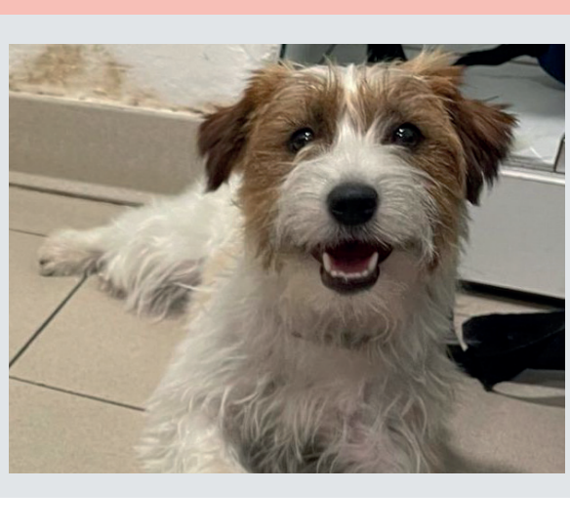
Caso clinico **Paziente stadio D**



NOCS

- Jack Russell Terrier
- Maschio castrato
- 10 anni
- 8,7 kg
- BCS 4/9

Anamnesi

- Paziente con valvulopatia mitralica stadio ACVIM B2 in terapia da 8 mesi con Pimobendan 0,25 mg/kg BID impostata da colleghi (Ref. non disponibile).
- Ultima ecocardiografia 8 mesi prima.
- Non in terapia con altri farmaci.
- Vive in casa, vaccinazioni e profilassi filaria regolari.

Anamnesi recente

- Tosse da qualche giorno.
- Intolleranza all'esercizio fisico.

Motivo della visita

- Dispnea acuta.
- Ortopnea.
- Abbattimento.

Visita clinica

- **E.O.G.**
  - Normale.
- **E.O.P. apparato cardiovascolare**
  - Polso: tachisfigmico, sincrono e ritmico
  - Frequenza cardiaca: 170 bpm, ritmo regolare
  - Auscultazione cardiaca: soffio V/VI olosistolico sinistro PMI focolaio mitralico con irradiazione a destra.
- **E.O.P. apparato respiratorio**
  - Auscultazione campi polmonari: Presenza di crepitii
  - FR: 80 respiri/minuto.

Diagnosi differenziali

- Edema polmonare cardiogeno.
- Patologie primarie del parenchima polmonare (infezioni/sepsi/parassitosi polmonari, sindrome da distress respiratorio, tromboembolismo polmonare, fibrosi polmonare).

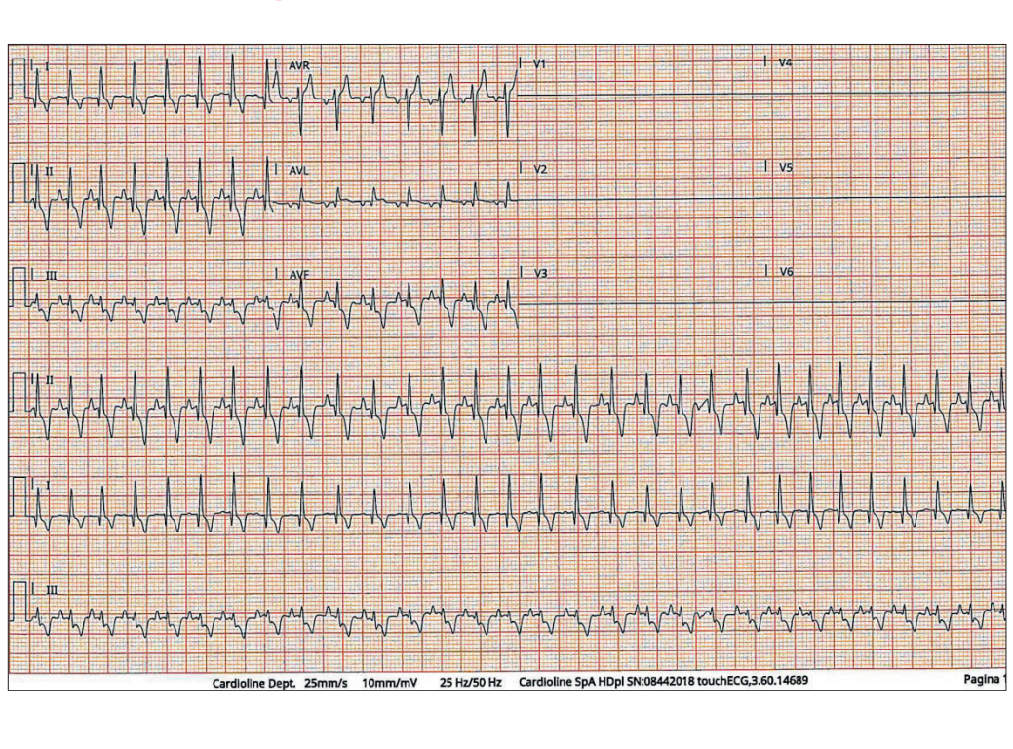
Esami diagnostici

Sulla base di quanto osservato si eseguono i seguenti esami diagnostici:

- **Esame elettrocardiografico**
- **Emogasanalisi arterioso e venoso**
- **Esami di laboratorio** (esame emocromocitometrico, biochimico, coagulativo)
- **Misurazione pressione arteriosa sistemica** (metodo oscillometrico)
- **Esame radiografico del torace**
- **Esame ecocardiografico**

● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●

Esame elettrocardiografico


AVR
V1
V4
AVL
V2
V5
AVF
V3
V6
II
III
Cardioline Dept. 25mm/s 10mm/mV 25 Hz/50 Hz Cardioline SpA HDpl SN:08442018 touchECG,3.60.14689
Pagina

Ritmo di base tachicardia sinusale. Onde, intervalli e segmenti nella norma per ampiezza, morfologia e durata. MEA del complesso QRS e dell'onda P nella norma.

Quadro elettrocardiografico riferibile a tachicardia sinusale.

● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●

Emogas venoso e arterioso

- PaO2/FiO2: 2.5
- SO2: 60%
- Elettroliti nella norma

Pressione arteriosa sistemica

- PAS 160 mmHg PAM 130 mmHg

Esami di laboratorio

Emocromo

- HCT 55% (lieve disidratazione)

Biochimico

- Nella norma

Coagulativo

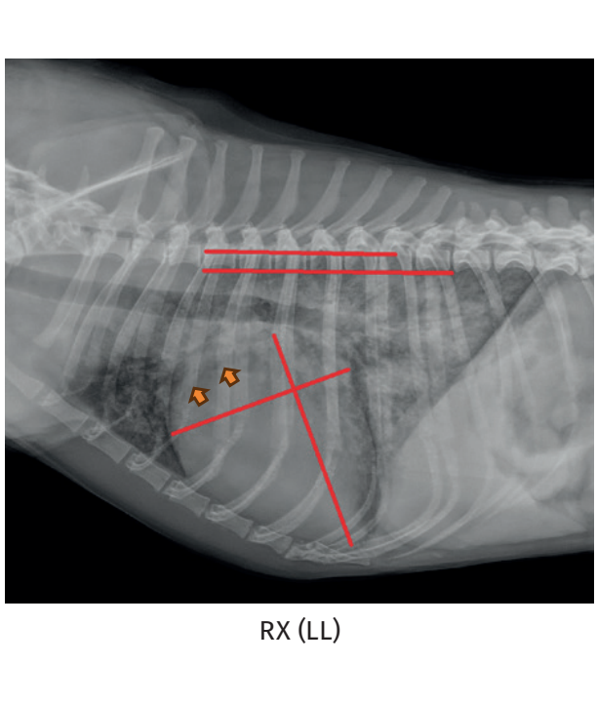
- Nella norma

● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●

Esame radiografico del torace

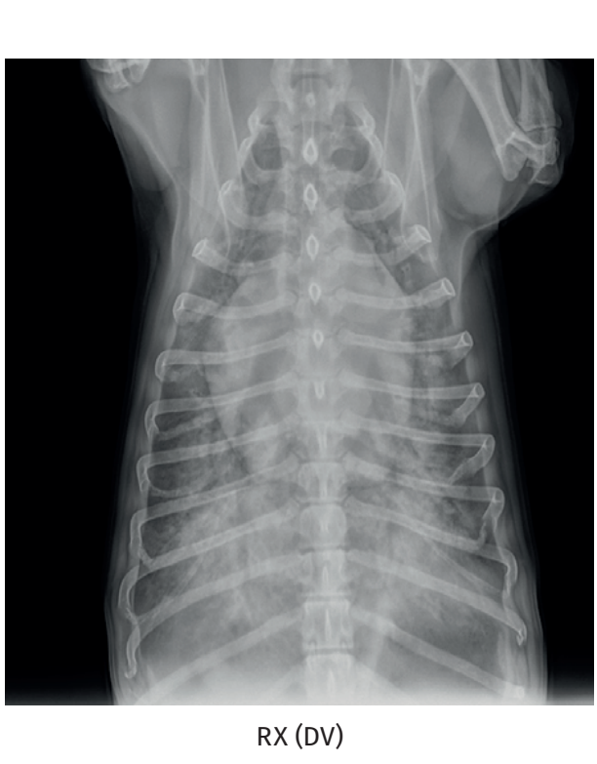
VHS 12.5 (> 10.5 indicativo di cardiomegalia)

