

ANEMIA EMOLITICA DA INTOSSICAZIONE DA CIPOLLE IN UN CANE

SUMMARY

A 2-year-old, intact male toy poodle was presented with depression, exercise intolerance, anorexia, vomiting, red-brown discoloration of urine. The dog had ingested in the preceding days a homemade preparation containing onion (*Allium cepa*). Hematological examinations revealed very severe Heinz body hemolytic anemia with eccentrocytosis and an increased concentration of methemoglobin. These findings were thought to result from oxidative damage to erythrocytes by toxic components of this plant. Supportive care treatment was started with packed RBC transfusion, fluidotherapy, selenium and vitamin E supplementation, antiemetic and gastroprotective therapy. Clinical signs resolved after 3 days, and haematological findings were back to normal within 4 weeks.

Key Words: onion, *Allium cepa*, Heinz body, eccentrocyte, hemolytic anemia, methemoglobin.

INTRODUZIONE

L'intossicazione da cipolle è una causa riconosciuta di anemia emolitica nel cane, nel gatto ed in altre specie animali. L'emolisi in questi casi è associata alla formazione di corpi di Heinz all'interno degli eritrociti che derivano dalla precipitazione e alla denaturazione dell'emoglobina in seguito a danno ossidativo causato da n-propil disulfide (Lee e al, 2000) o altri alchil-tio-solfati (Yamato e al, 1994; Yamato e al., 1998).

Casi di anemia emolitica nel cane dovuta a consumo accidentale di cipolla (*Allium cepa*) sono reperibili soprattutto nella letteratura scientifica meno recente (Farakas, 1974; Spice, 1976; Maede, 1977; Stallbaumer, 1981; Van Schouwenburg, 1982; Kay, 1983; Smith e Ellison, 1986; Solter e Scott, 1987; Edwards e Belford, 1996). Negli ultimi anni la diffusione dell'alimentazione commerciale ha determinato una riduzione notevole degli episodi di intossicazione di questo tipo.

Obiettivo di questo articolo è di riportare un caso clinico di anemia emolitica in un cane alimentato per qualche giorno con una preparazione casalinga contenente cipolle.

DESCRIZIONE DEL CASO

Un cane maschio, di 3.3 kg, di razza barbone toy, di anni 2 è stato visitato presso l'Ospedale Veterinario Universitario Didattico del Dipartimento di Salute Animale dell'Università di Parma per la comparsa da qualche giorno di prostrazione e facile affaticabilità,

disoressia aggravatasi fino ad anoressia accompagnata da un episodio di vomito il giorno precedente. I proprietari riferivano, inoltre, che negli ultimi giorni le urine si presentavano di colore più carico.

Gli esami ematici eseguiti il giorno precedente dal veterinario curante avevano evidenziato un profilo biochimico standard nella norma e anemia classificabile come severa (Tab. 1 e 2) (Tvedten e Weiss, 2000).

	giorno 5	giorno 6	giorno 8	valori di riferimento
HCT (%)	13.8	11.7	17.8	37-55
globuli rossi / μ l	1.990.000	1.500.000	2.440.000	5.500.000 - 8.500.000
Hb (g/dL)	6.1	3.8	5.8	12.0-18.0
MCV (fL)	69	77.9	73.3	60-77
MCH (pg)	30.8	25.8	24.0	15-24*
MCHC (g/dL)	44.4	33.1	32.8	32-36
RDW (%)	15.6	18	26.7	12-16*
% reticolociti		11.3		0.0-1.5
globuli bianchi / μ l	17.500	34.100	26.600	6.000-17.000
neutrofili / μ l		31.713		3.000-11.500
linfociti / μ l		1.705		1000-4800
eosinofili / μ l		341		100-1250
monociti / μ l		341		150-1350
piastrine / μ l	328.000	397.000	331.000	200.000-500.000
PT (sec)		11		7-15*
PTT (sec)		92		54-94*

Tab. 1. Valori ematologici del paziente; si considera come giorno 0 il momento della prima ingestione del tossico. Il primo esame emocromitometrico è stato eseguito con una strumentazione diversa dai successivi. I valori di riferimento sono tratti da Meinkoth e Clinkenbeard, 2000. In: B.F. Feldman, J.G. Zinchi, N.C. Jain, eds. *Scalm's Veterinary Hematology*, 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. Hct = ematocrito; Hb = emoglobina; MCV = volume corpuscolare medio; MCH = contenuto emoglobinico medio; MVHC = concentrazione emoglobinica media; RDW = ampiezza distribuzione eritrocitaria.

