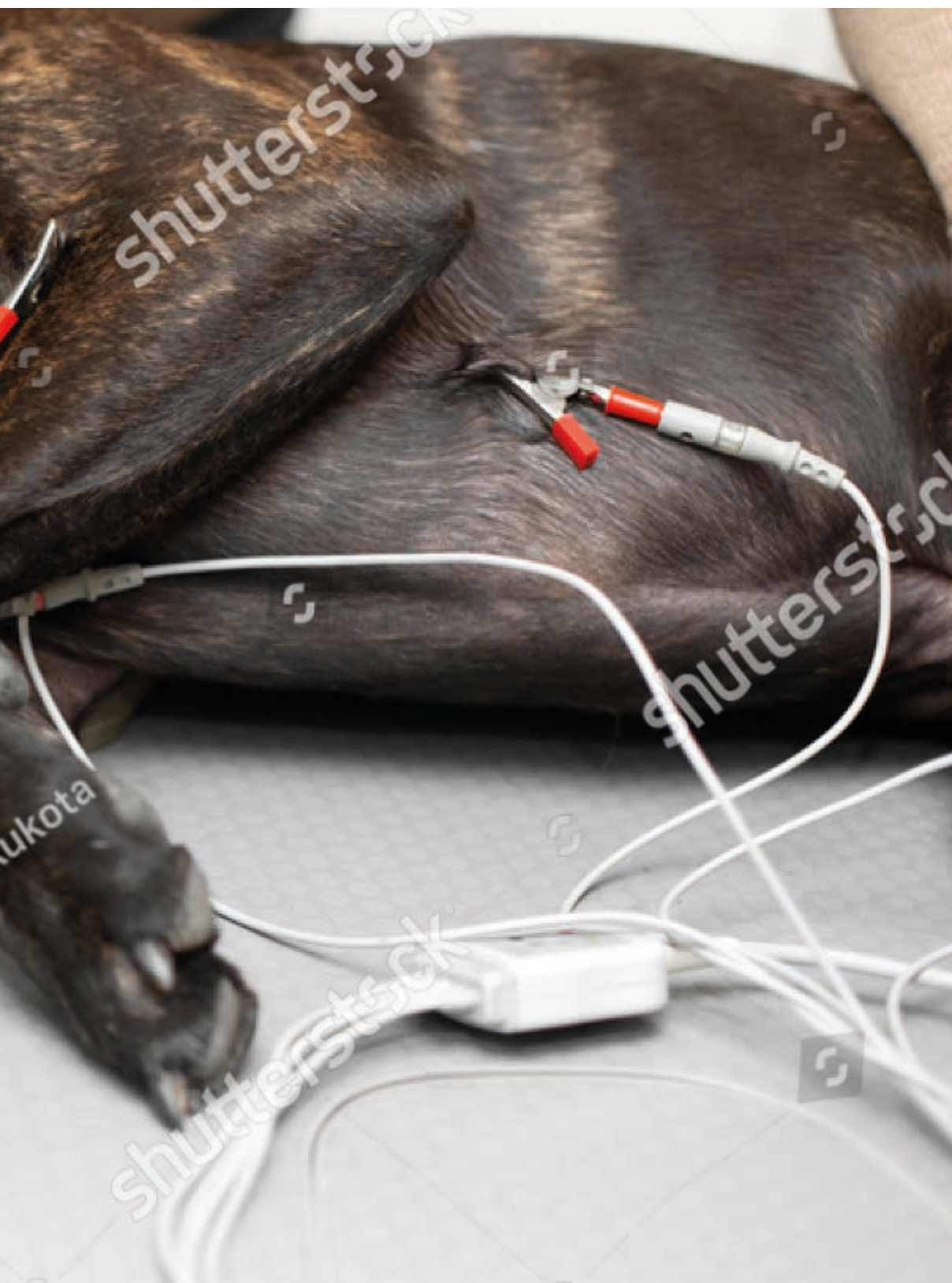




## CARDIOMIOPATIA DILATATIVA DEL CANE: COME DISTINGUERLA DALLE ALTRE FORME



---

Tra le forme di cardiomiopatia del cane, quella dilatativa è la più comune di origine primaria la cui diagnosi deve essere basata su uno studio ecocardiografico completo.

---

**C**aratterizzata da una disfunzione sistolica primaria, da ipertrofia eccentrica ventricolare sinistra e dalla dilatazione delle camere cardiache, la Cardiomiopatia dilatativa (DCM) – la più comune cardiomiopatia primaria nel cane – ha un'età media di insorgenza compresa tra

i 3 e i 7 anni; è più frequentemente riscontrata nelle razze di grossa taglia fatta eccezione per il Cocker Spaniel e più in generale per i cani di tipo Spaniel. Le razze più colpite sono il Dobermann Pinscher, il Terranova e l'Irish wolfhound – in cui è stata ipotizzata una trasmissione autosomica dominante – il Golden retriever, il Pastore tedesco

e l'Alano, nel quale è stata ipotizzata una trasmissione X-linked. Nel Cane d'acqua portoghese è stata descritta una forma giovanile a trasmissione autosomica recessiva.

