

Le aritmie familiari del cane



I disordini aritmogenici familiari possono essere associati a malattie cardio-strutturali o essere presenti in pazienti che non mostrano cardiopatie. Nel cane i disordini aritmogenici associati a malattie cardiostrutturali sono rappresentati dalla cardiomiopatia aritmogena e dalla cardiomiopatia dilatativa, mentre la disfunzione sinusale, le vie accessorie atrioventricolari, le aritmie familiari ereditarie del Pastore Tedesco e la sindrome del QT lungo sono tipicamente associate a quadri cardiostrutturali normali. La miocardiopatia aritmogena è un disordine muscolare caratterizzato dalla sostituzione fibro-adiposa a progressione epi-endocardica del miocardio ventricolare destro in prima istanza, ma coinvolgente anche il miocardio atriale e ventricolare sinistro. Sebbene non sia ancora stata definitivamente accertata la mutazione genica coinvolta, la patologia viene definita come una malattia del desmosoma, una struttura che garantisce la giunzione meccanica tra i dischi intercalari che si ancorano al filamento intermedio. La cardiomiopatia aritmogena è prevalentemente riconosciuta nei soggetti di razza Boxer e caratterizzata da battiti ectopici ventricolari prematuri condotti a tipo blocco di branca sinistro e organizzati in lembi di tachicardia ventricolare non sostenuta a carattere iterativo associata a disfunzione sistolica ventricolare destra. La malattia è presente anche nei soggetti di razza Bulldog Inglese nella sua forma segmentale provata istologicamente in un caso e descritta con caratteristiche fenotipiche simili in più soggetti tipicamente rappresentate da dilatazione del tratto di efflusso del ventricolo destro che assume morfologia aneurismatica e da tachicardia ventricolare monomorfa spesso a carattere incessante. La cardiomiopatia dilatativa è un disordine aritmogenico associato a disfunzione sistolica ventricolare sinistra e dipendente da mutazioni in due geni (PDK4 e STRN) e un singolo polimorfismo nucleotidico sul cromosoma 5 sebbene si presuma esistano altre alterazioni genetiche causanti la malattia che rimangono tuttora sconosciute. I disturbi del ritmo correlati a questa patologia sono rappresentati da battiti ectopici ventricolari prematuri monomorfi condotti a tipo blocco di branca destro e organizzati in tachicardia ventricolare a carattere sostenuto. La disfunzione sinusale rappresenta, invece, un disordine aritmogenico caratterizzato dalla presenza di arresti sinusali, bradicardia sinusale, silenzio sinusale o tachicardie sopraventricolari seguite da arresti sinusali presente principalmente in soggetti di razza West Highland White Terrier e Schnauzer nano. Le vie accessorie atrioventricolari rappresentano bande muscolari che consentono una connessione elettrica fra miocardio atriale e miocardio ventricolare che costituiscono un sistema alternativo rispetto alla normale conduzione attraverso il sistema His-Purkinje. Le vie accessorie possono presentare conduzione anterograda e dare origine a pre-eccitazione ventricolare o conduzione retrograda e dare origine alla tachicardia atrioventricolare ortodromica reciprocante. Le aritmie familiari ereditarie del Pastore Tedesco sono rappresentate da battiti ectopici prematuri ventricolari organizzati in tachicardia ventricolare polimorfa non sostenuta iterativa, causate da post-potenziamenti precoci secondari al ritardato sviluppo dei recettori alfa1-adrenergici della parete ventricolare sinistra. Le aritmie, altamente correlate a morte cardiaca improvvisa, sono particolarmente presenti nei primi 18 mesi di vita per poi scomparire. La sindrome del QT lungo è una entità patologica recentemente descritta nel cane caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT correlato alla riduzione del flusso degli ioni K^+ durante le fasi 2 e 3 del potenziale d'azione o dall'aumento del flusso di ioni Na^+ o Ca^{++} durante la fase di depolarizzazione. La prolungata ripolarizzazione predispone all'insorgenza di disturbi del ritmo frequentemente rappresentati da torsioni di punte che spesso degenerano in fibrillazione ventricolare e morte cardiaca improvvisa.



Manuela Perego¹
Med Vet



Lucia Carlucci¹
Med Vet,
Spec PCAA, PhD



Roberto Santilli^{1,2*}
Med Vet, PhD,
Dipl ECVIM-CA
(Cardiology)

¹ Clinica Veterinaria Malpensa, Viale Marconi 27, Samarate (VA)

² Ospedale Veterinario I Portoni Rossi, Via Roma 57

Zola Predosa Bologna

*Corresponding author (r.santilli@ecgontheweb.com)

INTRODUZIONE

Nelle ultime due decadi, in campo umano studi di biologia molecolare hanno identificato un legame fra mutazione dei geni che codificano per i canali ionici cardiaci o altri componenti della membrana cellulare e molte aritmie riferite come disordini aritmogenici ereditari¹⁻². I disordini aritmogenici ereditari possono essere associati ad alterazioni cardiostrukturali come nel caso della cardiomiopatia ipertrofica, della cardiomiopatia aritmogena e della cardiomiopatia dilatativa oppure essere presenti in soggetti che non dimostrano cardiopatie strutturali come nel caso della sindrome del QT lungo acquisita o congenita, della sindrome di Brugada, della malattia di Lenegre caratterizzata da una progressiva alterazione del sistema di conduzione cardiaco, delle tachicardie ventricolari polimorfe catecolaminergiche, della sindrome del QT corto, della fibrillazione atriale familiare e della sindrome bradicardica familiare¹⁻⁵. Gli studi effettuati negli ultimi anni circa l'identificazione delle mutazioni geniche hanno facilitato la comprensione degli aspetti fisiopatologici delle aritmie ereditarie e l'evidenza epidemiologica supporta l'idea che la conoscenza del tipo di anomalia del DNA sia importante non solo dal punto di vista diagnostico, ma anche per la valutazione delle implicazioni terapeutiche e prognostiche. Tuttavia, l'integrazione dell'analisi genetica all'interno del sistema clinico richiede, anche in medicina umana, la consulenza di esperti del settore e metodi di analisi non semplici in grado di gestire le informazioni genetiche di stati patologici così complessi⁶. Dal punto di vista elettrofisiologico, le mutazioni che coinvolgono i canali ionici o altre proteine della membrana cellulare esitano in una anormale formazione o propagazione del potenziale d'azione che induce l'insorgenza di aritmie. Nonostante l'alta prevalenza e l'elevato impatto delle aritmie cardiache, la conoscenza dei meccanismi cellulari e molecolari che governano l'insorgenza, il mantenimento e la propagazione dei disordini aritmogenici ereditari rimane limitata. Di conseguenza, anche in medicina umana, la stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa risulta spesso inadeguata e il trattamento è frequentemente confinato all'impianto di defibrillatore impiantabile⁷.

In medicina veterinaria, la conoscenza dei disordini aritmogenici familiari rimane ad oggi limitata alle seguenti patologie associate ad alterazioni cardiostrukturali: cardiomiopatia aritmogena e cardiomiopatia dilatativa e alle seguenti patologie in assenza di cardiopatie strutturali: disfunzione sinusale, silenzio atriale, tachicardie mediate da via accessoria, fibrillazione atriale, sindrome del QT lungo.

DISORDINI ARITMOGENICI FAMILIARI ASSOCIATI A CARDIOPATIA STRUTTURALE

Cardiomiopatia aritmogena

La cardiomiopatia aritmogena rappresenta un disordine miocardico primario caratterizzato da una progressiva sostituzione adiposa o 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 atriale⁸. Per questa ragione la terminologia cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro è stata recentemente modificata con cardiomiopatia aritmogena⁸⁻⁹. Le alterazioni strutturali tipiche della cardiomiopatia aritmogena inducono instabilità elettrica e rappresentano il substrato per lo sviluppo di tachicardie ventricolari dipendenti da circuiti di rientro^{8,9}. Sebbene l'eziologia e la patogenesi della cardiomiopatia aritmogena risultino ad oggi ancora non completamente chiarite, in medicina umana sono state proposte diverse ipotesi. La cardiomiopatia aritmogena è, infatti, considerata primariamente 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 che codificano per le proteine desmosomiali, sono state descritte forme autosomiche recessive di mutazione dei geni che codificano per la placoglobina e desmoplachina, sebbene nella maggior parte dei pazienti sia stata riconosciuta una mutazione ereditaria autosomica dominante del gene che codifica per la placoglobina¹⁰. Il fenotipo della cardiomiopatia aritmogena è stato, inoltre, associato anche alla mutazione del TGF- β e al gene del recettore 2 della rianodina⁸⁻¹².

In medicina veterinaria, la cardiomiopatia aritmogena fu descritta per la prima volta da Harpster nel 1980 come disordine miocardico dei cani di razza Boxer.

