

Miocardiopatia ipertrofica

La miocardiopatia ipertrofica è la patologia cardiaca più comune nel gatto, con un'incidenza stimata di 1:7 (in uno studio sono risultati affetti da tale patologia il 14,7% di una popolazione di 780 gatti apparentemente sani, sottoposti ad esame ecocardiografico per la prima volta) [1]; la miocardiopatia ipertrofica rappresenta circa il 57% delle cardiomiopatie feline [2].

La miocardiopatia ipertrofica è una patologia cardiaca primaria che causa un ispessimento del miocardio ventricolare sinistro, in assenza di altre cause cardiovascolari o sistemiche. L'ispessimento delle pareti non è quindi secondario a sovraccarico pressorio (ipertensione sistemica, stenosi aortica) od a stimoli di tipo ormonale (patologie della tiroide), ma è un'anomalia primaria del muscolo cardiaco stesso [3].

EZIOLOGIA

Nella maggioranza dei casi la causa di tale patologia è sconosciuta, mentre è stata dimostrata una causa genetica nelle razze Maine Coon e Ragdoll. Le due mutazioni genetiche identificate finora in queste razze riguardano entrambe il gene MYBPC3 che codifica la sintesi della proteina sarcomerica cMyBP-C; quest'ultima è una proteina regolatrice muscolare, che influenza la forza e la velocità di contrazione cardiaca e contribuisce sia alla funzione sistolica che alla funzione diastolica, tanto quanto all'abilità del cuore di aumentare la contrattilità in risposta a stimoli inotropi [3]. La miocardiopatia ipertrofica è prevalente in molte razze feline (Sphinx, Norvegese delle foreste, British Shorthair, Himalayano, Cornish Rex, Persiano, Bengala) ma studi che ne dimostrino le modalità di trasmissione in queste razze sono scarsi e non sono ancora stati identificati i geni responsabili della malattia [5].

L' espressione fenotipica della malattia è variabile: molti gatti omozigoti sviluppano forme moderate o gravi entro i 4 anni di età, mentre i soggetti eterozigoti presentano forme più lievi e sopravvivono più a lungo [4]. I soggetti maschi di razza Maine Coon sviluppano una forma più severa della patologia rispetto alle femmine e spesso la sviluppano più precocemente (media di insorgenza di 19 mesi per i maschi e 29 mesi per le femmine) [3].

ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA

Dal punto di vista anatomopatologico la miocardiopatia ipertrofica è caratterizzata da ipertrofia ventricolare concentrica associata a disorganizzazione e malallineamento delle fibre miocardiche ed a fibrosi interstiziale. L' ipertrofia concentrica può comprendere l' intero ventricolo sinistro (ipertrofia diffusa simmetrica) o può manifestarsi come ipertrofia asimmetrica che spesso coinvolge la parte superiore del setto, la parete libera del ventricolo o i muscoli papillari [6].

Gli aumentati spessori del setto, della parete libera ventricolare e dei muscoli papillari provocano una riduzione più o meno marcata del lume ventricolare. L' ipertrofia e la fibrosi concorrono all' aumento della rigidità del muscolo cardiaco, all' alterato rilasciamento ventricolare ed alla conseguente disfunzione diastolica. Con l' aumento delle pressioni di riempimento ventricolare e l' aumento delle pressioni atriali si assiste ad un graduale ingrandimento atriale sinistro. In alcuni casi la miocardiopatia ipertrofica è accompagnata da ostruzione dinamica del tratto di efflusso ventricolare sinistro, che può essere provocato da un movimento anteriore del lembo settale della valvola mitrale durante la sistole (SAM)[4].

La disfunzione diastolica è ulteriormente peggiorata dalla fibrosi miocardica secondaria all' inadeguatezza del circolo coronarico, che non è più in grado di sopperire alle necessità trofiche del ventricolo ipertrofico.

La tachicardia e l' attivazione dei meccanismi di compenso neuroendocrini dell' insufficienza cardiaca (attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone ad es.) concorrono all' aumento delle pressioni e dei volumi atriali sinistri. Questi ultimi sono alla base di complicazioni quali l' insufficienza cardiaca congestizia e il tromboembolismo arterioso, che sono tra le cause più comuni di esito infausto di questa patologia [7].