Tra i meccanismi eziopatogenetici della DCM si annoverano la mutazione del gene R9H che codifica per il fosfolambano, la mutazione del gene



Foto 1. Tracciato elettrocardiografico indicativo di fibrillazione atriale ad alta penetranza ventricolare: frequenza cardiaca >200 bpm, ritmo irregolare, complessi QRS stretti (<70 msec), attività atriale non visibile.

© Doriana Molino

che codifica per la titina, un'alterata espressione delle proteine mitocondriali nei complessi I e V; altre ipotesi implicherebbero un ruolo determinante nella diminuzione delle concentrazioni dell'isoenzima creatin-chinasi MB e della Troponina T. Oltre all'eziologia familiare, come nell'uomo, anche nel cane vanno considerate le forme di cardiomiopatia dilatativa secondaria a infezioni virali (ad es. parvovirus e virus del cimurro), cause nutrizionali carenziali da taurina e carnitina, cause metaboliche (ipotiroidismo), cause aritmiche (tachiaritmie sostenute o parossistiche), pericardiopatie, farmaci (doxorubicina) e ipertensione sistemica.

## IL MECCANISMO FIOLOGICO CHE ENTRA IN GIOCO

Qualsiasi sia il meccanismo patogenetico responsabile della malattia, esso determina una diminuzione della contrattilità, il conseguente aumento del volume telesistolico e la diminuzione della portata cardiaca. Ciò determina l'attivazione dei meccanismi di compenso quali l'attivazione precoce del sistema nervoso simpatico e il sistema renina-angiotensina-aldosterone. I livelli di norepinephrina plasmatica in cani affetti da DCM sono significativamente più elevati rispetto ai soggetti sani. Se da un lato l'attivazione cronica di tali meccanismi comporta lo sviluppo di un'ipertrofia eccentrica compensatoria in grado di mantenere una portata cardiaca adeguata per lungo tempo, dall'altro è responsabile di fenomeni di fibrosi miocardica, apoptosi cellulare e conseguente diminuzione della compliance ventricolare. A ciò consegue un aumento delle pressioni di riempimento ventricolare e sviluppo di edema polmonare. L'insorgenza di quest'ultimo può essere favorito anche dall'insorgenza di insufficienza mitralica secondaria a distorsione dell'*anulus* o aritmie quali la fibrillazione atriale o le aritmie ventricolari.

## COSA DICE L'ISTOLOGIA

I reperti istologici in cani affetti da DCM clinicamente manifesta rivelano due forme distinte: infiltrazione fibrotica o grassa-degenerativa del ventricolo sinistro che si riscontra nel Dobermann e nel Boxer; fibre miocardiche attenuate e ondulate che si riscontra in razze medie e giganti inclusi alcuni Boxer e Dobermann.

## COME ARRIVARE ALLA DIAGNOSI

I pazienti affetti dalla fase preclinica della DCM non presentano segni clinici di scompenso cardiaco, la diagnosi in questi soggetti è quindi basata su uno studio ecocardiografico completo comprendente lo studio bidimensionale, M-mode ed eco-Doppler. L'elemento diagnostico chiave è rappresentato dall'identificazione della disfunzione sistolica in assenza di altre patologie cardiovascolari congenite o acquisite. Nel Dobermann le aritmie ventricolari spesso precedono l'insorgenza di un quadro ipocinetico-dilatativo e in alcuni soggetti rappresentano l'unico elemento di diagnosi della malattia. Ciò spiega perché l'esame Holter, in questa razza, sia parte integrante del piano diagnostico di *screening* per la DCM. Ulteriore ausilio diagnostico collaterale nei Dobermann preclinici è rappresentato dal riscontro di alti livelli plasmatici del frammento terminale del peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP).

I pazienti sintomatici, invece, possono presentare segni di scompenso cardiaco quali dispnea, intolleranza all'esercizio fisico, tosse, distensione addominale, perdita di peso, anoressia, letargia e sincope. L'esame clinico evidenzia frequentemente depressione del sensorio, cachessia, pallore delle mucose, dispnea/tachipnea, distensione delle vene giugulari o polso giugulare, edema periferico. La palpazione della regione precordiale permette di apprezzare un itto diffuso o talvolta attenuato per la presenza di versamento pleurico o pericardico. Il polso femorale, invece, risulta piccolo e frequente, talvolta alternante e aritmico, o addirittura deficitario. L'auscultazione polmonare rivela un murmure vescicolare rinforzato ed aspro sovente associato a rantoli crepitanti. I toni cardiaci appaiono d'intensità ridotta e spesso associati alla presenza del terzo tono (S3) insieme a un soffio olosistolico ed eventuali aritmie.

