

Anastacia, gatta Maine coon che è stata colpita in modo molto grave da cardiomiopatia ipertrofica e che ha contribuito allo sviluppo dell'Osservatorio italiano HCM felina.



© B. Ambrosini

CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA, UN BEL PROBLEMA DI CUORE

La cardiomiopatia ipertrofica rappresenta la più frequente patologia cardiaca felina. Sia essa idiopatica o ereditaria, possiede caratteristiche macroscopiche e istologiche ben precise e ha gravi ripercussioni sistemiche. Fondamentale è la diagnosi precoce, che trova nell'ecocardiografia la tecnica in grado di sciogliere ogni dubbio.

La cardiomiopatia ipertrofica, nota anche con l'acronimo inglese HCM (*Hypertrophic cardiomyopathy*), è la più comune malattia cardiaca dei gatti domestici ed è stato dimostrato che rappresenta un valido modello animale per lo studio della malattia nell'uomo, in cui l'HCM rappresenta la patologia cardiaca su base genetica più frequente e la cui prevalenza è stata calcolata intorno allo 0,2%. Nella specie canina, per con-



La cardiomiopatia ipertrofica di tipo ereditario è stata descritta in diverse razze feline tra cui la Maine coon.

tro, la cardiomiopatia ipertrofica è stata segnalata solo sporadicamente.

L'HCM può essere secondaria ad altre patologie cardiache o extracardiache, oppure primitiva, cioè dovuta a un problema intrinseco del miocardio.

Le diverse forme di cardiomiopatia ipertrofica

HCM idiopatica

La cardiomiopatia ipertrofica idiopatica è una malattia del miocardio a eziologia sconosciuta, caratterizzata da ipertrofia centripeta del ventricolo sinistro o di alcuni dei suoi settori, nonché da riduzione della cavità ventricolare e aumento della massa muscolare, in assenza di una condizione morbosa sistemica o di una patologia cardiaca correlata.

HCM ereditaria

La cardiomiopatia ipertrofica di tipo ereditario è stata descritta in diverse razze feline. Nei gatti di razza Maine coon e Ragdoll, Meurs *et al.* hanno dimostrato una forma di HCM ereditaria derivante da due diverse mutazioni geniche autosomiche dominanti, identificabili tramite due diversi test di *screening* molecolare. Tali mutazioni, rispettivamente MYBPC3^{G91C}(A31P) nel Maine Coon e MYBPC3^{C2161T}(R820W) nel Ragdoll, sono entrambe causa di un'alterata conformazione della proteina C legante la miosina del sarcomero (*Myosine-binding protein C exon 3*, MYBPC3).

Nyberg *et al.* hanno proposto per il Maine coon anche una seconda possibile mutazione causale a carico del medesimo gene MYBPC3^{G220A}(A74T). Nel corso degli studi effettuati dall'Osservatorio italiano HCM felina su circa 400 gatti, sono stati riscontrati livelli di incongruenza tra fenotipo (evidenziato con l'ecocardiografia) e genotipo, soprattutto nel caso della mutazione A74T rispetto alla mutazione A31P. A oggi, pertanto, non è stato provato il valore diagnostico della tipizzazione per la mutazione A74T. Recentemente, anche Wess *et al.* hanno riscontrato che la mutazione A74T, sia nei Maine coon sia in altre razze feline, non presenta sufficiente correlazione con il fenotipo. ●●●



Logo dell'Osservatorio italiano HCM felina (www.hcmfelina.com).

Tab. 1 - Come leggere il risultato del test genetico

Alleli	Risultato test genetico
N/N	Negativo per la mutazione
N/P	<ul style="list-style-type: none"> • 1 copia della mutazione • Possibile sviluppo di HCM (ancora difficile dire quando e come) • Mai accoppiare NP x NP
P/P	<ul style="list-style-type: none"> • 2 copie della mutazione • Sviluppo certo di HCM • Eliminare dalla riproduzione

P: allele patologico (HCM); N: allele normale.

Veterinary exclusive

TROVET

ALIMENTI DIETETICI DI QUALITÀ DAL 1987



HEPATIC HLD

Alimento dietetico completo e bilanciato per cani e per gatti, altamente digeribile, indicato per il trattamento delle patologie del fegato e del tratto gastroenterico.

Elevata concentrazione energetica associata ad un ridotto tenore di grassi. Basso contenuto in rame, integrato con L-carnitina, taurina e ricco di sostanze lipotrope.