In medicina veterinaria la cardiomiopatia aritmogena fu descritta per la prima volta nel 1980 da Harpster come un disordine miocardico della razza Boxer caratterizzato da una sostituzione fibro-adiposa del miocardio del ventricolo destro e denominata come cardiomiopatia del Boxer. Dopo questa prima segnalazione, un'attenta valutazione della patologia ha portato a scoprire molte similitudini con la patologia riscontrata in campo umano. Come riportato in medicina umana, l'esame istologico di soggetti affetti da cardiomiopatia aritmogena ha rivelato la presenza di

un maggiore coinvolgimento del ventricolo destro associato anche ad alterazioni a livello della muscolatura di entrambi gli atri, del setto interventricolare e del ventricolo sinistro. Dal punto di vista istologico, la sostituzione fibro-adiposa è stata correlata alla presenza di miocardite linfoplasmacellulare ed è stato supposto che la sostituzione fibro-adiposa costituisca il risultato di un processo di guarigione intercorso dopo un processo miocarditico cronico⁸⁻¹⁵. Infatti, la scomparsa dei normali miociti potrebbe essere la conseguenza di lesioni infiammatorie necrotiche che sono poi seguite da un processo di riparazione fibro-adiposo. Rimane tuttavia da chiarire se il processo infiammatorio rappresenti l'evento primario oppure una reazione secondaria alla morte cellulare dei miociti¹². Dal punto di vista ultrastrutturale, sebbene sia stata identificata nei soggetti di razza Boxer affetti da cardiomiopatia aritmogena la perdita di integrità del desmosoma, le mutazioni genetiche implicate non sono ancora del tutto chiarite. Infatti, è stata proposta come causa della malattia nel Boxer una mutazione del gene che codifica per la striatina, una proteina strutturale localizzata sia a livello di filamenti intermedi che di dischi intercalari¹⁵. Tuttavia, il meccanismo di sostituzione fibro-adiposa in relazione a questa mutazione genica non è stato completamente spiegato e studi recenti hanno dimostrato che la mutazione del gene della striatina non è responsabile dello sviluppo della malattia, ma risulta geneticamente correlato al gene che causa la malattia che si trova in corrispondenza dello stesso cromosoma¹⁶. Recenti studi che hanno comparato soggetti affetti e soggetti non affetti da cardiopatia aritmogena hanno permesso di rilevare nei Boxer affetti una significativa riduzione del numero, ma non della lunghezza delle gap junction, dei desmosomi e delle aree di aderenza fra i dischi intercalari in campioni del ventricolo destro¹⁷. Gli stessi rilievi ultrastrutturali sono stati evidenziati anche in campioni provenienti dal ventricolo sinistro¹⁷. La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, oltre che nei cani di razza Boxer, è presente 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 destro¹⁸. Anche in questo caso la patologia, confermata istologicamente,¹⁸ è caratterizzata da una sostituzione fibro-adiposa ad andamento epi-endocardico che tipicamente colpisce il tratto di efflusso del ventricolo destro causando una dilatazione aneuris-



Figura 1 - Cane, Boxer, maschio, 8 anni. Elettrocardiogramma di superficie con derivate degli arti (I, II, III, aVR, aVL, aVF) e precordiali (V1, V2, V3, V4, V5, V6). Ritmo sinusale con battiti ectopici ventricolari prematuri monomorfi condotti a tipo blocco di branca sinistro singoli e organizzati in lembo di tachicardia ventricolare non sostenuta con frequenza di scarica di 250 bpm. Velocità di scorrimento 50 mm/sec - Taratura 5 mm/mV.

smatica localizzata immediatamente al di sotto della valvola polmonare¹⁸⁻²⁰.

Le manifestazioni cliniche dei soggetti di razza Boxer sono compatibili con morte cardiaca improvvisa nel 39% dei soggetti, più frequentemente riportata durante esercizio⁸⁻⁹. Circa il 13% dei Boxer manifesta sintomi di insufficienza cardiaca congestizia destra quali distensione giugulare, versamento peritoneale, versamento pleurico⁸⁻⁹, e circa la metà presenta sincope che è stato proposto essere correlata non alla presenza di tachicardie ventricolari caratteristicamente associate alla malattia, ma piuttosto a fenomeni di arresto ventricolare secondario ad arresto sinusale conseguente a riflesso neuro-mediato inappropriato⁹. Nei cani di razza bulldog inglese la forma appare fenotipicamente caratterizzata da lesione aneurismatica del tratto di efflusso del ventricolo destro associata a un quadro clinico che consiste in shock cardiogeno causato dalla tachicardia ventricolare a elevata frequenza di scarica che induce una ridotta portata cardiaca conseguente alla ridotta gittata provocata dalla estrema riduzione del tempo di riempimento ventricolare diastolico sinistro¹⁸⁻²⁰.

La diagnosi di cardiomiopatia aritmogena deve essere effettuata mediante esame elettrocardiografico, esame ecocardiografico e monitoraggio Holter. 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 (Fig. 1) e documentati mediante monitoraggio Holter nell'83% dei soggetti. I battiti ectopici ventricolari si organizzano in forme di tachicardia ventricolare monomorfa non sostenuta ite-

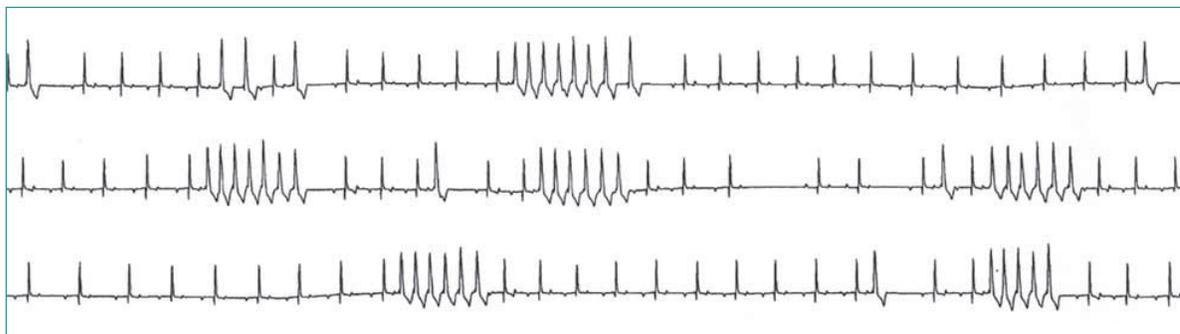


Figura 2 - Cane, Boxer, maschio 6 anni. Monitoraggio Holter in derivata Y. Ritmo sinusale con battiti ectopici ventricolari monomorfi organizzati in lembi di tachicardia ventricolare non sostenuta a carattere iterativo. Velocità di scorrimento 7,5 mm/sec - Taratura 2 mm/mV.

rativa nel 48% dei Boxer (Fig. 2)⁹. L'esame ecocardiografico rivela la presenza di alterazione della parete ventricolare destra che appare assottigliata con trabecole appiattite ed evidenza di prominenti bande settoparietali^{9,18,22-24}. La forma segmentale caratteristica del Bulldog Inglese evidenzia, a livello elettrocardiografico, la presenza di tachicardie ventricolari monomorfe sostenute con sede di origine localizzata in corrispondenza della lesione aneurismatica del tratto di efflusso del ventricolo destro e caratterizzate da breve lunghezza di ciclo (mediana 230 msec), complessi QRS larghi ($91,6 \pm 9,83$ msec) e asse elettrico medio del complesso QRS sul piano frontale diretto supero-inferiormente ($81^\circ \pm 13,73$ msec) (Fig. 3). Mediante l'analisi della morfologia del complesso QRS in deri-

vata I è possibile, inoltre, identificare la sede del circuito di rientro che dà origine alla tachicardia ventricolare. Infatti, nel caso in cui la derivata I presenti un complesso QRS con morfologia tipo qR, il circuito di rientro è localizzato a livello di parete libera caudale del tratto di efflusso del ventricolo destro, nel caso, invece, in derivata I il complesso QRS presenti un'onda preponderante negativa il circuito di rientro è localizzato a livello di porzione cranio-settale del tratto di efflusso del ventricolo destro¹⁸⁻²¹. A livello ecocardiografico, il quadro risulta caratterizzato nella maggior parte dei soggetti da una dilatazione aneurismatica del tratto di efflusso ventricolare destro. Nella restante parte dei Bulldog Inglese, la forma è caratterizzata da coinvolgimento di tutto il miocardio ventricolare destro e occasionalmente del miocardio ventricolare sinistro¹⁷⁻²¹.

Nei cani di razza Boxer il rischio di morte cardiaca sembra correlato alla presenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra²⁵. Controversa risulta invece la correlazione fra episodi sincopali e morte cardiaca improvvisa che è stata dimostrata in uno studio²⁵ ma non confermata successivamente²⁶.



Figura 3 - Cane, Bulldog Inglese, maschio, 5 anni. Elettrocardiogramma di superficie con derivate degli arti (I, II, III, aVR, aVL, aVF) e precordiali (V1, V2, V3, V4, V5, V6). Tachicardia ventricolare monomorfa condotta a tipo blocco di branca sinistro con frequenza di scarica di 300 bpm e carattere incessante. Si noti il complesso QRS che presenta polarità positiva nelle derivate inferiori degli arti (II, III, aVF) e polarità negativa in derivata I caratteristica della presenza di un circuito di rientro localizzato a livello di porzione cranio-settale del tratto di efflusso del ventricolo destro. Velocità di scorrimento 50 mm/sec - Taratura 5 mm/mV.

Le manifestazioni cliniche sono rappresentate da morte cardiaca improvvisa durante esercizio, insufficienza cardiaca congestizia destra e sincope.