## IL SUPPORTO DELLE INDAGINI STRUMENTALI

### Cosa mostra l'esame elettrocardiografico?

Il tracciato elettrocardiografico mostra frequentemente un'onda P di durata aumentata (P mitrale) e complessi QRS aumentati in durata e ampiezza. Altrettanto comune è il riscontro di aritmie quali ad esempio complessi atriali prematuri, fibrillazione atriale (vedere foto 1), complessi ventricolari prematuri e tachicardia ventricolare. I meccanismi

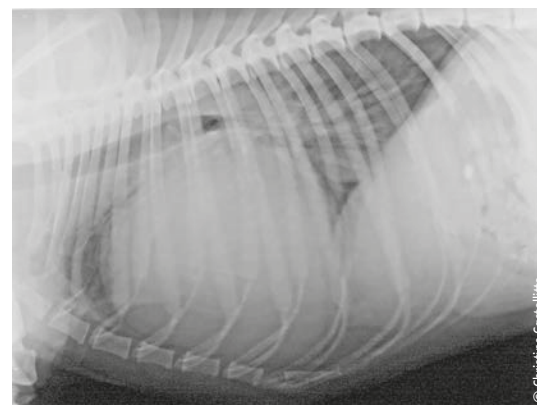
fisiopatologici responsabili dei fenomeni aritmici vedono implicati danni ipossici/ischemici del tessuto miocardico, squilibri elettrolitici, stiramento delle pareti cardiache e alterazioni anatomiche/funzionali delle vie di conduzione.

## Il quadro radiografico

L'esame radiografico del torace nei soggetti affetti da DCM e scompenso cardiaco identifica spesso i segni di cardiomegalia sinistra, congestione venosa polmonare e pattern polmonare non strutturato di tipo interstizio-alveolare più o meno diffuso talvolta associati a versamento pleurico e ascite (vedere foto 2).

## È d'obbligo un esame ecocardiografico completo

Le linee guida della Società europea di cardiologia (Eusc) raccomandano che la diagnosi di DCM sia basata su uno studio ecocardiografico completo. Poiché la disfunzione sistolica precede l'insorgenza dell'ipertrofia eccentrica, i soggetti preclinici possono spesso presentare una diminuzione della funzione sistolica in assenza di rimodellamento cardiaco. Il deficit sistolico viene diagnosticato mediante lo studio bidimensionale (metodo area-lunghezza oppure il metodo dei dischi di Simpson) e M-mode calcolando rispettivamente una frazione di eiezione (FE) inferiore a 40% e una frazione di accorciamento (FS) inferiore a 25% (vedere foto



© Christine Castellitto

Foto 2. Radiografia toracica in proiezione latero-laterale destra con evidenti segni di cardiomegalia sinistra ed edema cardiogeno: dislocazione dorsale della trachea, verticalizzazione del margine caudale della silhouette cardiaca, aumentato contatto cardio-sternale, procidenza dell'area di proiezione atriale sinistra, infiltrato polmonare interstizio-bronchiale a localizzazione perilare.

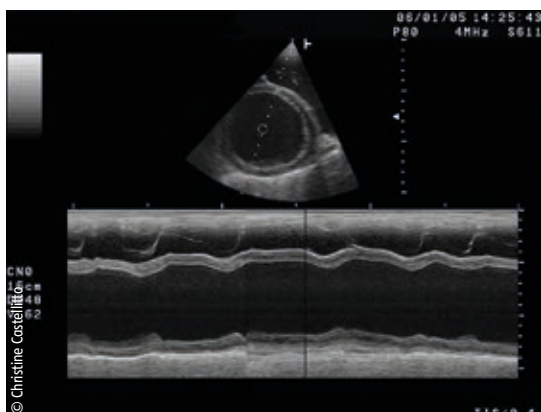


Foto 3. Esame ecocardiografico, scansione parasternale destra asse corto all'altezza dei muscoli papillari, visualizzazione M-Mode: FS <25%, quadro ipocinetico-dilatativo ventricolare sinistro.

3). Altro criterio diagnostico fondamentale risulta essere un indice di sfericità minore di 1,65 oltre che un aumento del Volume telesistolico indicizzato sulla superficie corporea (ESVi) superiore a  $80\text{ml/m}^2$ . Ulteriori criteri che la Esvc ha proposto per lo *screening* della patologia sono: la presenza di ingrandimento atriale sinistro o biatriale, l'aumento dell'EPSS (Distanza E-setto), la presenza di fibrillazione atriale o di un'aritmia in cui questa è stata associata alla DCM (es. Doberman).