*valori di riferimento del laboratorio

	HCT %
LIEVE	30-37
MODERATA	20-29
SEVERA	13-19
MOLTO SEVERA	< 13

Tab. 2. Linee guida per la classificazione della gravità dell'anemia del cane. Modificato da: Tvedten e Weiss, 2000. In: B.F. Feldman, J.G. Zinchi, N.C. Jain, eds. *Scalm's Veterinary Hematology*, 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins

L'ecografia addominale eseguita presso la struttura referente aveva evidenziato una milza aumentata di volume ma di struttura ed ecogenicità normale, pancreas, fegato e vie biliari, reni, surreni, apparato gastroenterico, apparato genitale e reni nella norma. Da un approfondimento anamnestico risultava che il cane era stato alimentato per 3 giorni consecutivi e fino a due giorni prima dell'insorgenza della sintomatologia con una preparazione a base di fegato e cipolle cotte. La quantità di cipolla ingerita dal paziente non era nota.

Alla visita clinica il paziente mostrava una temperatura rettale di 38.3°C, mucose apparenti porcellanacee, depressione del sensorio. Tra le diagnosi differenziali

prese in considerazione in questa fase vi erano le diverse cause di anemia ad insorgenza acuta, in particolare quelle emolitiche tra cui la tossicità da cipolla, l'anemia emolitica immunomediata e quelle da emoparassiti. Le anemie da perdita venivano incluse tra le diagnosi differenziali, mentre quelle non rigenerative venivano considerate meno probabili.

Considerata la gravità della situazione clinica si decideva di ricoverare il paziente in terapia intensiva per stabilizzare il quadro clinico ed eseguire le indagini necessarie per il raggiungimento di una diagnosi accurata. Veniva ripetuto l'esame emocromitometrico, che mostrava un ulteriore aggravamento dell'anemia classificabile a questo punto come molto severa (Tvedten e Weiss, 2000) (Tab. 1 e 2).

Venivano inoltre eseguiti due strisci ematici, uno colorato con May Grunwald Giemsa e l'altro con Nuovo Blu di Metilene. Il primo serviva per determinare la formula leucocitaria e per valutare la morfologia degli eritrociti. Si riscontrava marcata neutrofilia (Tab. 1) e presenza di corpi di Heinz ed eccentroci. Si evidenziava inoltre anisocitosi, policromasia, presenza di macrociti, corpi di Howell-Jolly ed eritrociti nucleati (NRBCs) (Fig. 1).

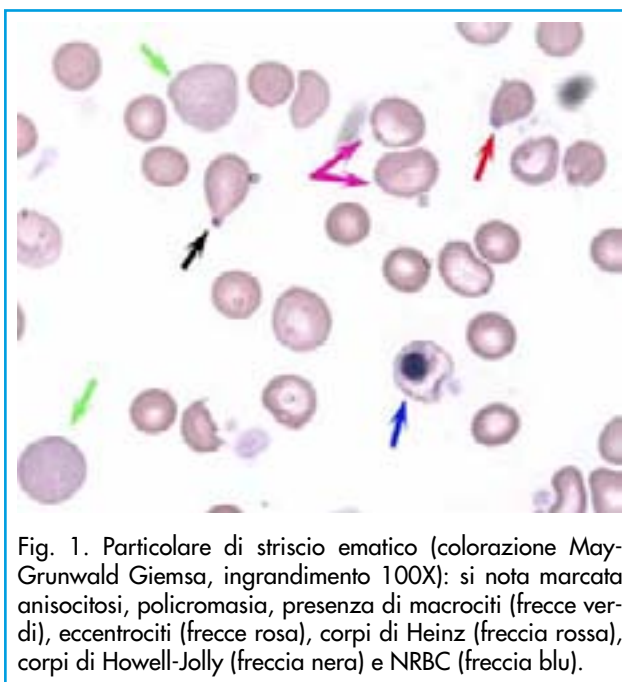


Fig. 1. Particolare di striscio ematico (colorazione May-Grunwald Giemsa, ingrandimento 100X): si nota marcata anisocitosi, policromasia, presenza di macrociti (freccie verdi), eccentroci (freccie rosa), corpi di Heinz (freccia rossa), corpi di Howell-Jolly (freccia nera) e NRBC (freccia blu).

Con il secondo striscio ematico veniva eseguita una determinazione numerica della presenza di reticolociti (% reticolociti: 11.3) che indicava una moderata rigenerazione (Tvedten e Weiss, 2000) (Tab. 3).

Solitamente in presenza di rigenerazione da moderata a marcata l'anemia è di natura emorragica o emolitica (Tvedten e Weiss, 2000).