- Dislocazione dorsale della biforcazione tracheale.
- Margine cardiaco dorso-caudale mal definito a causa dell'aumentata radiopacità dei campi polmonari caudali (VLAS e RLAD non valutabili).
- Aumento soggettivo delle vene polmonari dei lobi polmonari craniali (frecce).
- Marcato aumento della radiopacità polmonare perilare e dei campi polmonari caudali con perdita di dettaglio delle strutture vascolari ed evidenza di broncogrammi aerei (grave pattern interstizio-alveolare polmonare).



RX (LL)

- Silhouette cardiaca ad aspetto globoso.
- Aumento della radiopacità a carico dell'area di proiezione del corpo dell'atrio sinistro.
- Divaricazione dei bronchi principali.
- Marcato pattern interstizio-alveolare perilare e dei lobi caudali polmonari con evidenza di broncogrammi aerei.



RX (DV)

Diagnosi radiografica

- Cardiomegalia sinistra associata a segni di congestione venosa polmonare e pneumopatia interstizio-alveolare, riferibile in prima ipotesi ad edema polmonare cardiogeno.

Terapia ospedaliera

- Ossigenoterapia: inizialmente flow by 2-3 L/min durante la stabilizzazione, poi ciclo di CPAP 6 ore.
- Butorfanolo 0,2 mg/kg IM.
- Bolo furosemide 2 mg/kg EV + CRI furosemide 0,66 mg/kg/h.
- Pimobendan 0,15 mg/kg EV.
- Cerotto Nitroglicerina 5 mg applicato sul padiglione auricolare.

Monitoraggio della frequenza respiratoria ogni 2 ore

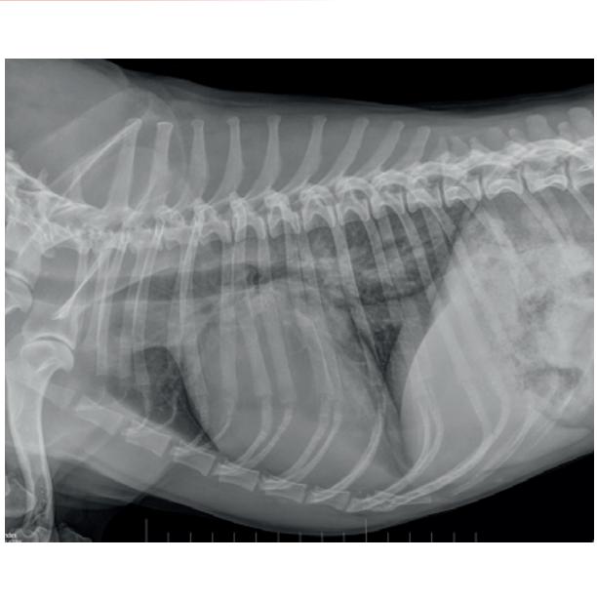
- Dopo 2 ore
  - FR 60 respiri/minuto
  - Si continua CRI furosemide 0,66 mg/kg/h.
- Dopo 6 ore di CRI di furosemide (circa 6 mg/kg totali somministrati)
  - FR 40 respiri/minuto
  - Si interrompe la CRI furosemide
  - Si imposta 2 mg/kg BID EV di furosemide
  - Pimobendan 0,25 mg/kg BID PO
  - Tolto cerotto nitroglicerina.

Dopo 24 ore

Miglioramento dello stato clinico paziente:

- FR: 40 respiri/minuto
- FC: 140 bpm.

1. Tolto da gabbia ossigeno.
2. Monitoraggio PAS.
3. Emogasanalisi venoso e arterioso di controllo.
4. Radiografia di controllo.

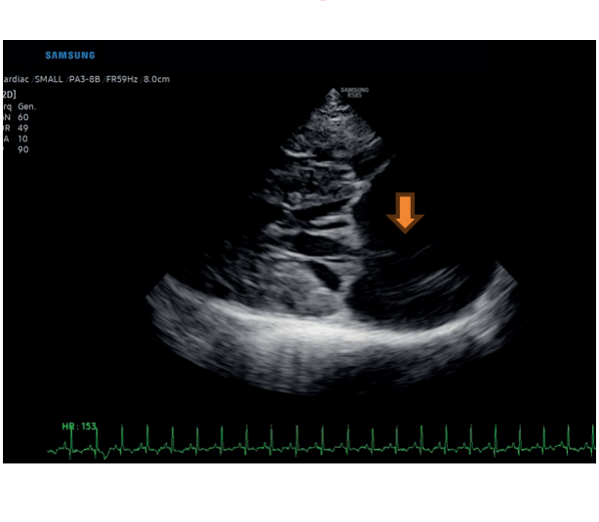


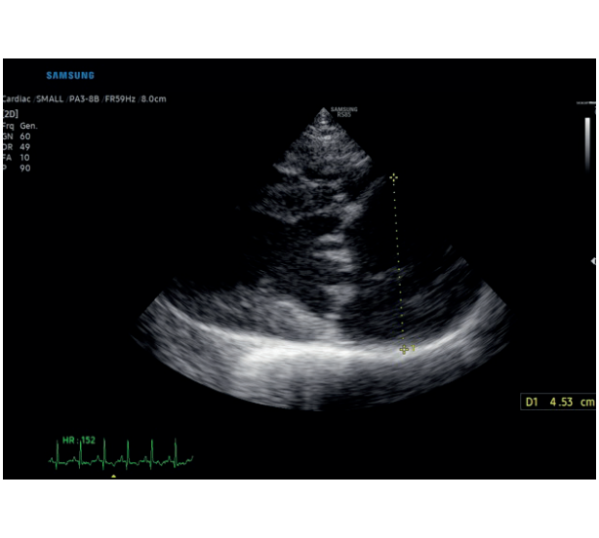
Persiste pattern interstizio-alveolare a sede perilare

- Si aumenta la furosemide EV a 2 mg/kg + 1 mg/kg dopo 8h + 2 mg/kg dopo 8 h.
- Si esegue ecocardiografia con paziente clinicamente stabile.