## L'APPROCCIO TERAPEUTICO

Nei pazienti preclinici l'obiettivo iniziale della terapia è quello di prolungare il più possibile la fase asintomatica della patologia. A tal proposito, il *Protect study* evidenzia come, nel Doberman, una terapia precoce a base di pimobendan, in fase occulta, sia associata a un'effettiva efficacia nel ritardare la comparsa dei sintomi clinici. A differenza di quanto accade per l'uomo, in questa

fase della patologia, l'utilizzo di beta-bloccanti nel cane manca della sufficiente evidenza clinica per essere raccomandato.

Il trattamento dei soggetti con scompenso cardiaco, invece, deve includere la somministrazione di farmaci inotropi positivi, ACE-inibitori e diuretici. Tra gli inotropi positivi si annoverano il pimobendan, la dopamina o la dobutamina. Nei pazienti con concomitanti aritmie sopraventricolari vanno presi in considerazione farmaci antiaritmici quali la digossina, i calcio-antagonisti, l'amiodarone e talvolta i beta-bloccanti (questi ultimi solo dopo attenta valutazione a causa dell'effetto inotropo negativo). In corso di aritmie ventricolari si prediligono la lidocaina, la mexiletina, il sotalolo o l'amiodarone.

## I FATTORI PROGNOSTICI

La DCM è il risultato finale comune di meccanismi patogenetici differenti e può, quindi, il decorso clinico può variare. I tempi di sopravvivenza, infatti, risultano estremamente diversi. Numerosi studi hanno valutato il valore prognostico di molti parametri clinici, elettrocardiografici ed ecocardiografici, come ad esempio l'età di insorgenza della diagnosi, la classe di insufficienza cardiaca, la presenza di dispnea, ascite, fibrillazione atriale, la FS, l'EPSS, l'ESVi (Indici di volume telesistolico) e il pattern trans-mitralico (TMF). I risultati sembrano indicare che un TMF di tipo restrittivo, quale indicatore di disfunzione diastolica, sia da considerarsi un importante indicatore prognostico negativo. L'insorgenza della fibrillazione atriale è generalmente associata a una prognosi peggiore, in virtù della perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare con conseguente ulteriore riduzione della portata cardiaca e dell'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare.

Altro fattore prognostico negativo, connesso a un tasso di mortalità più elevata, risulta essere la presenza di versamento pleurico o edema polmonare.

## LA CARDIOMIOPATIA DEL DOBERMANN

Le linee guida proposte dall'Esvc per la diagnosi di DCM nel Doberman prevedono, come *screening* di razza, indagini strumentali quali la registrazione Holter (*vedere foto 4*) e lo studio ecocardiografico completo a partire dai 3 anni di età con cadenza annuale. In questa razza, infatti, le aritmie ventricolari spesso precedono l'insorgenza di un quadro ipocinetico-dilatativo e, in alcuni casi, rappresentato l'unico elemento di diagnosi della malattia. Il riscontro di un numero inferiore a 50 complessi ventricolari prematuri (CVP) in 24 ore è considerato normale in questa razza; invece il rilievo di un numero maggiore di 300 CVP in 24 ore o un valore intermedio tra 50 e 300 CVP, riscontrato in due registrazioni Holter consecutive effettuate nell'arco di un anno, sono considerati diagnostici di DCM occulta, poiché nelle fasi precoci il paziente è asintomatico e non si evidenziano alterazioni ecocardiografiche.

In sede ambulatoriale l'impossibilità di disporre di un registratore Holter non preclude la possibilità di emettere un forte sospetto diagnostico di DCM occulta. Infatti, nel Doberman, un'indagine elettrocardiografica di 5 minuti che evidenzi almeno un CVP presenta bassa sensibilità, ma elevata specificità (96,2%) nel predire un numero > di 100 CVP in 24 ore (*vedere foto 5*).

Ulteriore aiuto diagnostico nella fase preclinica sarebbe costituito dal riscontro di elevati livelli ematici del frammento terminale del peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP). È stato infatti riportato che valori superiori a 400 pmol/L hanno una sensibilità e una specificità dell'81,1 e del 75% per la diagnosi di DCM confermata da esame ecocardiografico e/o Holter. Parimenti l'innalzamento dei valori ematici di Troponina I (marker di danno miocardico) al di sopra dei 0,22 mg/L risulterebbe elemento diagnostico fondamentale nelle fasi precoci di malattia.

## Il quadro clinico è variabile

Il quadro clinico dei soggetti affetti può essere estremamente variabile:

- stadio 1 (cuore normale): nessun segno clinico, morte improvvisa preceduta a breve da dispnea e crisi sincopali;
- stadio 2 (fase occulta): nessun segno clinico, si riscontrano rilievi occasionali di aumento del volume telesistolico e telediastolico, CVP, morte improvvisa nel 30% dei casi per insorgenza di aritmie ventricolari;
- stadio 3 (fase conclamata): segni clinici di insufficienza cardiaca sinistra, morte improvvisa o eutanasia.

