

Difetto del setto atrioventricolare nel gatto. Descrizione di un caso e degli aspetti embriologici



Il Difetto del Setto Atrioventricolare (AVSD) è una cardiopatia congenita complessa caratterizzata da un anomalo sviluppo della giunzione atrioventricolare (AV), che esita nella presenza di un unico orifizio AV protetto da una valvola AV unica. Si distingue una forma completa, una parziale ed una intermedia. Nella specie felina il difetto è infrequente e la letteratura è povera di bibliografia. Nella prima parte del presente lavoro vengono descritti gli aspetti clinici, strumentali (radiologici, elettrocardiografici ed ecocardiografici) ed anatomopatologici di una forma parziale in un gatto europeo. La seconda parte affronta gli aspetti embriopatogenetici del difetto, alla luce delle ultime ricerche di embriologia comparata.

Angelo Basile^{1*},
Med Vet

Ilaria Biasato²,
DVM PhD

Massimiliano Tursi²,
DVM

Giovanni Bartoloni³,
Med Chir

INTRODUZIONE

Il Difetto del Setto Atrioventricolare è una cardiopatia congenita (CC) complessa, che include uno spettro di difetti anatomici accomunati da un anomalo sviluppo della giunzione atrioventricolare (AV) o *crus cordis*. Tale area comprende il setto AV e le due valvole AV¹. Da un punto di vista emodinamico, esso rappresenta una condizione di shunt sinistro-destro. La denominazione “Difetto del Setto Atrioventricolare” (*AVSD*, Atrioventricular Septal Defect), secondo l’attuale classificazione della International Paediatric and Congenital Cardiac Code (IPCCC)², è da preferire rispetto a “Difetto del Canale Atrioventricolare” (Atrioventricular Canal Defect) e “Difetto dei Cuscinetti Endocardici” (Endocardial Cushion Defect). Quest’ultima risulta riduttiva, in quanto è stato ampiamente dimostrato che il difetto non origina solo da un anomalo sviluppo di dei cuscinetti endocardici^{3,4}. L’AVSD è caratterizzato dalla presenza di un unico orifizio AV protetto da una valvola AV unica costituita da cinque lembi. Dei lembi che costituiscono

la valvola AV, due sono confinati al ventricolo destro (antero-superiore e destro murale), uno al ventricolo sinistro (sinistro murale), mentre due sono in comune ai due ventricoli (denominati “bridging” leaflets, rispettivamente anteriore o superiore e posteriore o inferiore)⁵. La IPCCC distingue tre sottotipi di AVSD: completo, parziale ed una forma intermedia. Il completo è caratterizzato dalla associazione tra una valvola AV unica, un difetto del setto interatriale tipo “*Ostium Primum*” (ASD-OS1) ed un difetto non restrittivo localizzato nella porzione dell’inlet del setto interventricolare (Inlet VSD). In questa condizione si crea una comunicazione tra cuore destro e sinistro sia a livello atriale, sia ventricolare. Nella forma parziale viene mantenuta la configurazione a cinque lembi dell’apparato valvolare malformato atrio-ventricolare⁶, ma è presente un ponte di tessuto valvolare posto tra i lembi anteriore e posteriore, che divide la valvola comune in 2 orifizi separati. Tale ponte è generalmente ancorato al setto interventricolare, riducendo il difetto ad una comunicazione interatriale tipo ASD-OS1 (*Partial AVSD ASD type 1*)^{3,5}. Meno frequentemente, i lembi valvolari si fondono con il setto interatriale, obliterando il difetto interatriale, generando una comunicazione interventricolare nella porzione

¹ Libero Professionista, Catania

² Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università degli Studi di Torino

³ U.O. Anatomia Patologica, Università degli Studi di Catania

*Corresponding Author (angelofrancescobasile@gmail.com)

Ricevuto: 16/06/2018 - Accettato: 02/05/2019

dell'inlet, di tipo non restrittivo (*Partial AVSD Inlet VSD*)^{3,5}. La forma Intermedia (*Intermediate o Transitional AVSD*) è essenzialmente una forma Parziale nella quale, ad apparati valvolari AV separati, si associano un difetto ASD-OS1 ed un difetto restrittivo del setto interven-



Figura 1 - Rx torace, proiezione dorso-ventrale. Si noti l'aumento delle dimensioni dell'ombra cardiaca con marcata deviazione dell'apice cardiaco verso sinistra e aumento del profilo di entrambi gli atri. Dilatazione sia di entrambe le arterie, che delle vene polmonari. Per gentile concessione del dott. Antonio Seminara.



Figura 2 - Rx torace, proiezione latero-laterale destra. Si apprezza aumentato contatto cuore-sterno, sollevamento della trachea, distensione dei vasi lobari craniali e diffuso rinforzo del pattern vascolare nei campi caudali. Per gentile concessione del dott. Antonio Seminara.

tricolare³. Altra forma meno comune è rappresentata dal difetto tipo Gerbode, un tipo particolare difetto del setto interventricolare membranoso, con comunicazione tra ventricolo sinistro ed atrio destro³. La medicina veterinaria ha fatto propria tale classificazione^{11,20}. La letteratura è povera di lavori pubblicati sull'argomento nella specie felina⁸⁻¹³. La pubblicazione più recente¹¹ rappresenta una raccolta di 26 casi. Il campione comprendeva 17 casi di AVSD isolato e 9 associati ad altre CC. La forma Parziale è risultata essere più frequente (13/17), con simile distribuzione di forme tipo *ASD type1* e *Inlet VSD* (7/13 contro 6/13). La prevalenza di questo difetto nella popolazione felina è considerata del 5-10% tra tutte le CC¹⁴, senza particolare predisposizione di razza (ad eccezione di una supposta familiarità nel Persiano¹²) ed uguale distribuzione tra i sessi. Lo scopo di questo lavoro è descrivere un caso di AVSD in un gatto e discuterne i dati presenti in letteratura, con particolare attenzione agli aspetti anatomici ed embriologici.