DISTRIBUITO IN ESCLUSIVA DA:

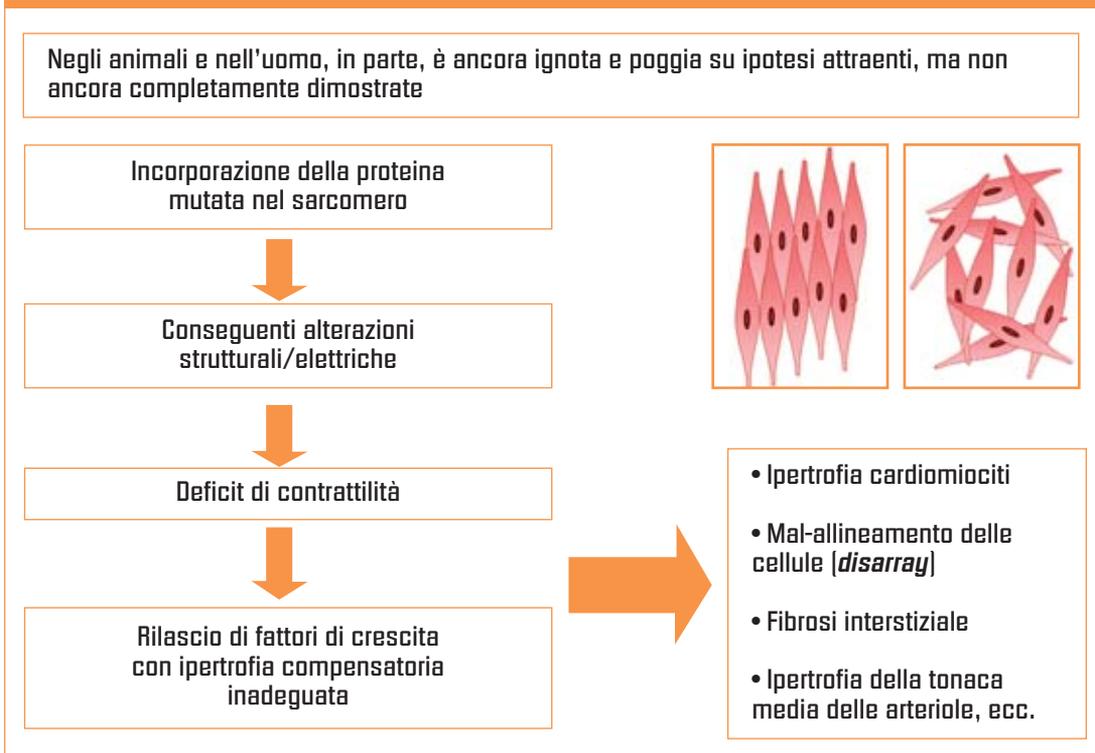
Q.vet
DIETETICI E CURATIVI DI QUALITÀ

Q.vet S.r.l. via dell'Artigianato, 6 - 12030 Faule (CN)
Tel. 011 0160050 - Fax: 011 0160049

info@qvet.it - www.qvet.it

DISTRIBUTORE ESCLUSIVO PRODOTTI
Dermoscent
Animal Dermo-Care

Fig. 1 - Patogenesi della cardiomiopatia ipertrofica



●●● Il test genetico prevede l'estrazione del DNA, l'amplificazione in PCR (*Polymerase chain reaction*) e il sequenziamento di un tratto del gene MYBPC3, comprensivo dell'eventuale mutazione causativa G91C. Il sequenziamento (cioè la lettura delle singole basi che costituiscono il DNA) è la tecnica *gold standard* per l'identificazione della sopracitata mutazione (vedere tabella 1). Altri tipi di tecniche, come la metodica TaqMan, pur essendo più economiche e rapide, dimostrano minor sensibilità e specificità.

Le mutazioni determinano lo sviluppo progressivo dell'ipertrofia ventricolare concentrica, in quanto causano la formazione di sarcomeri con diminuita funzionalità contrattile della miosina anomala. Ciò implica un aumento delle richieste lavorative ai sarcomeri con miosina non alterata, determinandone un sovraccarico e stimolando la produzione di nuovi sarcomeri sostitutivi. Molti di questi, tuttavia, contengono miosina anomala e non sono in grado di effettuare una corretta contrazione cardiaca. Ciò induce un nuovo stimolo alla proliferazione sarcomerica e, quindi, a un'inadeguata ipertrofia delle pareti ventricolari sinistre che diventano progressivamente più ispessite e rigide, con conseguente riduzione del volume della camera e della capacità di rilassamento diastolica (vedere figura 1).