	% di reticolociti
NESSUNA	1
DEBOLE	1-4
MODERATA	5-20
FORTE	21-50

Tab. 3. Linee guida per la valutazione del grado di rigenerazione nel cane in base alla percentuale reticolociti sul totale dei globuli rossi non nucleati (modificato da: Tvedten e Weiss, 2000. In: B.F. Feldman, J.G. Zinkl, N.C. Jain, eds. Schalm's Veterinary Hematology, 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Al fine di escludere una forma emorragica veniva eseguito un profilo della coagulazione che risultava nella norma (Tab. 1).

Veniva eseguito anche il test di Coombs diretto (*direct antiglobulin test*, DAT) che risultava negativo. Questo esame permette di dimostrare la presenza di immunoglobuline o complemento legati ai globuli rossi (Day, 2000), è considerato quindi uno dei test più utili per la diagnosi di anemia emolitica immunomediata.

I valori di metaemoglobinemia ottenuti mediante metodica spettrofotometrica (Tauller e al., 1987) come percentuale sull'emoglobina totale risultavano lievemente aumentati (2.78%) rispetto ai valori di riferimento (<1%) (Hegesh e al., 1970; Harvey, 2000; Yamato e al., 2005).

Durante il ricovero il cane produceva urine di colore bruno (colore coca-cola).

Sulla base di tali rilievi anamnestici, clinici e di laboratorio, veniva emessa una diagnosi di anemia emolitica con corpi di Heinz ed eccentroci secondaria ad intossicazione da cipolla.

Viste le condizioni scadenti del paziente, la rigenerazione ancora non molto marcata e il perdurare dell'emolisi si procedeva alla trasfusione di concentrato di emazie seguita da fluidoterapia per promuovere la diuresi e diminuire i rischi di formazione di cilindri di emoglobina e quindi di danno tubulare renale.

Inoltre veniva somministrato un integratore contenente selenio e vitamina E al fine di prevenire ulteriore danno ossidativo agli eritrociti. Il paziente veniva alimentato con una dieta ad alto tenore proteico e sottoposto a terapia antiemetica e gastroprotettrice con maropitant e ranitidina.

Al 3° giorno dal ricovero si poteva notare un miglioramento del quadro clinico e di laboratorio nonostante l'anemia fosse ancora classificabile come severa (Tab. 1). Il paziente veniva quindi dimesso, e la terapia a casa consisteva nella prosecuzione dell'integrazione con antiossidanti e nella somministrazione di una dieta commerciale per cani adulti. Si consigliava l'esecuzione di esami emocromocitometrici di controllo settimanali da eseguirsi presso il veterinario curante. Ad un

controllo telefonico a distanza di 4 settimane il veterinario curante riferiva la normalizzazione del quadro ematologico. A distanza di 6 mesi dal ricovero il proprietario riportava che il cane non aveva problemi e non si erano avute recidive della sintomatologia.

DISCUSSIONE

La comparsa di eccentroci accompagnata da corpi di Heinz è sempre indice di un grave danno ossidativo (Ham e al., 1973; Chan e al., 1982; Desnoyers, 2000).

La causa più classica di un quadro ematologico di questo tipo nel cane è l'intossicazione da cipolla (*Allium cepa*) (Ogawa e al., 1985; Miyata, 1990; Houston e Meyers, 1993; Desnoyers, 2000; Talcott, 2004; Caldin e al., 2005; Yamato e al., 2005).

Il principale responsabile della tossicità delle cipolle è l'n-propil-disulfide (Gruhzit, 1931; Yamato e al., 2003; Yamato e al., 2005), ma si ritiene che altri tre sodio alchil-tiosolfati (sodio n-propil tiosolfato, sodio trans-1-propenil tiosolfato e sodio cis-1-propenil tiosolfato) estratti dalle cipolle bollite possano causare anemia emolitica (Yamato e al., 1994).

Il metabolismo dei disolfidi porta alla formazione di radicali liberi dell'ossigeno i quali possono danneggiare direttamente la parete dei globuli rossi provocando emolisi intravasale. I radicali liberi possono anche denaturare l'emoglobina la quale precipita all'interno degli eritrociti provocando la formazione di corpi di Heinz ed eccentroci. Queste cellule danneggiate vengono rimosse dal circolo dal sistema reticolo-endoteliale o vanno incontro ad emolisi con conseguente anemia. Durante l'ossidazione del ferro dei gruppi eme, infine, si ha formazione di metaemoglobina (MetHb) che al contrario dell'emoglobina (Hb) non può legare l'ossigeno ed è quindi inerte (Desnoyers, 2000; Srivastava e al., 2002; Talcott, 2004; Cope, 2005).

