

## CAP. 36 - ALTERAZIONI EREDITARIE DELL'EMOSTASI

### Generalità

In questo capitolo sono descritte le alterazioni ereditarie che coinvolgono i fattori della coagulazione, mentre le alterazioni ereditarie che coinvolgono le piastrine (es. Trombocitopenia tromboastenica) sono accennate nel capitolo 35.

### Emofilia A

E' una patologia molto grave che é stato riscontrata in molte razze canine, tra cui Setter Irlandese, Pastore Tedesco, Pastore scozzese, Labrador, Beagle, Pastore delle Shetland, Greyhounds, Weimaraner, Chihuahua, Vizla, Bulldog Inglese, Barboncino nano, Schnauzer, San Bernardo e nei meticci. E' segnalata anche in tutte le altre specie animali.

La causa della patologia é un difetto quantitativo o funzionale del fattore VIII (FVIII:C o fattore procoagulante) conseguente ad una mutazione genica, che rende carente la formazione del coagulo stabile. Tale mutazione genica determina la sintesi a livello epatico di una proteina anomala a scarsa attività funzionale, per cui l'antigene correlato alla attività procoagulante (FVIII:CAg) risulta normale od aumentato.

Biochimicamente il FVIII é una glicoproteina del PM di circa 300 kD, strettamente associata al fattore di von Willebrand (FvW), la cui funzione rientra nel sistema intrinseco della fase plasmatica della coagulazione. Ha una emivita di circa 15 ore.

L'eredità é recessiva e legata al sesso, cioè il gene che codifica la patologia si trova sul cromosoma sessuale X. I maschi malati posseggono quindi un cromosoma sessuale normale (Y) ed uno responsabile della malattia (X) (emizigoti). I portatori della malattia sono esclusivamente le femmine che hanno un cromosoma X normale ed uno portatore del difetto genico (eterozigoti) (vedi figura 1/36).

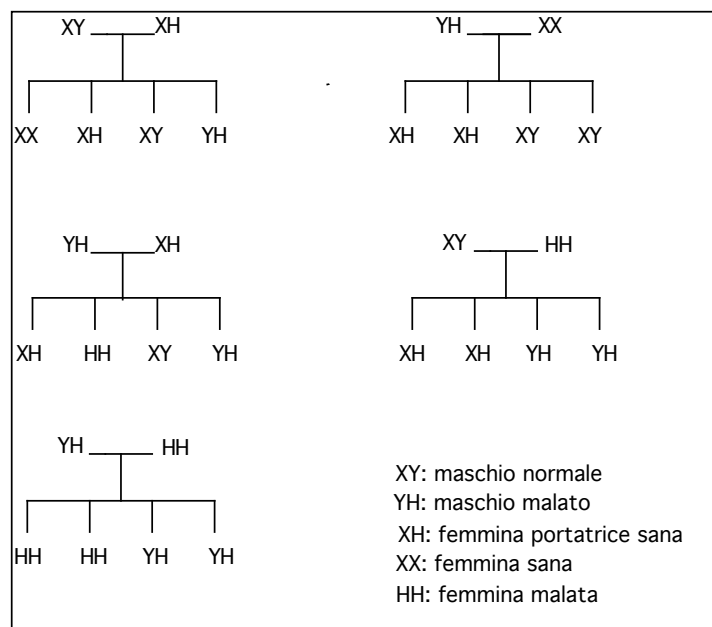


Figura 1/36: modalità di trasmissione dell'Emofilia A

del 50 % di essere normali o malati e femmine con il 50% di probabilità di essere sane o portatrici asintomatiche.

Se un maschio malato viene incrociato con una femmina portatrice possono nascere femmine malate (omozigoti), eventualità questa comunque molto rara. Accoppiando un maschio emofilico con una femmina normale otterremo figli maschi sicuramente sani e femmine sicuramente portatrici asintomatiche (se la diagnosi nel padre é certa non sono necessari esami per accertare le condizioni dei figli). Accoppiando invece un padre sano con una madre portatrice otterremo invece figli maschi con una probabilità del 50 % di essere normali o malati e femmine con il 50 % di probabilità

L'Emofilia A può produrre sintomi leggeri, moderati o gravi a seconda dell'attività procoagulante del Fattore VIII. Viene suddivisa in tre forme cliniche secondo l'attività del fattore VIII:C:

<u>forme cliniche</u>	<u>attività FVIII:C</u>
grave:	inferiore all'1%.
moderata:	tra 1% e 10%
lieve:	tra 10% e 30%

I soggetti gravemente malati in genere nascono morti o muoiono nei primi giorni di vita. Nei cuccioli che sopravvivono per qualche mese si possono osservare prolungati sanguinamenti anche dopo traumi lievi o dopo interventi di piccola chirurgia, la formazione di ematomi e di versamenti intrarticolari "spontanei" e sanguinamenti endocavitari spesso mortali.