Tale meccanismo patogenetico, analogo a quello delle patologie che provocano un sovraccarico pressorio con conseguente HCM secondaria (come ipertensione arteriosa sistemica o stenosi subaortica), esita in quadri morfologici e

clinici estremamente eterogenei, nonostante sia presente la stessa mutazione.

È stato ipotizzato che le diverse presentazioni dell'HCM possano dipendere dalla compartecipazione di una mutazione causale, di ulteriori geni modificatori, dell'ambiente e di fattori epigenetici correlati. Si ritiene, inoltre, che possa essere coinvolta anche un'alterazione della funzionalità e/o del controllo delle poliammine, fattori di crescita intracellulare.

In questa malattia, la comparsa delle caratteristiche

cliniche ed ecocardiografiche tipiche avviene più frequentemente dopo la completa maturità sessuale. I maschi sembrano essere i più colpiti, ma le percentuali di prevalenza tra maschi e femmine sono variabili da autore ad autore.

Caratteristiche microscopiche e macroscopiche dell'HCM

Istologicamente, si rilevano miocardiociti ipertrofici disposti in vortici e fasci disorganizzati, con presenza di fibrosi interstiziale (vedere figura 1). Inoltre, nel miocardio, è possibile individuare focolai necrotici disseminati o fibrotici.

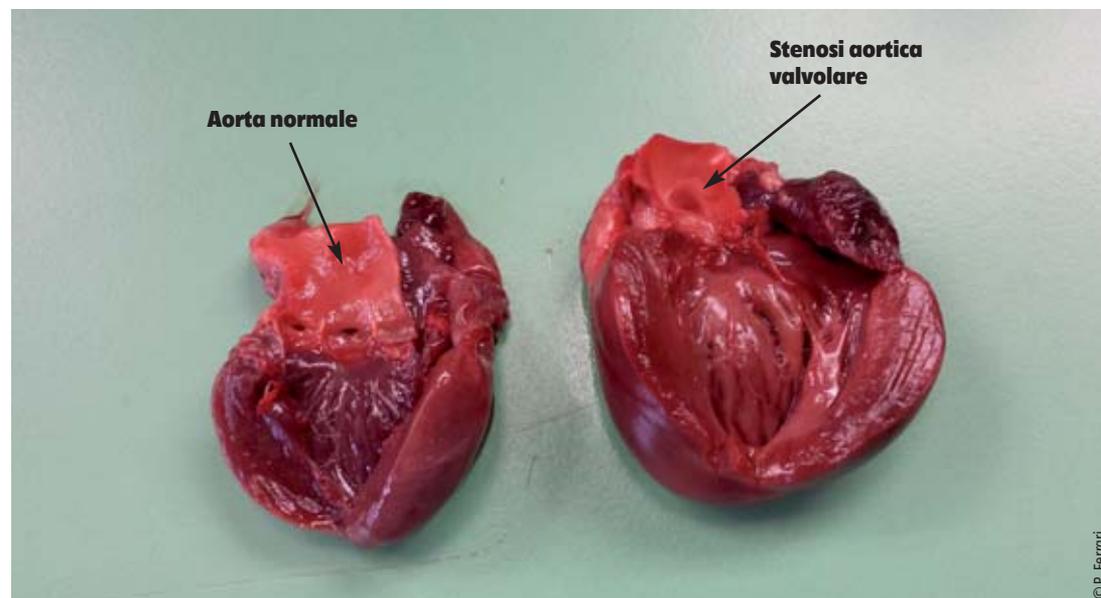
Macroscopicamente, il marcato ispessimento miocardico, in particolare modo del ventricolo sinistro, induce un notevole aumento della massa cardiaca. Il lume delle camere ventricolari è diminuito, mentre gli atri appaiono dilatati (vedere foto 1).

Sono descritti tre modelli di ipertrofia cardiaca:

- tipo I: ipertrofia simmetrica;
- tipo II: ipertrofia asimmetrica con prevalente ispessimento del setto;
- tipo III: ipertrofia asimmetrica con prevalente ispessimento della parete libera del ventricolo sinistro e dei muscoli papillari.

Negli stadi terminali della patologia, è possibile riscontrare un'evoluzione verso una particolare forma terminale degenerativa (*end-stage HCM*), in cui, all'esame ecocardiografico, sono evidenzianti: grave dilatazione atriale, assottigliamento e fibrosi della parete e dilatazione del lume a carico dei ventricoli, diminuzione della frazione di accorciamento.