La dose tossica di cipolla dipende da vari fattori tra cui alcuni legati alla fonte di cipolla (specie di cipolla, cotta vs. secca, stagione e condizioni di crescita) e la suscettibilità dell'animale. Cane, gatto e bovino, ad esempio, sono particolarmente sensibili a questo tipo di intossicazione, mentre pecora e capra sembrano più resistenti. Questa diversa suscettibilità può dipendere da differenze strutturali dell'emoglobina, o da diversità del metabolismo e dei meccanismi di detossificazione a livello di tratto gastroenterico e altri organi. L'intervallo tra l'assunzione di cipolla e la manifestazione dei sintomi è dose-dipendente e varia a

seconda che l'assunzione sia unica o ripetuta (Talcott, 2004). La suscettibilità dei cani alla tossicità della cipolla è molto variabile: il grado di anemia, il numero e la dimensione dei corpi di Heinz ed il numero degli eccentricociti variano da un individuo all'altro (Desnoyers, 2000). Tuttavia la dose tossica riportata per il cane è pari allo 0.5% del peso dell'animale (Kingsbury, 1964; Spice, 1976). Sulla base di questo dato si può desumere che nel caso oggetto di questo articolo era sufficiente l'assunzione di meno di 20 grammi di cipolla per determinare la comparsa di segni di tossicità. Sulla base di quanto riportato dal proprietario era lecito ritenere che ci fosse stata un'assunzione notevolmente maggiore. Oltre alle cipolle, altri membri della famiglia delle *Alliacee*, quali aglio, scalogno, erba cipollina, porro contengono composti tossici che possono provocare formazione di corpi di Heinz ed eccentricociti (Desnoyers, 2000; Lee e al., 2000; Yamato e al., 2003; Talcott, 2004).

Altra causa di danno ossidativo eritrocitario con formazione di corpi di Heinz e/o eccentricociti nel cane è la somministrazione di acetaminofene (paracetamolo) (Hjelle e Grauer, 1986; Murphy, 1994; Schlesinger, 1995; Desnoyers, 2000; Grossett, 2000; Mariani e Fulton, 2001). La somministrazione di benzocaina (Harvey e al., 1979), β -acetilfenilidrazina (Akuzawa e al., 1989; Desnoyers, 2000) e in rari casi vitamina K (Fernandez e al., 1984; Desnoyers, 2000), così come l'ingestione accidentale di composti a base di zinco (Hornfeldt e Koepke, 1984; Breitschwerdt e al., 1986; Torrance e Fulton, 1987; Latimer e al., 1989; Luttgen e al., 1990; Houston e Myers, 1993; Desnoyers, 2000) o naftalina (Desnoyers e Herbert, 1995; Desnoyers, 2000) sembrano indurre solo la formazione di corpi di Heinz e/o metemoglobina, senza la presenza di eccentricociti, sebbene alcuni autori (Tvedten e Weiss, 2000) riportino la presenza di eccentricociti anche in seguito a somministrazione di vitamina K e β -acetilfenilidrazina.

I segni clinici classici dell'intossicazione da cipolla sono pallore delle mucose, ittero e colorazione brunorossastra delle urine. Inoltre si possono avere tachicardia, tachipnea o dispnea, barcollamento, debolezza, intolleranza allo sforzo, e nei casi più gravi collasso. Possono essere presenti anche inappetenza, dolorabilità addominale vomito e diarrea. In alcuni casi è stata segnalata la presenza di odore di cipolla nelle urine o nell'aria espirata (Giger 2000; Talcott, 2004; Cope, 2005; Tang e al., 2008). La sintomatologia può non essere evidente per alcuni giorni dopo l'ingestione, l'unico sintomo precoce può essere la comparsa di

diarrea per uno o due giorni dal momento dell'ingestione del tossico (Havery e Rackear, 1985). La sintomatologia persiste per alcuni giorni dalla sospensione della somministrazione di cipolle (Talcott, 2004).

Per quanto riguarda la **patologia clinica**, i pazienti affetti da questa patologia tipicamente presentano anemia rigenerativa (Harvey e Rackear, 1985; Desnoyers, 2000), che si può associare a neutrofilia matura e monocitosi (Harvey e Rackear, 1985; Desnoyers, 2000; Talcott, 2004).