L'AVSD raggruppa uno spettro di difetti cardiaci accomunati da un anomalo sviluppo della giunzione atrioventricolare.

CASO CLINICO

Anamnesi

Si trattava di un gatto europeo, femmina intera, di 5 mesi di età e di 2 kg di peso, che presentava un evidente ritardo di crescita rispetto ai fratelli ed un soffio alla auscultazione.

Quadro Clinico

Alla visita clinica l'animale manifestava sensorio normale, buoni gli stati di idratazione, nutrizione (5/9)¹⁵ e muscolare (3)¹⁶. Le mucose orali rosee e con tempo di riempimento capillare inferiore ai 2 secondi; polso femorale bilaterale, isosfigmico e sincrono. Il respiro concordante, ma tachipnoico (40 atti/min). Un evidente fremito precordiale era apprezzabile alla palpazione del precordio sinistro. All'auscultazione cardiaca era presente un soffio sistolico basale sinistro, irradiato al precordio destro. La pressione arteriosa sistolica (Doppler) era di 140 mmHg.

L'esame radiografico del torace, eseguito in soggetto non sedato¹⁷, era caratterizzato (Figg. 1-2) da aumento delle dimensioni dell'ombra cardiaca (indice Cardio-Toracico di 0,9, normale $0,65 \pm 0,06$ ¹⁸ e VHS di 10 vertebre, cut-off normale 8,2¹⁹) e da un quadro da iperafflusso polmonare. L'esame ECG standard (Fig. 3), evidenziava una frequenza cardiaca media di 185 bpm con ritmo sinusale ed un disturbo della conduzione compatibile con blocco di branca destro (BBD) completo²⁰.

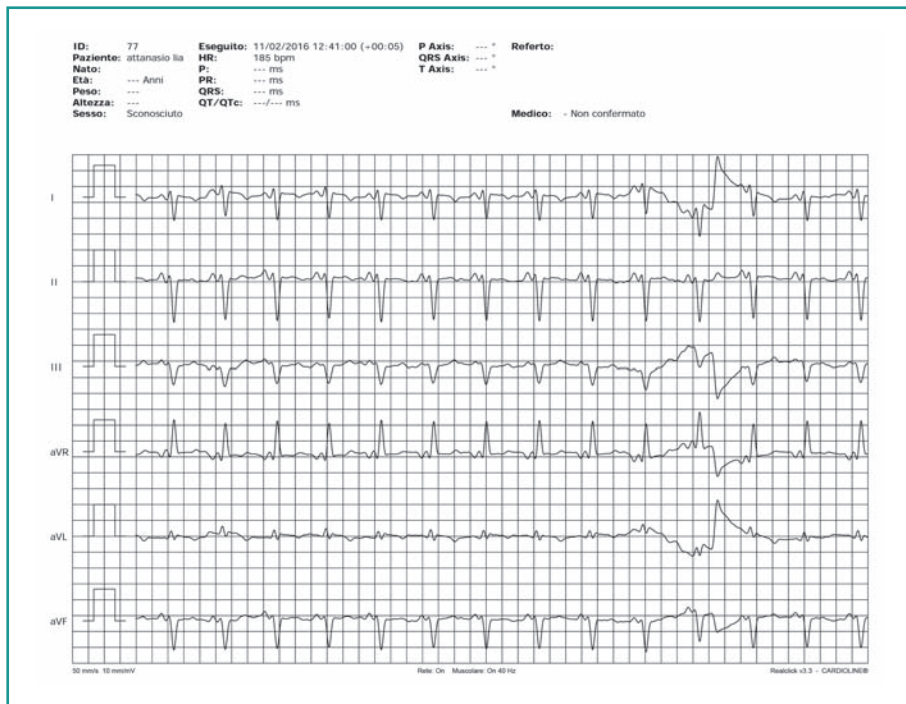


Figura 3
 Esame ECG a 6 derivazioni standard, eseguito in decubito laterale destro. Ritmo sinusale, onde P di 40 msec, tratto P-Q di 22 msec e onde QRS di 58 msec. Si apprezza una marcata deviazione assiale destra (asse cardiaco medio -105° sul piano frontale), con morfologia rS del QRS sia nelle derivazioni inferiori, che in DI.

L'esame radiografico è caratterizzato da aumento delle dimensioni dell'area cardiaca, unitamente ad un quadro di iperafflusso polmonare, mentre l'ECG mostra un disturbo della conduzione a tipo blocco di branca destro incompleto.

L'esame ecografico dell'addome mostrava organi e grandi vasi nella normale posizione, confermando il *situs solitus*.

L'esame ecocardiografico segmentario^{21,22} in B-mode mostrava connessioni veno-atriali e ventricolo-arteriose normali ed atrio-ventricolari concordanti.

Le camere destre apparivano dilatate²³.

Un ampio difetto di 9,3 mm era apprezzabile a carico della porzione inferiore del setto interatriale (tipo ASD-OS1) in scansione parasternale dx 4c (Fig. 4) (video 0_1). I due apparati valvolari atrioventricolari si presentavano separati, ma allineati su uno stesso asse sul setto interventricolare muscolare.