Le similitudini presenti a livello istologico, macroscopico ed ecocardiografico tra *end-stage HCM* e cardiomiopatia restrittiva rendono difficile la diagnosi differenziale. ●●●



1 - Paragone tra un cuore normale in un gatto adulto (a sinistra) e un cuore con grave ipertrofia ventricolare sinistra non di tipo ereditario, ma secondario a stenosi aortica (a destra).

●●●
Fisiopatologia in corso di HCM

L'iniziale disfunzione ventricolare è di tipo diastolico. L'ispessimento miocardico e la maggiore rigidità delle pareti ventricolari portano a una progressiva incapacità di rilassamento diastolico, con diminuzione del volume diastolico ventricolare e incremento della pressione intraventricolare telediastolica.

A causa del sovraccarico pressorio ventricolare sinistro, l'atrio si dilata progressivamente per accogliere il volume ematico che non è in grado di spingere nel ventricolo sinistro. L'aumento pressorio si ripercuote gradualmente anche sulle vene polmonari e sul piccolo circolo, provocando ipertensione venosa ed edema polmonare nonché, spesso, versamento pleurico.

Si ipotizza che il versamento si formi perché le vene pleuriche viscerali felina drenano nelle vene polmonari; un aumento della pressione in queste ultime si ripercuote, quindi, a livello di vene pleuriche, determinando lo sviluppo del versamento.

I flussi ematici camerati, soprattutto negli atri, sono alterati e turbolenti e ciò comporta la possibile formazione di trombi cavitari liberi nel lume o blandamente adesi all'endocardio. I trombi possono embolizzarsi dalle camere cardiache in cui si trovano e localizzarsi in vari distretti arteriosi. Le sedi più frequenti sono le arterie renali o le biforcazioni distali dell'aorta (arterie iliache), in cui l'embolo si dispone a cavallo della diramazione (trombo "a cavaliere"), ostruendo parzialmente o totalmente il lume arterioso.

Un'ulteriore complicazione dell'ipertrofia miocardica interessa le arterie coronariche. Infatti, l'ipertrofia induce un incremento del fabbisogno metabolico, che le arterie coronariche (ispesnite, compresse dal miocardio ipertrofico e compromesse da possibili ripetuti episodi tromboembolici) non sono in grado di sostenere. Quindi, la coesistenza di una massa miocardica aumentata e di una rete vascolare coronarica con ridotta capacità di perfusione rende insufficiente l'apporto di ossigeno ai miocardiociti, con conseguenze non certo trascurabili. Di fatto, le aree miocardiche scarsamente irrorate dal circolo coronarico vanno lentamente incontro a necrosi per ipossia ed ischemia cronica e vengono progressivamente sostituite da tessuto fibroso, che irrigidisce ulteriormente le pareti ventricolari. Questo processo predispone alla comparsa di tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari, per l'originarsi di circuiti di rientro fra le aree necrotiche, ischemiche e fibrotiche.

Nelle forme di HCM particolarmente gravi, inoltre, si instaura anche una disfunzione sistolica, poiché la cavità ventricolare si oblitera totalmente per contatto diretto tra le pareti in fase telesistolica.

In più, il volume di eiezione ventricolare sinistro viene ridotto anche dall'ostruzione del tratto di efflusso in aorta, che può essere di tipo fisso o dinamico. L'ostruzione può infatti esse-

re provocata da ispessimenti fibromuscolari del setto interventricolare (SIV), dai muscoli papillari ipertrofici e/o dallo movimento anteriore sistolico (SAM) del lembo settale della valvola mitrale, all'origine di un rigurgito mitralico nell'atrio sinistro. In pratica, secondo l'ipotesi più accreditata per spiegare il SAM, la contrazione dei muscoli papillari ipertrofici con orientamento anomalo trascina nel tratto di efflusso il lembo settale della mitrale, la cui estremità viene poi investita dal flusso ematico a elevata velocità, che ne induce l'oscillazione verso il SIV. Quindi, la presenza di SAM determina la comparsa delle cosiddette lesioni "di battitura", ossia di erosioni sulla porzione endocardica del SIV, colpita dal lembo mitralico.

La fase terminale della patologia evolve spesso in uno sfiancamento delle camere cardiache, che può esitare nella morte improvvisa dell'animale per insufficienza cardiaca congestizia.

Dalle forme asintomatiche alle forme acute

I gatti affetti da forme lievi sono asintomatici per lungo tempo. Tuttavia, anche nei soggetti non sintomatici, uno stress improvviso e la conseguente stimolazione simpatica possono determinare scompenso cardiaco.