Allo striscio ematico solitamente si osservano corpi di Heinz ed eccentricociti (Talcott, 2004). I corpi di Heinz sono proiezioni della parete dei globuli rossi simili a nasi (Rebar e al., 2005) (vedi figura 1) i quali corrispondono a precipitati dell'emoglobina denaturata (Desnoyers, 2000; Lee e al., 2000; Yamato e al., 2005). Gli eccentricociti sono invece eritrociti che hanno l'emoglobina concentrata in un polo della cellula, lasciando sull'altro polo un'area pallida (vedi Figura 1); si ritiene che si formino per danno ossidativo diretto alla membrana eritrocitaria (Desnoyers, 2000).

Allo striscio ematico si possono osservare anche evidenze di rigenerazione, quali policromasia (ovvero globuli rossi immaturi con citoplasma di colore uniforme grigio-azzurro), anisocitosi (ovvero variabilità nelle dimensioni degli eritrociti), macrocitosi (ovvero presenza di globuli rossi più grandi del normale), presenza di globuli rossi nucleati (nRBCs) e corpi di Howell-Jolly (ovvero piccoli inclusi basofili all'interno del citoplasma dei globuli rossi, che corrispondono a residui di nucleo) (Harvey e Rackear, 1985; Desnoyers, 2000, Fernandez e Grindem, 2000; Tvedten e Weiss, 2000; Talcott, 2004; Rebar e al., 2005).

Se lo striscio viene colorato con colorazioni sopravitali quali il nuovo blu di metilene (NBM) che precipita i residui di proteine nucleari presenti negli eritrociti giovani, inoltre si possono vedere anche i reticolociti, ovvero globuli rossi immaturi che presentano il caratteristico reticolo di precipitati di acido ribonucleico (RNA), mitocondri ed organelli. I reticolociti, inoltre, sono più grandi dei globuli rossi maturi e questo determina la comparsa della macrocitosi e dell'anisocitosi precedentemente menzionate (Fernandez e Grindem, 2000).

I parametri biochimici generalmente, sono nei *range* di normalità. Si possono avere emoglobinemia, emoglobinuria, iperbilirubinemia ed aumento della lattato deidrogenasi (LDH) (Talcott, 2004; Tang e al., 2008). Si possono osservare anche alterazioni compatibili con decubito persistente (i.e., aumento della creatina chinasi) o con danno renale ed epatico (Talcott, 2004).

Si può avere inoltre, come nel caso in esame, aumento della metemoglobina (MetHb) che, in situazioni fisiologiche, è inferiore all'1% dell'emoglobina totale (Hegesh e al., 1970; Harvey, 2000; Yamato e al., 2005). Non esistono **test diagnostici** specifici per la ricerca della tossina associata all'intossicazione da cipolle; la diagnosi solitamente si basa sui dati anamnestici (Talcott, 2004) e sulle alterazioni ematologiche precedentemente citate, in particolare sulla presenza allo striscio ematico di corpi di Heinz ed eccentroci che, come abbiamo visto, sono abbastanza caratteristici di questo tipo di intossicazione.

Non esiste un antidoto specifico per questo tossico, pertanto si consiglia di indurre emesi e di somministrare carbone attivo in tutti i soggetti ancora asintomatici e che abbiano ingerito il tossico nelle ultime due ore. Si consiglia, quindi, **terapia** di supporto con riposo e fluidoterapia per mantenere un'adeguata perfusione, prevenire l'acidosi e il danno tubulare renale secondario ad emoglobinuria. Nei casi più gravi può essere necessaria la trasfusione ematica e l'ossigenoterapia (Desnoyers, 2000; Talcott, 2004; Cope, 2005; Tang e al., 2008). In caso di anemia normovolemica, come è appunto il caso delle anemie emolitiche, l'emoderivato di elezione è il concentrato di emazie. Quest'ultimo, rispetto alla trasfusione di sangue intero, offre il vantaggio di apportare un maggior numero di globuli rossi a parità di volume totale di fluidi infusi e di avere un minore potere oncotico, diminuendo quindi i rischi di sovraccarico volumetrico (Rozanski e Laforcade, 2004). Questi soggetti infatti non necessitano di un apporto di proteine plasmatiche esogene dal momento che le loro proteine plasmatiche totali (e quindi il potere oncotico del sangue) sono solitamente normali od aumentate per la liberazione nel plasma di quelle fuoriuscite dalle emazie emolizzate. Siccome la vitamina C e la vitamina E sono antiossidanti, la loro somministrazione può essere utile per proteggere la membrana eritrocitaria dal danno perossidativo e prevenire la nuova formazione di corpi di Heinz (Desnoyers, 2000; Yamato e al., 2005). Nei casi più gravi la metaemoglobinemia può essere corretta, sia nel cane che nel gatto, mediante un'unica infusione endovenosa lenta di 1 mg/kg di blu di metilene; questo farmaco è un agente riduttore che aiuta a convertire la metaemoglobina in emoglobina, tuttavia deve essere usato con cautela in quanto è anche un'agente ossidante e ad alte dosi può causare metaemoglobinemia (Desnoyers, 2000; Giger, 2000; Plumb, 2005).