La valvola mitrale si presentava malformata con un lembo settale corto, ispessito ed irregolare ed uno pa-

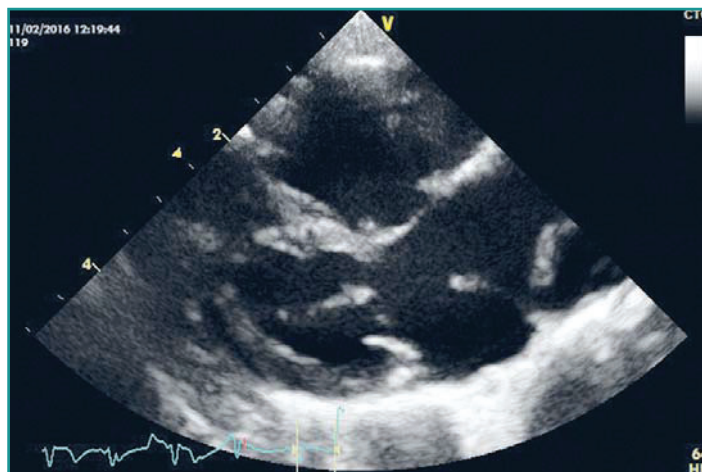


Figura 4 - Esame ecocardiografico. Scansione parasternale destra asse lungo. Sono apprezzabili la dilatazione delle camere destre, il setto interatriale ben allineato, ma con un ampio difetto (tipo ASD-OS1). Le valvole AV si presentano allineate.

riale più sviluppato. La valvola tricuspide presentava un ampio anulus con un lembo anteriore allungato.

La scansione parasternale dx asse corto mostrava una fissurazione ("cleft") a carico del lembo anteriore della mitrale. L'estremità settale del lembo era supportata da un muscolo papillare inserito sul setto, quindi con un orientamento ruotato in senso craniale rispetto alla normale inserzione del m. papillare subatriale (Fig. 5) (video 0_2). La parasternale destra asse lungo 5 camere evidenziava una evidente differenza tra la distanza dall'apice del VS del piano valvolare aortico rispetto a quello mitralico, con aspetto allungato del LVOT, ad assumere il cosiddetto aspetto a "collo d'oca" ("goose



Video 0_1
Scansione Parasternale Destra Asse Lungo. Sono apprezzabili la dilatazione delle camere destre, il difetto interatriale tipo ASD-OS1 e le valvole AV ben allineate.
<https://www.scivac.it/it/v/17183/1>

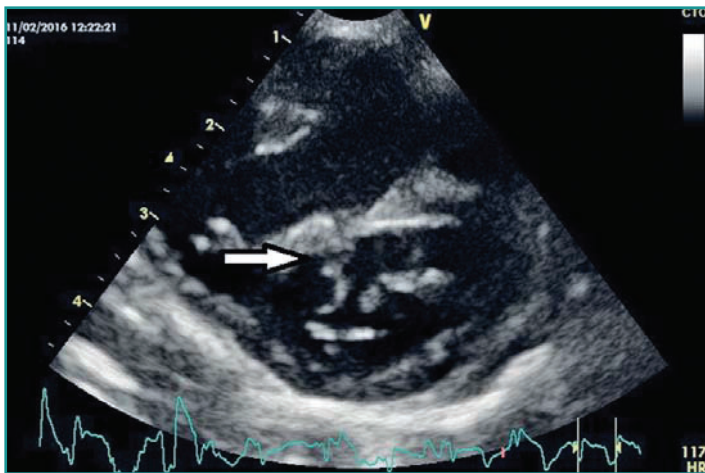


Figura 5 - Esame ecocardiografico. Scansione parasternale dx asse corto. Aspetto “trifogliato” della mitrale a causa del cosiddetto cleft mitralico a carico del lembo anteriore della mitrale. Si noti l’inserzione sul setto del muscolo papillare subatriale (freccia).



Video 0.2
Scansione Parasternale dx asse corto.
 Si apprezza la dilatazione del ventricolo destro, l’aspetto “trifogliato” della mitrale e l’inserzione sul setto del muscolo papillare subatriale.
<https://www.scivac.it/it/v/17183/2>

neck” deformity) (Fig. 6)³⁰⁻³². Il VS mostrava normale funzione di pompa sistolica (EF 61%, metodo Area/Lunghezza, parasternale destra 4 camere). Il Doppler a codice di colori evidenziava un jet mitralico a direzione anteriore che, attraverso il difetto interatriale, raggiungeva la volta dell’atrio destro. Inoltre, era presente un flusso turbolento all’interno del difetto interatriale, con velocità istantanea massima di 1,9 m/s (Doppler continuo), pari ad un gradiente istantaneo massimo di 14,9 mmHg e shunt prevalentemente sinistro-destro e picco protodiastolico (Fig. 7). Il Doppler pulsato mostrava normali flussi aortici, polmonare e mitralico. Fu emessa la diagnosi ecocardiografica di forma isolata di AVSD Parziale (*Partial AVSD ASD type1*)^{3,26}, con shunt sn-dx e sovraccarico diastolico tetracamere, prevalentemente destro.

L’esame ecocardiografico ha mostrato la presenza di un difetto interatriale tipo ASD-OS1 associato ad un apparato valvolare AV malformato ed un LVOT deformato.

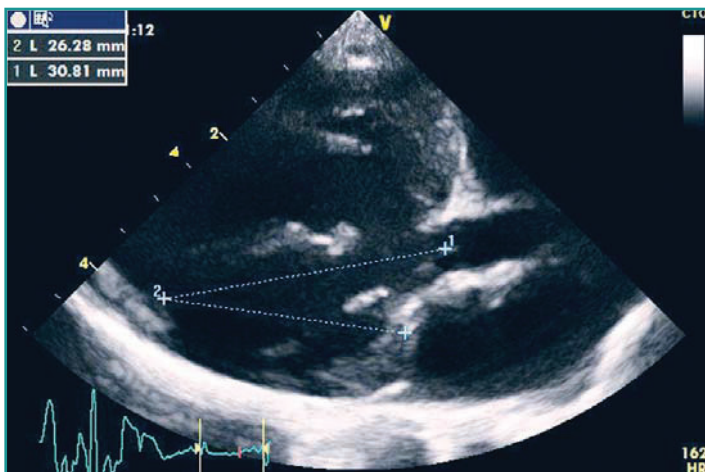


Figura 6 - Esame ecocardiografico. Scansione parasternale dx asse lungo 5 c. È evidente l’aspetto allungato del LVOT.

