

CORNER DIAGNOSTICO

Medicina d'urgenza



PRESENTAZIONE CLINICA

Un cane meticcio, maschio intero, di quattro anni di età, regolarmente vaccinato e con stile di vita casalingo, è stato portato in visita all'Ospedale Veterinario Universitario di Bologna per insorgenza acuta di barcollamenti, disorientamento, aumento della frequenza respiratoria. Il proprietario riferisce che la sintomatologia è insorta dopo poche ore dalla passeggiata al parco, durante la quale, non esclude che il cane possa avere mangiato qualcosa. L'esame obiettivo generale ha evidenziato un'alterazione dello stato mentale, caratterizzato da momenti di ipereccitazione e vocalizzi afinalistici, alternati a momenti di forte depressione del sensorio, mucose apparenti cianotiche (Fig. 1), tachipnea (60 respiri/min.), con auscultazione polmonare nella norma, tachicardia sinusale (>200 battiti/min) confermata da un esame elettrocardiografico, polso duro e soffio sistolico di grado lieve (2/6). La misurazione della saturazione emoglobinica arteriosa con il pulsossimetro (SpO₂) ha rilevato un valore pari a 85%. Dopo circa un'ora dall'arrivo il cane ha presentato edema palpebrale, che è evoluto in edema facciale (Fig. 2). Il sangue prelevato dalla vena safena laterale per l'esecuzione delle indagini emato-chimiche preliminari ha mostrato un colorito marrone scuro (Fig. 3). L'iniziale stabilizzazione mediante ossigenoterapia non ha prodotto miglioramenti clinici significativi, né una variazione della SpO₂.

Elsa Murgia

Med Vet, Specializzazione in "Patologia e Clinica degli animali d'affezione", Dottorando di Ricerca Servizio Clinico Piccoli Animali - U.O. Medicina D'urgenza, Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Università di Bologna - murgiaelsa@hotmail.com

- 1) Quali sono le principali diagnosi differenziali?
- 2) Quali sono le indagini diagnostiche indicate in questo caso clinico per identificare la causa dell'ipossiemia?
- 3) Quale trattamento è indicato?

