

## in caso di... Casi clinici di medicina trasfusionale canina

La medicina trasfusionale, ambito rilevante della medicina umana, sta acquisendo rapidamente importanza anche nella medicina veterinaria come supporto al trattamento di diverse patologie. Vengono descritti tre casi clinici di medicina trasfusionale in cui viene sottolineata l'importanza della valutazione dell'emocompatibilità e dei potenziali rischi e benefici di questo approccio terapeutico salvavita.

# Anemia emolitica immunomediata primaria

**Eva Spada, Roberta Perego, Daniela Proverbio**

Dipartimento di Medicina Veterinaria (DIMEVET), Università degli Studi di Milano, Reparto di Medicina Emotrasfusionale Veterinaria (REV)

Associazione Italiana Medicina Trasfusionale Veterinaria (AIMVET)

### CASO CLINICO

**SEGNALAMENTO:** Pluto, Setter Irlandese, maschio, 6 anni, 25 kg

**ANAMNESI:** Da un giorno il soggetto presenta insorgenza acuta di depressione del sensorio, anoressia e comparsa di urine molto scure. È un cane regolarmente vaccinato, ma con irregolare profilassi per ecto- ed endoparassiti.

**EOG:** Pluto è magro (BCS 3/9), ipertermico (temperatura rettale di 40,5°C), presenta abbattimento del sensorio e mantiene con fatica la stazione quadrupedale, mucose porcellanacee e itteriche (Figg 1a e 1b), polipnea, splenomegalia, soffio cardiaco sistolico di IV/VI grado, tachicardia (118 bpm) e ipertensione (SBP 177, MAP 126, DBP 99 mmHg).

1a 1b

**WORK UP DIAGNOSTICO:** Vengono eseguiti esami ematici (esame emocromocitometrico e profilo biochimico) e urinari dai quali emergono auto agglutinazione (Figura 2), grave anemia normocitica, ipercromica, presenza di numerosi sferociti allo striscio ematico, leucocitosi neutrofila ed intensa emoglobinuria (Tabella 1, Figg 2a e 2b).

In base ai primi riscontri si sospetta la presenza di anemia emolitica. Le cause possibili sono malattie infettive, neoplastiche, tossiche oppure anemia emolitica primaria (idiopatica). Vengono quindi eseguiti: test di Coombs diretto e indiretto che risulta positivo e conferma quindi la natura immunomediata dell'emolisi (IgG: 1:32, positivo ++, vn<1:8; IgM 1:64 positivo +++, vn<1:8; Complemento: 1:64, positivo +++, vn<1:8); esami per malattie infettive che possono essere causa di emolisi: esame PCR per *Babesia*spp: negativa; test IFAT per *Ehrlichia*canis, *Leishmania infantum*, *Rickettsia*spp, *Anaplasma phagocytophilum*: <1:40 (negativo); test ELISA e

di Knott per ricerca rispettivamente di antigeni e microfilarie di *Dirofilaria immitis*: negativo.

Per escludere malattie di natura neoplastica vengono eseguiti una radiografia toracica che non presenta alterazioni rilevanti, una radiografia ed un'ecografia addominale che confermano la splenomegalia (Figura 3) riferibile all'intensa emocateresi. Sulla base della negatività al test per le principali malattie infettive causa di anemia emolitica, all'assenza di segni indicativi di neoplasia e alla positività al test di Coombs, per esclusione è stata emessa la diagnosi di anemia emolitica



Figg. 1a e 1b: mucose oculo congiuntivali porcellanacee e itteriche (1a), ittero visibile anche a livello cutaneo (1b)

Parametro	Valore	Range di normalità (Cell-Dyn 3500)
Ematocrito (%)	<b>6,3</b>	37-55
Emoglobina (g/dl)	<b>5,5</b>	13,3-20,5
Globuli rossi $\times 10^3 / \mu\text{l}$	<b>890</b>	5830-8870
MCV (fl)	<b>75,1</b>	62,7-75,5
MCH (pg)	<b>65,4</b>	22,5-26,9
MCHC (g/dl)	<b>87,0</b>	32,3-36,3
Leucociti/ $\mu\text{l}$	<b>34500</b>	5300-19800
Neutrofili segmentati/ $\mu\text{l}$	<b>15900</b>	3100-14400
Neutrofili banda/ $\mu\text{l}$	<b>690</b>	0-200
Monociti/ $\mu\text{l}$	1380	100-1400
Linfociti/ $\mu\text{l}$	1380	900-5500
Eosinofili/ $\mu\text{l}$	0	0-1600
Piastrine $\times 10^3 / \mu\text{l}$	165	177-398
Reticolociti $\times 10^3 / \mu\text{l}$	<b>95,2</b>	-
Note	<b>Presenza di autoagglutinazione, sferocitosi ++, assenza di parassiti eritrocitari</b>	

Tabella 1. Esito dell'esame emocromocitometrico e della valutazione dello striscio ematico



Fig. 2a e 2b: autoagglutinazione (2a), emoglobinuria ed emolisi (2b)

autoimmune primaria o idiopatica (IMHA, immuno-mediated hemolytic anemia).