In un caso è stato riportato l'utilizzo con successo dell'eritropoietina ricombinante umana ad un dosag-

gio di 50 UI/kg/die per 2 giorni nella prima fase della patologia per stimolare l'emopoiesi (Yamato e al., 2005).

La **prognosi** dipende dalla gravità dell'anemia (Talcott, 2004) e dalla tempestività dell'intervento terapeutico di supporto che è fondamentale per consentire il recupero di una corretta perfusione degli organi prima che il danno ipossico sia irreversibile o possa mettere a rischio la vita del paziente. Come dimostrato dal presente caso clinico anche pazienti che hanno assunto elevate quantità di tossico in rapporto al peso corporeo possono avere una prognosi favorevole se vengono trattati precocemente.

La **prevenzione** di questi "incidenti" si basa su un'opera di sensibilizzazione che i veterinari devono portare avanti nei confronti dei proprietari mettendoli in guardia nei confronti dei rischi legati alla tossicità di alcuni alimenti tra cui appunto le *alliacee* (aglio, cipolla, scalogno, erba cipollina, porro) (Talcott, 2004).

È a questo proposito importante non sottovalutare la possibilità della presenza di una quantità non trascurabile di cipolla in alcuni alimenti quali gli omogeneizzati per bambini, che a volte vengono utilizzati in maniera impropria per l'alimentazione di cane e gatto (Robertson e al., 1998). Quando questi prodotti vengono impiegati come diete per situazioni delicate come nell'alimentazione forzata di animali convalescenti o nello svezzamento possono determinare la comparsa di "complicanze" molto gravi.

BIBLIOGRAFIA

1. Akuzawa M., Matumoto M., Okamoto K., Nakashima F., Shinozaki M., Morizono M.: Hematological, osmotic, and scanning electron microscopic study of erythrocytes of dog given β -acetylphenylhydrazine. *Veterinary Pathology*, 1989, 26, 70-74.
2. Breitschwerdt E.B., Armstrong J., Robinette C.L., Dillman R.C., Karl M.L., Lowry E.C.: Three cases of acute zinc toxicosis in dogs. *Veterinary and Human Toxicology*, 1986, 28, 109-117.
3. Caldin M., Carli E., Furlanello T., Solano-Gallego L., Tasca S., Patron C., Lubas G.: A retrospective study of 60 cases of eccentrocytosis in the dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 2005, 34, 224-231.
4. Chan T.K., Chan W.C., Weed R.I.: Erythrocyte hemighosts: a hallmark of severe oxidative injury *in vivo*. *British Journal of Haematology*, 1982, 50, 575-582.
5. Cope R.B.: *Allium* species poisoning in dogs and cats. *Veterinary Medicine*, 2005, 100, 562-566.
6. Day M.: Immune-Mediated Hemolytic Anemia. In: B.F. Feldman, J.G. Zinkl, N.C. Jain, eds.: *Schalm's Veterinary Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000, 799-806.
7. Desnoyers M., Herbert P.: Heinz body anemia in a dog following possible naphtha-