All'anamnesi possono essere riferiti: letargia, inappetenza e dimagrimento progressivo, tachipnea o dispnea, paralisi acuta del treno posteriore o di un arto anteriore, sincope o morte improvvisa.

All'esame obiettivo generale, il paziente può essere asintomatico o presentare segni variabili ed aspecifici. Comune è il rilevamento di un soffio cardiaco sistolico sul focolaio mitralico, che può aumentare di intensità con l'incremento della frequenza cardiaca. In ogni caso, non tutti i gatti affetti da HCM presentano un soffio cardiaco. È possibile riscontrare anche un ritmo di galoppo.

A volte, la sintomatologia è iperacuta (evoluzione dei segni clinici in meno di 24 ore), per insorgenza di un tromboembolismo arterioso sistemico, per la comparsa di un edema polmonare o per formazione di un versamento pleurico.

Nel primo caso, il soggetto presenta paralisi acuta degli arti posteriori, dolore, assenza di polso femorale, atonia con contrattura spastica e dolorabilità del muscolo gastrocnemio, cianosi e ipotermia delle estremità distali. Nel se-

condo caso, sono presenti atteggiamento a fame d'aria, respiro a bocca semiaperta, dispnea con tosse ed espettorato schiumoso bianco-rosato da bocca e narici. Infine, in presenza di un versamento pleurico, il gatto mostra atteggiamento a fame d'aria, tachipnea, respiro prevalentemente addominale, dispnea inspiratoria e discordanza toracoaddominale con respiro interciso o a gradini, nonché murmure vescicolare assente centralmente. La morte improvvisa può sopraggiungere per scompenso emodinamico o per insorgenza parossistica di aritmie.

Riscontri radiografici ed elettrocardiografici dell'HCM

All'esame radiografico, i rilievi più frequenti sono legati all'insufficienza cardiaca congestizia: ingrandimento atriale sinistro, dilatazione delle vene polmonari, presenza di versamento pleurico e/o di edema polmonare. Più in particolare, nel gatto l'edema polmonare cardiogeno produce quadri radiografici variabili, con pattern bronchiali o interstiziali, localizzazioni focali o multifocali e distribuzione non uniforme. Può essere presente anche una cardiomegalia di media entità.

L'elettrocardiografia, dal canto suo, è utile soprattutto per identificare eventuali alterazioni del ritmo. Tra le aritmie più comuni si riscontrano: complessi prematuri ventricolari (VPC) o sopraventricolari (SVPC), bigeminismo ventricolare, tachicardia ventricolare o atriale parossistica, anomalie di conduzione atrioventricolare.

L'ecocardiografia dissolve ogni dubbio

La diagnosi di certezza di HCM è formulata sulla base dell'ecocardiografia.

L'ipertrofia cardiaca concentrica in corso di HCM ha una presentazione fenotipica estremamente variabile e non caratteristica; pertanto, è necessario eseguire tutte le scansioni ecografiche possibili.

L'alterazione primariamente rilevata è costituita dalle dimensioni delle pareti del ventricolo sinistro, il cui spessore è aumentato. L'ispessimento può essere segmentale o generalizzato. L'ipertrofia deve essere comunque considerata patologica in qualsiasi parte del cuore essa si presenti. La gravità dell'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro è visualizzabile e misurabile in ecocardiografia bidimensionale (B-mode) ●●●

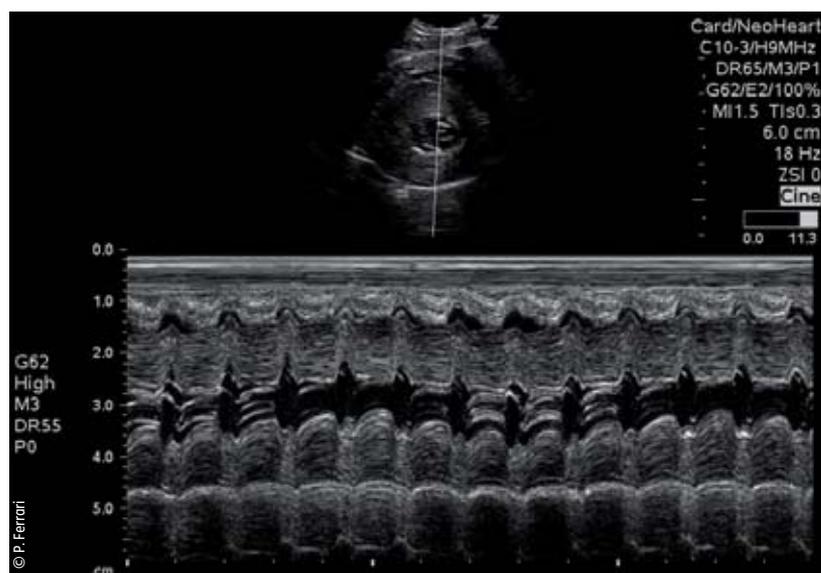
Tab. 2 - Classificazione ecocardiografica seguita dall'Osservatorio HCM felina