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. Ad oggi, non è stata provata l'efficacia di nessun principio attivo o di terapia elettrica nella riduzione del ri-

schio di morte cardiaca improvvisa, sebbene diverse molecole come sotalolo, mexiletina e atenololo siano risultati efficaci nel ridurre il numero e il grado delle aritmie ventricolari²⁷. Anche la somministrazione di acidi grassi omega 3 e omega 6 si è dimostrata efficace nel ridurre il numero e il grado dei disturbi del ritmo ventricolari²⁸. La forma segmentale del Bulldog Inglese può essere trattata mediante ablazione del substrato aritmico. 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. Dal momento che la sostituzione fibro-adiposa del miocardio ventricolare ha inizio dal versante epicardico, spesso la risoluzione della tachicardia si ottiene mediante ablazione epicardica che si effettua mediante accesso percutaneo al sacco pericardico e successivo posizionamento dell'elettrodo ablatore in corrispondenza del tratto di efflusso del ventricolo destro¹⁸⁻²⁰.

Cardiomiopatia dilatativa

La miocardiopatia dilatativa (DCM) è caratterizzata dalla disfunzione sistolica e dall'ipertrofia eccentrica delle pareti cardiache, in particolare del ventricolo sinistro. Anche in medicina umana, l'eziopatogenesi della DCM idiopatica risulta non completamente chiarita. La diagnosi accurata nei soggetti affetti e l'analisi molecolare delle cause scatenanti sono ad oggi limitate a causa della bassa sensibilità e specificità delle procedure diagnostiche non invasive in uso²⁹⁻³². Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato che in circa il 20-25% dei soggetti affetti è possibile sospettare una forma ereditaria. Grazie all'analisi genealogica, in medicina umana è stato possibile quindi identificare mutazioni del DNA nella DCM trasmessa mediante cinque alterazioni cromosomiche associate alla DCM pura (1q32, 2q32, 9q13-q22, 10q21-q23, 5q14), cinque associate a DCM complicata da disturbi della conduzione (1p1-1q21, 2q14q-22, 2q35, 3p25-p22, 6q23) e alterazioni del cromosoma 10²⁹⁻³². Nonostante questi studi abbiano dimostrato le alterazioni cromosomiche riportate, la DCM presenta penetranza incompleta, espressione variabile ed eterogeneità dei loci e degli alleli, rendendo la diagnosi genetica e clinica complessa³³.

La DCM è la miocardiopatia più diffusa nel cane con una prevalenza dello 0,5-1,1% nella popolazione canina in generale, che arriva al 5-6% nelle razze predisposte³⁴⁻³⁵. La DCM del cane risulta fenotipicamente simile alla forma dell'uomo. Dal punto di vista genetico, nel cane sono state identificate solamente mutazioni in due geni (PDK4 e STRN) e un singolo polimorfismo nucleotidico sul cromosoma 5³⁴⁻³⁶, suggerendo quindi che

altre alterazioni genetiche causanti la malattia rimangono tuttora sconosciute. Come in medicina umana la DCM colpisce alcune famiglie, allo stesso modo in medicina veterinaria sono colpite alcune razze come il Dobermann e presenta una elevata prevalenza (58,2% in Europa) associata a una gravità importante della malattia con prognosi infausta e morte dei soggetti entro 8 settimane dalla diagnosi³⁷⁻³⁸. La diagnosi di DCM viene solitamente effettuata in corrispondenza della comparsa dei segni di insufficienza cardiaca congestizia. Nonostante ciò, prima della comparsa di questi segni, esiste un'ampia fase denominata pre-clinica durante la quale un appropriato trattamento farmacologico può ritardare i segni di insufficienza cardiaca congestizia³⁹. La fase pre-clinica, oltre che da un'iniziale perdita di funzione sistolica ventricolare sinistra, è caratterizzata tipicamente dalla presenza di battiti ectopici ventricolari prematuri condotti a tipo blocco di branca destro⁴⁰⁻⁴¹. La mutazione del gene PDK4³⁵ e il singolo polimorfismo del nucleotide del cromosoma 5³⁴ identificati nei soggetti di razza Dobermann sono due delle tre mutazioni riconosciute in medicina veterinaria³⁴⁻³⁵. Sebbene questi due loci siano stati associati alla DCM nel Dobermann, singolarmente le due mutazioni non riescono a spiegare l'insorgenza della malattia³⁴⁻³⁵. Uno studio più recente ha dimostrato un contributo multigenico allo sviluppo della malattia in cui mutazioni dei loci sopradescritti sono associate a un locus X-linked ancora non precisamente definito⁴².

La malattia diagnosticata nei cani di razza Dobermann presenta una elevata prevalenza (58,2%) in Europa e risulta associata a importante gravità e ridotte aspettative di vita.

Dal punto di vista istologico, possono essere riscontrati diversi istotipi in corso di DCM quali la presenza di vari gradi di fibrosi e degenerazione dei miociti con vacuolizzazione citoplasmatica associata ipertrofia cellulare e necrosi. Istologicamente la diagnosi di DCM viene effettuata a seguito del ritrovamento di fibre muscolari ondulate e assottigliate tipiche dei cani di razze grandi e giganti. Nel Dobermann è stata evidenziata un'infiltrazione grassa del ventricolo sinistro simile a quella riportata nel Boxer affetto da ARVC con cui condivide il decorso clinico⁴³.

La DCM si può manifestare con sintomi aspecifici come debolezza, intolleranza all'esercizio, abbattimento, sincope mentre nelle fasi avanzate il paziente presenta segni di insufficienza cardiaca congestizia solitamente sinistra⁴³. La morte cardiaca improvvisa rappresenta un altro sintomo tipico di DCM⁴³⁻⁴⁷. I pazienti con



Figura 4 - Cane, Dobermann, maschio 7 anni. Elettrocardiogramma di superficie con derivate degli arti (I, II, III, aVR, aVL, aVF) e precordiali (V1, V2, V3, V4, V5, V6). Ritmo sinusale con battiti ectopici ventricolari prematuri monomorfi condotti a tipo blocco di branca destro organizzati in ritmo bigemino. Velocità di scorrimento 50 mm/sec - Taratura 5 mm/mV.

DCM possono essere divisi in tre stadi: pazienti con apparato cardiovascolare morfologicamente ed elettricamente nei limiti della norma senza segni di cardiopatia, ma con familiarità per la patologia, pazienti con alterazioni morfologiche e/o elettriche in assenza di segni clinici di scompenso (forma pre-clinica) e pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca (fase di scompenso)⁴⁵⁻⁴⁷. Il tracciato elettrocardiografico, l'ecocardiografia e il monitoraggio Holter sono gli esami strumentali che permettono di emettere la diagnosi di cardiomiopatia dilatativa. Il tracciato elettrocardiografico rappresenta un importante ausilio diagnostico dal momento che è stato provato che il riscontro anche di un solo battito ectopico ventricolare prematuro in un tracciato della durata di 5 minuti in un

malattia in stadio avanzato, a causa della presenza di dilatazione atriale sinistra, è possibile riscontrare disturbi del ritmo sopraventricolare come la fibrillazione atriale⁴⁷. Il riscontro di fibrillazione atriale rappresenta un fattore prognostico negativo con una sopravvivenza media intorno alle 9 settimane⁴⁷. Al momento, la terapia farmacologica mira a controllare i segni di insufficienza cardiaca, ridurre la ritenzione idrica, control-

soggetto di una razza predisposta asintomatico è altamente correlato alla presenza della patologia e rende necessario un monitoraggio Holter al fine di confermare la diagnosi di DCM⁴⁴ (Fig. 4). In linea generale, i disturbi del ritmo rilevati all'elettrocardiogramma di superficie sono rappresentati da battiti ectopici ventricolari monomorfi condotti a tipo blocco di branca destro. Nei soggetti di razza Dobermann, è stato dimostrato che un numero giornaliero di battiti ectopici ventricolari in numero superiore a 100 organizzati in coppie, triplette e tachicardia ventricolare è associato allo sviluppo di segni ecocardiografici di DCM entro 1 anno⁴⁵⁻⁴⁶. In linea generale, le tachicardie ventricolari riscontrate mediante monitoraggio Holter presentano carattere monomorfo sostenuto (Fig. 5). In soggetti con

L'elettrocardiogramma e il monitoraggio Holter rivelano la presenza di battiti ectopici ventricolari prematuri monomorfi condotti a tipo blocco di branca destro in numero superiore a 100 nelle 24 ore.

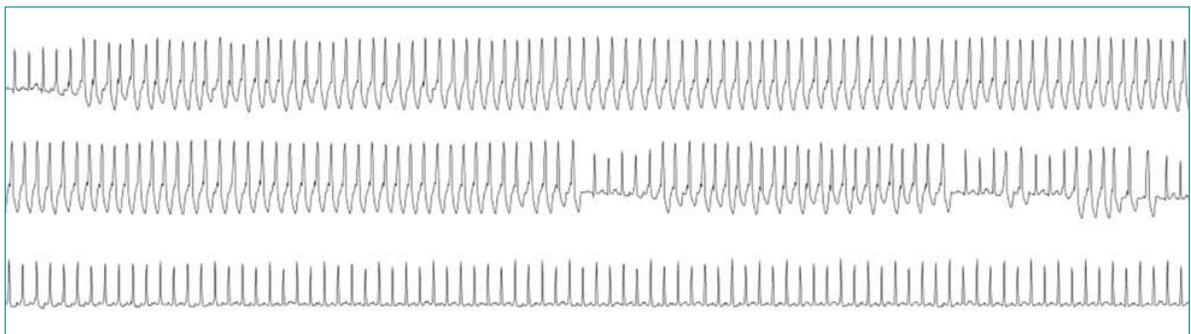


Figura 5 - Cane, Dobermann, maschio 6 anni. Monitoraggio Holter in derivata X. Tachicardia ventricolare monomorfa a carattere sostenuto. Velocità di scorrimento 7,5 mm/sec - Taratura 2 mm/mV.

lare i meccanismi neuro-ormonali e le aritmie. Recenti studi hanno dimostrato che in soggetti di razza Doberman la somministrazione di pimobendan nelle fasi precliniche della malattia determina una riduzione del numero di battiti ectopici ventricolari e degli episodi di morte cardiaca improvvisa³⁹.