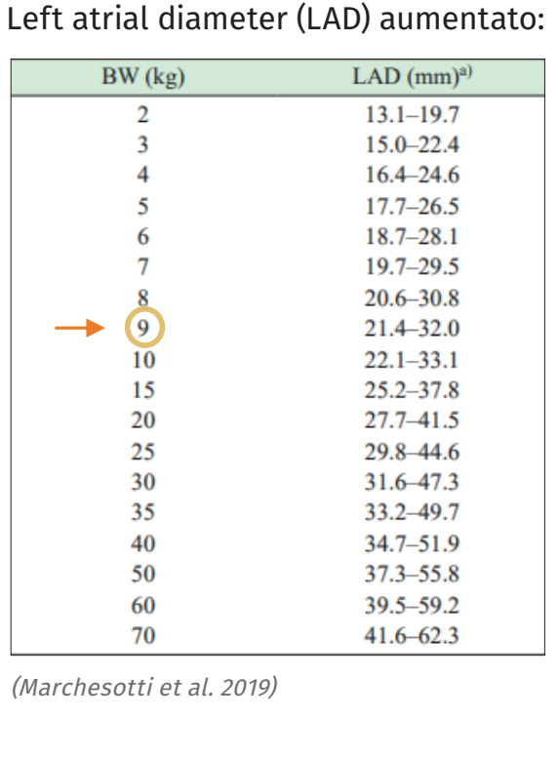
● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●

Esame ecocardiografico



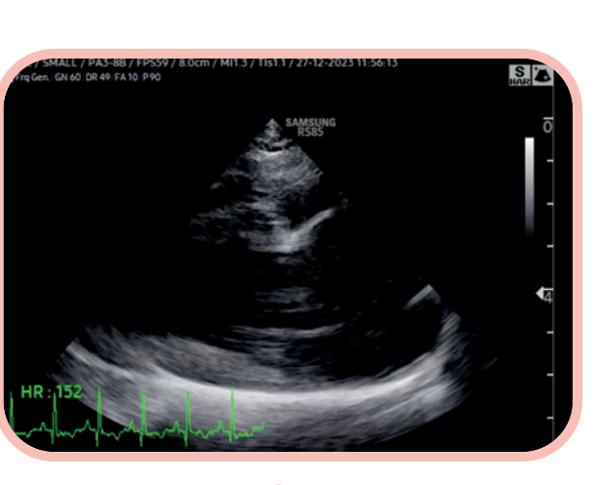


- Marcato sovraccarico volumetrico atrio-ventricolare sinistro con ipercinesia ventricolare sinistra.
- Marcato ispessimento valvolare mitralico con prolasso sistolico dei lembi valvolari (flail leaflet).
- Evidenza di banda iperecogena (freccia) prolassante in atrio sinistro durante la sistole riferibile a rottura di corda tendinea principale.
- Left atrial diameter (LAD) aumentato:

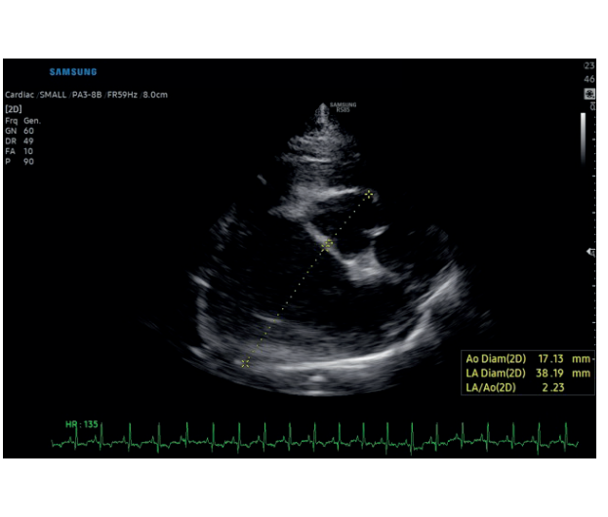


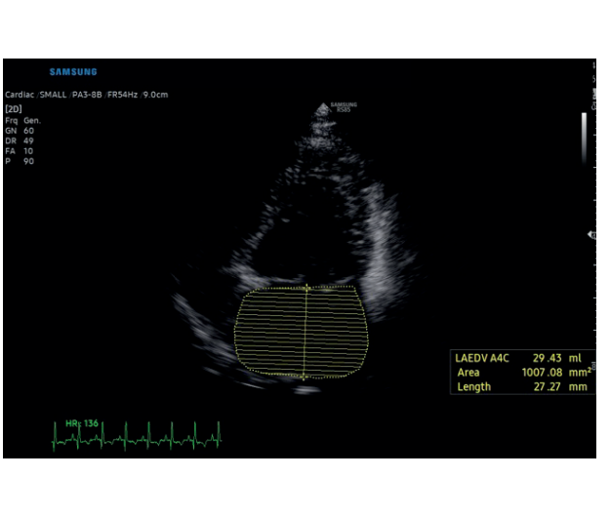
BW (kg)	LAD (mm)[a]
2	13.1–19.7
3	15.0–22.4
4	16.4–24.6
5	17.7–26.5
6	18.7–28.1
7	19.7–29.5
8	20.6–30.8
9	21.4–32.0
10	22.1–33.1
15	25.2–37.8
20	27.7–41.5
25	29.8–44.6
30	31.6–47.3
35	33.2–49.7
40	34.7–51.9
50	37.3–55.8
60	39.5–59.2
70	41.6–62.3

(Marchesotti et al. 2019)



- LADn= 2.2 (range normalità 1,05-1,57; cut-off per CHF 20.3)
- LAD/Ao= 3.2 (> 2.4 indice di atriomegalia)





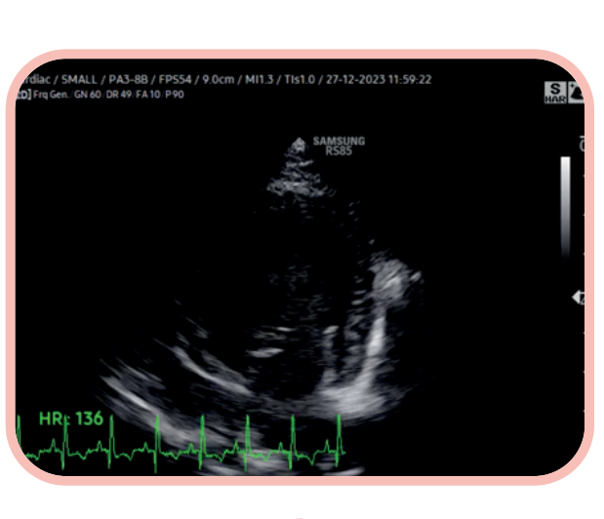
- **LA/Ao (Metodo svedese o Metodo di Hansson)= 2.2**

  Secondo le linee guida ACVIM 2019 per la valvulopatia mitralica, un rapporto LA/Ao > 1.6 è indicativo di atriomegalia sinistra. Un valore LA/Ao > 2.1 è associato ad un rischio maggiore di insorgenza di CHF o morte cardiaca (Borgarelli et al 2020).

- **Volume atriale massimo (LAV max)** ottenuto mediante metodo di Simpson modificato in tele-sistole, subito prima dell'apertura della valvola mitrale, dalla proiezione 4-camere (monoplano):

  29 ml/9 kg = 3.2 ml/kg

  Un LAVmax <2.25 ml/kg è stato identificato come cut-off ottimale per escludere l'insorgenza di CHF in cani con valvulopatia mitralica cronica (Höllmer et al. 2017), mentre un LAVmax > 3.53 ml/kg indica, al contrario, un alto rischio di mortalità (Baron Toaldo et al. 2018).

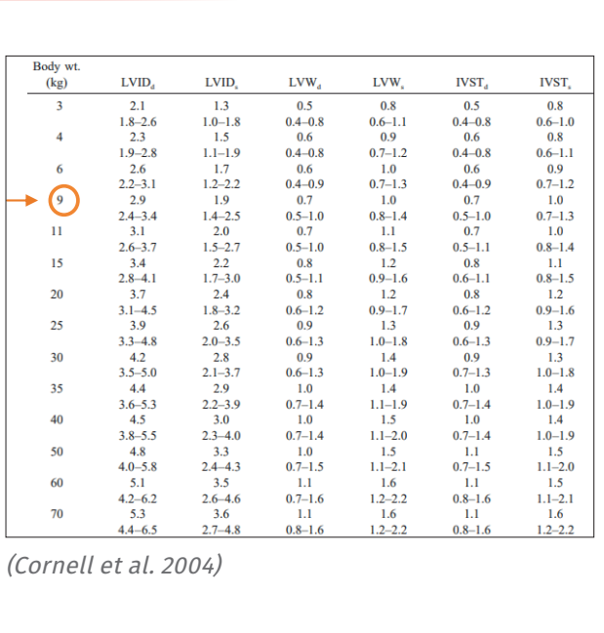


Studio M-Mode ventricolo sinistro con formula di Cornell:

- Diametro telediastolico (LVIDd): 40 mm
- LVIDd indicizzato al il peso corporeo

LVIDdn= LVIDd (cm)/peso(kg)^0,294 = 2

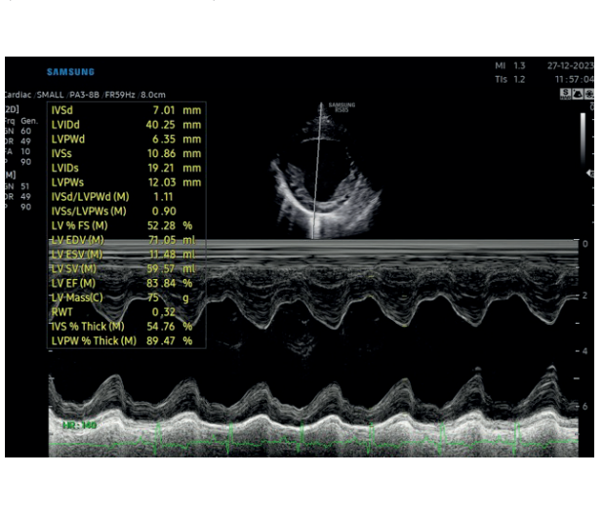
Secondo le linee guida ACVIM 2019 un valore di LVIDdn> 1.7 è indicativo di aumento delle dimensioni telediastoliche ventricolari sinistre. Un valore di LVIDdn> 1.9 è predittivo di CHF (Borgarelli et al 2020).