Spessori telediastolici della parete libera del VS e/o del SIV	Risultato	HCM	Secondo controllo
≤ 5,5 mm	Normale	Assente	12 mesi
> 5,5 mm e ≤ 6,0 mm	Dubbio	Borderline	6 mesi
> 6,0 mm e ≤ 6,5 mm	Patologico	Lieve	6 mesi + T4, creatinina e urea
> 6,5 mm e ≤ 7,0 mm	Patologico	Moderata	6 mesi + T4, creatinina e urea
> 7,0 mm	Patologico	Grave	1-3 mesi + T4, creatinina e urea

VS: ventricolo sinistro; SIV: setto interventricolare; HCM: *hypertrophic cardiomyopathy*.



2 - Proiezione parasternale destra, asse corto in B-mode: grave ipertrofia ventricolare sinistra del setto e della parete libera.



3 - Proiezione parasternale destra, asse corto in M-mode: grave ipertrofia ventricolare sinistra del setto e della parete libera.

●●● (vedere foto 2) e monodimensionale (M-mode) (vedere foto 3), calcolando lo spessore parietale. Le misurazioni in B-mode sono risultate essere più accurate. È importante anche la valutazione morfologica dei muscoli papillari, che tuttavia non è ancora stata standardizzata e mostra un'elevata variabilità operatore-dipendente.

Lo schema di classificazione ecocardiografica della severità dell'HCM seguito dall'Osservatorio italiano HCM felina si basa sugli spessori telediastolici del SIV e della parete libera del ventricolo sinistro come riportato in tabella 2.

In questa classificazione, vengono considerati gravi anche i soggetti che, pur avendo spessori riferibili ad HCM lieve o moderata, presentano evidente ingrandimento atriale sinistro, SAM, importante ipertrofia dei muscoli papillari, obliterazione sistolica ventricolare sinistra, *smoke* o trombi atriali (vedere foto 4).

Frequentemente si rilevano zone iperecogene

endocardiche o subendocardiche a livello di ventricolo sinistro (indice di ischemia cronica e successiva fibrosi). In particolare, si possono osservare lesioni da battitura del lembo mitralico settale contro il SIV.

L'atrio sinistro può risultare notevolmente dilatato e, in alcuni casi, è evidenziabile al suo interno ecocontrasto spontaneo (*smoke*), causato dall'aggregazione piastrinica e/o eritrocitaria in presenza di parziale stasi ematica; si tratta di una condizione pretrombotica. Possono essere visualizzabili trombi, di solito a livello di orecchietta sinistra, che si presentano come strutture rotondeggianti isoecogene rispetto al miocardio, a margini regolari e aspetto omogeneo. È possibile visualizzare l'eventuale versamento pleurico o pericardico e il SAM del lembo settale mitralico.

Quest'ultimo è evidenziabile anche utilizzando il color Doppler, che permette di osservare due

jet di flusso turbolento a elevata velocità, entrambi in sistole: uno a carico del tratto di efflusso in aorta, l'altro di rigurgito mitralico in atrio sinistro (vedere foto 5).

Il Doppler pulsato evidenzia solitamente un ritardo nel rilassamento diastolico ventricolare, mediante l'inversione del rapporto tra la velocità del picco E e quella del picco A mitralico. Inoltre, l'esame del tratto d'efflusso in aorta può sottolineare la stenosi dinamica subaortica, mentre l'esame della valvola mitralica consente il rilievo della concomitante insufficienza mitralica.

Con la metodica del color Doppler tessutale (TDI) può essere formulata una diagnosi presuntiva di HCM in tempi precoci (fino a un anno prima della comparsa di alterazioni ecocardiografiche o cliniche), tramite visualizzazione di un'iniziale disfunzione contrattile e un alterato rilassamento, non altrimenti identificabili. ●●●



4 - Proiezione parasternale destra, base del cuore: grave dilatazione dell'atrio sinistro. Il rapporto normale tra aorta e atrio sinistro è 1:1,5.