DISORDINI ARITMIGENICI FAMILIARI IN ASSENZA DI CARDIOPATIA STRUTTURALE

Disfunzione sinusale

Con il termine “sick sinus syndrome” si identifica una condizione patologica caratterizzata da una costellazione di sintomi e alterazioni elettrocardiografiche che depongono a favore di una disfunzione sinusale⁴⁸. La normale funzione sinusale dipende da una complessa interazione di fattori che comprendono le proprietà elettrofisiologiche intrinseche del nodo del seno, le proprietà di conduzione dell’impulso elettrico dal nodo del seno ai tessuti circostanti e fattori esterni alla regione seno-atriale. Tra questi fattori estrinseci, il ruolo del sistema nervoso autonomo sul nodo del seno è probabilmente il più importante⁴⁸. La disfunzione sinusale è una condizione patologica che coinvolge la generazione del potenziale d’azione del nodo del seno. In medicina umana è stato provato che questa condizione colpisce circa 1 su 600 individui ed è la causa di circa 1/3 degli impianti di pacemaker⁴⁹. Il meccanismo che dà origine alla depolarizzazione spontanea delle cellule del nodo del seno è stato tradizionalmente attribuito a un meccanismo voltaggio-dipendente correlato all’attività di correnti di ioni sodio attraverso canali denominati I_f (*funny channel*) e regolati dalla concentrazione di AMP ciclico⁴⁹. Questi canali si attivano a potenziali di membrana con valori compresi fra -40/-50 mV e -100/-110 mV in corrispondenza della fase finale del potenziale d’azione, definita depolarizzazione diastolica. Le correnti attraverso i canali I_f depolarizzano la cellula portando il potenziale d’azione fino a valori critici per l’apertura dei canali del calcio

L-type che consentono l’inizio del potenziale d’azione⁴⁹. È stato provato che le mutazioni geniche del canale 4 (HCN4) che è il maggiore costituente dei canali I_f sono correlate a induzione della frequenza media sinusale. Tuttavia, mutazioni del gene che codifica per i canali I_f sembrano non rappresentare l’unico meccanismo alla base della disfunzione sinusale. Infatti, la presenza di mutazioni a livello di geni che codificano per i canali del calcio causandone un malfunzionamento è stata riportata in pazienti che presentano concomitante alterazione genomica dell’esone che codifica per la rianodina⁴⁹⁻⁵⁰. In medicina veterinaria, sebbene non sia stata provata la presenza di mutazioni geniche descritte in medicina umana, la disfunzione sinusale sembra presentare carattere familiare ed essere presente in alcune razze quali il West Highland White Terrier⁵¹ e Schnauzer nano⁵²⁻⁵³. Tipicamente i pazienti con disfunzione sinusale presentano debolezza o perdita transitoria dello stato di coscienza causati da bradicardia sinusale, arresti sinusali e blocchi seno-atriali. In alcuni soggetti, la presenza di disfunzione sinusale può essere associata a concomitanti disturbi della conduzione atrioventricolare e dell’attività dei pacemaker sussidiari risultando in una incapacità di generare ritmi sostitutivi validi⁵²⁻⁵³. La diagnosi di disfunzione sinusale viene tipicamente effettuata mediante esecuzione di un elettrocardiogramma di superficie e di un monitoraggio Holter. Nell’84% dei soggetti affetti da disfunzione sinusale, l’elettrocardiogramma presenta le caratteristiche tipiche di seguito riportate. Nella maggior parte dei soggetti (48%), la sindrome del seno malato è caratterizzata dal punto di vista elettrocardiografico dalla presenza di arresti sinusali o blocchi seno-atriali. La durata delle pause sinusali risulta variabile da 2 a 8 secondi e possono essere interrotte da battiti ectopici di scappamento giunzionali o ventricolari oppure da ritmi idioventricolari con una frequenza di scarica media di 30-40 bpm (Fig. 6). Nelle forme avanzate della disfunzione sinusale è possibile rilevare assenza dell’attività del nodo del seno associata a ritmi di scappa-



Figura 6 - Cane, Schnauzer nano, femmina, 12 anni. Monitoraggio Holter in derivata Y. Ritmo sinusale con battiti ectopici atriali prematuri organizzati in ritmo bigemino e prolungato arresto sinusale. Velocità di scorrimento 7,5 mm/sec - Taratura 2 mm/mV.

mento giunzionali caratterizzati da complessi QRS stretti, intervalli RR regolari e frequenza di scarica compresa fra 40 e 60 bpm. L'elettrocardiogramma di superficie può presentare, in circa il 16% dei soggetti affetti, bradicardia sinusale sia in condizioni di riposo che sotto sforzo con conseguente incompetenza cronotropica del nodo del seno che risulta incapace di modulare la frequenza cardiaca alle esigenze metaboliche durante l'esercizio. In circa il 3% dei casi, invece, è possibile rilevare la presenza di pause sinusali precedute da episodi di tachicardia sopraventricolare quale tachicardia atriale focale, fibrillazione atriale o flutter atriale e interrotte da battiti sinusali oppure da battiti ectopici di scappamento di origine giunzionale o ventricolare. Questa variante della disfunzione sinusale, denominata tachicardia-bradicardia, è causata dalla depressione dell'automatismo sinusale indotta da una tachicardia sopraventricolare a elevata frequenza di scarica. Infatti, una volta risoltasi spontaneamente la tachicardia sopraventricolare, il nodo del seno non riesce a riprendere la normale attività di segnapassi dominante dal momento che presenta un tempo di recupero prolungato. Ultima variante che può essere presente in corso di disfunzione sinusale è denominata bradicardia-tachicardia ed è caratterizzata dalla presenza di pause sinusali o periodi di bradicardia sinusale interrotte da ritmi di scappamento ventricolare a frequenze elevate⁵¹⁻⁵³.

La disfunzione sinusale sembra essere correlata alle alterate correnti di ioni sodio attraverso i canali I_f (*funny channel*) e alle alterate correnti di calcio.

Nei soggetti affetti da disfunzione sinusale, il monitoraggio Holter risulta utile, oltre che per la valutazione delle caratteristiche elettrocardiografiche non rilevate mediante l'elettrocardiogramma di superficie che presenta durata ridotta, anche per la valutazione del tacogramma che consente di valutare la cronobiologia della patologia⁵⁴. Infatti, mediante l'analisi del tacogramma e dei plot di Poincaré, è possibile effettuare una valutazione globale della frequenza cardiaca, della presenza di arresti sinusali o blocchi seno-atriali, di tachicardie sopraventricolari con diversi gradi di blocco e dell'influenza del sistema nervoso autonomo sul nodo del seno e sul nodo atrioventricolare⁵⁴.

La terapia di elezione della disfunzione sinusale è rappresentata dall'impianto di pacemaker. Diversi studi hanno confermato la possibilità di impianto di pacemaker monocamerale mediante stimolazione ventricolare destra⁵⁵⁻⁵⁸, sebbene recentemente sia stato dimo-

strato come la modalità di stimolazione AAI mediante elettrodo posizionato a livello di auricola dell'atrio destro possa fornire una stimolazione fisiologica consentendo la sincronia atrioventricolare. Questa modalità di stimolazione deve essere tuttavia limitata ai soggetti in cui è stata provata l'assenza di disturbi della conduzione atrioventricolare⁵⁹.