DIAGNOSI

VISITA CLINICA

La miocardiopatia ipertrofica diventa clinicamente manifesta in un'età compresa tra i 4 e i 7 anni, con maggior frequenza nei soggetti di sesso maschile. Nelle razze Maine Coon e Ragdoll l'età di insorgenza è precoce, con un'età media alla diagnosi rispettivamente di 19 e 15 mesi [3]. Spesso la malattia decorre in modo asintomatico fino alla comparsa di insufficienza cardiaca congestizia o di tromboembolismo arterioso, più raramente si assiste a episodi sincopali o a morte improvvisa [7].

Spesso l'unico reperto clinico di tale patologia è rappresentato, all'auscultazione cardiaca, da un soffio, un ritmo di galoppo od un'aritmia in gatti asintomatici. I soffi, nei gatti affetti da cardiomiopatia ipertrofica, sono spesso associati ad ostruzione dinamica del tratto di efflusso del ventricolo sinistro ed in questo caso il soffio diventerà più evidente con l'aumento della frequenza cardiaca, conseguente ad esempio allo stress evocato dalle manipolazioni stesche della visita sul paziente. La prevalenza della malattia in gatti con soffio cardiaco è stata stimata, a seconda dei diversi autori, tra il 18 e il 62%; l'auscultazione da sola non è un test di screening sensibile né specifico per la diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica[8].

Il polso femorale può presentarsi debole, secondariamente a gravi ostruzioni dinamiche del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, o debole-assente in corso di tromboembolismo iliaco; in quest'ultimo caso il paziente manifesta dolore improvviso con zoppia o paralisi mono o bilaterale degli arti posteriori, che si presenteranno freddi e con cianosi dei cuscinetti digitali.

La dispnea nei gatti affetti da cardiomiopatia ipertrofica è spesso associata ad edema polmonare o a versamento pleurico in corso di insufficienza cardiaca; spesso lo scompenso cardiaco stesso rappresenta il primo segno clinico. Tachipnea ed ortopnea (dispnea intensa che impedisce al paziente di coricarsi) sono i riscontri tipici in un paziente in edema polmonare ed all'auscultazione del torace si riscontra rinforzo del murmure con crepitii e rantoli, mentre nel caso di versamento pleurico il respiro si presenta discordante ed all'auscultazione del torace i toni cardiaci e il murmure si presentano attutiti [4].

RADIOLOGIA

L' esame radiografico del torace in corso di miocardiopatia ipertrofica può risultare normale nelle forme lievi della patologia, in quanto la sola ipertrofia concentrica ventricolare in assenza di ingrandimenti atriali non comporta modificazioni della silhouette cardiaca apprezzabili in queste fasi della patologia, mentre in stadi più avanzati si assiste ad un aumento del diametro longitudinale della silhouette cardiaca con una deviazione dorsale della trachea.

Lo studio radiografico può inoltre rivelarsi utile per valutare distensione e tortuosità dei vasi polmonari o per verificare la presenza di edema polmonare o versamento pleurico; in corso di scompenso cardiaco è possibile inoltre apprezzare, in alcuni casi, una forma anormale del cuore (la così detta forma a "Valentino"), indice di una significativa dilatazione atriale [8].

La radiografia toracica è inoltre essenziale per il monitoraggio della risposta alle terapie in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia [4].

ELETTROCARDIOGRAFIA

L' elettrocardiografia viene utilizzata come mezzo diagnostico collaterale per la valutazione di eventuali aritmie cardiache primarie o secondarie al danno miocardico.

Alcuni gatti affetti da cardiomiopatia ipertrofica presentano reperti elettrocardiografici normali, tuttavia un aumento del voltaggio dell' onda R >1.0 mV in DII e una deviazione a sinistra dell' asse elettrico cardiaco sul piano frontale sono suggestivi di ipertrofia ventricolare sinistra [8]. Possono anche essere rilevati complessi atriali e/o ventricolari prematuri, tachicardia ventricolare o tachicardie atriali.

