical management. William & Wilkins, Baltimore, 1998:773.
- Couto CG, Boudrieau RJ, Zanjani ED. Tumor-associated erythrocytosis in a dog with nasal fibrosarcoma. J Vet Inter Med. 1989 (3): 183-5.
- Sato K, Hikasa Y, Morita T, et al. Secondary erythrocytosis associated with high plasma erythropoietin concentrations in a dog with cervical leiomyosarcoma. J Am Vet Med Assoc. 2002 Feb 15; 220 (4): 486-90, 464.
- Khanna C, Bienzie D. Polycythaemia vera in a cat: bone marrow culture in erythropoietin-deficient medium. J Am Anim Hosp Assoc. 1994; 30-45.
- Hasler AH, Giger U. Serum erythropoietin values in polycythemic cats. J Anim Hosp Assoc. 1996; 32 (4): 294-301.
- Hamilton TA. The Leukemias. In: Morrison WB, Cancer in dogs and cats: medical and surgical management. William & Wilkins, Baltimore, 1998: 726-727.
- Quesnel AD, Parent JM, McDonnell W, et al. Diagnostic evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). J Am Vet Med Assoc. 1997; 210(1); 65-71.
- Plumb DC: Plumb's Veterinary Drug Handbook, 5 Th Edition. Ames, Iowa. Blackwell Publishing. 2005 pp 401-402.
- Peterson ME, Randolph JF. Diagnosis of canine primary polycythaemia and management with hydroxyurea. J Am Vet Med Assoc: 180, 415-418.
- Watson ADJ, Moore AS, Helfand SO. Primary erythrocytosis in the cat: treatment with hydroxyurea. J Small Anim Pract 1994: 35, 320-5.
- Khera KS. A teratogenicity study on hydroxyurea and diphenylhydantoin in cats. Teratology. 1979 Dec; 20 (3):447-52.
- Vail DM. Haemopoietic tumors. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Textbook of veterinary internal medicine. Saunders, Philadelphia, 2000: 515-516.
- Evans LM, Caylor KB. Polycythemia vera in a cat and management with hydroxyurea. J Am Anim Hosp Assoc. 1995;31(5): 434-8.
- Nitsche EK. Erythrocytosis in Dog and cats: Diagnosis and Management. Compendium of Continuing Education. 2004; 104-117.