Tachicardie mediate da via accessoria

Le vie accessorie atrioventricolari sono rappresentate da bande muscolari anomale che connettono il miocardio atriale al miocardio ventricolare costituendo una via di conduzione alternativa al sistema His-Purkinje⁶⁰⁻⁶⁹. Le vie accessorie vengono classificate in relazione alla loro posizione anatomica attorno agli anelli delle valvole atrioventricolari. Sebbene i dati pubblicati siano relativi a un numero limitato di soggetti, nel cane esse sono prevalentemente localizzate attorno all'anello della valvola tricuspide e in particolare sono localizzate a livello laterale nel 40% dei casi, postero-settale nel 27%, medio-settale nel 20% e antero-settale nel 7%. Solamente nel 6% dei casi le vie accessorie sono localizzate attorno all'anello della valvola mitrale⁷⁰. Normalmente, durante lo sviluppo fetale, il miocardio del canale atrioventricolare si sviluppa con un adeguato ritardo atrioventricolare tale per cui viene garantita la sincronia fra le contrazioni che si alternano del miocardio atriale e del miocardio ventricolare in assenza dell'anello fibroso che non si è ancora formato. Nel momento in cui l'anello fibroso raggiunge il suo completo sviluppo, le connessioni muscolari fra atrio e ventricolo devono essere eliminate. La presenza di vie accessorie risulta correlata ad anomalie dello sviluppo del miocardio del canale atrioventricolare⁷¹⁻⁷². A livello sperimentale è stato dimostrato nel ratto che mutazioni della proteina Tbx2 causano la formazione di connessioni miocardiche a livello della giunzione atrioventricolare sinistra⁷³. In medicina umana è stato dimostrato che la sindrome di Wolf-Parkinson-White presenta un pattern di ereditarietà a carattere autosomico dominante. La trasmissione occorre con elevata penetranza ma con un grado variabile di espressione. La regione considerata critica per la mutazione genica è la regione denominata PRKAG2 all'interno della quale è stata identificata una variazione della sequenza genica in cui l'adenina è

Nel cane le vie accessorie sembrano essere prevalentemente localizzate attorno all'anello tricuspide e mostrano, nella maggior parte dei casi, conduzione non decrementale unidirezionale retrograda.

sostituita dalla guanina in corrispondenza del sito 995⁷¹. Questo difetto molecolare è in grado di inibire la normale regressione delle fibre muscolari durante il processo di settazione atrioventricolare⁷¹. In medicina veterinaria, sebbene non siano stati condotti studi genetici molecolari né studi familiari con analisi dei pedigree o analisi del genoma, la malattia sembra essere particolarmente presente nei soggetti di razza Labrador Retriever e Boxer⁷⁴⁻⁷⁹. Le vie accessorie possono presentare conduzione anterograda ossia atrio-ventricolare e retrograda ossia ventricolo-atriale. Nel caso in cui sia presente una conduzione anterograda, l'elettrocardiogramma di superficie mostra un quadro di pre-eccitazione ventricolare^{62-69,72}. La conduzione retrograda, invece, rappresenta la base per la creazione di un circuito di rientro anatomico costituito dalla via accessoria, dal miocardio atriale, dal nodo atrioventricolare che conduce in senso anterogrado e dal miocardio ventricolare. La conduzione dell'impulso elettrico lungo questo circuito anatomico dà origine alla tachicardia da rientro mediata da via accessoria denominata tachicardia atrioventricolare ortodromica reciprocante⁷². Gli studi presenti in medicina veterinaria e portati a termine su un numero limitato di soggetti hanno consentito di provare che nel cane circa il 75% delle vie accessorie conducono in senso unidirezionale retrogrado, mentre il 25% conduce in senso bidirezionale⁷⁰. La conduzione lungo la via accessoria presenta generalmente carattere non decrementale e solo raramente decrementale, dando origine in quest'ultimo caso alla tachicardia mediata da via accessoria denominata tachicardia giunzionale permanente⁸⁰. Le manifestazioni cliniche risultano correlate alla presenza di tachicardie mediate da vie accessorie o alla presenza di disturbi del ritmo sopraventricolari condotti con pre-eccitazione ventricolare. Alcuni soggetti possono presentare debolezza o intolleranza all'esercizio causati da una ridotta portata cardiaca correlata alla presenza di tachicardia con elevata frequenza cardiaca. Le tachicardie che presentano carattere incessante causano, invece, quadri caratterizzati da disfunzione sistolica e sovraccarico volumetrico aritmia indotti che causano generalmente insufficienza cardiaca congestizia destra. Il quadro ipocinetico dilatativo aritmia-indotto risulta tuttavia reversibile dopo trattamento della tachicardia⁷⁴⁻⁷⁹. La diagnosi della presenza di una via accessoria viene effettuata mediante esame elettrocardiografico e monitoraggio Holter. La presenza di una via accessoria che presenta conduzione anterograda è tipicamente correlata alla presenza di pre-eccitazione ventricolare. A livello elettrocardiografico, la pre-eccitazione ventricolare è caratterizzata da onda P sinusale, intervallo PQ breve (< 60 msec), complesso QRS largo (> 70 msec) che mostra un'onda iniziale



Figura 7 - Cane, Labrador, maschio, 7 mesi. Elettrocardiogramma di superficie con derivate degli arti (I, II, III, aVR, aVL, aVF) e precordiali (V1, V2, V3, V4, V5, V6). Ritmo sinusale con pre-eccitazione ventricolare caratterizzata da riduzione della durata dell'intervallo PQ e aumento della durata del complesso QRS che presenta una deflessione iniziale denominata onda delta (freccia). Velocità di scorrimento 50 mm/sec - Taratura 5 mm/mV.

denominata onda delta che rappresenta la depolarizzazione del miocardio ventricolare depolarizzato anticipatamente mediante la via accessoria rispetto alla normale conduzione lungo il sistema His-Purkinje⁶²⁻⁶³ (Fig. 7). Nel momento in cui la via accessoria presenta conduzione retrograda, si innesca un'aritmia da macrorientro anatomico denominata tachicardia atrioventricolare ortodromica reciprocante caratterizzata da elevata frequenza cardiaca (229 ± 42 bpm), intervalli RR regolari, onda P' con asse infero-superiore, intervallo RP' breve ($85 \pm 16,8$ msec) e rapporto RP'/P'R pari a $0,6 \pm 0,18$ ⁸¹ (Fig. 8). Il monitoraggio Holter può risultare utile nei casi in cui l'elettrocardiogramma di superficie rilevi un quadro di normalità. In genere, questo esame riscontra la presenza di tachicardia ortodromica reciprocante che tipicamente presenta carattere parossistico.

Il trattamento di elezione delle tachicardie mediate da vie accessorie è rappresentato dall'ablazione del substrato aritmico^{64-69,74,76,79}. Il mappaggio endocavitario, infatti, permette di confermare la presenza di una via accessoria e di identificarne la precisa localizzazione. La procedura di ablazione con radiofrequenza prevede il rilascio di energia che consente di raggiungere una temperatura elevata (65°C) nel punto di applicazione in modo da causare una necrosi coagulativa dei tessuti ed eliminare la conduzione dell'impulso elettrico attraverso la via accessoria^{74-76,79}. In alternativa alla ablazione con radiofrequenza, la terapia farmacologi-

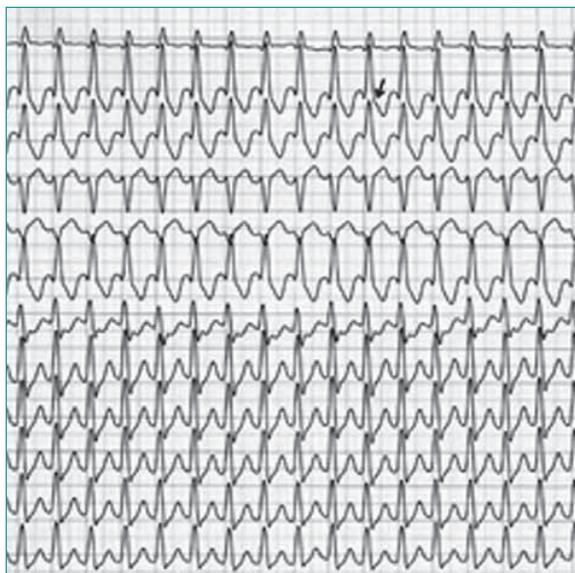


Figura 8 - Cane, Labrador, femmina, 10 mesi. Elettrocardiogramma di superficie con derivate degli arti (I, II, III, aVR, aVL, aVF) e precordiali (V1, V2, V3, V4, V5, V6). Tachicardia atrioventricolare ortodromica reciprocante con frequenza di scarica di 300 bpm caratterizzata da complessi QRS stretti, intervalli RR regolari, onda P' con asse infero-superiore (freccia) e intervallo RP' breve. Velocità di scorrimento 50 mm/sec - Taratura 5 mm/mV.

ca può controllare parzialmente o totalmente le tachicardie mediate da via accessoria. I principi attivi antiaritmici che hanno efficacia sono rappresentati principalmente dai farmaci sodio-bloccanti della classe I della classificazione di Vaughan-Williams. In alternativa è possibile utilizzare farmaci della classe III (sotalolo) o della classe IV (diltiazem).