ECOCARDIOGRAFIA

L' ecocardiografia è l' esame di elezione per la diagnosi della cardiomiopatia ipertrofica. L' esame viene eseguito dopo tricotomia della regione parasternale e con il paziente in decubito laterale; se le condizioni del paziente non permettono di eseguire l' esame in decubito laterale (per esempio nel caso di pazienti dispnoici), è consigliabile stabilizzare il paziente ed eseguire un esame ecocardiografico completo in un secondo momento.

La prima cosa da valutare per la diagnosi ecografica di cardiomiopatia ipertrofica è lo spessore del miocardio nelle diverse porzioni della parete ventricolare sinistra e del setto interventricolare. È necessaria un'attenta osservazione di tutti i segmenti ventricolari, analizzati in diverse scansioni, per riconoscere le diverse distribuzioni che può assumere l'ipertrofia miocardica:

-Simmetrica: diffusa uniformemente al setto interventricolare ed alla parete posteriore (forma più diffusa)

-Asimmetrica settale: diffusa prevalentemente al setto interventricolare

-Asimmetrica parietale posteriore: diffusa prevalentemente alla parete posteriore

-Segmentaria: coinvolge tratti isolati singoli o multipli del setto interventricolare e della parete posteriore

L'ipertrofia ventricolare è confermata con spessori del setto interventricolare e/o della parete libera del ventricolo sinistro superiori a 6mm in telediastole [4].

La progressione della disfunzione diastolica è associata all'aumento delle pressioni atriali sinistre ed alla diminuzione della compliance ventricolare sinistra, che conducono ad un pattern di riempimento diastolico del ventricolo sinistro di tipo restrittivo. La dilatazione atriale sinistra è un reperto frequente in caso di scompenso cardiaco sinistro e semplici misurazioni lineari, come il diametro massimo dell'atrio sinistro ed il rapporto atrio sinistro/aorta in due dimensioni, hanno un significato prognostico nei gatti: il rapporto atrio sinistro/aorta è significativamente maggiore nei gatti affetti da cardiomiopatia ipertrofica in corso di scompenso rispetto a quelli asintomatici [9]. L'atrio sinistro si considera dilatato con valori del rapporto atrio sinistro/aorta maggiori di 1,5 [4].

In base allo spessore ventricolare sinistro ed alle dimensioni dell'atrio sinistro si può stilare una classificazione della cardiomiopatia ipertrofica per classi di gravità:

-Lieve: spessore telediastolico del ventricolo sinistro compreso tra 6mm e 6,5mm, rapporto $As/Ao < 1,5$

-Moderata: spessore telediastolico del ventricolo sinistro compreso tra 6,5mm e 7mm, rapporto $As/Ao < 1,8$

-Grave: spessore telediastolico del ventricolo sinistro $> 7mm$, rapporto $As/Ao > 1,8$

Un recente studio ha messo in correlazione lo spessore ventricolare con il peso, evidenziando un rapporto di linearità diretta tra i due parametri [8].

La maggior parte delle controversie riguarda gatti con spessori parietali compresi tra 5 e 6 mm; a causa della sovrapposizione tra fenotipi normali e cardiomiopatia ipertrofica lieve è impossibile determinare con certezza la diagnosi in alcuni soggetti, in particolare in presenza di una sola misurazione dello spessore parietale [8].

Gatti che presentano misure borderline devono essere classificati come “dubbi”; ripetere l'esame nel tempo può aiutare a escludere o confermare la presenza di cardiomiopatia ipertrofica in questi soggetti [8].