Body wt. (kg)	LVID$_d$	LVID$_s$	LVW$_d$	LVW$_s$	IVST$_d$	IVST$_s$
3	2.1 1.8–2.6	1.3 1.0–1.8	0.5 0.4–0.8	0.8 0.6–1.1	0.5 0.4–0.8	0.8 0.6–1.0
4	2.3 1.9–2.8	1.5 1.1–1.9	0.6 0.4–0.8	0.9 0.7–1.2	0.6 0.4–0.8	0.8 0.6–1.1
6	2.6 2.2–3.1	1.7 1.2–2.2	0.6 0.4–0.9	1.0 0.7–1.3	0.6 0.4–0.9	0.9 0.7–1.2
9	2.9 2.4–3.4	1.9 1.4–2.5	0.7 0.5–1.0	1.0 0.8–1.4	0.7 0.5–1.0	1.0 0.7–1.3
11	3.1 2.6–3.7	2.0 1.5–2.7	0.7 0.5–1.0	1.1 0.8–1.5	0.7 0.5–1.1	1.0 0.8–1.4
15	3.4 2.8–4.1	2.2 1.7–3.0	0.8 0.5–1.1	1.2 0.9–1.6	0.8 0.6–1.1	1.1 0.8–1.5
20	3.7 3.1–4.5	2.4 1.8–3.2	0.8 0.6–1.2	1.2 0.9–1.7	0.8 0.6–1.2	1.2 0.9–1.6
25	3.9 3.3–4.8	2.6 2.0–3.5	0.9 0.6–1.3	1.3 1.0–1.8	0.9 0.6–1.3	1.3 0.9–1.7
30	4.2 3.5–5.0	2.8 2.1–3.7	0.9 0.6–1.3	1.4 1.0–1.9	0.9 0.7–1.3	1.3 1.0–1.8
35	4.4 3.6–5.3	2.9 2.2–3.9	1.0 0.7–1.4	1.4 1.1–1.9	1.0 0.7–1.4	1.4 1.0–1.9
40	4.5 3.8–5.5	3.0 2.3–4.0	1.0 0.7–1.4	1.5 1.1–2.0	1.0 0.7–1.4	1.4 1.0–1.9
50	4.8 4.0–5.8	3.3 2.4–4.3	1.0 0.7–1.5	1.5 1.1–2.1	1.1 0.7–1.5	1.5 1.1–2.0
60	5.1 4.2–6.2	3.5 2.6–4.6	1.1 0.7–1.6	1.6 1.2–2.2	1.1 0.8–1.6	1.5 1.1–2.1
70	5.3 4.4–6.5	3.6 2.7–4.8	1.1 0.8–1.6	1.6 1.2–2.2	1.1 0.8–1.6	1.6 1.2–2.2

(Cornell et al. 2004)

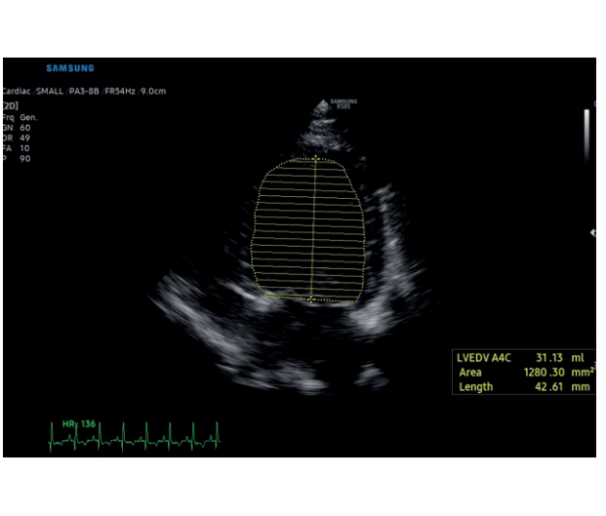
FS= 52%, indicativo di ipercinesia ventricolare sinistra.



- **Volume ventricolare sinistro con Metodo Simpson modificato= 31 ml**

	Diastole		Systole	
Body weight	Lower PI	Upper PI	Lower PI	Upper PI
9	11.4	28.2	4.4	11.0

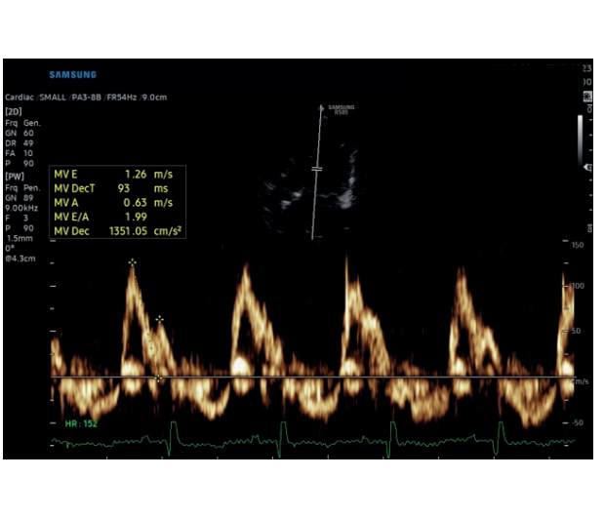
Range di riferimento proposti da Wess et al. 2021.



- **Rapporto E/A= 2 indicativo di pattern restrittivo**

  Con l'aumento delle pressioni atriali sinistre la velocità dell'onda E aumenta.
  In tele-diastole il ventricolo sinistro presenta una pressione elevata, pertanto la contrazione atriale contribuisce meno al riempimento ventricolare (onda A piccola).

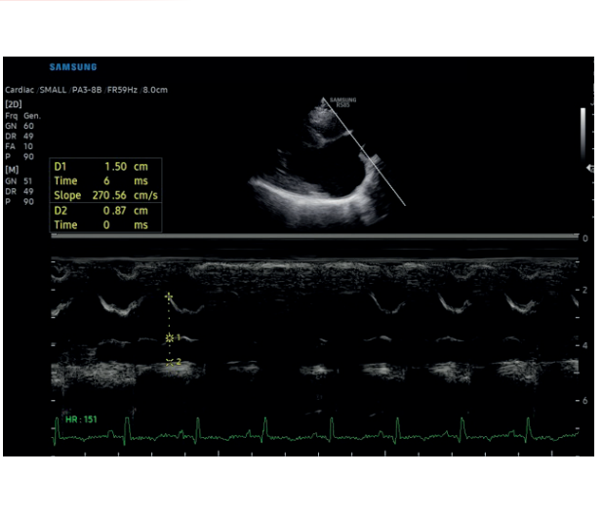
  Una velocità onda E > 1 è predittiva di CHF (Borgarelli et al. 2020).