Tachicardie familiari ereditarie del Pastore Tedesco

Nei cani di razza Pastore Tedesco, è possibile identificare un particolare disturbo aritmogenico correlato a normale struttura cardiaca che viene denominato aritmie familiari ereditarie del Pastore Tedesco⁸²⁻⁸⁷. Questo disturbo aritmogenico è tipicamente caratterizzato da tachicardie ventricolari polimorfe a carattere non sostenuto iterativo. La malattia viene ereditata mediante un carattere autosomico dominante con penetranza incompleta o tratto poligenico. Nei soggetti affetti le aritmie si presentano in giovane età con un elevato rischio

di morte cardiaca improvvisa. La malattia è causata da un'anomalia del sistema di innervazione cardiaco. Infatti, i soggetti affetti presentano un'alterata distribuzione delle fibre nervose simpatiche in particolare modo della porzione anteriore del setto interventricolare e di alcune regioni della parete libera del ventricolo sinistro. Nei soggetti affetti, l'esame scintigrafico ha rivelato una riduzione dello sviluppo delle terminazioni simpatiche responsabili della stimolazione alfa1-adrenergica⁸⁸⁻⁸⁹. Questa anomalia del sistema di innervazione cardiaca induce, durante bradicardia, lo sviluppo di disturbi del ritmo ventricolare causati da attività di innesco da post-potenziamenti precoci. Inoltre, nei Pastori Tedeschi affetti sono state riscontrate: una alterazione della densità dei canali Ito che risulta ridotta nelle regioni epicardiche e un ritardo del decadimento della fase 2 potenziale d'azione delle cellule M causato da alterazioni degli scambi ionici attraverso i canali del calcio⁹⁰. La presenza delle aritmie ventricolari risulta influenzata dalle fluttuazioni del sistema nervoso autonomo. Infatti, l'elevato tono parasimpatico interrotto da scariche di adrenalina presente durante le fasi del sonno profondo induce la comparsa del disturbo del ritmo ventricolare⁸²⁻⁹⁶. La principale manifestazione clinica correlata alle aritmie ereditarie del Pastore Tedesco è rappresentata dalla morte cardiaca improvvisa che interviene nel 12-20% dei soggetti affetti frequentemente durante il sonno, nelle prime ore del mattino oppure nel periodo di riposo post-esercizio. Solitamente la morte cardiaca improvvisa interviene entro i primi 4-18 mesi con un periodo di massima vulnerabilità dalle 15 alle 76 settimane di vita. In linea generale, i soggetti affetti non presentano solitamente aritmie nelle prime 12 settimane di vita. Dopo questo termine, è possibile identificare i disturbi del ritmo ventricolare che presentano la loro massima espressione attorno alle 24-30 settimane per poi mostrare una graduale riduzione fino alla totale scomparsa entro i 18 mesi⁹⁴. La diagnosi della patologia può avvenire mediante l'analisi del tracciato elettrocardiografico o del monitoraggio Holter. Le aritmie tipicamente sono rappresentate da un numero variabile di battiti ectopici ventricolari prematuri con morfologia prevalente a tipo blocco di branca destro. I battiti ectopici ventricolari prematuri risultano spesso organizzati in coppie, triplette e lembi di tachicardia ventricolare polimorfa. In circa l'85% dei soggetti, la tachicardia ventricolare risulta rapida con frequenza di scarica superiore a 300 bpm, polimorfa, sostenuta e iterativa costituita da una sequenza di battiti ventricolari in numero da 15 a 30 con aspetto elettrocardiografico che può risultare simile alla torsione di punta (Fig. 9), mentre nella restante parte di soggetti presenta frequenza di scarica inferiore, attorno a 200 bpm,

La tachicardia atrioventricolare ortodromica reciprocante è caratterizzata da complesso QRS stretto, intervalli R-R regolari e intervallo RP'. La pre-eccitazione ventricolare è caratterizzata da complesso QRS largo, intervallo PQ breve e presenza di onda delta.

con carattere monomorfo e sostenuto. Le tachicardie ventricolari polimorfe sono bradicardia-dipendenti e tipicamente si presentano dopo un intervallo RR lungo. Al contrario, la forma monomorfa a frequenza di scarica ridotta risulta tachicardia-dipendente e si presenta dopo riduzione della durata dell'intervallo RR⁹⁵.

La terapia delle forme ereditarie del Pastore Tedesco è rappresentata dalla somministrazione di un farmaco antiaritmico della classe IC (mexiletina) in associazione a un farmaco della classe III (sotalolo)⁹⁷. Anche l'impianto di defibrillatore interno si è rivelato una terapia in grado di ridurre i rischi di morte cardiaca improvvisa⁹⁸.

SINDROME DEL QT LUNGO

In medicina umana, la sindrome del QT lungo (LQTS) causata da mutazioni genetiche o alterazioni acquisite dei canali ionici è un'entità patologica ampiamente studiata e correlata a morte cardiaca improvvisa⁹⁹. L'intervallo QT rappresenta il tempo di depolarizzazione sommato al tempo di ripolarizzazione ventricolare e un prolungamento della sua durata, la presenza di eterogeneità di ripolarizzazione o entrambi i fattori, possono predisporre all'insorgenza di disturbi del ritmo ventricolare a carattere maligno. Dal punto di vista elettrofisiologico, i fattori che concorrono al prolungamento dell'intervallo QT sono rappresentati dalla riduzione del flusso degli ioni K⁺ durante le fasi 2 e 3 del potenziale d'azione o dall'aumento del flusso di ioni Na⁺ o Ca⁺⁺ durante la fase di depolarizzazione. La prolungata ripolarizzazione predispone all'insorgenza di disturbi del ritmo causati da attività di innesco, meccanismi di rientro o entrambi. Questi disturbi del ritmo sono frequentemente rappresentati da torsioni di punta che spesso degenerano in fibrillazione ventricolare e morte cardiaca improvvisa⁹⁹.

Nel cane, la sindrome del QT lungo acquisita è stata riportata in relazione alla somministrazione di alcuni farmaci, disturbi elettrolitici, malattie infettive o infiammatorie, alterazioni del sistema nervoso autonomo o malattie metaboliche¹⁰⁰⁻¹⁰⁵. Un recente studio ha,



Figura 9 - Cane, Pastore Tedesco, maschio 8 mesi. Elettrocardiogramma di superficie in derivata II. Tachicardia ventricolare polimorfa non sostenuta a carattere ripetitivo. Velocità di scorrimento 50 mm/sec - Taratura 5 mm/mV.

inoltre, consentito di identificare la sindrome del QT lungo in una famiglia di English Springer Spaniel correlata alla mutazione del gene KCNQ1 e assimilabile alla LQTS1 riportata in medicina umana¹⁰⁶. La presentazione clinica descritta risulta essere simile a quella ritrovata in medicina umana e rappresentata dalla morte cardiaca improvvisa come primo segno della patologia¹⁰⁶. Dal punto di vista terapeutico, in medicina umana è stato dimostrato che la somministrazione di beta-bloccanti è utile nel prevenire episodi sincopali in soggetti affetti da LQTS1. Altre raccomandazioni includono: restrizione dell'esercizio, evitare la presenza di ipopotassiemia e la somministrazione di farmaci che possono aumentare la durata dell'intervallo QT¹⁰⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Shimizu W. Update of diagnosis and management of inherited cardiac arrhythmias. *Circulation Journal* 77: 2867-2872, 2013.
2. Shimizu W. Clinical and genetic diagnosis of inherited cardiac arrhythmias. *Journal of Nippon Medical School* 81: 203-210, 2014.
3. Priori SG, Wilde AA, Horie M et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 15(10): 1389-1406, 2013.
4. Wolf CM, Berul CI. Molecular mechanisms of inherited arrhythmias. *Current Genomics*, 9: 160-168, 2008.
5. Fowler SJ, Cerrone M, Napolitano C, et al. Genetic testing for inherited cardiac arrhythmias. *The Hellenic Journal of Cardiology* 51: 92-103, 2010.
6. Pi-Yin Hsiao, Hui-Chun Tien, Chu-Pin Lo et al. Gene mutations in cardiac arrhythmias: a review of recent evidence in ion channelopathies. *The Application of Clinical Genetics* 6: 1-13, 2013.
7. Martin CA, Matthews GDK, Huang C. Sudden cardiac death and inherited channelopathy: the basic electrophysiology of the myocyte and myocardium in ion channel disease. *Heart* 98: 536-543, 2013.
8. Nakao S, Hirakawa, Yamamoto S. Pathological features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in middle-aged dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 73(8): 1031-1036, 2011.
9. 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.
10. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 16: 927-935, 2005.
11. 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.
12. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 94: 983-991, 1996.

Le aritmie ereditarie familiari dei Pastori Tedeschi sono rappresentate da tachicardie ventricolari polimorfe non sostenute ripetitive associate a intervallo QT di durata normale. La sindrome del QT lungo è caratterizzata da prolungamento dell'intervallo QT con possibile comparsa di torsioni di punta e degenerazione in fibrillazione ventricolare.