L'entità della disfunzione diastolica può essere valutata con la metodica Doppler attraverso lo studio del flusso transmitralico, in cui è possibile riconoscere le due fasi del riempimento ventricolare. In particolare sono apprezzabili un'onda E, corrispondente alla fase protodiastolica di riempimento rapido passivo dovuto alle differenze pressorie tra atrio e ventricolo, ed un'onda A, che evidenzia il riempimento telediastolico attivo dovuto alla contrazione atriale. La disfunzione ventricolare al suo esordio è caratterizzata da un pattern del flusso transmitralico di tipo alterato rilasciamento con un rapporto $E/A < 1$ e pressioni atriali sinistre ancora nella norma. Con l'aumentare delle pressioni di riempimento ventricolari sinistre e atriali, onda E ed onda A tornano ad assumere un rapporto compreso tra 1 e 2: in questo caso si parla di pattern pseudonormale. L'ulteriore aumento delle pressioni di riempimento e atriali sinistre conduce poi a un pattern restrittivo tipico della cardiomiopatia ipertrofica grave, con rapporto $E/A > 2$.

Anche il Doppler tissutale è una metodica utile per la valutazione della funzione diastolica nel gatto, in particolare in quei casi in cui onda E ed onda A appaiono fuse a causa della frequenza cardiaca elevata.

Un ulteriore aspetto della cardiomiopatia ipertrofica che deve essere valutato durante l'esame ecocardiografico è la presenza di un'ostruzione dinamica del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, spesso dovuta ad un movimento anomalo anteriore del lembo settale della valvola mitrale durante la sistole (SAM). L'entità dell'ostruzione può essere valutata attraverso la misurazione della velocità di picco del flusso aortico e classificata in classi di gravità:

-Lieve: velocità di picco aortica $< 50\text{mmHg}$

-Moderata: velocità di picco aortica compresa tra i 50 e gli 80mmHg

-Grave: velocità di picco aortica > 80mmHg

Un' ultima importante osservazione dal punto di vista ecocardiografico è l' eventuale presenza di ecocontrasto spontaneo all' interno del lume atriale (c.d. smoke effect), ossia la presenza di un contenuto atriale iperecogeno, di aspetto dinamico, vorticoso, semiorganizzato [10]. L' ecocontrasto spontaneo si verifica quando la stasi ematica, l' ipercoagulabilità ed il danno endoteliale portano all' aggregazione dei globuli rossi. La presenza di ecocontrasto spontaneo in atrio sinistro in corso di cardiomiopatia ipertrofica suggerisce una fase prodromica alla formazione di veri e propri trombi [4] e l' aumento del rischio di tromboembolismo arterioso come possibile esito della patologia [7].

TERAPIA

L' obiettivo della terapia nei casi di cardiomiopatia ipertrofica è quello di prevenire lo scompenso congestizio, i fenomeni tromboembolici e la morte improvvisa. Nei casi in cui sia presente insufficienza cardiaca congestizia la finalità della terapia consiste nel trattare lo scompenso nel paziente acuto ed aumentare i tempi di sopravvivenza con la gestione del paziente cronico.

Il trattamento del paziente asintomatico rimane uno degli argomenti più controversi all' interno della comunità scientifica, poiché mentre studi affermano l' efficacia dei farmaci beta-bloccanti quali l' atenololo nel diminuire frequenza cardiaca, intensità del soffio, grado di ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro e frequenza e complessità delle aritmie in gatti affetti da cardiomiopatia ipertrofica subclinica [11], altri non ne riconoscono nessuna evidenza scientifica nell' utilizzo in gatti con cardiomiopatia ipertrofica da lieve a moderata in assenza di segni clinici [12].

Il trattamento del paziente con scompenso congestizio acuto è finalizzata a ridurre l' edema polmonare o il versamento pleurico, ridurre le pressioni atriali sinistre, ottimizzare gli scambi gassosi polmonari e migliorare il quadro emodinamico; la gestione dell' edema polmonare prevede l' utilizzo di farmaci diuretici, da utilizzare tuttavia sotto stress monitoraggio medico; la furosemide è il diuretico di utilizzo più comune e può essere somministrata sia in boli che in infusione continua nei casi di edema polmonare grave. Durante la stabilizzazione del paziente è consigliabile ridurre al minimo indispensabile le manipolazioni sul paziente stesso e fornirgli una fonte di ossigeno. Nel caso di versamento

pleurico e dispnea grave è possibile ricorrere alla toracocentesi per la rimozione rapida del liquido dal torace. E' fondamentale il monitoraggio della pressione arteriosa, dell' equilibrio elettrolitico e della funzionalità renale [4].