- **PV/PA= 1.72**

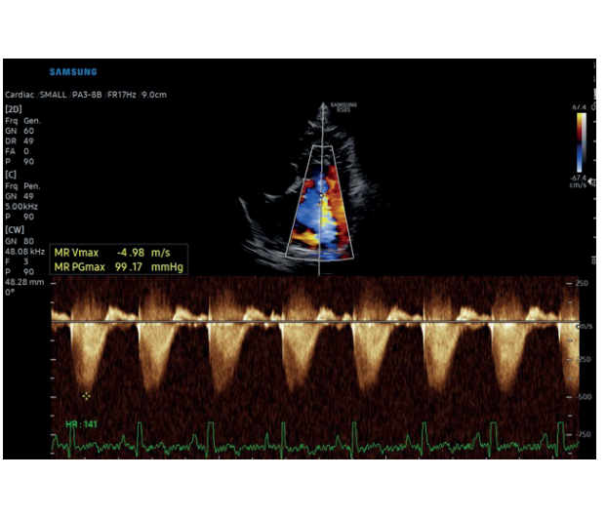
  Rapporto Vena polmonare/Arteria polmonare come indice di congestione venosa polmonare.

  Un valore > 1.7 è predittivo di CHF (Marveille et al. 2015).



- **Velocità del rigurgito mitralico= 5 m/s**

  Nei cani affetti da valvulopatia mitralica, in assenza di disfunzione sistolica o ipertensione arteriosa sistemica, la velocità del jet di rigurgito è 5-6 m/sec.



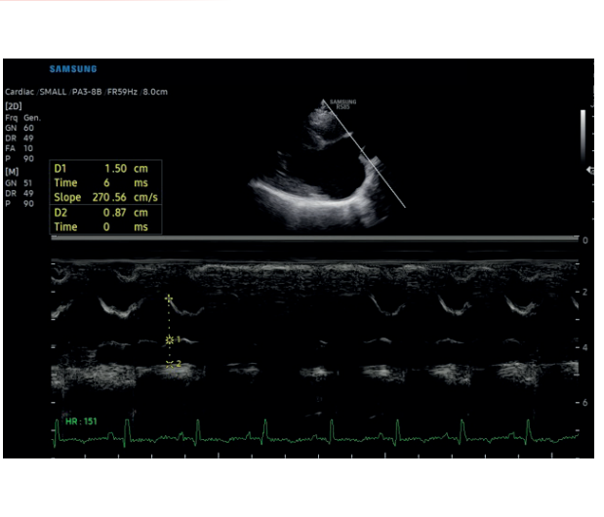
- **Tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT)= 39 msec**

  Quando aumentano le pressioni in atrio sinistro la mitrale si apre prematuramente e si riduce IVRT.

  Un valore di IVRT < 45 msec rappresenta un indicatore prognostico negativo nei cani con valvulopatia mitralica.

- **E/IVRT= 3.2**

  Il rapporto tra la velocità di picco dell'onda E ed il tempo di rilasciamento isovolumetrico (E/IVRT) è correlato alle pressioni atriali sinistre e telediastoliche ventricolari. Un rapporto E/IVRT > 2.5 rappresenta un indice prognostico negativo sensibile nei cani affetti da MMDV (Schober et al. 2010).

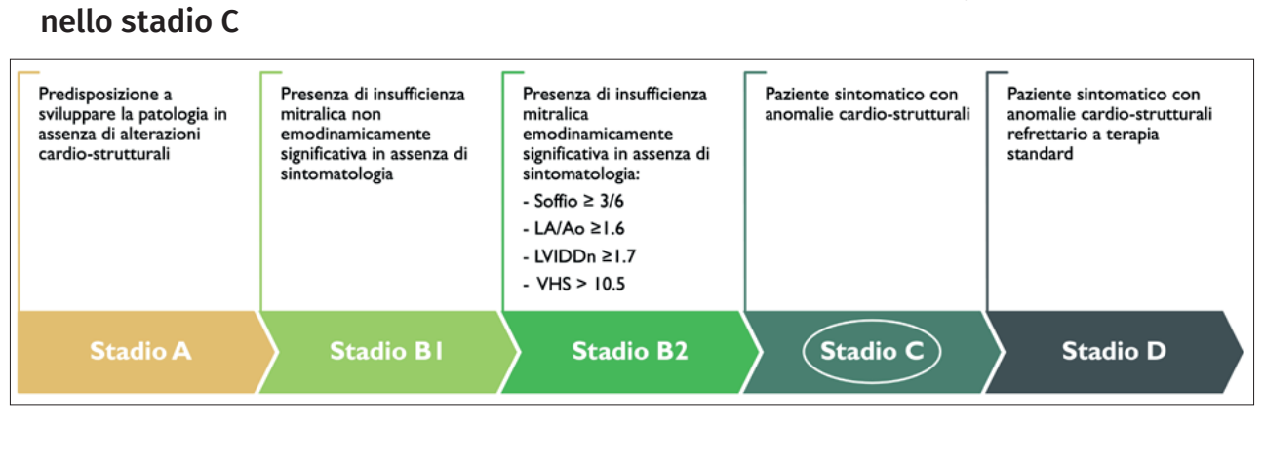


Diagnosi ecocardiografica

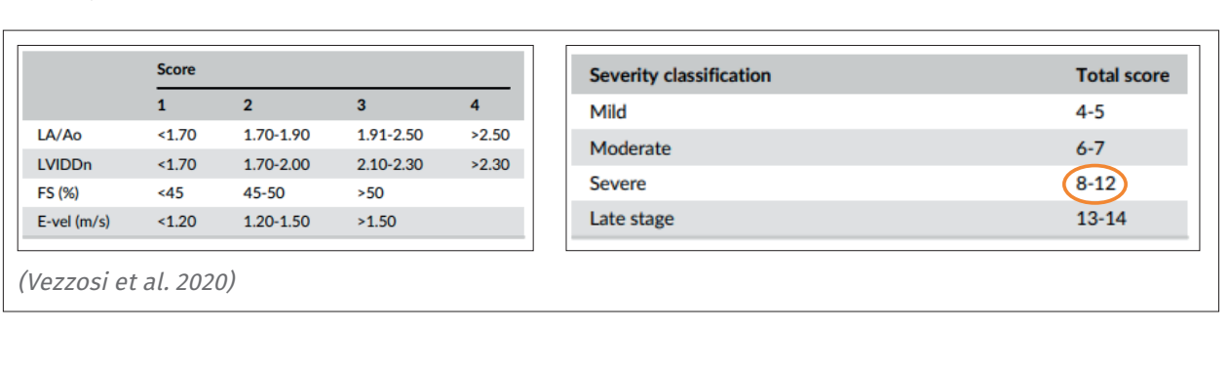
Severa insufficienza mitralica da degenerazione mixomatosa cronica valvolare con segni di scompenso cardiaco congestizio sinistro.

Classificazione del paziente

- Secondo le linee guida dell'ACVIM Consensus Statement 2019, **il paziente rientra nello stadio C**


Predisposizione a sviluppare la patologia in assenza di alterazioni cardio-strutturali
Presenza di insufficienza mitralica non emodinamicamente significativa in assenza di sintomatologia
Presenza di insufficienza mitralica emodinamicamente significativa in assenza di sintomatologia:
- Soffio ≥ 3/6
- LA/Ao ≥1.6
- LVIDDn ≥1.7
- VHS > 10.5
Paziente sintomatico con anomalie cardio-strutturali
Paziente sintomatico con anomalie cardio-strutturali refrettario a terapia standard
Stadio A
Stadio B1
Stadio B2
Stadio C
Stadio D

- In base al MINE Score, il valore ottenuto dalla sommatoria dei valori riferiti alle quattro variabili ecocardiografiche predittive di morte cardiaca è di 10, **corrispondente con una classe «Severe»**.