## LA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENICA DEL VENTRICOLO DESTRO

La Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) è caratterizzata da una degenerazione del miocardio ventricolare destro e talvolta del



Foto 4. Doberman a cui è stato applicato il registratore Holter.

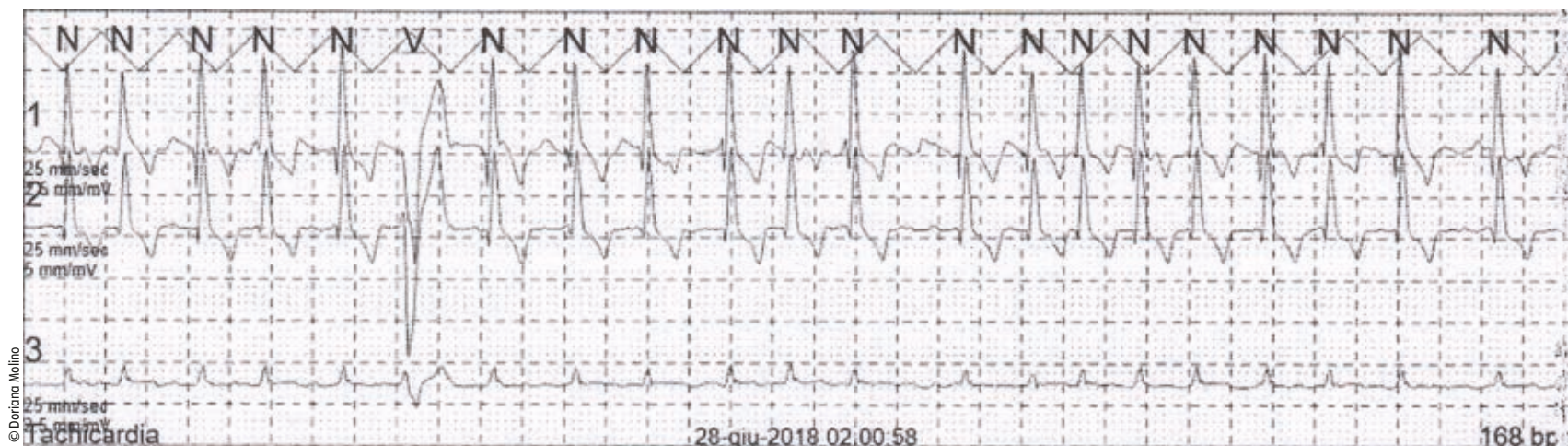


Foto 5. Tracciato elettrocardiografico di un Doberman affetto da DCM in fase occulta: ritmo sinusale interrotto da un complesso ventricolare prematuro (CVP) condotto a blocco di branca destra, seguito da pausa postextrasistolica non compensatoria.

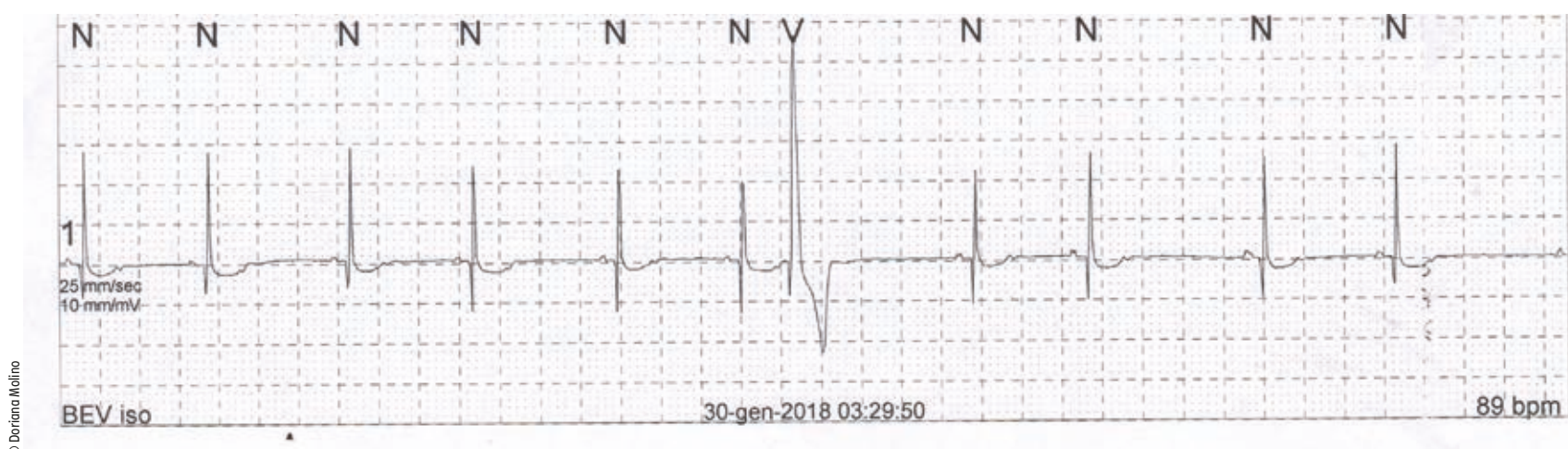


Foto 6. Tracciato elettrocardiografico di un Boxer affetto da ARVC: ritmo sinusale interrotto da un complesso ventricolare prematuro condotto a blocco di branca sinistro.