5 - Proiezione parasternale destra, asse lungo: il Color doppler dimostra il SAM (movimento anteriore sistolico della mitrale).



Una terapia da studiare caso per caso

Non esiste un protocollo farmacologico standard a cui attenersi per la terapia dell'HCM: i farmaci da utilizzare devono essere valutati caso per caso.

Il trattamento deve avere lo scopo di aumentare la compliance diastolica, controllare le aritmie, trattare l'insufficienza cardiaca congestizia e prevenire il tromboembolismo arterioso sistemico.

Se il paziente è asintomatico, la somministrazione di farmaci è controversa; la scelta dell'eventuale terapia deve tenere in considerazione la presenza di potenziali fattori di rischio:

- storia clinica familiare di HCM;
- grave ipertrofia ventricolare sinistra;
- ingrandimento atriale sinistro e *smoke* in atrio sinistro (iniziare terapia antiaggregante);
- tachiaritmie sopraventricolari e ventricolari.

Come procedere nelle forme acute...

In caso di insufficienza cardiaca congestizia acuta, l'animale non deve essere stressato e va posto in una gabbia con ossigeno al 40-60%; eventualmente è possibile sedarlo con acepromazina o butorfanolo.

La presenza di un eventuale edema polmonare e/o versamento pleurico si evidenzia con un rapido esame clinico o, se il paziente è sufficientemente stabilizzato, con una radiografia o un'ecografia toracica. Nel caso sia presente versamento pleurico, si deve procedere immediatamente a drenaggio tramite toracentesi. In presenza di edema, si somministra furosemide endovena o intramuscolo in bolo (2-4 mg/kg), da ripetere dopo 1-4 ore. Si deve tener presenti che le dosi del farmaco devono essere ridotte lentamente, non appena la frequenza respiratoria si abbassa. Va inoltre applicata nitroglicerina in crema o cerotto.

...in quelle croniche...

La terapia cronica di mantenimento per gatti sintomatici è basata su diverse combinazioni di diuretici (furosemide), ACE inibitori, beta-bloccanti o calcio-antagonisti, tenendo presente che non è ancora stata dimostrata con sicurezza la maggiore efficacia di un'associazione rispetto a un'altra.

La furosemide può essere somministrata inizialmente a dosi più elevate (1-2 mg/kg ogni 4-6 ore) per ridurre la frequenza respiratoria e i segni di congestione e poi progressivamente diminuita (0,5-1 mg/kg *die*), fino alla minima dose efficace, tenendo sotto controllo i parametri di funzionalità renale.

Per quanto riguarda le modalità d'azione dei diversi principi attivi, è bene tener sempre presente che:

- i beta-bloccanti hanno azione cronotropa negativa e simpaticolitica; il più usato nel gatto è l'atenololo (6,25-12,5 mg *sid* o *bid*);
- i calcio-antagonisti possono essere usati in sostituzione dei beta-bloccanti o in associazione. Il diltiazem (1,75-2,5 mg/kg) riduce la frequen-

za cardiaca, la pressione sistemica e la pressione diastolica intraventricolare e induce dilatazione delle arterie coronariche, migliorando la perfusione;

- gli ACE-inibitori aumentano la gittata sistolica senza aumentare la frequenza cardiaca, diminuiscono il rimodellamento ventricolare miocardico bloccando gli effetti dell'angiotensina II e aumentano il flusso coronarico.

...e in caso di tromboembolismo

In caso di tromboembolismo arterioso sistemico, si procede innanzitutto alla stabilizzazione del paziente tramite ripristino degli equilibri acido-base ed elettrolitico e della temperatura corporea, nonché mediante terapia antidolorifica e ansiolitica con butorfanolo o acepromazina.

Per dissolvere il trombo nella fase acuta (prime ore) del tromboembolismo sono utilizzabili agenti fibrinolitici (attivatore del plasminogeno tessutale, streptochinasi, urochinasi), che tuttavia inducono imponenti effetti collaterali (emorragie, iperpotassiemia, acidosi, febbre). L'efficacia di tali farmaci rimane tuttavia controversa. Durante la fase acuta del tromboembolismo arterioso sistemico, è consigliata la somministrazione di agenti anticoagulanti (eparina non frazionata, endovena o sottocute, alla dose di 250-300 UI/kg *tid*) per prevenire l'estensione del trombo.