Venne istituita una terapia a base di furosemide (2 mg/kg BID) e ramipril (0,25 mg/kg BID). Nell’arco dei 6 mesi successivi le condizioni cliniche dell’animale migliorarono sensibilmente, in base a controlli telefonici. A 9 mesi, causa la forzata sospensione della terapia per circa 1 settimana, il soggetto sviluppò un grave edema polmonare non responsivo e fu sottoposto ad eutanasia. Il cuore venne prelevato e sottoposto ad esame anatomico-patologico. Non è stato possibile prelevare i polmoni.

All’esame esterno del cuore, si identificano una marcata dilatazione di entrambi gli atri ed entrambe le orecchiette congiuntamente ad un marcato aumento di volume del ventricolo destro (presenza di cuore a doppio apice). All’apertura dell’atrio destro si evidenziano due difetti del setto interatriale, uno di tipo *ostium primum* (di circa 0,9 cm) e uno di tipo *ostium secundum* (di circa 0,5-0,7 cm) (Fig. 8). In seguito all’asportazione degli atri e del setto interatriale residuo, a livello del pavimento atriale si osserva una struttura valvolare unica e complessa (Fig. 9), caratterizzata da due orifici che comunicano, a livello della sezione di taglio longitudinale mediana del cuore, con i rispettivi ventricoli (Fig. 10). Tale apparato valvolare risulta caratterizzato da una

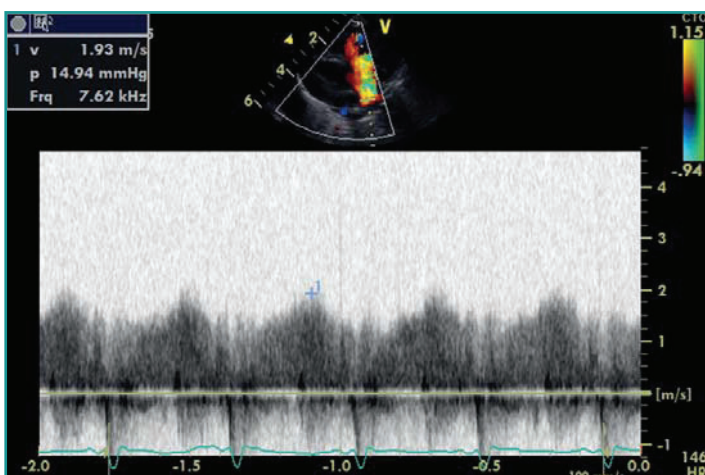


Figura 7 - Esame ecocardiografico. Doppler continuo attraverso il difetto interatriale.

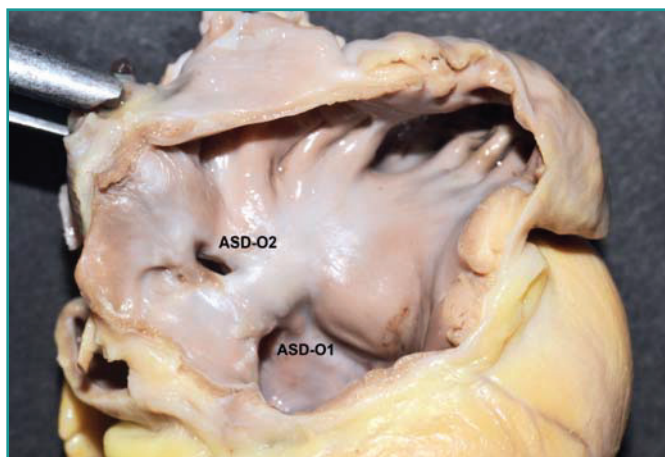


Figura 8 - Apertura dell'atrio destro. Si identificano due difetti del setto interatriale, uno di tipo ostium primum (di 0,9 cm) e uno di tipo ostium secundum (di circa 0,5-0,7 cm). ASD-O1: difetto del setto interatriale tipo ostium primum. ASD-O2: difetto del setto interatriale tipo ostium secundum.



Figura 10 - Sezione longitudinale mediana del cuore. Si osservano due orifizi comunicanti con i rispettivi ventricoli.



Figura 9 - Pavimento atriale (previa asportazione degli atri e del setto interatriale). Si osserva una struttura valvolare unica e complessa.

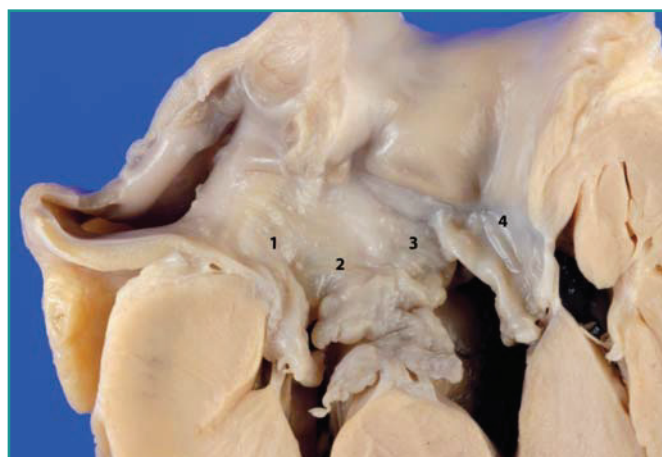


Figura 11 - Particolare delle strutture valvolari. Si identificano una struttura valvolare sinistra (corrispondente alla valvola mitrale) e una struttura valvolare destra (corrispondente alla valvola tricuspide), ambedue caratterizzate da un lembo parietale e uno settale bipartito (lambi "bridging"). 1: lembo parietale della valvola sinistra; 2: lembo settale della valvola sinistra; 3: lembo settale della valvola destra; 4: lembo parietale della valvola destra.