setto interventricolare, con sostituzione di tessuto fibrolipidico, che determina disfunzione sistolica, comparsa di aritmie ventricolari e morte improvvisa. Descritta per la prima volta nel cane da Harpster nel 1983, è stata poi identificata anche nella specie felina. La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro è descritta principalmente nel Boxer, in cui è trasmessa con modalità autosomica dominante, e nel Bulldog. In particolare nel Boxer è nota la mutazione del cromosoma 17 per il gene codificante la Striatina, una proteina di membrana localizzata a livello desmosomiale; è inoltre descritta la carenza, in questa razza, di recettori della rianodina (RyR2) che, associata alla deficienza della Clstabina 2 creerebbe instabilità elettrica da alterata regolazione del calcio intracellulare.

Nel Bulldog inglese la ARVC si presenta più frequentemente in forma segmentale determinando una dilatazione aneurismatica del tratto di efflusso ventricolare destro.

### Come si presenta?

La ARVC si può presentare sotto diverse forme: - forma occulta dove il soggetto è asintomatico e come reperto occasionale si evidenziano CVP isolati con morfologia a blocco di branca sinistro (vedere foto 6);

- forma manifesta con evidenza di segni clinici di intolleranza all'esercizio fisico, episodi sincopali associati a rilievi clinici di tachiaritmie e soffio cardiaco. Talvolta l'unico sintomo è la morte improvvisa;

- con disfunzione miocardica: segni di insufficienza cardiaca congestizia.

L'età media di insorgenza è di 8 anni nel Boxer, 7 anni nel gatto.

### Arrivare a una diagnosi

La diagnosi si basa sull'anamnesi familiare, sul rilievo di aritmie ventricolari, sincopi, lipotimi, di intolleranza all'esercizio fisico nonché sull'evidenza istopatologica della tipica infiltrazione fibrolipidica. L'esame radiografico può essere normale o evidenziare un ingrandimento dei settori destri. Il monitoraggio Holter permette di stadare la malattia in base alla gravità e alla complessità degli eventi aritmici. Si considera sospetto di ARVC un numero di CVP singoli compreso tra 100 e 300 nelle 24 ore; si considera probabilmente affetto un soggetto che presenti tra i 100 e 300 CVP con organizzazione oppure un numero tra 300 e 1000 CVP in 24 ore; si considera sicuramente affetto un soggetto con un numero di CVP maggiore di 1.000 in 24 ore.

### Quale terapia adottare?

La terapia raccomandata prevede l'utilizzo di sotalolo (40-80 mg PO Bid) da solo o in associazione a mexiletina. L'effetto della terapia antiaritmica va monitorato tramite l'esame Holter e si considera efficace una terapia che indica una riduzione dell'80% dei CVP in 24 ore. In fase di scompenso cardiaco è indicato l'uso del pimobendan, ACE-Inibitore e diuretico. Si segnala, inoltre, la presenza di studi relativi all'importanza dell'integrazione

dietetica di omega-3 nel ridurre la frequenza degli eventi aritmici.

### LA CARDIOMIOPATIA DEL COCKER SPANIEL

La carenza di taurina e carnitina è stata associata allo sviluppo di forme di DCM nel cane, in particolare nel Cocker Spaniel americano. La diagnosi di carenza di taurina si basa sul rilievo di valori ematici inferiori a un range compreso tra i 40 e i 150 nmol/L. In questi pazienti è raccomandata una supplementazione di 500 mg due volte al giorno di taurina. È importante sottolineare come non tutti i soggetti trattati evidenzino un ripristino della funzione sistolica o la risoluzione del quadro clinico.

La DCM nel Cocker si caratterizza per la presenza di una fase asintomatica più lunga e per una disfunzione sistolica di grado minore.

