



Roberto Santilli,  
Med Vet, PhD,  
Dipl ECVIM-CA (Cardiology),  
Samarate (VA),  
Zola Predosa (BO)

## EDITORIALE

di ROBERTO SANTILLI

# La cardiomiopatia aritmogena: un'aritmia familiare associata a un disordine miocardico primario

**N**ella prima metà degli anni '80, Harpster descrisse per la prima volta un disordine miocardico tipicamente riscontrato nei cani di razza Boxer e caratterizzato da una sostituzione adiposa o fibro-adiposa del miocardio ventricolare destro. Harpster denominò questa entità patologica come "Cardiomiopatia del Boxer". Da allora ad oggi, diversi studi hanno permesso di chiarire i meccanismi fisiopatologici e le similitudini con l'analoga forma riscontrata in medicina umana, consentendo di rinominare la patologia come "cardiomiopatia aritmogena". La cardiomiopatia aritmogena è un disordine miocardico primario caratterizzato da una progressiva sostituzione fibro-adiposa con andamento epi-endocardico del miocardio ventricolare destro, inizialmente a partire da regioni confinate e tendente talvolta a diffondersi a tutto il miocardio ventricolare sinistro e occasionalmente al miocardio atriale<sup>1</sup>. Le alterazioni strutturali descritte risultano in grado di indurre instabilità elettrica e rappresentano il substrato per lo sviluppo di tachicardie ventricolari dipendenti da circuiti di rientro<sup>1,2</sup>. Sebbene non siano ancora stati completamente chiariti i meccanismi che portano allo sviluppo della malattia, studi effettuati in campo umano hanno consentito di stabilire che la cardiomiopatia aritmogena rappresenta una malattia del desmosoma, una struttura che garantisce la giunzione meccanica tra i dischi intercalari che si ancorano al filamento intermedio. Fra le mutazioni dei geni coinvolti, sono state descritte forme autosomiche recessive per mutazione dei geni che codificano per la placoglobina e desmoplachina e, nella maggior parte dei pazienti, una mutazione ereditaria autosomica dominante del gene che codifica per la placoglobina<sup>3</sup>. Il fenotipo della cardiomiopatia aritmogena è stato, inoltre, associato anche alla mutazione del TGF- $\beta$  e al gene del recettore 2 della rianodina<sup>1-4</sup>.

Nei cani di razza Boxer con cardiomiopatia aritmogena è stata identificata la perdita di integrità del desmosoma e, al momento, un'unica mutazione del gene che codifica per la striatina, proteina strutturale localizzata sia a livello di filamenti intermedi che di dischi intercalari<sup>5</sup>. Tuttavia, il meccanismo di sostituzione fibro-adiposa in relazione a questa mutazione genica non è stato completamente chiarito e studi più recenti hanno dimostrato che la mutazione del gene della striatina non può essere

responsabile dello sviluppo della malattia, ma risulta geneticamente correlato al gene che causa la malattia che si trova in corrispondenza dello stesso cromosoma<sup>6</sup>.

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, oltre che nei cani di razza Boxer, è stata descritta anche nei soggetti di razza Bulldog Inglese. In questa razza è stata descritta una particolare forma definita segmentaria e caratterizzata da aneurisma del tratto di efflusso del ventricolo destro<sup>7</sup>. Anche in questo caso, la patologia è caratterizzata da una sostituzione fibro-adiposa ad andamento epi-endocardico che tipicamente colpisce il tratto di efflusso del ventricolo destro causando una dilatazione aneurismatica localizzata immediatamente al di sotto della valvola dell'arteria polmonare<sup>7-8</sup>.

Dal punto di vista clinico, i soggetti di razza Boxer affetti presentano morte cardiaca improvvisa nel 39% dei casi, più frequentemente riportata durante esercizio<sup>1-2</sup>. Circa il 13% dei Boxer manifesta sintomi di insufficienza cardiaca congestizia destra quali distensione giugulare, versamento peritoneale, versamento pleurico<sup>1-2</sup>, e circa la metà presenta sincope. Nei cani di razza Bulldog Inglese la forma risulta caratterizzata, invece, dalla presenza di shock cardiogeno causato dalla tachicardia ventricolare a elevata frequenza di scarica<sup>7-8</sup>.