struttura sinistra (corrispondente alla valvola mitrale) e da una struttura destra (corrispondente alla valvola tricuspide). La prima, a livello della sezione di taglio longitudinale mediana del cuore, risulta formata da una componente settale e una componente parietale. Quest'ultima presenta un lembo marcatamente deformato, ispessito e dotato di corde tendinee gravemente ipoplasiche o assenti. La componente settale appare, al contrario, dislocata ventralmente rispetto alla controparte parietale e si inserisce in modo irregolare a livello del setto interventricolare. Essa si compone, inoltre, di due porzioni localizzate su piani differenti e marcatamente deformate, ispessite e con corde tendinee appena abbozzate. La struttura valvolare contrapposta mostra anch'essa una componente parietale e una settale. La prima si presenta allungata, irregolare, ispessita e con corde tendinee in parte più sviluppate rispetto alla controparte sinistra. Infine, la componente settale si pre-

senta anch'essa irregolare, ispessita e con caratteristiche analoghe alla controparte sinistra (Fig. 11). Sempre a livello della sezione di taglio longitudinale mediana del cuore, è possibile rilevare una importante ipertrofia concentrica di entrambi i ventricoli [la porzione prossimale della parete libera del ventricolo sinistro (quindi non in corrispondenza del muscolo papillare) misura 0,9 cm; la porzione media del SIV misura 0,9 cm; la porzione intermedia della parete libera del ventricolo destro misura 0,8 cm]. Premesso che gli spessori misurati all'esame post-mortem non corrispondono agli spessori misurati con l'ecocardiografia, indubbiamente il cuore presenta una marcata ipertrofia concentrica di entrambi i ventricoli. Si esclude tuttavia che tali spessori siano degli artefatti. All'esame anatomico-patologico sono state

escluse forme primarie e di ostruzione delle vie d'efflusso. È doveroso sottolineare il fatto che non è stato possibile esaminare istologicamente il parenchima polmonare in modo da verificare eventuali vasculopatie e che lo studio anatomico-patologico della porzione residua dell'aorta non ha evidenziato lesioni responsabili di ostruzione.

Il lavoro descrive un AVSD parziale nel gatto. Gli elementi ecocardiografici salienti sono rappresentati dal difetto ASD-OS1, dal "cleft" mitralico e dalla conformazione dell'LVOT.

DISCUSSIONE

Il lavoro descrive un AVSD Parziale (*Partial AVSD ASD type1*)^{3,26} in un gatto. Le chiavi anatomiche indispensabili per una corretta diagnosi ecocardiografica di tale difetto sono costituite da una giunzione AV comune con 2 valvole separate, la presenza di un "cleft" mitralico, un difetto interatriale tipo ASD-OS1 e differenti dimensioni del tratto di afflusso e del tratto di efflusso sinistri, con dislocazione anteriore dell'aorta.

In corrispondenza della giunzione AV si apprezzano due valvole separate, ma giacenti su di un unico piano (definita inserzione "lineare"²⁴), a causa di una posizione più apicale della valvola mitrale con perdita del normale "offset" cardiaco²⁵. Abbiamo già accennato nella introduzione come nella forma Parziale viene mantenuta la configurazione a 5 lembi⁶, ma è presente un ponte di tessuto valvolare posto tra i lembi anteriore e posteriore, che divide la valvola comune in 2 orifizi separati. Quindi, in realtà, i termini mitrale e tricuspide andrebbero sostituiti da "valvola sinistra" e "destra", rispettivamente.

Tale ponte è generalmente ancorato alla cresta del setto interventricolare, riducendo il difetto ad una comunicazione interatriale tipo ASD-OS1 (*Partial AVSD ASD type1*)^{3,26}. Il lembo anteriore della valvola sinistra mostra, all'esame ecocardiografico, una fissurazione ("mitral cleft"), con associato rigurgito mitralico. In realtà non si tratta di una fessura del lembo, bensì dello spazio compreso tra i lembi "bridging" superiore e quello inferiore nel punto in cui essi si inseriscono sulla cresta del setto interventricolare²⁷. La rotazione in senso orario della normale inserzione del muscolo papillare subauricolare sul setto, in posizione più anteriore, rappresenta un ulteriore elemento distintivo tra vero "cleft" su di una valvola mitralica normoconformata e falso "cleft" in corso di AVSD^{27,35}. La presenza del jet di rigurgito, inoltre, rappresenta un importante aspetto diagnostico differenziale tra una forma parziale di AVSD e un difetto interatriale isolato. Altro punto importante nella caratterizzazione ecocardiografica ed

anatomico-patologica del difetto è rappresentato dal fatto che l'anomalo sviluppo delle valvole AV, impedendo il normale incuneamento ("wedging") della valvola aortica tra mitrale e tricuspide, determina una posizione più anteriore della porzione di efflusso del VS, rappresentato dall'insieme di LVOT, valvola aortica e radice aortica. Ne risulterà un "inlet" più corto dell'"outlet" (in un cuore normale essi dovrebbero avere dimensioni simili)^{26,53}. Inoltre, questa dislocazione anteriore contribuisce a far assumere al LVOT una configurazione allungata e stretta, tale da far assumere un aspetto definito a "collo d'oca" o a "collo di cigno" ("goose neck" o "swan neck" deformity)²⁸⁻³². Questo aspetto, descritto inizialmente in corso di esame angiografico³³, è riconoscibile anche in corso di esame ecocardiografico nelle scansioni a 5 camere (parasternale dx e retroxifoidea)³¹. Tale condizione crea in alcune situazioni il substrato anatomico per una stenosi subaortica²⁹⁻³². Nel caso da noi descritto un flusso aortico normovelocimetrico e l'assenza di turbolenze al color-doppler escludevano fenomeni stenotici.

Per quanto riguarda la condizione emodinamica, nel nostro caso lo shunt sx-dx era localizzato a livello interatriale. Nel lavoro di Schrope¹¹ la forma parziale presentava uguale distribuzione tra shunt interatriale e shunt interventricolare, in controtendenza con i dati desunti dalla letteratura umana dove la forma parziale a shunt interventricolare risulta meno frequente³.