### LE CARDIOMIOPATIE SECONDARIE

#### Cardiomiopatia tachicardia-indotta

La cardiomiopatia tachicardia-indotta (TICM) è caratterizzata da una disfunzione sistolica, conseguente a una tachicardia sostenuta o parossistica, in assenza di un processo patologico primario del miocardio. Le aritmie più frequentemente associate a tale patologia sono la fibrillazione atriale e le tachicardie mediate da vie accessorie. Il meccanismo fisiopatologico della TICM prevede che l'aumento sostenuto o frequente della frequenza cardiaca determini una diminuzione della portata con attivazione cronica dei sistemi neuro-ormonali compensatori (sistema nervoso simpatico e

sistema renina-angiotensina-aldosterone) che, in aggiunta alla ipoperfusione coronarica secondaria al ridotto tempo diastolico, induce apoptosi, infiammazione e fibrosi miocardica con scompenso cardiaco clinicamente evidente. Le razze solitamente più colpite sono rappresentate dal Labrador (in cui si sospetta una predisposizione genetica), il Boxer, il Bulldog e il Golden retriever. La diagnosi differenziale rispetto alla DCM primaria non è sempre agevole. Il sospetto diagnostico si basa di solito sull'anamnesi, la diagnosi di aritmia e il riscontro del miglioramento della funzione sistolica a seguito del controllo farmacologico della frequenza cardiaca. L'esame istologico da biopsia endomiocardica rivela una abbondante infiltrazione macrofagica interstiziale oltre che miocardiociti particolarmente voluminosi con una differente distribuzione mitocondriale se paragonata ai soggetti affetti da DCM. Il trattamento e la sua risoluzione nei soggetti con TICM non associata a scompenso clinico evidente sono in genere associati a un ritorno alla normalità della funzione sistolica.

## L'ipotiroidismo

Questa disendocrinia a livello cardiaco induce bradicardia sinusale, ipovoltaggio dei complessi QRS, una ridotta funzionalità di pompa ventricolare sinistra (quadro ipocinetico-dilatativo) e una maggior predisposizione a fenomeni aterosclerotici coronarici da ipercolesterolemia. Ciò nonostante, almeno nel Dobermann, alcuni studi

sembrano ipotizzare che, nonostante il controllo ottimale della disendocrinia in soggetti contemporaneamente affetti da DCM, ci sia comunque progressione della cardiopatia.

## La cardiomiopatia indotta da doxorubicina

Pazienti oncologici trattati con doxorubicina devono essere sottoposti ad attento monitoraggio poiché, nel cane, una dose cumulativa di 240mg/m<sup>2</sup> è considerata cardiotoxicità. Tale cardiotoxicità è caratterizzata istologicamente da degenerazione vacuolare sarcoplasmatica, miocitolisi, atrofia dei cardiomiociti e fibrosi miocardica. Ciò determina il substrato ideale per la comparsa di aritmie ventricolari e disfunzione sistolica progressiva finanche allo scompenso cardiaco.

## La cardiomiopatia dilatativa a eziologia virale

Infezioni virali sostenute da Parvovirus, Adenovirus ed Herpesvirus sono frequentemente associate a infiammazione del tessuto miocardico la cui progressione induce un quadro ipocinetico-dilatativo. La miocardite virale presenta un decorso caratterizzato da tre fasi: inizialmente si evidenzia un danno miocardico diretto dovuto alla replicazione virale *in situ*. Successivamente il danno tessutale viene amplificato dalla conseguente risposta immunitaria dell'ospite che, se da un lato determina una forte riduzione del titolo virale, dall'altra può indurre la produzione di un elevato titolo di anticorpi contro antigeni "self" miocardiospecifici.

Nella fase cronica la risposta autoimmune può persistere nonostante l'eliminazione dell'agente patogeno e indurre rimodellamento cardiaco. Istologicamente si rileva miocitolisi, degenerazione miofibrillare, infiltrazione linfocitaria interstiziale, fibrosi e necrosi responsabili della dilatazione delle camere cardiache e del deficit sistolico. Recenti studi evidenziano come nei cani affetti da DCM si riscontrino livelli significativamente elevati di anticorpi anti-alfa-miosina e anti beta-recettori-adrenergici rispetto a cani sani. Analogamente, nel Cocker Spaniel affetto da DCM, sono stati identificati alti titoli di anticorpi anti-mitocondriali. Ulteriori studi saranno necessari per meglio caratterizzare il ruolo chiave svolto dalla risposta autoimmune nella patogenesi del danno tessutale miocardico e nelle alterazioni funzionali ed elettriche ad esso connesso.