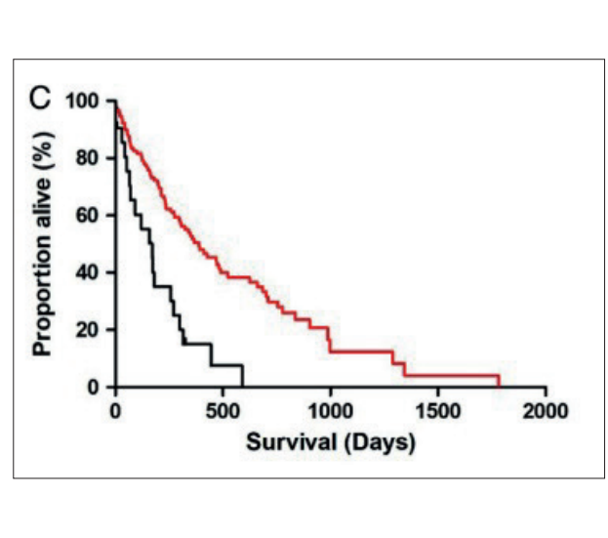


	Score			
	1	2	3	4
LA/Ao	<1.70	1.70-1.90	1.91-2.50	>2.50
LVIDDn	<1.70	1.70-2.00	2.10-2.30	>2.30
FS (%)	<45	45-50	>50	
E-vel (m/s)	<1.20	1.20-1.50	>1.50	

Severity classification	Total score
Mild	4-5
Moderate	6-7
Severe	8-12
Late stage	13-14

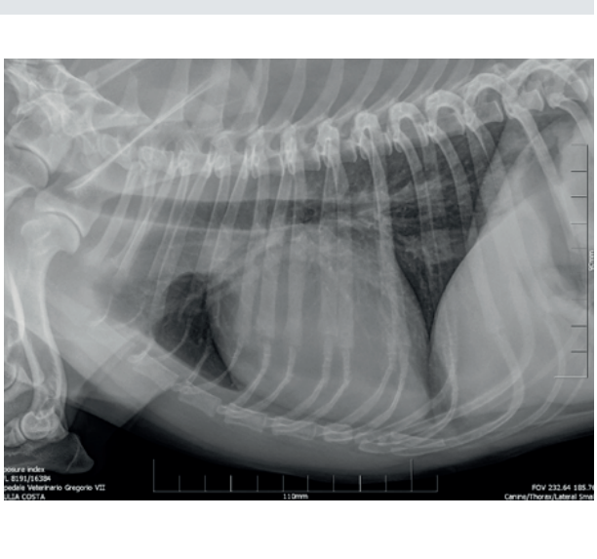
(Vezzosi et al. 2020)

Il MINE Score consente di stratificare la gravità clinica della patologia mitralica in pazienti appartenenti alla medesima Classe ACVIM.
Dal grafico si evince come all'interno delle classi ACVIM C-D pazienti con Mine Score «severe» (linea rossa) abbiano tempi di sopravvivenza migliori (media 388 giorni) rispetto ai «late-stage» (linea nera - media 177 giorni).



Dopo 48 ore di ricovero

- Miglioramento dello stato clinico paziente:
  - FR 28 arm
  - Rx controllo: campi polmonari più radiotrasparenti.

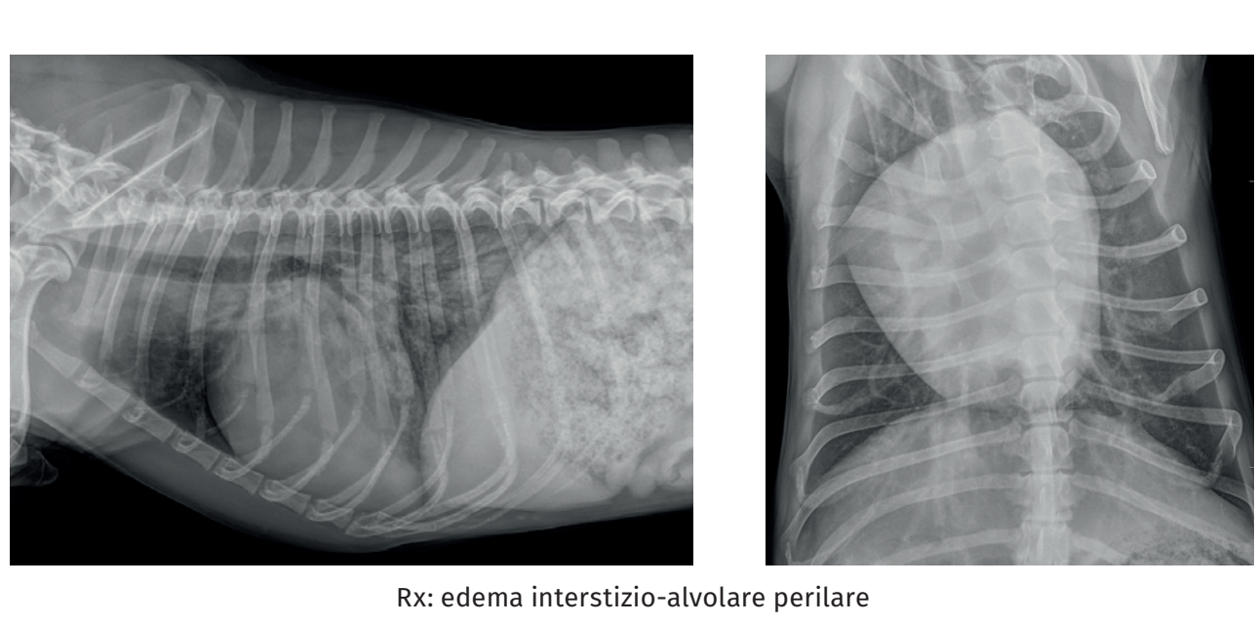


- Il paziente viene dimesso con:

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGI
Furosemide	2 mg/kg + 1 mg/kg dopo 8h + 2 mg/kg dopo 8h
Pimobendan	0,25 mg/kg ogni 12 ore
Benazepril	0,5 mg/kg ogni 12 ore
Spironolattone	2 mg/kg ogni 24 ore

Si consiglia monitoraggio della FR a riposo (< 30 respiri/minuto) e nuovo controllo dopo 1 mese, salvo variazioni cliniche.

Follow up ad 1 mese



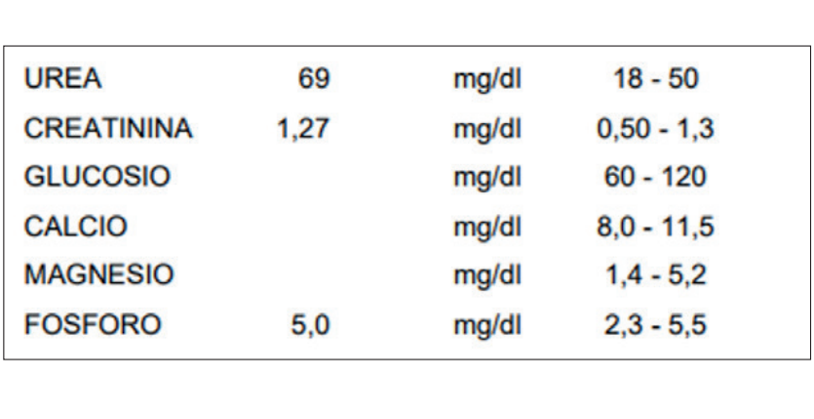
Rx: edema interstizio-alvolare perilare

- Torna per visita di controllo.
- I proprietari riferiscono aumento della tosse ed intolleranza all'esercizio.

- Si prosegue la terapia come impostata con la sostituzione della furosemide in compresse in **formulazione iniettabile SC al dosaggio di 2 mg/kg TID + introduzione di Idroclorotiazide 0,5 mg/kg SID.**

  L'idroclorotiazide agisce a livello del tubulo contorto distale e del primo tratto del dotto collettore, bloccando il carrier Na/CL determinando il «blocco sequenziale del nefrone.
  E' fortemente consigliato un monitoraggio frequente della funzionalità renale per il rischio di insorgenza di insufficienza renale acuta.