- lene ingestion. *Veterinary Clinical Pathology*, 1995, 24, 124-125.
8. Desnoyers M.: Anemias associated with Heinz bodies. In: B.F. Feldman, J.G. Zinkl, N.C. Jain, eds.: *Schalm's Veterinary Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000, 178-184.
 9. Edwards C.M., Belford C.J.: Six cases of Heinz body haemolytic anemia induced by onion and/or garlic ingestion. *Australian Veterinary Practitioner*, 1996, 26, 18-22.
 10. Farkas M.C., Farkas J.N.: Hemolytic anemia due to ingestion of onions in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1974, 10, 65.
 11. Fernandez F.R., Davies A.P., Teachout D.J., Krake A., Christopher M.M., Perman P.: Vitamin K-induced Heinz body formation in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1984, 20, 711-720.
 12. Fernandez F.R., Grindem C.B.: Reticulocyte response. In: B.F. Feldman, J.G. Zinkl, N.C. Jain, eds.: *Schalm's Veterinary Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000, 110-116.
 13. Giger U.: Regenerative anemias caused by blood loss or hemolysis. In: S.J. Ettinger, E.C. Feldman, eds.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat*. W.B. Saunders Company, 2000, 1784-1804.
 14. Grossett K.A.: Anemias associated with drugs and chemicals. In: B.F. Feldman, J.G. Zinkl, N.C. Jain, eds.: *Schalm's Veterinary Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000, 185-189.
 15. Gruhzt O.M.: Anemia in dogs produced by feeding disulphide compounds. *The American Journal of The Medical Sciences*, 1931, 181, 812-815.
 16. Ham T.H., Grauel J.A., Dunn R.F., Murphy J.R., White J.G., Kellermeier R.W.: Physical properties of red cells as related to effects in vivo. IV. Oxidant drugs producing abnormal intracellular concentration of hemoglobin (eccentrocytes) with a rigid-red-cell hemolytic syndrome. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1973, 82, 898-910.
 17. Harvey J.W., Sameck J.H., Burgard F.J.: Benzocaine-induced methemoglobinemia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1979, 175, 1171-1175.
 18. Harvey J.W., Rackear D.: Experimental onion induced hemolytic anemia in dogs. *Veterinary Pathology*, 1985, 22, 387-392.
 19. Harvey J.W.: Hereditary Methemoglobinemia. In: B.F. Feldman, J.G. Zinkl, N.C. Jain, eds.: *Schalm's Veterinary Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000, 1008-1011.
 20. Hegesh E., Gruener N., Cohen S. Bochkovsky R., Shuval H.I.: A sensitive micromethod for the determination of methemoglobin in blood. *Clinica Chimica Acta*, 1970, 30, 679-682.
 21. Hjelle J.J., Grauer G.F.: Acetaminophen-induced toxicosis in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1986, 188, 742-746.
 22. Hornfeldt C.S., Koepke T.E.: A case of suspected zinc toxicity in a dog. *Veterinary and Human Toxicology*, 1984, 26, 214.
 23. Houston D.M., Meyers S.L.: A review of Heinz-body anemia in the dog induced by toxins. *Veterinary and Human Toxicology*, 1993, 35, 158-161.
 24. Kay J.M.: Onion toxicity in a dog. *Modern Veterinary Practice*, 1983, 64, 477-478.
 25. Kingsbury J.M.: *Poisonous Plants of the United States and Canada*, Prentice-Hall Inc, 1964, 447.
 26. Latimer K.S., Jain A.V., Inglesby H.B., Clarkson W.D., Johnson G.B.: Zinc-induced hemolytic anemia caused by ingestion of pennies by a pup. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1989, 195, 77-80.
 27. Lee K.W., Yamato O., Tajima M., Kuraoka M., Omae S., Maede Y.: Hematologic changes associated with the appearance of eccentrocytes after intragastric administration of garlic extract to dog. *American Journal of Veterinary Research*, 2000, 61, 1446-1450.
 28. Lutgen P.J., Whitney M.S., Wolf A.M., Scruggs D.W.: Heinz body hemolytic anemia associated with high zinc plasma concentration in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1990, 197, 1347-1350.
 29. Maede Y.: High concentration of blood glutathione in dogs with acute hemolytic anemia. *Japanese Journal of Veterinary Science*, 1977, 39, 187-189.
 30. Mariani C.L., Fulton R.B.: Atypical reaction to acetaminophen intoxication in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 2001, 11, 1223-1226.
 31. Meinkoth J.S., Clinkenbeard K.D.: Normal Hematology of the Dog. In: B.F. Feldman, J.G. Zinkl, N.C. Jain, eds.: *Schalm's Veterinary Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000, 1057-1063.
 32. Miyata D.: Isolation of a new phenolic compound from the onion (*Allium cepa* L. onion) and its oxidative effect on erythrocytes. *Japanese Journal of Veterinary Research*, 1990, 38, 65-69.
 33. Murphy M.J.: Toxine exposure in dogs and cats: drugs and household products. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1994, 205, 557-560.
 34. Plumb D.C.: *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. Blackwell Publishing, Ames, 2005.
 35. Ogawa E., Akahori F., Kobayashi K.: In vitro studies on the breakdown of canine erythrocytes exposed to the onion extract. *Japanese Journal of Veterinary Science*, 1985, 47, 719-729.
 36. Rebar A.H., MacWilliams P.S., Feldman B.F., Metzger F.L., Pollock R.V.H., Roche J.: Erythrocytes: Overview, Morphology, Quantity. In: Rebar A.H., MacWilliams P.S., Feldman B.F., Metzger F.L., Pollock R.V.H., Roche J. (Eds.): *A Guide to Hematology in Dogs and Cats*. Tenton NewMedia, Jackson, WY, USA (www.tentonm.com/). Internet Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), Last updated: 8-Feb-2005; A3304.0205. 19.12.08.
 37. Robertson J.E., Christopher M.M., Rogers Q.R.: Heinz body formation in cats fed baby food containing onion powder. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1998, 212, 1260-6.
 38. Rozanski E., Laforcade A.M.: Transfusion Medicine in Veterinary Emergency and Critical Care Medicine. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 2004, 19, 83-87.
 39. Schlesinger D.P.: Methemoglobinemia and anemia in a dog with acetaminophen toxicity. *The Canadian Veterinary Journal*, 1995, 36, 515-517.
 40. Smith C.H., Ellison R.S.: Concurrent onion poisoning and haematuria in a dog (left).