Nella forma moderata osserviamo gravi sanguinamenti solo dopo traumi di una certa entità. I sintomi che il cane emofilico manifesta spesso comprendono zoppia dovuta ad emorragia articolare e frequenti ematomi sottocutanei ed intramuscolari. Un cane malato di Emofilia A corre un elevato rischio di emorragia in concomitanza di infezioni virali o di vaccinazioni, a causa della concomitante ridotta funzione dei trombociti.

Nella forma lieve può succedere che alcuni cani maschi malati vivano l'intera esistenza senza che la malattia si manifesti in modo conclamato. Solo in occasione di eventi stressanti o di altre patologie può esacerbarsi la sintomatologia relativa all'Emofilia A. La forma lieve e talvolta la forma intermedia non diagnosticata possono provocare una ulteriore diffusione della malattia nella popolazione canina tramite la riproduzione.

L'anamnesi e l'esame clinico sono molto importanti per formulare una corretta diagnosi. Il sospetto diagnostico può essere avanzato quando il Tempo di Tromboplastina Parziale attivata (aPTT) risulta allungato rispetto ai valori standard, mentre il Tempo di Protrombina (PT) è normale. La certezza diagnostica si ha comunque solamente con la misurazione dell'attività del Fattore VIII:C impiegando plasma carente per tale fattore, nel contesto di un test per l'aPTT modificato. Un animale sano presenterà valore di FVIII:C compresi tra il 60% ed il 140%. Il soggetto emofilico avrà un valore di FVIII:C minore del 25%, mentre il soggetto portatore avrà una concentrazione da 26-60%. Per convalidare lo status di portatrice è opportuno quantificare anche il FvW e determinare il rapporto tra FVIII:C/FvW, che deve essere inferiore a 0,6. La determinazione del FVIIIIR:Ag rileverà invece una concentrazione normale od elevata.

La profilassi nell'allevamento richiede l'identificazione dei cani sospetti sulla base dell'esame clinico, ma soprattutto delle indagini di laboratorio, e la conseguente esclusione dei soggetti malati (maschi malati sono emizigoti, normale cromosoma Y ed un cromosoma X responsabile della malattia, raramente femmine emofilica omozigote, due cromosomi X malati) e portatrici (femmine, eterozigoti, cromosoma X normale ed uno malato) dal programma riproduttivo. In particolare, l'identificazione delle femmine portatrici asintomatiche è l'elemento fondamentale nella lotta contro questa malattia.

Il soggetto emofilico affetto da una forma lieve/moderata può essere trattato con una terapia sostitutiva che compensi temporaneamente il difetto emocoagulativo e consiste nella somministrazione ev di plasma fresco (6-10 mL/Kg di peso corporeo ogni 8-12 h, preparato da meno di 6 ore dal momento del prelievo), plasma fresco congelato (6-10 mL/Kg peso corporeo ogni 8-12 h, congelato entro 6 ore dal momento del prelievo) o crioprecipitati plasmatici (1 Unità/10 Kg peso corporeo ogni 6-8 ore; una Unità è ottenuta da 150 mL di plasma fresco congelato). Questi emoderivati permettono la reintegrazione dei fattori carenti. E' inoltre importante tenere gli animali ammalati lontani da qualsiasi situazione che possa causare emorragie: evitare quindi di somministrare farmaci per via intramuscolare per non provocare ematomi nel punto dell'iniezione e somministrare cibi "molliti" al fine di non provocare lesioni al cavo orale ed al tubo digerente.

Nei casi gravi non disponendo di plasma o di emoderivati é possibile impiegare la trasfusione di sangue intero (12-25 mL/kg ogni 24 ore), anche per bilanciare la grave anemia. Nel contempo può essere utile impiegare il DDAVP (8 Deamino D Arginina Vasopressina) che libera le riserve organiche di FVIII:Ag (ma con una risposta quantitativamente incostante), per via parenterale o nasale alla dose di 0,1 µg/Kg.

In tabella 4/36 sono riportati i principali rilievi di laboratorio che possono essere utili per inquadrare le patologie ereditarie dell'emostasi.

Tabella 4/36: principali rilievi di laboratorio nei disordini ereditari dell'emostasi

Patologia ereditaria	TE	PT	aPTT	TT	test definitivo
Emofilia A	N	N	A	N	basso FVII:C
von Willebrand	A	N	A/N	N	basso FvW
A/Disfibrinogenemia	---	N	A	A	basso o assente FI
Ipo/Disprotrombinemia	---	A	N	N	basso o assente FII
Ipoproconvertinemia	---	A	N	N	basso FVII
Emofilia B	N	N	A	N	basso FIX
Deficienza FX	---	A	A	N	basso FX
Deficienza FXI	---	N	A	N	basso FXI
Deficienza XII	---	N	A	N	basso FXII

Legenda simboli: A= aumentato; D= diminuito; N= normale; A/N= aumentato o normale; TE= Tempo Emorragia, PT= Tempo di Protrombina, aPTT= Tempo Tromboplastina Parziale attivato, TT = Tempo di Trombina