## LE CELLULE STAMINALI POTREBBERO ESSERE UNA SOLUZIONE

Il trattamento con cellule staminali, affiancato alla terapia medica, è mirato a migliorare la contrattilità cardiaca, indice che può essere valutato tramite esame ecocardiografico, oltre che a migliorare la qualità e la durata di vita. Questo trattamento, ancora in fase sperimentale, può rappresentare un'arma in più in corso di patologie non risolvibili come nel caso di cardiomiopatia dilatativa. |

Christine Castellitto, Dorian Molino

## PER SAPERNE DI PIÙ

1. Broschk C et al. Dilated cardiomyopathy (DCM) in dogs—pathological, clinical, diagnosis and genetic aspects. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 2005;112(10):380-5.
2. Dambach DM. et al. Familial dilated cardiomyopathy of young Portuguese water dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 1999;13(1):65-71.
3. Yost O et al. The R9H phospholamban mutation is associated with highly penetrant dilated cardiomyopathy and sudden death in a spontaneous canine model. *Gene*, 2019;19(697):118-122.
4. Meurs KM. et al. A missense variant in the titin gene in Doberman Pinscher dogs with familial dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Hum Genet*, 2019;4.
5. Lopes R. et al. Correlation of mitochondrial protein expression in complexes I to IV with natural and induced forms of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Vet. Res.*, 2006;67(6):971-7.
6. Kaplan JL et al. Taurine deficiency and dilated cardiomyopathy in Golden Retriever fed commercial diets. *PLoS One*, 2018;13(12):e0209112.
7. Keene BW et al. Myocardial L-carnitine deficiency in a family of dogs with dilated cardiomyopathy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1991;198(4):647-50.
8. Ware WA. et al. Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *J. Am. Vet. Assoc.*, 1990;197(11):1475-81.
9. Tidholm A, Jönsson L. "Histologic characterization of canine dilated cardiomyopathy". *Vet. Pathol.* 2005;42(1):1-8.
10. Singletary GE et al. Prospective evaluation of NT-proBNP assay to detect occult dilated cardiomyopathy and predict survival in Doberman Pinscher. *J. Vet. Intern. Med.*, 2012;26(6):1330-6.
11. Wess G et al. Ability of a 5-Minute Electrocardiography (ECG) for Predicting Arrhythmias in Doberman Pinschers with

- Cardiomyopathy in Comparison with a 24-Hour Ambulatory ECG. *J. Vet. Intern. Med.*, 2010;24(2):367-71.
12. Wess G et al. Evaluation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a diagnostic marker of various stages of cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Am. J. Vet. Res.*, 2011;72(5):642-9.
13. Wess G et al. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2010; 24: 843-9.
14. O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2004;34(5):1187-207.
15. Summerfield NJ et al. Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT study). *J. Vet. Intern. Med.*, 2012;26(6):1337-49.
16. O'Grady MR et al. Efficacy of benazepril hydrochloride to delay the progression of occult dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J. Vet. Intern. Med.* 2009;23(5):977-83.
17. O'Grady MR et al. Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2008;22(4):897-904.
18. Borgarelli M. et al. Prognostic indicators for dogs with dilated cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2006;20(1):104-10.
19. Andrásóvá A et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Cas Lek Cesk.* 2007;146(11):878-81.
20. Mueller KAL et al. Histopathological and Immunological Characteristics of Tachycardia-induced Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69(17):2160-2172.
21. Beier P et al. The role of hypothyroidism in the etiology and progression of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J. Vet. Intern. Med.* 2015;29(1):141-9.
22. Mauldin GE et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicosis. Clinical features in 32 dogs. *J. Vet. Intern.* 1992;6(2):82-8.
23. Fox PR et al. Spontaneously occurring arrhythmoge-

- nic right ventricular cardiomyopathy in the domestic cat: A new animal model similar to the human disease. *Circulation* 2000;102(15):1863-70.
24. Meurs KM. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in the Boxer dog: An Update. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2017;47(5):1103-1111.
25. Oyama MA et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Boxer dogs is associated with calstabin 2 deficiency. *J. Vet. Cardiol.* 2008;1(1):1-10.
26. Santilli RA et al. Outflow tract segmental arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in an English Bulldog. *J. Vet. Cardiol.* 2009;11(1):47-51.
27. Smith CE et al. Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2007;21(2):265-73.
28. Kittleson MD et al. Results of the multicenter spaniel trial (MUST): taurine- and carnitine - responsive dilated cardiomyopathy in American Cocker Spaniels with decreased plasma taurine concentration. *J. Vet. Intern. Med.* 1997;11(4):204-11.
29. Gavaghan BJ et al. Dilated cardiomyopathy in an American Cocker Spaniel with taurine deficiency. *Aust. Vet. J.* 1997.
30. Sherry LS. Taurine and Carnitine in Canine Cardiomyopathy. *Vet. Clin. Small Anim.* 2006; 36:1325-1343.
31. Legge CH et al. Histological Characterization of Dilated Cardiomyopathy in the Juvenile Toy Manchester Terrier. *Vet. Pathol.* 2013;50(6):1043-52.
32. Vollmar A et al. Dilated Cardiomyopathy in Juvenile Doberman Pinschers. *J. Vet. Cardiol.* 2003;5:1.
33. Martino TA et al. Viral Infection and the Pathogenesis of Dilated Cardiomyopathy. *Circulation Research.* 1994;74(2):182-86.