**TERAPIA:** poiché il paziente presenta grave anemia sintomatica e le terapie immunosoppressive richiedono alcuni giorni prima di essere pienamente efficaci, viene ricoverato e sottoposto a trasfusione ematica previa esecuzione dei test di compatibilità con le unità disponibili nell'emoteca universitaria (REV, reparto di medicina trasfusionale veterinaria). Viene quindi eseguito il test per la determinazione del gruppo sanguigno con metodica immunocromatografica (Figura 4a) che identifica il sangue di gruppo DEA 1 negativo. Vengono successivamente realizzate le prove di compatibilità crociata (cross matching major e minor) con le sacche di gruppo DEA1 negativo presenti in emoteca. Il sangue della prima sacca analizzata da origine a agglutinazione in entrambe le prove, major e minor, risultando quindi incompatibile (Figura 4b). Il sangue della seconda sacca risulta compatibile con quello del ricevente poiché nella prove di compatibilità crociata non si verificano reazioni di agglutinazione (Figura 4c).

Viene quindi eseguita la trasfusione ematica con l'obiettivo di innalzare l'Hct del paziente ad almeno il 14%. Considerando che la somministrazione di 2 ml/kg di sangue intero (WB) è in genere in grado di aumentare dell'1% l'Hct del ricevente, la trasfusione di 400 ml di WB in questo paziente di 25 kg di peso corporeo dovrebbe innalzare l'HCT dell'8% almeno, portandolo a circa il 14%. Il paziente è stato quindi trasfuso con 16 ml/kg di sangue intero compatibile, previa somministrazione endovenosa di desametasone (0,3 mg/kg; Dexadreson, Msd Animal Health) per limitare l'emolisi dei globuli rossi trasfusi e interrompere quella dei propri globuli rossi ed eparina (200 UI/kg/SC; Normoparin, IBN Savio) per limitare l'insorgenza dei fenomeni tromboembolici. (NB: la



Fig. 3. Splenomegalia evidenziata dalla radiografia addominale

somministrazione di corticosteroidi prima della trasfusione ematica non è indicata per ridurre il rischio di reazioni trasfusionali per la cui prevenzione trovano maggior applicazione gli antistaminici). La trasfusione è stata completata in 3 ore durante le quali il paziente è stato costantemente monitorato con valutazione di: stato del sensorio, temperatura rettale, refill time, frequenza respiratoria e cardiaca, pressione sanguigna. La trasfusione si è conclusa senza insorgenza di segni di reazione trasfusionale. L'Hct post trasfusione è risultato del 17%.

Successivamente è stata impostata la terapia specifica per l'IMHA canina e somministrati: prednisolone (2 mg/kg/24 ore; Deltacortene, Bruno Farmaceutici), ranitidina (2 mg/kg/12 ore, Zantadine, Ceva Salute Animale), sucralfato (1 g ogni 12 ore; Sucralfin, Sanofi), Eparina (200 UI/kg/SC; Normoparin, Micofenolato (10 mg/kg/12 ore; Micofenolato M Ac, ActavisItaly), metronidazolo(15 mg/kg; Stomorgyl 20, Merial Italia), pre- e probiotici (Florentero, Candioli),.

**FOLOW UP:** nei giorni successivi all'inizio della terapia il paziente ha presentato un miglioramento clinico ed ematologico (Grafico 1), con risoluzione dell'anemia avvenuta dopo circa 40 giorni dall'inizio della terapia immunosoppressiva.

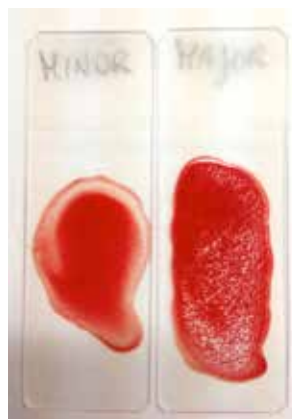
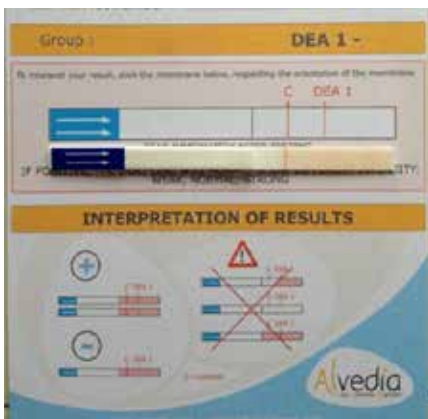