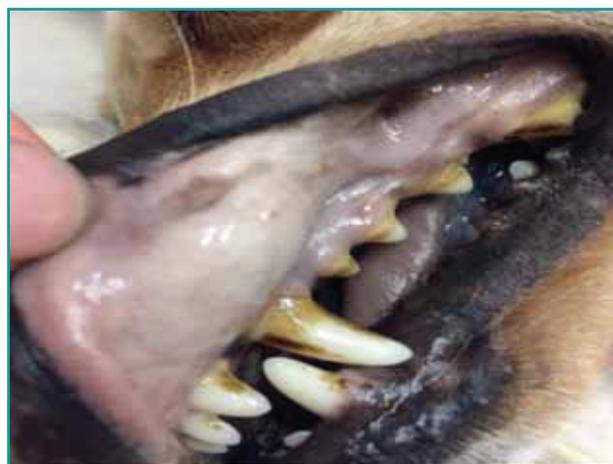


Figura 1

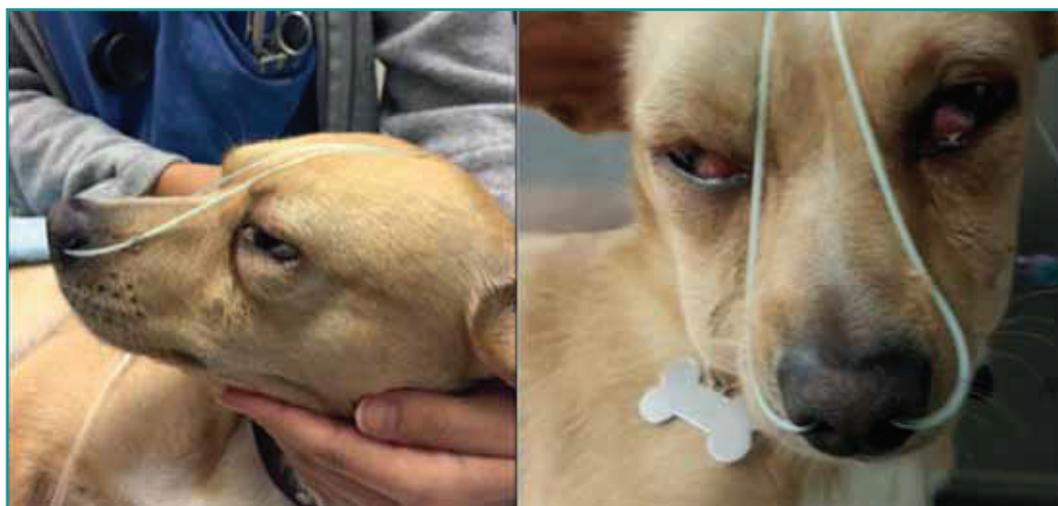


Figura 2



Figura 3

Risposte alle pagine successive

La cianosi e la dispnea, associati a una SpO₂ dell'85%, inducono a sospettare una condizione di ipossiemia, compatibile con diversi stati morbosi. Tra le diagnosi differenziali di ipossiemia vanno considerate patologie polmonari (es., tromboembolismo polmonare) che compromettono lo scambio gassoso a livello alveolare, patologie cardiache (es., shunt destro-sinistro) e la presenza di emoglobine patologiche, che compromettono il trasporto e la distribuzione di ossigeno ai tessuti (es., metemoglobina, carbossiemoglobina).

Le indagini diagnostiche effettuate per l'inquadramento del caso sono state le seguenti: 1) esame radiografico del torace, 2) esame ecocardiografico, 3) emogasanalisi arteriosa. Le radiografie del torace e l'esame ecocardiografico non hanno rilevato alcuna alterazione compatibile con la sintomatologia clinica, mentre l'esecuzione di un esame emogasanalitico comprensivo di una valutazione della co-ossimetria (ABL 800 Flex, Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Denmark) ha permesso di emettere una diagnosi di metemoglobinemia (Tabella 1). La co-ossimetria fornisce una valutazione complessiva dello stato di ossigenazione del sangue misurando le frazioni di emoglobina funzionali, suddivise in emoglobina ossigenata (FO₂Hb) e non ossigenata (FHHb), e patologiche, incapaci di legare ossigeno, come la carbossiemoglobina (COHb) e la metemoglobina (MetHb)⁴. È

possibile quindi misurare la reale saturazione in ossigeno della emoglobina e calcolare il contenuto arterioso totale di ossigeno nel sangue, secondo la formula: $CaO_2 = (1,34 \times Hb \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2)$.

In assenza di una valutazione ossimetrica, l'emogasanalizzatore calcola il valore di saturazione emoglobinica arteriosa (SaO₂) sulla base di una curva di dissociazione dell'ossiemoglobina "standard". In corso di metemoglobinemia, il valore di SaO₂ calcolato risulta falsamente elevato come nel nostro paziente (97,8%). Al contrario, il valore di SpO₂ di 85% rilevato dal pulsossimetro evidenzia una discrepanza tra i due valori di saturazione, che viene definita "saturation gap". La genesi di questo gap è determinata in condizioni di metemoglobinemia >30% da una distorsione nella lettura da parte del pulsossimetro del rapporto ossiemoglobina:desossiemoglobina, che produrrà un valore di SpO₂ di 85% indipendentemente dal reale contenuto di ossigeno. Un saturation gap superiore al 5%, in presenza di un quadro clinico compatibile, è la chiave per emettere un forte sospetto di metemoglobinemia^{2,3}. Un ulteriore dato che supporta il sospetto clinico di metemoglobinemia è la persistenza di un colore rosso scuro del sangue anche dopo l'esposizione all'aria: il "test di colorazione del sangue" è di facile applicazione in ambito ambulatoriale mediante instillazione di una goccia di sangue di un paziente con sospetta metemoglobinemia su un foglio di carta bianca assorbente, che può essere messa a confronto con una goccia di sangue di un paziente sano. La goccia di sangue può inoltre essere messa a confronto con una scala colorimetrica delle diverse variazioni di colore del sangue in base alla percentuale di metemoglobinemia (Fig. 4)^{3,4}.