- Si ripete esame della funzionalità renale:

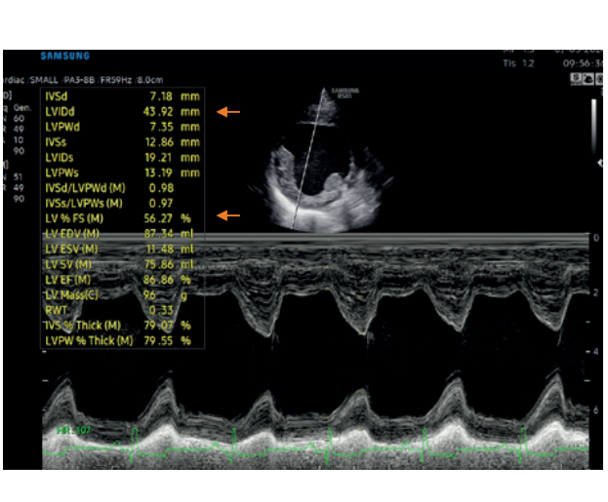


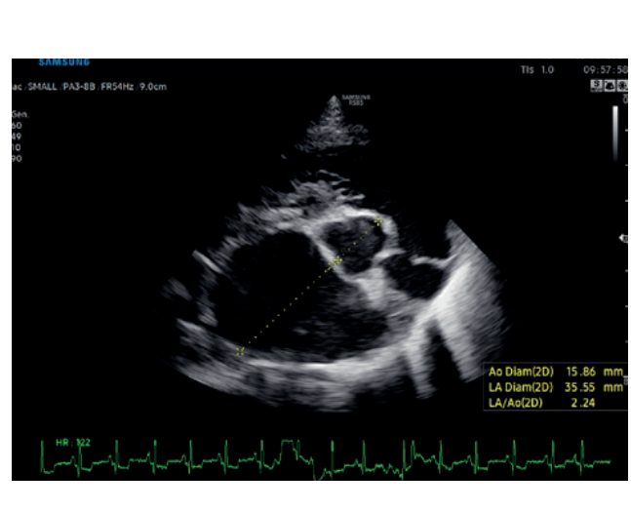
UREA	69	mg/dl	18 - 50
CREATININA	1,27	mg/dl	0,50 - 1,3
GLUCOSIO		mg/dl	60 - 120
CALCIO		mg/dl	8,0 - 11,5
MAGNESIO		mg/dl	1,4 - 5,2
FOSFORO	5,0	mg/dl	2,3 - 5,5

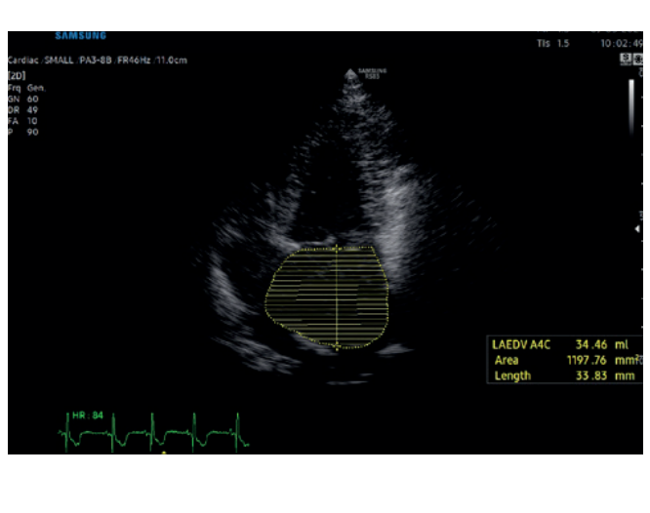
- Dopo 48h ripetuta Rx di controllo: risoluzione dell'edema polmonare.
- Si consiglia controllo dopo 2 mesi, salvo variazioni cliniche.

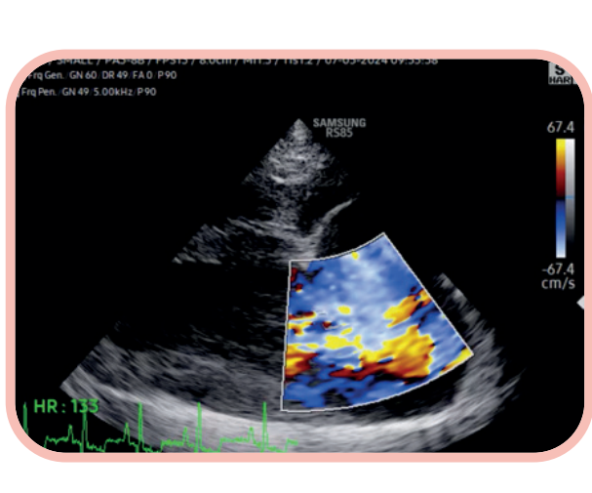
Follow up a 2 mesi

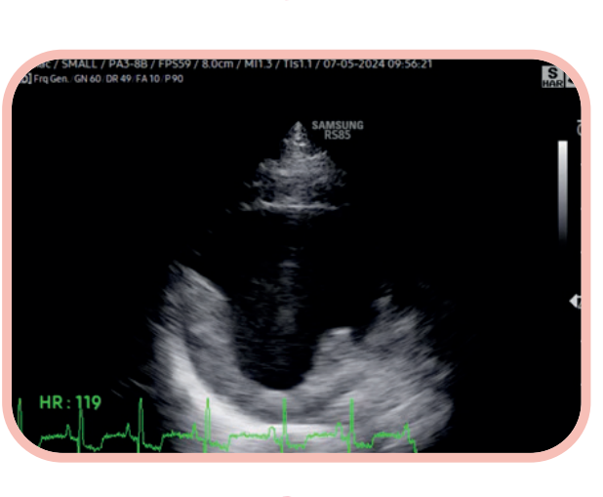
- Clinicamente stabile
- Dimagrimento (8.4 kg)
- Si effettua controllo ecocardiografico





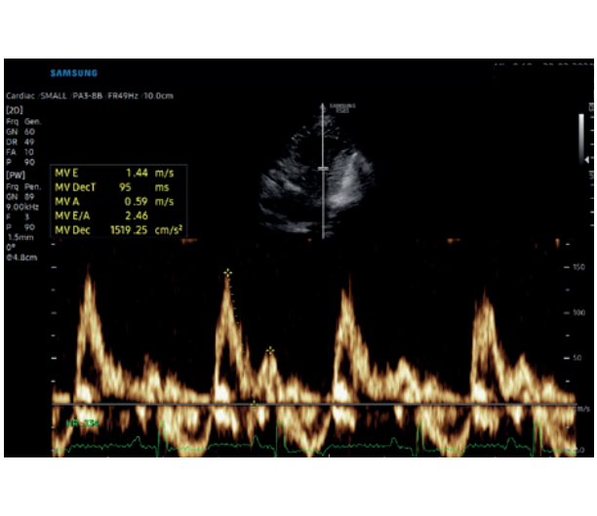




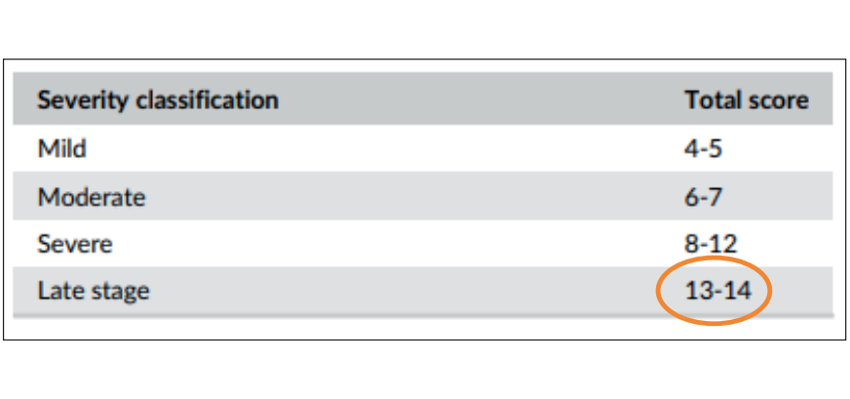


Si rileva incremento del sovraccarico volumetrico atrio-ventricolare sinistro e dell'ipercinesia ventricolare sinistra:

- LVIDdn: 2.4
- LA/Ao: 2.2
- mFS%: 56
- LAVmax: 34,5 ml (3,8 ml/kg)
- Velocità onda E: 1.44 m/s

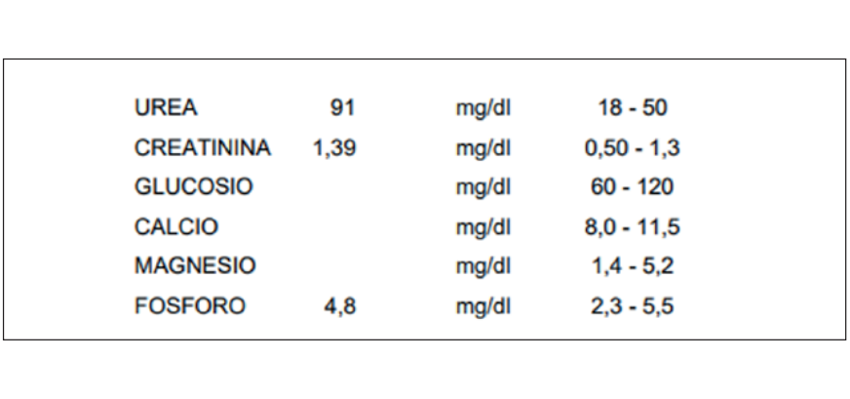


ACVIM C MINE Score: 13



Severity classification	Total score
Mild	4-5
Moderate	6-7
Severe	8-12
Late stage	13-14

