

**Cardiologia veterinaria. Aggiornamenti a Bologna**

# Cardiomiopatie feline, dalla genetica alle novità terapeutiche

**La diagnosi e il trattamento di queste malattie, nel primo seminario nazionale ad esse dedicato, organizzato dal Centro cardiologico veterinario.**

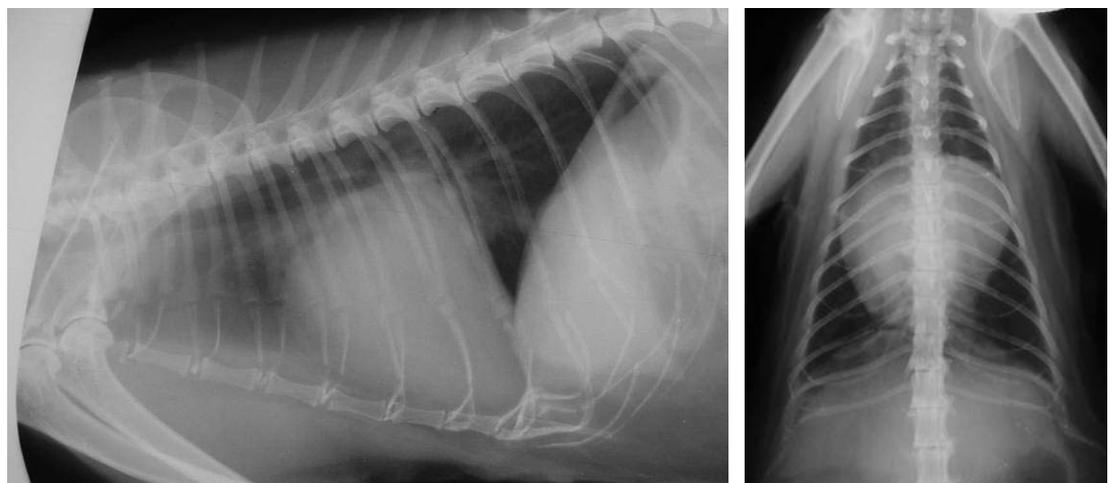
I seminario dal titolo “Cardiomiopatie feline...genetica, sintomi clinici, diagnosi e nuove frontiere terapeutiche” si è rivelato un importante momento di incontro tra veterinari, Università e allevatori di razze feline. Per l'occasione, infatti, Christine Castelletto, presidente del Centro cardiologico veterinario, ha invitato alcuni esperti quali relatori dell'evento: Luigi Venco (libero professionista di Pavia, Scpa, Evpc), il prof. Francesco Porciello (Dipartimento di Medicina veterinaria, Perugia), Amedeo Pini (libero professionista di Varese, coordinatore commissione scientifica Cardiec), il prof. Giuliano Zaghini (docente dell'Università di Bologna presso il Dipartimento di Scienze mediche veterinarie) e Dario Domancich (presidente dell'Anfi, Associazione nazionale felina italiana). Sono stati proprio loro a dare inizio al seminario, sottolineando l'importanza della collaborazione tra allevatori, veterinari e Università per la ricerca e la lotta contro le cardiomiopatie feline ereditarie.

## La dispnea nel gatto: quando è cardiopatico?

Luigi Venco ha parlato della dispnea come sintomo clinico di patologie cardiache, ma non solo. La dispnea è una difficoltà respiratoria ed è un sintomo grave, che necessita di trattamenti d'urgenza. Il medico veterinario è quindi costretto a visitare il paziente con la minor manipolazione possibile perché, in un simile momento caratterizzato da un forte stress, qualsiasi manualità può risultare fatale. L'anamnesi dev'essere raccolta rapidamente e finalizzata a comprendere l'insorgenza del sintomo, se il paziente ha mai manifestato tosse (che nel gatto non è un sintomo di cardiopatia, ma di patologia bronchiale/polmonare) e l'eventuale accesso all'ambiente esterno. Una grande importanza riveste la semeiotica e, in particolare, l'ispezione del respiro per valutare la frequenza respiratoria (circa 20-30 atti respiratori/minuto) e quale fase della respirazione risulta alterata. Non si devono trascurare la palpazione superficiale e profonda, la percussione e l'auscultazione del torace, che possono fornire informazioni utili per le diagnosi differenziali senza sottoporre immediata-