Il riarrangiamento dell'area AV determina una alterazione della normale anatomia e della elettrofisiologia del sistema di conduzione.

Il riarrangiamento dell'area AV porta anche una alterazione della normale anatomia e della elettrofisiologia del sistema di conduzione. A seguito di tale riarrangiamento, la posizione del nodo AV risulta più posteriore ed inferiore all'interno del triangolo di Koch e, conseguentemente, necessita di un fascio di His più lungo per raggiungere i ventricoli³. Il disturbo nella conduzione dell'impulso elettrico di più frequente riscontro che ne deriva è il BBD^{3,39,48,49}. Esso è stato riscontrato nel nostro caso ed anche nello studio di Schrope¹¹. A ciò si aggiungerebbero ritardi di conduzione intra-nodali determinati dalle perturbazioni che la persistenza dell'ostium primum induce nello sviluppo di quell'area del sistema di conduzione denominata "area della giunzione AV"³⁹. La chiave embriogenetica del AVSD è, in sintesi, rappresentata da un anomalo sviluppo del setto AV e del complesso valvolare AV. È stato dimostrato, da lavori sperimentali su embrioni di pollo, di roditori ed umani³⁹⁻⁴¹, che durante le fasi di sviluppo del cuore, il canale AV,

non solo rappresenta il punto di passaggio tra l'atrio ed il ventricolo primitivi, ma ha anche un ruolo cruciale nella corretta separazione tra cuore destro e sinistro, attraverso la formazione delle 2 valvole AV, del setto AV (che congiunge il setto interatriale con quello interventricolare) e, soprattutto, del complesso fibroso anulare, deputato ad isolare elettricamente gli atri dai ventricoli. In questo processo di settazione all'interno del canale AV, gioca un ruolo fondamentale il cosiddetto **"complesso mesenchimale AV"** (CMAV). Esso è costituito dall'insieme di: cuscinetti endocardici (CE, distinti in uno superiore, uno inferiore e due laterali), *septum primum* con la sua parte più ventrale, denominata **"mesenchymal cap"** (MC) e protrusione dorsale mesenchimale (DMP, Dorsal Mesenchymal Protusion)⁴²⁻⁴⁴ (Fig. 12a). I CE si sviluppano all'epoca dell'inizio del processo di looping e sono costituiti da aggregati di cellule endocardiche, le quali, opportunamente stimolate ad opera di fattori di crescita lipofili secreti dalle cellule del miocardio (es-

senzialmente Condroitinsolfato e Glicosaminoglicani)⁴⁵, vanno incontro ad una trasformazione in cellule mesenchimali, proliferano ed occupano lo spazio interno al canale AV. Il CE superiore, in contatto con la curvatura interna, e il CE inferiore, in contatto con la curvatura esterna, contribuiranno a formare, oltre il CMAV, anche i lembi settali di mitrale e tricuspide⁴⁶. La Mesenchymal Cap^{50,51}, è costituita da un aggregato di cellule mesenchimali, di derivazione endoteliale, che occupano l'apice ventrale formando il *septum primum*. Essa si andrà a fondere sia con il CE dorsale, sia con la DMP, obliterando l'*ostium primum*⁵². La DMP è una struttura mesenchimale derivata dal "secondo campo cardiaco" del polo venoso, posta alla base del setto interatriale⁴². Originariamente definita da His come "spina vestibuli"^{44,47} essa si sviluppa, durante le fasi terminali del looping, in corrispondenza del pavimento dell'atrio comune, topograficamente vicina alle vene polmonari⁴. Il ruolo svolto dalla DMP è quello di fondersi con la MC per occupare lo spazio tra i 2 CE e completare lo sviluppo basale del *septum primum*. Delle 3 strutture che costituiscono il CMAV, solo la DMP andrà incontro ad un processo di parziale differenziazione mesenchimale-muscolare⁵⁰. Da questa trasformazione in tessuto muscolare della DMP,

Il CMAV è costituito dall'insieme dei 4 CE, la MC e la DMP.

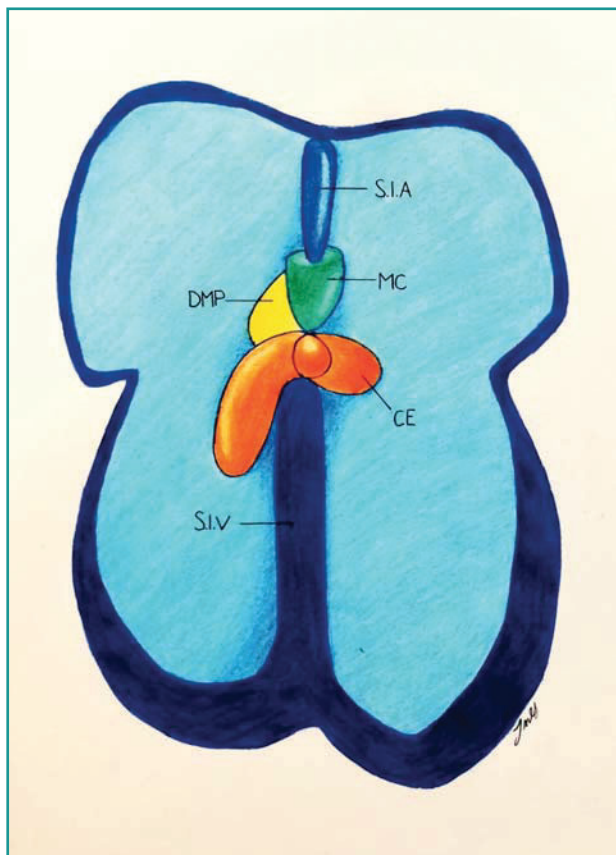


Figura 12a - Schema di sviluppo fisiologico del setto AV. Sono indicati il setto interatriale (SIA), il setto interventricolare (SIV), la mesenchymal cap (MC), la dorsal mesenchymal protusion (DMP) ed i cuscinetti endocardici (CE).