Fig. 4a, 4b, 4c: test di immunocromatografia che identifica il campione di gruppo DEA 1 negativo (assenza di banda colorata in corrispondenza di DEA 1) (4a). Test di cross matching major e minor con i campioni di sangue provenienti da due sacche di gruppo DEA 1 negativo: l'insorgenza di agglutinazione macroscopica identifica sangue di una sacca non compatibile con il ricevente (4b), l'assenza di agglutinazione in entrambe le prove identifica sangue compatibile (4c)

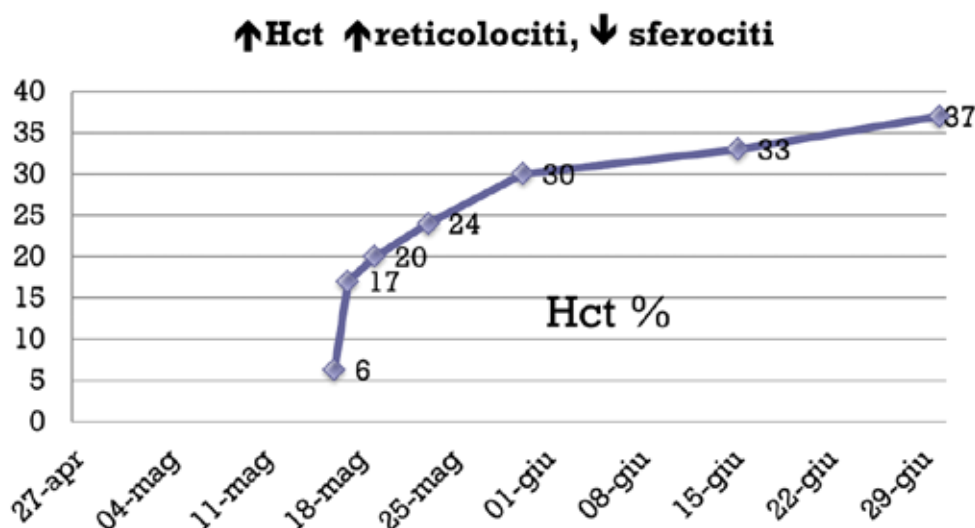


Grafico 1: andamento dell'Hct in seguito a trasfusione ematica e terapia immunosoppressiva

**DISCUSSIONI:** Come spesso accade, anche in questo caso la terapia trasfusionale ha rappresentato un supporto terapeutico nell'attesa di raggiungere la diagnosi finale e intraprendere la terapia specifica.

In questo caso per la terapia è stato utilizzato il sangue intero, anche se sarebbe stato più appropriato somministrare un emocomponente, il concentrato di eritrociti (PRBC, packed red blood cell) in modo da fornire al paziente solo la componente ematica necessaria (globuli rossi), massimizzando in questo modo l'efficacia terapeutica e minimizzando le possibili complicanze della terapia trasfusionale (reazioni a proteine del plasma, rischio di ipervolemia).

In corso di IMHA è fondamentale trasfondere unità compatibili per non peggiorare l'emolisi in atto, per questo è necessario affiancare alla determinazione del gruppo sanguigno, i test di compatibilità crociata (cross matching major e minor) anche se per il paziente si tratta della prima trasfusione. Nei pazienti affetti da IMHA infatti vi è produzione di anticorpi che possono essere rivolti verso antigeni di gruppo sanguigno che non possono essere identificati con i test disponibili commercialmente (come ad esempio i gruppi sanguigni DEA4, DEA 7).

## BIBLIOGRAFIA

1. Couto C.G. Anemia. In: Nelson R.W., Couto C.G., Eds. Small Animal Internal Medicine. Fifth Edition. St. Louis, Missouri, Elsevier Mosby, 2014, pp. 1201-1219.
2. Hale A.S. Canine blood groups and blood typing. In Day M., Kohn B. Eds. BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine. 2nd Edition. Gloucester, UK. BSAVA, 2012, pp. 280-283.
3. Mitchell K., Kruth S. Immune-mediated hemolytic anemia and other regenerative anemias. In: Ettinger S.J., Feldman E.C., Eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Seventh Edition. St. Louis, Missouri, Saunders Elsevier, 2010, pp. 761-772.
4. Piek C.J., Junius G., Dekker A., et al. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: treatment outcome and prognostic factors in 149 dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 2008, 22, 366-373.
5. Tocci L.J., Ewing P.J. Increasing patient safety in veterinary transfusion medicine: an overview of pretransfusion testing. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 2009, 19, 66-73.