La diagnosi di cardiomiopatia aritmogena deve essere effettuata mediante esame elettrocardiografico, esame ecocardiografico e monitoraggio Holter. I disturbi del ritmo riportati ed evidenziati mediante l'esame elettrocardiografico e il monitoraggio Holter sono caratterizzati dalla presenza di battiti ectopici ventricolari prematuri monomorfi condotti con morfologia a blocco di branca sinistro. La presenza di battiti ectopici ventricolari è stata descritta nell'83% dei soggetti affetti e sottoposti a monitoraggio Holter<sup>2</sup>. I battiti ectopici ventricolari si organizzano in forme di tachicardia ventricolare monomorfa non sostenuta iterativa nel 48% dei Boxer af-

fetti. L'esame ecocardiografico consente di rilevare la presenza di alterazioni della parete ventricolare destra che appare assottigliata con trabecole appiattite ed evidenza di prominenti bande setto-parietali<sup>2</sup>. La forma segmentale del Bulldog Inglese è caratterizzata a livello elettrocardiografico dalla presenza di tachicardie ventricolari monomorfe sostenute con sede di origine localizzata in corrispondenza della lesione aneurismatica del tratto di efflusso del ventricolo destro che presentano breve lunghezza di ciclo, complessi QRS larghi e asse elettrico medio del complesso QRS sul piano frontale diretto supero-inferiormente<sup>7-8</sup>. A livello ecocardiografico, il quadro risulta caratterizzato da una dilatazione aneurismatica del tratto di efflusso ventricolare destro<sup>8</sup>. In una percentuale ridotta di soggetti di razza Bulldog Inglese, la forma è caratterizzata da coinvolgimento di tutto il miocardio ventricolare destro e occasionalmente del miocardio ventricolare sinistro, similmente a quanto riscontrato nei soggetti di razza Boxer.

La terapia della cardiomiopatia aritmogena è volta alla riduzione del numero di battiti ectopici ventricolari e degli episodi di tachicardia ventricolare al fine di preservare la funzione sistolica ventricolare. Infatti, sebbene diverse molecole come sotalolo, mexiletina, atenololo, acidi grassi omega 3 e omega 6 siano risultati efficaci nel ridurre il numero e il grado delle aritmie ventricolari, ad oggi non è stata provata l'efficacia di nessun principio attivo volta alla riduzione del rischio di morte cardiaca improvvisa. Dal punto di vista terapeutico, invece, la forma segmentale del Bulldog Inglese può essere trattata mediante terapia elettrica. Infatti, l'esecuzione di un mappaggio endocavitario permette la localizzazione del circuito di rientro alla base della tachicardia ventricolare e l'ablazione dell'istmo del circuito con conseguente risoluzione del disturbo del ritmo<sup>7-8</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nakao S, Hirakawa, Yamamoto S. Pathological features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in middle-aged dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 738: 1031-1036, 2011.
2. Basso C, Fox P, Meurs KM, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in boxer dogs. A new animal model of human disease *Circulation* 109: 1180-1185, 2004.
3. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 16: 927-935, 2005.
4. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal* 29: 270-276, 2008.
5. Meurs KM, Muceli E, Lahmers S, et al. Genome-wide association identifies a deletion in the 3' untranslated region of striatin in a canine model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Human Genetics* 128: 315-324, 2010.
6. Cattanach BM, Dukes-McEwan J, Wotton PR, et al. A pedigree-based genetic appraisal of Boxer ARVC and the role of the Striatin mutation. *Veterinary Record* 176: 492-496, 2015.
7. Santilli RA, Bontempi LV, Perego M, et al. Outflow tract segmental arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in an English Bulldog. *Journal of Veterinary Cardiology* 11: 47-51, 2011.
8. Santilli RA, Bontempi LV, Perego M. Ventricular tachycardia in English bulldogs with localised right ventricular outflow tract enlargement. *Journal of Small Animal Practice* 52, 574-580, 2011.