13. Gallo P, d'Amati G, Pelliccia F. Pathologic evidence of extensive left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Human Pathology* 23: 948-952, 1992.
14. Thiene G, Corrado L, Nava A et al. Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology? *European Heart Journal* 12: 22-25, 1991.
15. Meurs KM, Mauceli 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.
16. 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.
17. Oxford EM, Danko CG, Kornreich BG, et al. Ultrastructural changes in cardiac myocytes from Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* 132: 101-113, 2011.
18. 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.
19. Santilli RA, Ramera L, Baron Toaldo M, et al. La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro nel Bulldog Inglese: una patologia emergente. *Veterinaria*, Anno 28, n. 3, Giugno 2014.
20. 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.
21. Baumwart RD, Meurs KM, Atkins CE et al. Clinical, echocardiographic, and electrocardiographic abnormalities in Boxers with cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction: 48 cases (1985-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2267: 1102-1104, 2005.
22. Simpson KW, Bonagura JD, Eaton KA. Right ventricular cardiomyopathy in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 8: 306-309, 1994.
23. Bright JM, Mcentee M. Isolated right ventricular cardiomyopathy in a dog. *Journal of American Veterinary Medical Association* 207: 64-66, 1995.
24. Mohr AJ, Kirberger RM. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in a dog. *Journal of the South African Veterinary Association* 71: 125-130, 2000.
25. Mötsküla PF, Linney C, Palermo V, et al. Prognostic value of 24-hour ambulatory ECG (Holter) monitoring in Boxer dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27: 904-12, 2013.
26. Meurs KM, Stern JA, Reina-Doreste Y, et al. Natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the boxer dog: a prospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28: 1214-20, 2014.
27. Meurs KN, Spier AW, Wright NA et al. Comparison of the effects of four antiarrhythmic treatments for familial ventricular arrhythmias in Boxers. *Journal of Veterinary Medical Association* 221: 522-527, 2002.
28. Smith CE, Freeman LM, Rush JE et al. Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21: 265-273, 2007.
29. Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, et al. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 31: 186-94, 1998.
30. Tsubata S, Bowels KR, Vatta M. Mutations in the human α -sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *Journal of Clinical Investigation* 106: 655-662, 2000.
31. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, et al. Evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *Journal of the American College of Cardiology* 34: 181-190, 1999.
32. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 45: 969-981, 2005.
33. Mueller SC, Backes C, Haas J et al. Pathogenicity prediction of non-synonymous single nucleotide variants in dilated cardiomyopathy. *Briefing in Bioinformatics* Jan 30, 2015.
34. Mausberg TB, Wess G, Simak Jet al. A locus on chromosome 5 is associated with dilated cardiomyopathy in doberman pinschers. *PLoS One*. 6:e20042, 2011.
35. Meurs KM, Lahmers S, Keene BW, A splice site mutation in a gene encoding for PDK4, a mitochondrial protein, is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *Human Genetics* 131: 1319-1325, 2012.
36. Meurs KM, Stern JA, Sisson DD, et al. Association of dilated cardiomyopathy with the striatin mutation genotype in boxer dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27: 1437-1440, 2013.
37. Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ, et al. Signalment, survival, and prognostic factors in doberman pinschers with end-stage cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11: 323-326, 1997.
38. Wess G, Schulze A, Butz V, et al. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24: 533-538, 2010.
39. Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR, 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). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26: 1337-1349, 2012.
40. Singletary GE, Morris NA, Lynne O'Sullivan M, et al. Prospective evaluation of NT-proBNP assay to detect occult dilated cardiomyopathy and predict survival in Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26: 1330-1336, 2012.
41. Meurs KM, Fox PR, Norgard M, et al. A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21: 1016-20, 2007.
42. Simpson S, Edwards J, Emes RD, et al. A predictive model for canine dilated cardiomyopathy-a meta-analysis of Doberman Pinscher data. *PeerJ* 26; 3:e842, 2015.
43. Tidholm A, Jonsson L. Histologic characterization of canine dilated cardiomyopathy. *Veterinary pathology* 4: 1-8, 2005.
44. Wess G, Schulze A, Geraghty N, 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. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24: 367-71, 2010.
45. Calvert CA, Jacobs GJ, Smith DD, et al. Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman pinschers. *Journal of Veterinary Medical Association* 216: 34-39, 2000.
46. Calvert CA, Wall M. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with equivocal echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Medical Association* 9: 782-784, 2001.
47. Calvert CA1, Pickus CW, Jacobs GJ, Brown J. Signalment, survival, and prognostic factors in Doberman pinschers with end-stage cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11: 323-326, 1997.
48. Jayl J, Yamaguchi I, Mandel WJ. Studies on mechanism of sinus node dysfunction in the sick sinus syndrome. *Circulation* 57: 217-223, 1978.
49. Joung B, Chen P, Lin S. The role of the calcium and the voltage clocks in sinoatrial node dysfunction. *Yonsei Medical Journal* 52: 211-219, 2011.
50. Schweizer PA, Schröter J, Greiner S. et al. Familial sinus node dysfunction and myocardial noncompaction is associated with mutations in the HCN4 hannel. *Journal of American College of Cardiology*. 26; 64: 757-67, 2014.
51. Moneva-Jordan A, Corcoran BM, French A. Sick sinus syndrome in nine West Highland white terriers. *Veterinary Record* 148: 142-147, 2001.
52. Hamlin RL, Smetzer DL, Breznock EM. Sinoatrial syncope in miniature schnauzers. *Journal of Veterinary Medical Association* 161: 1022-1028, 1972.
53. Jochman-Edwards CM, Tilley LP, Lichtenberger M et al. Electrocardiographic findings in miniature Schnauzers with syncope. *Journal of veterinary Emergency and Clinical Care* 12: 253-259, 2012.
54. Gladuli A, Moise NS, Hemsley SA, et al. Poincaré plots and tachograms reveal beat patterning in sick sinus syndrome with supraventricular tachycardia and varying AV nodal block. *Journal of Veterinary Cardiology* 13: 63-70, 2011.
55. Sisson D, Thomas WP, Woodfield J, et al. Permanent transvenous pacemaker implantation in forty dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 5: 322-331, 1991.
56. Oyama MA, Sisson DD, Lehmkuhl LB. Practices and outcome of artificial pacing in 154 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15: 229-239, 2001.
57. Domenech O, Santilli R, Pradelli D, et al. The implantation of a permanent transvenous endocardial pacemaker in 42 dogs: A retrospective study. *Medical Science Monitor* 11: 168-175, 2005.
58. Wess G, Thomas WP, Berger DM, et al. Applications, complications, and outcomes of transvenous pacemaker implantation in 105. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 20: 877-84, 2006.
59. Estrada AH, Pariaut R, Hemsley S, et al. Atrial-based pacing for sinus node dysfunction in dogs: initial results. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26: 558-564, 2012.
60. Kent AFS. Researches on structure and function of mammalian heart. *Journal of Physiology* 14: 2-254, 1893.