La terapia cronica del paziente con insufficienza cardiaca congestizia prevede la gestione dell' ipertrofia e della fibrosi miocardica, il controllo dei meccanismi di compenso neuroormonali e la prevenzione dei fenomeni tromboembolici [13].

PROGNOSI

La prognosi della cardiomiopatia ipertrofica è molto variabile in funzione della fase della patologia in cui viene formulata la diagnosi e dell' entità dell' ipertrofia e della disfunzione diastolica. Il paziente asintomatico ha solitamente una prognosi favorevole, con lunghi tempi di sopravvivenza, che si presentano al contrario ridotti nei casi di pazienti sintomatici per scompenso congestizio o per tromboembolismo. Il più importante fattore predittivo del tipo di esito della patologia sembra essere la sintomatologia del soggetto al momento della diagnosi: in particolare soggetti riferiti per scompenso congestizio o per tromboembolismo sono a più alto rischio di decesso a causa della stessa complicanza nell' arco dei due anni successivi, mentre quelli presentati per sincope sono a più alto rischio di morte improvvisa [7]. I gatti affetti da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva hanno una prognosi migliore rispetto a quelli che presentano la forma non ostruttiva; questo accade poiché nelle forme ostruttive è presente spesso un soffio cardiaco che permette una diagnosi precoce della patologia[7].

BIBLIOGRAFIA

- 1-Payne JR, Brodbelt DC, Luis Fuentes V. Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). J Vet Cardiol. 2015;17 Suppl 1:S244-57
- 2-Paige CF, Abbott JA, Elvinger F, Pyle RL. Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. J Am Vet Med Assoc. 2009;234(11):1398-403
- 3-Kittleson MD, Kathryn Meurs M, Harris SP, The genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in cats and humans. Journal of Veterinary Cardiology (2015) 17, S53eS73
- 4-Santilli RA, Bussadori C, Borgarelli M, Manuale di cardiologia del cane e del gatto. Elsevier 2012 p.205-215.

- 5-Messer AE, Chan J, Daley A, Copeland O, Marston SB, Connolly DJ. Investigations into the sarcomeric protein and Ca²⁺-regulation abnormalities underlying hypertrophic cardiomyopathy in cats (*Felis catus*). *Frontiers in Physiology* 1 June 2017 | Volume 8 | Article 348
- 6-Marcato PS, *Patologia Sistemática Veterinária Edagícola* 2002 cap.3 p.360.
- 7-Payne JR, Borgeat K, Brodbelt DC, Connolly DJ, Luis Fuentes V. Risk factors associated with sudden death vs. Congestive heart failure or arterial thromboembolism in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of veterinary cardiology* (2015) 17, S318-S328.
- 8- Haggstrom J, Fuentes VL, Wess G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in cats. *Journal of Veterinary Cardiology* (2015) 17, S134eS149
- 9-Linney CJ, Dukes-McEwan J, Stephenson HM, López-Alvarez J, Fonfara S. Left atrial size, atrial function and left ventricular diastolic function in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Small Animal Practice* (2014) 55, 198 – 206
- 10- Peck CM, Nielsen LK, Quinn RL, Laste NJ, Price LL. Retrospective evaluation of the incidence and prognostic significance of spontaneous echocardiographic contrast in relation to cardiac disease and congestive heart failure in cats: 725 cases (2006 – 2011). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2016, pp 1 – 9
- 11- Jackson BL, Adin DB, Lehmkuhl LB. Effect of atenolol on heart rate, arrhythmias, blood pressure, and dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cats with subclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* (2015) 17, S296eS305
- 12-Fox PR, Schober KE. Management of asymptomatic (occult) feline cardiomyopathy: challenges and realities. *Journal of Veterinary Cardiology* (2015) 17, S150eS158
- 13-Gordon SG, Coté E. Pharmacotherapy of feline cardiomyopathy: chronic management of heart failure. *Journal of Veterinary Cardiology* (2015) 17, S159-S172