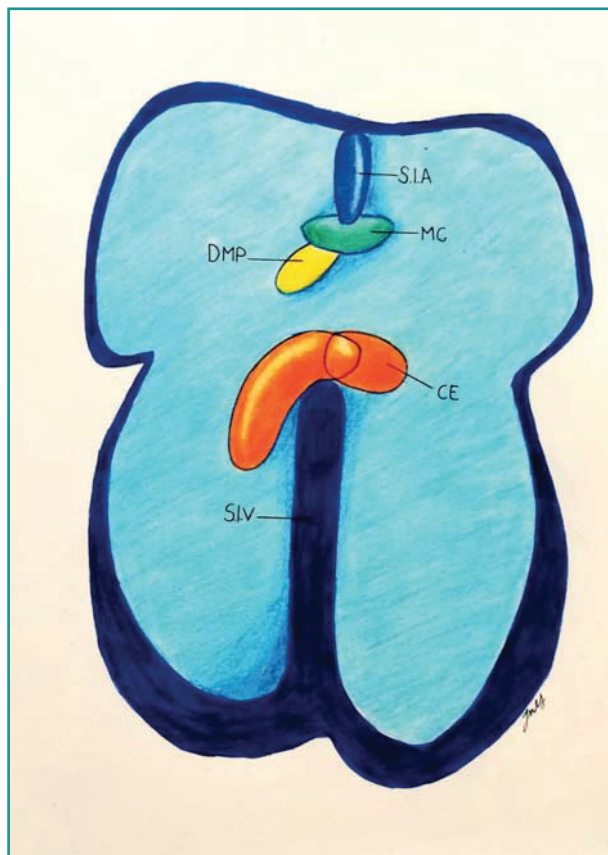


Figura 12b - Rappresentazione schematica della teoria sulla genesi dell'AVSD Parziale, con un ridotto sviluppo di MC e DMP.

prenderà origine la rima della fossa ovale ed il rivestimento muscolare della porzione atriale del nodo AV, a formare le cosiddette cellule transizionali⁴. La porzione centrale della DMP non seguirà tale processo di “muscolarizzazione”, ma formerà il Tendine di Todaro³. La patogenesi di tale difetto rimane ancora non completamente chiarita e poca attenzione è stata dedicata a conoscere se esistono differenze nello sviluppo dei diversi sottotipi (parziale, intermedio, completo)³. Per quanto riguarda la medicina veterinaria non esiste alcun lavoro specifico sul cane o sul gatto³⁸. In passato si riteneva che il difetto consistesse in un ridotto sviluppo ed una mancata fusione dei CE e, quindi, erroneamente definito come “difetto dei cuscinetti endocardici”. Ma studi sperimentali sul topo hanno dimostrato che, in corso di AVSD, i CE sono più grandi del normale e si presentano fusi^{36,37}. Grande importanza viene attribuita oggi alle

perturbazioni dello sviluppo della DMP e della MC (Fig. 12b) nella genesi dei difetti atriali ed atrioventricolari, anche se esistono molti punti di disaccordo^{42,43}. L'unico concetto sul quale la comunità scientifica si trova concorde è rappresentato dal fatto che, affinché si porti a termine un regolare processo di settazione, è necessario che, in una precisa sequenza spazio-temporale, il septum primum con la sua MC, il septum secundum, i CE e la DMP, si sviluppino, interagiscano e si fondano tra loro^{50,51}. Sulla base dei modelli murini, l'ipotesi attualmente più accreditata⁵⁰ è che la patogenesi delle forme Parziali risieda in un disturbo genetico a carico esclusivamente della popolazione cellulare che forma la DMP, derivante dal SHF. Le forme Complete, invece, deriverebbero da un disturbo che coinvolge, oltre la DMP, anche le cellule formanti i CE ed il miocardio ventricolare. Questo lavoro descrive un caso di AVSD Parziale in un gatto, con caratteristiche cliniche, ecocardiografiche e anatomopatologiche in linea con i pochi casi descritti in letteratura veterinaria.

Un regolare processo di settazione, prevede che septum primum con la sua MC, septum secundum, i CE e la DMP si sviluppino e interagiscano tra loro in una precisa sequenza spazio-temporale.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia per la preziosa collaborazione tecnica alla sezione del cuore il sig. Silvio Cosentino ed il dr. Antonio Seminara, per aver riferito il caso.

PUNTI CHIAVE

- L'AVSD è una cardiopatia congenita complessa determinata da un anomalo sviluppo della giunzione atrioventricolare.
- Alla formazione di questa area, che separa anatomicamente e funzionalmente gli atri dai ventricoli, contribuisce in maniera determinante il CMAV, costituito da MC, CE, DMP e septum secundum.
- L'anomalo accrescimento di questa area del cuore determina una alterazione della normale anatomia dei setti, delle valvole AV e della elettrofisiologia del sistema di conduzione.
- Didatticamente si può distinguere una forma completa, una parziale ed una intermedia.
- Per una diagnosi “in vivo” della patologia l'esame ecocardiografico rappresenta uno strumento determinante.

Atrioventricular septal defect in cat.

Description of a case and the embryological features

Summary

The Atrioventricular septal defect (AVSD) is a complex congenital heart disease made up of an anomalous development of the Atrioventricular (AV) junction, generating a unique AV orifice with a common AV valve. The AVSD is classified as complete form, partial form and intermediate type.

In cats the disease is not so frequent and the literature is scarce of studies. In the first section of the paper clinical, instrumental and pathological findings of a partial form in an domestic shorthair cat are discussed. The second section describe the more updated knowledges dealing with the embryology of the defect.