La prevenzione a lungo termine delle recidive, invece, comporta la somministrazione di anticoagulanti (eparina frazionata, alla dose di 50-250 UI/kg sottocute *sid* o *bid*) o antiaggreganti piastrinici (clopidogrel, alla dose di 18,75 mg/gatto *sid*, o acido acetilsalicilico, alla dose di 25 mg/kg ogni 72 ore).

Se il soggetto non riacquista la funzionalità motoria e la perfusione dell'arto compromesso, è possibile procedere all'amputazione chirurgica.

Prognosi vitale e riproduttiva

Nei gatti con HCM, la prognosi è migliore in soggetti asintomatici (> 3-5 anni), discreta in caso di congestione cardiocircolatoria (3-18 mesi), peggiore in caso di tromboembolismo (2-6 mesi).

Più in particolare, la prognosi è riservata-infausta in caso di: marcata ipertrofia di setto e parete libera ventricolare, forme ostruttive, massiva dilatazione atriale, congestione venosa polmonare evidente, SAM grave, elevata frequenza cardiaca, segni clinici gravi, edema polmonare, tromboembolismo e *smoke* atriale.

Per quanto riguarda la prognosi sulla riproduzione, non è ancora possibile, ad oggi, fornire indicazioni definitive agli allevatori.

Gli studi effettuati finora hanno evidenziato un'elevata prevalenza della mutazione A31P nella razza Maine coon: più di 1 gatto su 3 risulta portatore della patologia su almeno un allele. Tuttavia, nel 35% dei casi è stata riscontrata una mancata concordanza tra i risultati ecocardiografici e quelli genetici. Tale discordanza

è prevalentemente presente nei soggetti che risultano eterozigoti (P/N) per la mutazione causativa della HCM, mentre decresce negli omozigoti, sia positivi (P/P) sia negativi (N/N).

La presenza di ipertrofia cardiaca nei soggetti N/N lascia spazio a diverse ipotesi, quali il coinvolgimento di altri geni o fattori epigenetici, mentre l'assenza di ipertrofia cardiaca in soggetti P/P è probabilmente da imputarsi alla giovane età media dei soggetti finora iscritti all'Osservatorio. Infatti, quando l'ecografia viene eseguita in età più avanzata, la discrepanza con il test genetico non si riscontra. Analoghe osservazioni possono essere fatte relativamente ai soggetti P/N. In questi ultimi, tuttavia, lo sviluppo dell'ipertrofia cardiaca è significativamente più lento che nei soggetti P/P.

Anche Wess *et al.* hanno riscontrato una bassa sensibilità dei test genetici (TaqMan e sequenziamento) che, in uno studio prospettico, non si sono dimostrati in grado di predire in modo attendibile il fenotipo ecocardiografico. Al momento attuale, considerando l'elevata prevalenza della mutazione nei gatti di razza Maine coon, si ritiene opportuna l'esclusione dalla riproduzione solo dei soggetti P/P.

I dati in possesso dell'autore dimostrano come la maggioranza dei soggetti P/N sviluppi molto lentamente la patologia. Di conseguenza, la castrazione simultanea di questi soggetti porterebbe alla riduzione drastica dei riproduttori e all'impovertimento del pool genetico. Quindi, è preferibile, un'eliminazione progressiva, con castrazione dei P/P e accoppiamenti mirati dei P/N di maggior pregio. Tale strategia potrebbe portare, nel giro di poche generazioni, alla drastica diminuzione degli eterozigoti tra i riproduttori e alla possibilità di introdurre a breve misure più restrittive che prevedano la castrazione anche dei gatti P/N. In questo modo, il pool fenotipico e genotipico verrebbe in gran parte salvaguardato.

Nei soggetti P/P, in ogni caso, è importante escludere le più comuni cause di ipertensione sistemica e ipertrofia concentrica secondaria del ventricolo sinistro, quali ipertiroidismo e insufficienza renale, determinando le concentrazioni ematiche di tiroxina (T4), urea e creatinina (*vedere tabella 2*).

Ulteriori studi, che comportino un *follow up* a lungo termine dei soggetti inclusi, sono necessari per una migliore comprensione dei meccanismi di insorgenza e sviluppo della patologia. Eventuali test genetici aggiuntivi e nuovi studi in network saranno possibili grazie alla banca del sangue dell'Osservatorio italiano HCM felina, nella quale i campioni ematici prelevati dai gatti esaminati vengono conservati per un periodo di dieci anni.

Infine, controlli seriali dei soggetti P/N, se effettuati, potranno consentire di definire le curve di sviluppo della malattia e comprendere se effettivamente esistano soggetti o linee di sangue che non sviluppino l'HCM.

■ Paolo Ferrari