**I relatori del convegno:** da sinistra, Luigi Venco (libero professionista di Pavia, Scpa, Evpc), Christine Castelletto (presidente del Centro cardiologico veterinario), il prof. Giuliano Zaghini (docente dell'Università di Bologna presso il Dipartimento di Scienze mediche veterinarie), il prof. Francesco Porciello (Dipartimento di Medicina veterinaria, Perugia) e Amedeo Pini (libero professionista di Varese, coordinatore commissione scientifica Cardiec).



**Cardiomegalia** in corso di cardiomiopatia ipertrofica.

mente il paziente critico ad esami collaterali, come lo studio radiografico. La palpazione superficiale può permettere al clinico di valutare l'itto (se è rilevabile, attutito e dislocato) ed eventuali fremiti. La palpazione profonda del torace, se anormale, può indurre il medico a so-

spettare la presenza di una massa nel torace craniale (ad esempio, il linfoma mediastinico). A seconda del tipo di dispnea, si può dedurre la sede della lesione. Una dispnea inspiratoria (caratterizzata da una fase inspiratoria prolungata spesso accompagnata da rumori respiratori,



**Proiezione parasternale destra in asse corto** a livello dei muscoli papillari e al termine della diastole, in corso di HCM asimmetrica severa.



**Proiezione parasternale destra in asse lungo:** applicazione di doppler a codifica di colore indicante SAM (*systolic anterior motion o movement*) in corso di HCM severa.

con frequenza respiratoria in genere nella norma) è tipica di patologie a carico delle vie aeree superiori, mentre una dispnea espiratoria (dove si rileva, oltre alla fase passiva dovuta all'elasticità polmonare, anche l'intervento attivo dei muscoli addominali) manifesta una patologia a carico delle vie aeree inferiori. Molto frequenti, nella pratica quotidiana, sono le forme miste. La dispnea espiratoria, a sua volta, può essere suddivisa in ostruttiva (spesso associata ad asma felina) o restrittiva, accompagnata o meno dalla presenza all'auscultazione di rumori respiratori: nella forma "silenziosa" le cause principali sono il versamento pleurico, il pneumotorace e l'ernia diaframmatica; nella forma "rumorosa" rientrano le malattie broncopolmonari come filariosi, broncopolmoniti e neoplasie.

Nel caso in cui il sospetto clinico sia relativo a versamento pleurico o pneumotorace, si consiglia di procedere subito alla toracentesi prima di qualsiasi altra procedura, come manovra salvavita e per valutare la natura del versamento. Quando le condizioni cliniche del paziente lo permettono, si può procedere all'esecuzione di esami collaterali quali lo studio radiografico e/o l'ecografia del torace. L'esame ecocardiografico può essere eseguito in seconda battuta, se necessario.

### **Cardiomiopatia ipertrofica felina: l'importanza di test genetici e controlli ecocardiografici**

Il seminario è proseguito con la relazione del dott. Pini che ha affrontato la cardiomiopatia ipertrofica (HCM) dal punto di vista genetico in particolare. Questa patologia può colpire tutti i gatti, ma esiste una maggiore predisposizione in alcune razze come, ad esempio, Maine coon, Ragdoll, Sphinx, British shorthair.