61. Wolff L, Parkinson J, White PD. Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *American Heart Journal* 5: 685-704, 1930.
62. Ferrer MI. Preexcitation. *American Journal of Medicine* 62: 715-730, 1977.
63. Gallagher JJ, Pritchett ELC, Sealy WC, et al. The preexcitation syndromes. *Progress in Cardiovascular Diseases* 20: 285-327, 1978.
64. Jackman WM, Wang X, Friday KJ, et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *The New England Journal of Medicine* 324: 1605-1611, 1991.
65. Calkins H, Yong P, Miller JM, et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal re-entrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. *Circulation* 99: 262-270, 1999.
66. de Chillou C, Rodriguez LM, Schlapfer J, et al. Clinical characteristics and electrophysiologic properties of atrioventricular accessory pathways: importance of the accessory pathway location. *Journal of the American College of Cardiology* 20: 666-671, 1992.
67. Swartz JF, Tracy CM, Fletcher RD. Radiofrequency endocardial catheter ablation of accessory atrioventricular pathway atrial insertion sites. *Circulation* 87: 487-499, 1993.
68. Lesh MD, Van Hare GF, Schamp DJ, et al. Curative percutaneous catheter ablation using radiofrequency energy for accessory pathways in all locations: results in 100 consecutive patients. *Journal of the American College of Cardiology* 19: 1303-1309, 1992.
69. Calkins H, Langberg J, Sousa J, et al. Radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular connections in 250 patients: abbreviated therapeutic approach to Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 85: 1337-1346, 1992.
70. Santilli RA, Spadacini G, Moretti P, et al. Anatomic distribution and electrophysiologic properties of accessory atrioventricular pathways in dogs. *Journal of Veterinary Medical Association* 231: 393-398, 2007.
71. Zhang LP, Hui B, Gao BR. High risk of sudden death associated with a PRKAG2-related familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of Electrocardiology* 44: 483-486, 2011.
72. Mehdirad AA, Fatkin D, DiMarco JP, et al. Electrophysiologic characteristics of accessory atrioventricular connections in an inherited form of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 10: 629-35, 1999.
73. Aanhaanen WT, Boukens BJ, Sizarov A, et al. Defective Tbx2-dependent patterning of the atrioventricular canal myocardium causes accessory pathway formation in mice. *Journal of Clinical Investigations* 121: 534-544, 2011.
74. Santilli RA, Spadacini G, Moretti P, et al. Radiofrequency catheter ablation of concealed accessory pathways in two dogs with symptomatic atrioventricular reciprocating tachycardia. *Journal of Veterinary Cardiology* 8: 157-165, 2006.
75. Santilli RA, Bussadori C. Orthodromic incessant atrioventricular reciprocating tachycardia in a dog. *Journal of Veterinary Cardiology* 2: 25-29, 2000.
76. Wright KN, Mehdirad AA, Giacobbe P, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrioventricular accessory pathways in 3 dogs with subsequent resolution of tachycardia-induced cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13: 361-371, 1999.
77. Wright KN, Atkins CE, Kanter R. Supraventricular tachycardia in four young dogs. *Journal of Veterinary Medical Association* 208: 75-80, 1996.
78. Atkins CE, Kanter R, Wright K. Orthodromic reciprocating tachycardia and heart failure in a dog with a concealed posteroseptal accessory pathway. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9: 43-49, 1995.
79. Scherlag BJ, Wang X, Nakagawa H, et al. Radiofrequency ablation of a concealed accessory pathway as treatment for incessant supraventricular tachycardia in a dog. *Journal of American Veterinary Medical Association* 203: 1147-1152, 1993.
80. Santilli RA, Santos LF, Perego M. Permanent junctional reciprocating tachycardia in a dog. Santilli RA, Santos LF, Perego M. *Journal of Veterinary Cardiology* 15: 225-230, 2013.
81. Santilli RA, Perego M, Crosara S. Utility of 12-lead electrocardiogram for differentiating paroxysmal supraventricular tachycardias in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22: 915-923, 2008.
82. Jesty SA, Jung SW, Cordeiro JM, et al. Cardiomyocyte calcium cycling in a naturally occurring German shepherd dog model of inherited ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Journal of Veterinary Cardiology* 15: 5-14, 2013.
83. Cruickshank J, Quaas RL, Li J. Genetic analysis of ventricular arrhythmia in young German Shepherd Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 23: 264-270, 2009.
84. Gelzer AR, Moise NS, Koller ML. Defibrillation of German shepherds with inherited ventricular arrhythmias and sudden death. *Journal of Veterinary Cardiology* 7: 97-107, 2005.
85. Protas L, Sosunov EA, Anyukhovskiy EP, et al. Regional dispersion of L-type calcium current in ventricular myocytes of German shepherd dogs with lethal cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2: 172-176, 2009.
86. Sosunov EA, Obrezhtchikova MN, Anyukhovskiy EP. Mechanisms of alpha-adrenergic potentiation of ventricular arrhythmias in dogs with inherited arrhythmic sudden death. *Cardiovascular Research* 61: 715-723, 2004.
87. Obrezhtchikova MN, Sosunov EA, Anyukhovskiy EP. Heterogeneous ventricular repolarization provides a substrate for arrhythmias in a German shepherd model of spontaneous arrhythmic death. *Circulation* 108: 1389-1394, 2003.
88. Sosunov EA, Anyukhovskiy EP, Gainullin RZ, et al. Long-term electrophysiological effects of regional cardiac sympathetic denervation of the neonatal dog. *Cardiovascular Research* 51: 659-669, 2001.
89. Sosunov EA, Gainullin RZ, Moise NS, et al. beta(1) and beta(2)-adrenergic receptor subtype effects in German shepherd dogs with inherited lethal ventricular arrhythmias. *Cardiovascular Research* 48: 211-9, 2000.
90. Mérot J, Probst V, Debailleul M. Electropharmacological characterization of cardiac repolarization in German shepherd dogs with an inherited syndrome of sudden death: abnormal response to potassium channel blockers. *Journal of the American College of Cardiology* 6: 939-947, 2000.
91. Sosunov EA, Anyukhovskiy EP, Shvilkin A. Abnormal cardiac repolarization and impulse initiation in German shepherd dogs with inherited ventricular arrhythmias and sudden death. *Cardiovascular Research* 42: 65-79, 1999.
92. Dae MW, Lee RJ, Ursell PC, et al. Heterogeneous sympathetic innervation in German shepherd dogs with inherited ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Circulation* 96: 1337-1342, 1997.
93. Freeman LC, Pacioretty LM, Moise NS, et al. Decreased density of Ito in left ventricular myocytes from German shepherd dogs with inherited arrhythmias. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 8: 872-883, 1997.
94. Moise NS, Riccio ML, Kornreich B, et al. Age dependence of the development of ventricular arrhythmias in a canine model of sudden cardiac death. *Cardiovascular Research* 34: 483-492, 1997.
95. Moise NS, Gilmour RF Jr, Riccio ML, et al. Diagnosis of inherited ventricular tachycardia in German shepherd dogs. *Journal of Veterinary Medical Association* 210: 403-410, 1997.
96. Gilmour RF Jr, Moise NS. Triggered activity as a mechanism for inherited ventricular arrhythmias in German shepherd Dogs. *Journal of the American College of Cardiology*. 27: 1526-533, 1996.
97. Gelzer AR, Kraus MS, Rishniw M. Combination therapy with mexiletine and sotalol suppresses inherited ventricular arrhythmias in German shepherd dogs better than mexiletine or sotalol monotherapy: a randomized cross-over study. *Journal of Veterinary Cardiology* 12: 93-106, 2010.
98. Pariaut R, Saelinger C, Queiroz-Williams P, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in a German shepherd dog with ventricular arrhythmias. *Journal of Veterinary Cardiology* 13: 203-210, 2011.
99. Abriel H, Zaklyazminskaya EV. Cardiac channelopathies: Genetic and molecular mechanisms. *Gene* 2013; 517: 1-11.
100. Campbell FE, Atwell RB. Long QT syndrome in dogs with tick toxicity (*Ixodes holocyclus*). *Aust Vet J* 2002; 80: 611-616.
101. Sugiyama A, Satoh Y, Shiina H, et al. Torsadegenic action of the antipsychotic drug sulpiride assessed using in vivo canine models. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 235-245.
102. Finley MR, Lillich JD, Gilmour RF Jr, et al. Structural and functional basis for the long QT syndrome: Relevance to veterinary patients. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 473-488.
103. Harada T, Abe J, Shiotani M, et al. Effect of autonomic nervous function on QT interval in dogs. *J Toxicol Sci* 2005; 30: 229-237.
104. Dennis SG, Wotton PR, Boswood A, et al. Comparison of the effects of thiopentone and propofol on the electrocardiogram of dogs. *Vet Rec* 2007; 160: 681-686.
105. Hanton G, Yvon A, Racaud A. Temporal variability of QT interval and changes in T wave morphology in dogs as markers of the clinical risk of drug-induced proarrhythmia. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2008; 57: 194-201.
106. Ware WA, Reina-Doreste Y, Stern JA, Meurs KM. Sudden death associated with QT interval prolongation and KCNQ1 gene mutation in a family of English Springer Spaniels. *J Vet Intern Med*. 2015; 29: 561-568.

PUNTI CHIAVE

- La cardiomiopatia aritmogena è una patologia caratterizzata da sostituzione fibro-adiposa e sviluppo di battiti ectopici ventricolari prematuri monomorfi condotti a tipo blocco di branca sinistro.
- La cardiomiopatia dilatativa è una patologia secondaria a mutazione genica (PDK4 e STRN) e caratterizzata da battiti ectopici ventricolari prematuri monomorfi condotti a tipo blocco di branca destro.
- La disfunzione sinusale è una malattia che colpisce il nodo del seno ed è caratterizzata da arresti sinusali, bradicardia sinusale, silenzio sinusale e tachicardia sopraventricolare seguita da arresti sinusali.
- Le vie accessorie sono bande muscolari che connettono elettricamente il miocardio atriale al miocardio ventricolare e possono condurre in senso anterogrado causando pre-eccitazione ventricolare o retrogrado inducendo la tachicardia atrioventricolare ortodromica reciprocante.
- Le aritmie familiari del Pastore Tedesco sono rappresentate da tachicardie ventricolari polimorfe ripetitive presenti fino ai 18 mesi di età e indotte da un ritardo dello sviluppo dei recettori alfa 1-adrenergici della parete ventricolare sinistra.

Familiar arrhythmias in the dog

Summary

The familiar arrhythmogenic disorders can be associated with cardiostructural diseases or be present in dogs who show no heart diseases. In dogs, disorders associated with arrhythmogenic cardiostructural diseases are represented by arrhythmogenic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy, while the sinus node dysfunction, the atrioventricular accessory pathways and inherited arrhythmias of the German Shepherd are typically associated with normal structure of the heart. The arrhythmogenic cardiomyopathy is a disorder characterized by a replacement of cardiomyocytes with fibro-adipose tissue that presents an epi-endocardial progression. Although the gene mutation is not definitively established, the condition is defined as a disease of the desmosome, a structure that guarantees the mechanical joint between the intercalated disks that are anchored to the intermediate filament. The disease is mostly recognized in Boxer dogs and it is characterized by premature ventricular ectopic beats conducted with left bundle branch block morphology and organized in runs of non-sustained iterative ventricular tachycardia associated with right ventricular systolic dysfunction. The disease is also present in English Bulldog in its segmental form proven histologically in one dog and described with similar phenotypic features in other dogs characterized by dilation of the outflow tract of the right ventricle that assumes aneurysmal morphology and by monomorphic incessant ventricular tachycardia. Dilated cardiomyopathy is a disorder associated with left ventricular systolic dysfunction and dependent on mutations in two genes (PDK4 and STRN) and a single nucleotide polymorphism located at chromosome 5, although it is assumed there are other genetic defects causing the disease that remain unknown. The rhythm disorders related to this disease are represented by premature monomorphic ventricular ectopic beats conducted with a right bundle branch block morphology and organized in sustained ventricular tachycardia. The sinus node dysfunction is an arrhythmogenic disorder characterized by the presence of sinus arrest, sinus bradycardia, sinus standstill or supraventricular tachycardias followed by sinus arrest and present in West Highland White Terrier and Miniature Schnauzer. The atrioventricular accessory pathways represent bands of muscle that allow an electrical connection between the atrial and ventricular myocardium constituting an alternative system of atrioventricular conduction other than the His-Purkinje system. The accessory pathways may have anterograde conduction and lead to ventricular pre-excitation or retrograde conduction and give rise to orthodromic atrioventricular reciprocating tachycardia. Inherited arrhythmias of the German Shepherd are represented by premature ventricular ectopic beats organized in iterative polymorphic ventricular tachycardia caused by the late development of the alpha1-adrenergic receptors of the left ventricular wall. Arrhythmias, highly related to sudden cardiac death, are particularly present in the first 18 months of life and then disappear. The long QT syndrome has been recently described in dogs and it is characterized by a prolongation of the QT interval due to a decrease in K⁺ ion flux during phase 2 and 3 of the action potential or due to an increase of Na⁺ or Ca⁺⁺ ion flux during the depolarization phase. The prolongation of the QT interval can induce rhythm disturbances such as "torsade de pointes" which can degenerate into ventricular fibrillation and sudden cardiac death.