l'otologico di prima scelta

- New Zealand Veterinary Journal, 1986, 34, 77-78.
41. Solter P., Scott R.:
Onion ingestion and subsequent Heinz body anemia in a dog: a case report. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1987, 23, 544-546.
 42. Spice R.N.:
Hemolytic anemia associated with ingestion of onions in a dog. *Canadian Veterinary Journal*, 1976, 17, 181-183.
 43. Srivastava S., Alhomida A.S., Siddiqui N.J., Puri S.K., Pandey V.C.:
Methemoglobin reductase activity and in vitro sensitivity towards oxidant induced methemoglobinemia in mice and Beagle dogs erythrocytes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2002, 232, 81-85.
 44. Stallbaumer M.:
Onion poisoning in a dog (lett). *The Veterinary Record*, 1981, 108, 523-524.
 45. Talcott P.A.:
Propyl Disulfide. In: K.H. Plumlee ed.: *Clinical Veterinary Toxicology*. Mosby, St. Luis, Missouri, 2004, 408-410.
 46. Tauller A., Levillain P., Lemonnier A.:
Determining Methemoglobin in Blood by Zero-Crossing-Poin First-Derivative Spectrophotometry. *Clinical Chemistry*, 1987, 33, 1767-1770.
 47. Tang X., Xia Z., Yu J.:
An experimental study of hemolysis induced by onion (*Allium cepa*) poisoning in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2008, 31, 143-149.
 48. Torrance A.G., Fulton R.B. Jr:
Zinc-induced hemolytic anemia in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1987, 191, 443-444.
 49. Tvedten H., Weiss D.J.:
Classification and laboratory evaluation of anemia. In: B.F. Feldman, J.G. Zinkl, N.C. Jain, eds.: *Schalms' Veterinary Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000, 143-150.
 50. Van Schouwenburg S.:
Hemolitiessie anemie in 'n miniatuur Dachshund beroorsaak deur innane van groot hoeveelhede uie (*Allium cepa*) (lett). *Journal of the South African Veterinary Association*, 1982, 53, 212.
 51. Yamato O., Maede Y.:
Susceptibility to onion-induced hemolysis in dogs with hereditary high erythrocyte reduced glutathione and potassium concentration. *American Journal of Veterinary Research*, 1992, 53, 134-137.
 52. Yamato O., Yoshihara T., Ichihara A., Maede Y.:
Novel Heinz body hemolysis factors in onion (*Allium cepa*). *Bioscience, Biotechnology & Biochemistry*, 1994, 58, 221-222.
 53. Yamato O., Hayashi M., Yamasaki M., Maede Y.:
Induction of onion-induced hemolytic anemia in dogs with sodium n-propyl-thiosulphate. *Veterinary Record*, 1998, 142, 216-219.
 54. Yamato O., Sugiyama Y., Matsuura H., Lee K.W., Goto K., Hossain M.A., Maede Y., Yoshihara T.:
Isolation and Identification of Sodium 2-Propenyl Thiosulfate from Boiled Garlic (*Allium sativum*) That Oxidized Canine Erythrocytes. *Bioscience Biotechnology & Biochemistry*, 2003, 67, 1594-1596.
 55. Yamato O., Kasai E., Katsura T., Takahashi S., Shiota T., Tajima M., Yamasaki M., Maede Y.:
Heinz Body Hemolytic Anemia With Eccentricity From Ingestion of Chinese Chive (*Allium tuberosum*) and Garlic (*Allium sativum*) in a Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 2005, 41, 68-73.

2024M08

- **Antibatterico, su gram + e gram -**
- **Antimicotico, sia lieviti che funghi**
- **Sinergismo dimostrato tra Miconazolo e Polimixina B**
- **Antinfiammatorio**
- **Basso rischio resistenze**
- **Non ototossico**
- **Azione rapida**
- **Facilità d'applicazione**
- **Attività acaricida**

MARCHIO REGISTRATO



www.janssenanimalth.com