La malattia può presentarsi in forma primaria o secondaria. La forma primaria è ereditaria e può manifestarsi dal punto di vista clinico ed ecocardiografico prevalentemente dopo la maturità sessuale; la forma secondaria è conseguente ad altre patologie come ipertensione sistemica, ipertiroidismo, insufficienza renale. Dal punto di vista della selezione e della prevenzione, la patologia che interessa maggiormente gli allevatori è la forma ereditaria. È de-

terminata dall'alterazione del DNA di un gene con conseguente mutazione di tipo autosomico dominante, ad alta penetranza ed espressività variabile. Questo gene mutato codifica una proteina chiamata *Myosin binding protein C3*. In condizioni di normalità, la *Myosin binding protein C* ha lo scopo di aiutare le fibre di actina e miosina dei miocardiociti a disporsi in maniera ordinata e parallela, ma se è presente la mutazione, le fibre tendono a disporsi in maniera obliqua e/o perpendicolare. Questa mutazione è stata dimostrata nei gatti Maine coon e Ragdoll, razze in cui è stato trovato il gene mutato ed è stato studiato un test genetico per determinarlo. Nelle altre razze questa possibilità laboratoristica non esiste.

Un gene che subisce la mutazione viene definito P (positivo); se non la subisce viene definito N (negativo). Soggetti omozigoti PP sono quindi gatti malati che vanno esclusi dalla riproduzione, mentre soggetti eterozigoti NP raramente sviluppano la patologia entro i 3-5 anni (ma vi sono difficoltà nel monitoraggio tardivo di questi soggetti e probabilmente fattori biologici e ambientali influenzano lo sviluppo di HCM). Ne consegue che soggetti NN dovrebbero essere esenti dalla patologia, ma in realtà si è visto che possono svilupparla. Il motivo potrebbe essere dovuto al fatto che l'HCM felina può essere causata dalla mutazione di più geni, come nella cardiomiopatia ipertrofica dell'uomo, nel quale è stato dimostrato che la patologia può essere determinata dalla mutazione di almeno 10 geni diversi. Il test genetico nelle razze sopracitate ha dunque dei limiti perché rileva una sola mutazione: quindi un soggetto negativo al test può comunque essere portatore della malattia.

L'ecocardiografia rimane l'esame fondamentale per la diagnosi e il monitoraggio della patologia e/o dei pazienti a rischio di HCM. Prevalentemente, mediante scansione parasternale destra asse corto a livello dei muscoli papillari, oppure con scansione parasternale destra asse lungo, si valutano la morfologia e gli spessori delle pareti del ventricolo sinistro nei rispettivi segmenti (apicale, medio e basale). Con la scansione parasternale destra asse corto alla base del cuore si esegue la valutazione morfologica dell'atrio

e dell'orecchietta sinistra. A seconda della tipologia di ipertrofia miocardica si può riconoscere un'ipertrofia simmetrica (interessa sia SIV che PL), asimmetrica (solo il SIV o PL) o zonale (se coinvolge soltanto alcuni segmenti delle pareti del SIV o i muscoli papillari). Mediante la valutazione in M-mode del ventricolo sinistro si effettuano le misurazioni degli spessori parietali al termine della diastole e si classifica HCM felina come:

- normale: fino a 5,5 mm;
- borderline: 5,5 - 6 mm;
- lieve: 6 - 6,5 mm;
- moderata: 6,5 - 7 mm;
- severa: > 7mm.

Sempre mediante l'esame ecocardiografico si può valutare il grado di disfunzione diastolica, l'eventuale presenza di stenosi aortica dinamica per ipertrofia basale settale, di insufficienza mitralica e SAM, di dilatazione dell'atrio sinistro (più raramente bilaterale) e della presenza di ecocontrasto spontaneo ("smoke" che predispone alla formazione di trombi per l'elevata aggregazione piastrinica del gatto), di sovraccarico volumetrico e pressorio.

### **Come si diagnostica una cardiomiopatia felina**

Il prof. Porciello ha poi approfondito come si può diagnosticare, mediante rilievi strumentali, una cardiomiopatia felina. Le cardiomiopatie in generale sono un gruppo eterogeneo di malattie del miocardio associate ad alterazioni strutturali e funzionali (elettriche). Si suddividono in primarie idiopatiche (DCM, HCM, ARVC, cardiomiopatie non classificate) e secondarie (legate ad altre patologie concomitanti). La loro diagnosi nel tempo è diventata sempre più accurata grazie all'evoluzione degli apparecchi ecografici e all'introduzione di nuove tecniche diagnostiche, come l'esame Holter.