Controllo funzionalità renale:

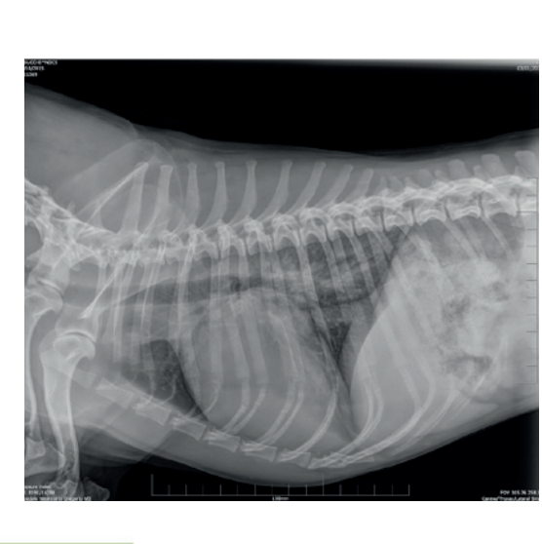


UREA	91	mg/dl	18 - 50
CREATININA	1,39	mg/dl	0,50 - 1,3
GLUCOSIO		mg/dl	60 - 120
CALCIO		mg/dl	8,0 - 11,5
MAGNESIO		mg/dl	1,4 - 5,2
FOSFORO	4,8	mg/dl	2,3 - 5,5

- Aumento del dosaggio di Idroclorotiazide a 0,5 mg/kg BID.
- Controllo dopo 2 mesi, salvo variazioni cliniche.

Follow up dopo altri 2 mesi

- Tachipnea (40 arm).
- Si effettua controllo radiografico: periste lieve edema interstiziale perilare.
- Il paziente passa dallo stadio ACVIM C allo stadio D.



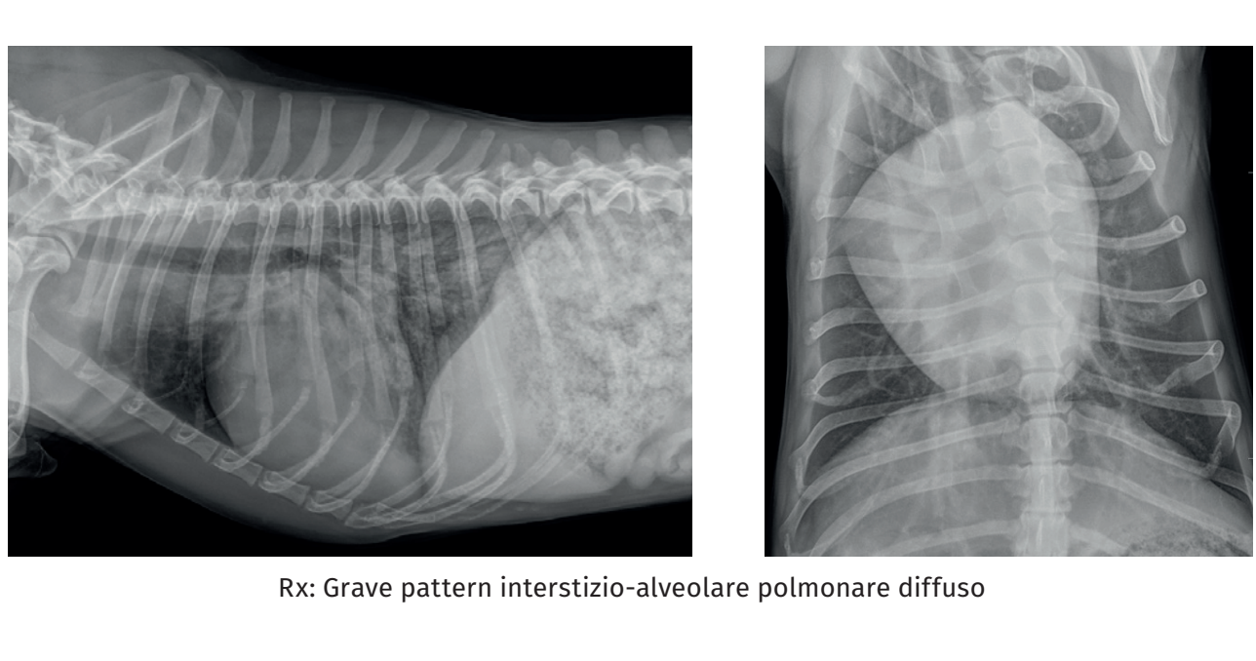
- Si aggiunge la Torasemide secondo tabella seguente:

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGI
Furosemide	2 mg/kg SID a metà giornata
Torasemide	0,25 mg/kg ogni 12 ore
Idroclorotiazide	0,5 mg/kg ogni 12 ore
Benazepril	0,5 mg/kg ogni 12 ore
Spironolattone	2 mg/kg ogni 24 ore
Pimobendan	0,25 mg/kg ogni 12 ore

La Torasemide, come la Furosemide, è un diuretico d'ansa, che presenta una durata d'azione più lunga ed una maggiore biodisponibilità.
La dose della torasemide va da 1/10 ad un 1/20 del dosaggio della Furosemide (dosaggio max consigliato 0,6 mg/kg al giorno).

- Funzionalità renale stabile.
- Controllo ad 1 mese, salvo variazioni cliniche.

Dopo due settimane torna in regime di pronto soccorso per dispnea acuta



Rx: Grave pattern interstizio-alveolare polmonare diffuso

- Il paziente viene ricoverato.

1. CPAP (ciclo 6 ore) - con l'obiettivo di prevenire il collasso alveolare e migliorare la capacità residua polmonare.
2. Butorfanolo 0,2 mg/kg IM.
3. Cerotto Nitroglicerina 5 mg applicato sul padiglione auricolare.
4. Somministrazione terapia diuretica EV ai dosaggi impostati.
5. Introduzione Amlodipina al dosaggio di 0,1 mg/kg SID.

L'Amlodipina (vasodilatatore arterioso) si può utilizzare nei pazienti in stadio D refrattari alla terapia standard con lo scopo di ridurre il post-carico. Va somministrata a pazienti normotesi e va monitorata regolarmente la presssione arteriosa sistemica.

- Il paziente viene dimesso dopo 48 ore.
- Attualmente stabile da un punto di vista clinico.

Conclusioni e commenti

- I pazienti in Classe D, come nel caso di Nocs, sono refrattari alla terapia standard per la gestione della valvulopatia mitralica e necessitano di un aumento delle dosi di diuretico e dell'utilizzo di altri principi attivi.
- La Torasemide, diuretico d'ansa, è più potente della Furosemide ed ha una biodisponibilità orale superiore all'80%. La Torasemide può essere utilizzata come diuretico di prima scelta nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio oppure in aggiunta e/o sostituzione alla Furosemide nei pazienti refrattari. Il dosaggio di Torasemide è di 0.1-0.25 mg/kg ogni 12-24 ore, da adeguare alla gravità del quadro clinico nei pazienti refrattari.
- L'Idroclorotiazide, diuretico tiazidico, al dosaggio di 0.5-1 mg/kg per os ogni 12-24 ore, manifesta un effetto sinergico con i diuretici dell'ansa, determinando il "blocco sequenziale del nefrone". L'aggiunta del diuretico tiazidico impone uno stretto monitoraggio degli elettroliti e della funzionalità renale.
- L'Amlodipina, Ca-antagonista vasodilatatore arterioso sistemico, può essere introdotto nella gestione terapeutica del paziente mitralico in stadio D con lo scopo ridurre il post-carico, al dosaggio di 0,1-0,5 mg/kg ogni 12-24 ore. E' necessario monitorare i parametri renali e la pressione arteriosa nei pazienti trattati.