In medicina veterinaria la metemoglobinemia acquisita è la forma più comune associata all'esposizione a sostanze ossidanti come acetaminofene, sulfamidici, anestetici locali, nitriti. Più rare sono le forme congenite, conseguenti a deficit enzimatici ereditari dei globuli rossi. La MetHb rappresenta la forma ossidata dell'emoglobina, in cui il Fer-

Tabella 1		
Emogasanalisi arteriosa FiO ₂ 21%	Paziente	Intervalli di riferimento
pH	7,28	7,39-7,44
HCO ₃	14,1	20,8-24,2 mmol/l
BE	-11	-2,0-2,0 mmol/l
PaO ₂	68,6	95,4-118,2 mm Hg
PaCO ₂	31,1	33,6-41,2 mm Hg
Lattati	7,5	<2,5 mmol/l
Glicemia	8,3	3,9-7 mmol/l
Hct	54%	37-55%
Valori ossimetrici		
Hb	18,4 g/dl	12-18 g/dl
SO ₂	97,8%	
FO ₂ Hb	34%	
FCOHb	0%	0-2,5%
FHHb	0,8%	0-5%
FMetHb	65,2%	0-1,5%
ABL 800 Flex Radiometer Medical ApS, BRØNSHØJ, Denmark		

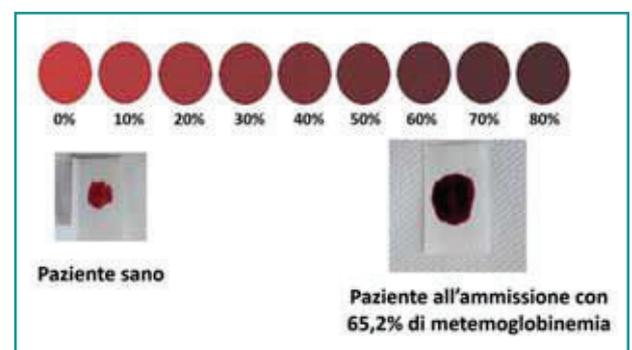


Figura 4 - "Test di colorazione del sangue" su carta bianca assorbente che confronta una goccia di sangue del paziente con metemoglobinemia al momento dell'ammissione in ospedale e una di un paziente sano con la scala colorimetrica. Modificato da Patton et al 2016.

ro ferroso (II), ossidato in Ferro ferrico (III), è incapace di legare e di trasportare l'ossigeno ai tessuti. Il danno ossidativo degli eritrociti si sviluppa dopo minuti o ore dall'esposizione all'agente tossico, con conseguente denaturazione e precipitazione della molecola emoglobinica e aumento della fragilità cellulare, che si manifesta col riscontro di Corpi di Heinz allo striscio ematico e predispone ad anemia emolitica nei giorni successivi (Fig. 5)¹.

La sintomatologia clinica è variabile e ingravescente con l'aumento della percentuale di MetHb circolante (Tabella 2)⁴. La terapia della metemoglobinemia è orientata a decontaminazione, trattamento antiossidante precoce e terapia di supporto:

- Ossigenoterapia: nonostante aumenti il quantitativo di ossigeno disciolto nel sangue e rappresenti una delle terapie di emergenza nel paziente cianotico e dispnoico, in questo caso non è in grado da sola di stabilizzare il paziente, perché l'emoglobina in grado di trasportare ossigeno è completamente saturata;
- Decontaminazione gastrica e somministrazione di carbone attivo in caso di ingestione recente del tossico;
- N-acetilcisteina alla dose iniziale di 140 mg/kg IV, seguita da 70 mg/kg IV ogni 6 ore per ulteriori 5-7 somministrazioni, per la sua capacità di rigenerare le scorte di glutazione e per l'attività di *scavenger* nei confronti dei radicali liberi dell'ossigeno⁵;
- Acido ascorbico alla dose di 30 mg/kg IV ogni 6 ore per 6 somministrazioni, indicato per la sua attività antiossidante e per la conversione di MetHb a Hb secondo una riduzione non enzimatica⁵;
- Blu di metilene 1% alla dose di 1 mg/kg IV molto lentamente, per il suo potente effetto riducente, esercitando la sua attività attraverso la riduzione dello ione ferrico a ione ferroso, diminuendo i livelli di metemoglobina nel sangue; è importante sottolineare che questo composto potrebbe provocare un'esacerbazione del danno ossidativo dei globuli rossi e dell'anemia emolitica.
- S-adenosil-L-metionina (SAME) alla dose di 40 mg/kg PO, poi 20 mg/kg SID per 9 giorni, per la sua attività protettiva nei confronti della membrana eritrocitaria ed epatica;
- Cimetidina alla dose di 5 mg/kg IV ogni 8 ore, per l'attività inibente nei confronti del sistema enzimatico epatico P-450;
- Silimarina per i suoi effetti epatoprotettivi;
- Il trattamento trasfusionale con emazie concentrate potrebbe migliorare la capacità di trasporto di ossigeno ai tessuti nella fase acuta della malattia e potrebbe essere richiesto nei giorni successivi in caso di sviluppo di una grave anemia emolitica;
- Terapia di supporto per correggere gli squilibri acido-base ed elettrolitici e mantenere un adeguato stato di idratazione.

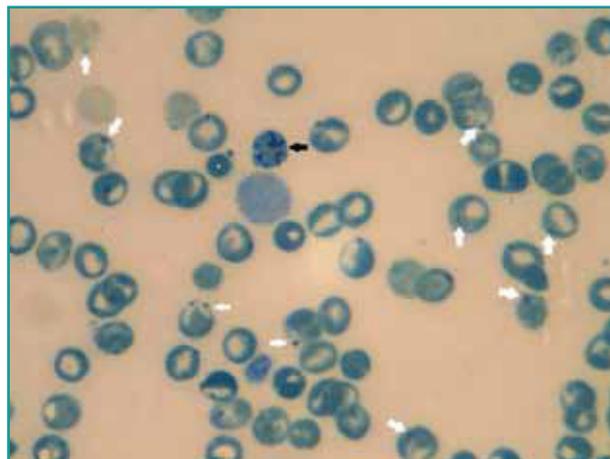


Figura 5 - Immagine microscopica dello striscio ematico 48 ore dopo l'ammissione in ospedale del paziente. Sono visibili nell'immagine: globuli rossi con corpi di Heinz (freccia bianca), che costituiscono il 75% degli eritrociti totali, reticolocita aggregato (freccia nera), sferocita (*). (Blu di Cresile brillante, 1000X). Cortesia del dott. Francesco Dondi (Servizio di Patologia Clinica; Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna).

Tabella 2 - Sintomi e segni clinici in relazione alla percentuale di metemoglobina

FMetHb%	Sintomi e segni clinici
<3% (fisiologico)	Nessun segno clinico
3-15%	Probabilmente asintomatico
15-30%	Cianosi Sangue color marrone scuro
30-50%	Dispnea Affaticamento e debolezza Sincope SpO ₂ 85%
50-70%	Tachipnea Acidosi metabolica Aritmie Convulsioni Depressione del Sistema Nervoso Centrale Coma
>70%	Grave ipossiemia Morte

BIBLIOGRAFIA

1. Stewart JE, Haslam AK, Puig J. Pathology in practice. Acetaminophen (paracetamol) toxicosis. Journal of the American Veterinary Medical Association 248:1009-1011, 2016.
2. Love L, Singer M. Anesthesia case of the month. Methemoglobinemia. Journal of the American Veterinary Medical Association 242:753-756, 2013.
3. Singh S, Sethi N, Pandith S et al. Dapsone-induced methemoglobinemia: "Saturation gap"-The key to diagnosis. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology 30:86-88, 2014.
4. Haymond S, Cariappa R, Eby CS et al. Laboratory assessment of Oxygenation in Methemoglobinemia. Clinical Chemistry 51:434-444, 2005.
5. MacNaughton SM. Acetaminophen toxicosis in a Dalmatian. The Canadian Veterinary Journal 44:142-144, 2003.