I gatti cardiopatici possono essere asintomatici oppure presentare soffio sistolico e/o aritmie (frequente il riscontro di ritmo di galoppo). Nei casi moderati e gravi, altri sintomi che si possono riscontrare sono: debolezza, dispnea grave e polipnea per edema polmonare e/o versamento pleurico, sincope. In caso di tromboembolismo conseguente a cardiopatia si può rilevare paraparesi/paraplegia degli arti posteriori se vengono colpite le arterie iliache, o dell'arto anteriore destro, se il trombo occlude l'arteria succlavia destra. In questo caso, la diagnosi è clinica e si riscontrano paralisi, estremità fredde, polso arterioso assente, pallore o cianosi dei cuscinetti plantari, contrattura dei muscoli con forte dolore.

L'esame elettrocardiografico in corso di cardiomiopatia può essere normale oppure può mostrare una deviazione a sinistra dell'asse elettrico medio del QRS o blocco del fascicolo anteriore sinistro. L'esame Holter può essere di aiuto nel rilevare tachiaritmie sopraventricolari (la più frequente è la fibrillazione atriale) o ventricolari, se non rilevate all'ECG di base. ●●●

●●● L'esame radiografico è utile per valutare la presenza di cardiomegalia, congestione ed edema polmonare, versamento pleurico/addominale.

I marker biochimici (peptidi natriuretici) possono essere utili come aiuto diagnostico in corso di cardiomiopatie non classificate, ma nella pratica non vengono molto utilizzati.

Per la diagnosi di cardiomiopatia e per il suo monitoraggio nel tempo la tecnica *gold standard* resta l'esame ecocardiografico.

Se nella cardiomiopatia ipertrofica si rileva la presenza di ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, in corso di cardiomiopatia restrittiva si osservano ventricoli pressoché normali ma più rigidi, associati a una grave dilatazione dell'atrio sinistro o di entrambi gli atri. Nella forma dilatativa, i ventricoli si presentano anche ipocinetici. Tale forma si può riscontrare come evoluzione finale ("end-stage") di altre cardiomiopatie.

#### **Trattamento delle cardiomiopatie feline: cosa c'è di nuovo?**

La dott.ssa Castellitto, presidente del Centro cardiologico veterinario, nella sua relazione ha affrontato il tema delle terapie mediche relative alle cardiomiopatie feline. Molto importante ai fini terapeutici è distinguere se si tratta, prima di tutto, di una cardiomiopatia primaria o secondaria ad altre patologie.

Da ricordare che, nei pazienti cardiopatici, è molto importante valutare e monitorare la funzione renale, a partire dall'esame delle urine

con valutazione del rapporto PU/CU, in quanto si somministrano farmaci che agiscono su tali organi.

In generale, in caso di edema polmonare cardiogeno, la relatrice raccomanda di utilizzare il *SO-FINE approach* (Bonagura, 2014) che consiste in:

- sedazione (butorfanolo 0,2-0,3 mg/kg);
- ossigeno;
- furosemide;
- inotropi (dobutamina in caso di shock cardiogeno e pimobendan in caso di disfunzione sistolica);
- nitroglicerina;
- *extra therapy* (toracentesi).

Dopodiché, nella terapia cronica, furosemide (0,5-2 mg/kg *per os* da *sid* a *tid*) al dosaggio *as low as possible* mediante il monitoraggio della frequenza respiratoria a riposo a casa da parte dei proprietari, e ACE-inibitori (benazepril 0,5 mg/kg *sid/bid*).

L'utilizzo di beta bloccanti come l'atenololo risulta controverso; infatti, la dott.ssa Castellitto ha riportato uno studio del 2013 dove si è visto che l'atenololo non ha aiutato ad aumentare i tempi di sopravvivenza nei gatti affetti da HCM in 5 anni di osservazione rispetto al gruppo di gatti di controllo che non erano stati trattati con beta bloccante. In caso di SAM severa, l'atenololo sembra comunque ridurre l'entità del rigurgito. Ancora più controindicato è il suo utilizzo durante la fase di scompenso cardiaco, in cui riduce i tempi di sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con il solo diuretico.

Nei pazienti che presentano anche deficit sistolico (come in corso di DCM), oltre alle terapie sopracitate, si consiglia l'utilizzo di pimobendan al dosaggio di 1,25 mg/gatto *bid* e l'integrazione di taurina se è presente un deficit dietetico (ormai raro con le diete commerciali).

Un'altra terapia da considerare è quella anti-coagulante, che talvolta bisogna attuare anche in pazienti asintomatici. Per valutare se cominciare o meno tale terapia è importante la stratificazione del rischio del paziente. Se il gatto presenta ingrandimento dell'atrio sinistro, il rischio di tromboembolismo è alto e quindi si consiglia di cominciare la terapia per prevenirne la formazione. Acido acetilsalicilico (5 mg/gatto ogni 72 ore), eparina e clopidogrel (1/4 di compressa da 75 mg *sid*) sono i principi attivi utilizzati. Nel caso di aritmie concomitanti, bisognerà attuare anche terapie anti-aritmiche.

Al termine delle relazioni, è seguita una discussione con i partecipanti volta a chiarire alcuni dubbi riguardanti soprattutto la selezione dei soggetti da riproduzione in allevamento e il loro monitoraggio cardiologico.

Il dibattito si è concluso con l'annuncio della dott.ssa Castellitto della partenza, a breve, di un nuovo progetto di ricerca sulla cardiomiopatia ipertrofica felina in collaborazione con gli Stati Uniti, diretto dalla stessa Castellitto e coordinato da Patricia Mathison, collega di nota fama internazionale.

■ Elisa Lucchiarri

\*Bologna, 15/11/2014.

## **Ricerca in Veterinaria. Premiazioni**

### **Assegnato il 2014 Fecava award**

L'edizione 2014 del *Fecava award* è andata quest'anno all'inglese Clare Rusbridge e alla tedesca Julia Palm. L'assegnazione è avvenuta nel corso della cerimonia di apertura del 20° congresso della *Federation of european companion animal veterinary associations* (Fecava), tenutosi a Monaco, in Ger-

mania, lo scorso novembre. La dott.ssa Rusbridge, diplomata europea in neurologia veterinaria, dirige il servizio di Neurologia dell'ospedale veterinario Fitzpatrick Referrals a Godalming e lavora all'Università del Surrey (Uk) e ha ricevuto il premio per il suo lavoro dedicato a "*Chiari-like malformation and syringomyelia*", pubblicato nel numero speciale sulle malattie ereditarie dell'*European journal of companion animal practice* (Volume 23 (3) 2013, pp 70-89). La collega, oltre ad avere al suo attivo numerose pubblicazioni sulla siringomielia, è impegnata nella ricerca clinica relativa alla genetica, alla gestione e alla patogenesi della malattia. Julia Palm ha ricevuto il premio per il lavoro intitolato: "*The clinical use of deslorelin acetate (Suprelorin®) in com-*



Clare Rusbridge ha ricevuto il premio per il suo lavoro sulla siringomielia.

*panion animal medicine*", anche a nome dei suoi co-autori Orsolya Balogh e Iris Reichler (Università di Zurigo). Il documento è stato pubblicato nel numero estivo della rivista *European journal of companion animal practice* (Volume 23 (2) 2013, pp 28-32). Laureata alla *Freie Universität* di Berli-

no, la dott.ssa Palm lavora attualmente presso l'Università Friedrich Schiller di Jena (in Germania), come ricercatrice in etica veterinaria. Entrambi i lavori sono disponibili sul sito Web della Fecava, sia in versione interattiva, sia in pdf per il download.

■ Karin de Lange



Julia Palm (a destra), riceve il premio da Monique Megens (presidente fecava) e Karin de Lange (Ejcap Editor).