BIBLIOGRAFIA

- Calabrò R, Limongelli G: Complete atrioventricular canal. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 1:8-13, 2006.
- Jacobs JP, Jacobs ML, Mavroudis C, et al.: Atrioventricular septal defects: lessons learned about patterns of practice and outcomes from the congenital heart surgery database of the society of thoracic surgeons. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 1:68-77, 2010.
- Calkoen EE, Hazekamp MG, Blom MA, Elders BBLJ, et al.: Atrioventricular septal defect: from embryonic development to long-term follow-up. *International Journal of Cardiology* 202:784-795, 2016.
- Kim JS, Viragh S, Moorman AFM, Anderson RH, et al.: Development of the myocardium of the atrioventricular canal and the vestibular spine in the human heart. *Circulation Research* 88:395-402, 2001.
- Anderson RH, Spicer D: Anatomy of Common Atrioventricular Junction with Complex Associated Lesions. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 1:112-118, 2010.
- Adachi I, Uemura H, McCarthy KP, et al.: Surgical Anatomy of Atrioventricular Septal Defect. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 16:497-502, 2008.
- Rastelli G, Kirklin JW, Titus JL: Anatomic observations on complete form of persistent common atrioventricular canal with special reference to atrioventricular valves. *Mayo Clinic Proceedings* 41:296-308, 1966.
- Liu S, Ettlinger S: Persistent common atrioventricular canal in two cats. *Journal of American Veterinary Medical Association* 153:556-62, 1968.
- Lucy RJ, O'Brien CR, Malik R: What was your diagnosis? *Journal of Small Animal Practice* 42 (9):464, 2001.
- Nakao S, Tanaka R, Hamabe L, Suzuki S, et al.: Cor triatriatum sinister with incomplete atrioventricular septal defect in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13 (6):463-466, 2011.
- Schrope DP: Atrioventricular septal defects: Natural history, echocardiographic, electrocardiographic, and radiographic findings in 26 cats. *Journal of Veterinary Cardiology* 15:233-242, 2013.
- Kogure K, Miyagawa S, Ando M, et al.: AV Canal defect in a feline species. In Mora JJ, Takao A. Ed. *Congenital heart disease: causes and processes*. Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co, 1984, pp 69-77.
- Durham J, Maisenbacher H: Double-outlet right atrium in a 9-year old cat. *Journal of Veterinary Cardiology* 16:127-131, 2014.
- Schrope DP: Prevalence of congenital heart disease in 76,301 mixed-breed and 57,025 mixed-breed cats. *Journal of Veterinary Cardiology* 17:192-202, 2015.
- Freeman L, Becvarova I, Cave N, Mackay C, et al.: WSAVA Nutritional Assessment Guidelines. *Journal of Small Animal Practice* 52 (7):385-396, 2011.
- Michel KE, Anderson W, Cupp C, Laflamme DP: Correlation of a feline muscle mass score with body composition determined by dual-energy X-ray absorptiometry. *British Journal of Nutrition* 106: S57-S59, 2011.
- Zwicker LA, Matthews AR, Andersen E: The effect of dexmedetomidine on radiographic cardiac silhouette size in healthy cats. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 57 (3):230-236, 2016.
- Van den Broek AHM, Darke PGG: Cardiac measurements on thoracic radiographs of cats. *Journal of Small Animal Practice* 28:125-135, 1987.
- Guglielmini C, Baron Toaldo M, Poser H, Mencioti G, et al.: Diagnostic accuracy of the vertebral heart score and other radiographic indices in the detection of cardiac enlargement in cats with different cardiac disorders. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16:812-825, 2014.
- Santilli RA, Perego M: Disturbi della conduzione. In Santilli RA, Perego M. Ed. *Elettrocardiografia del cane e del gatto*. Milano, Elsevier, 2009, pp 173-199.
- Scansen BA, Schneider M, Bonagura JD: Sequential segmental classification of feline congenital heart disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 17: S10-S53, 2015.
- Van Praagh R: Terminology of congenital heart disease: glossary and commentary. *Circulation* 56 (2):139-143, 1977.
- Visser LC, Sloan CQ, Stern JA: Echocardiographic assessment of right ventricular size and function in cats with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31:668-677, 2017.
- Adriaanse BME, Bartelings MM, Van Vugt JMG, Chaoui R, et al.: Differential and linear insertion of atrioventricular valves: a useful tool? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 44: 568-574, 2014.
- Vettraino I, Huang R, Comstock C: The normal offset of the tricuspid septal leaflet in the fetus. *Journal of Ultrasound in Medicine* 21:1099-1104, 2002.
- Anderson RH, Wessels A, Vettukattil JJ: Morphology and morphogenesis of atrioventricular septal defect with common atrioventricular junction. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 1 (1):59-67, 2010.
- Smallhorn JF, De Leval M, Stark J, Somerville J, et al.: Isolated anterior mitral cleft Two dimensional echocardiographic assessment and differentiation from "clefts" associated with atrioventricular septal defect. *British Heart Journal* 48:109-116, 1982.
- Gotsman MS, Beck W, Schire V: Left ventricular cineangiography in endocardial cushion defects. *British Heart Journal* 30:182-186, 1968.
- Blieden LC, Randall PA, Castaneda AR, Lucas RV, et al.: The "Goose Neck" of the Endocardial Cushion Defect: Anatomic Basis. *Chest* 65:13-17, 1974.
- Yoshida H, Funabashi T, Nakaya S, Maeda T, et al.: Subxiphoid Cross-sectional Echocardiographic Imaging of the "Goose-neck" Deformity in Endocardial Cushion Defect. *Circulation* 62:1319-1323, 1980.
- Bussadori CM: Congenital Cardiopathies. In: De Madron E. Ed. *Clinical Echocardiography of the Dog and Cat*. St. Louis, Elsevier Masson, 2016, pp 283-342.
- Magoon R, Choudhury A, Sharma A, Kapoor PM: Transesophageal echocardiography in a atrioventricular septal defect. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 19:587-588, 2016.
- Baron MG: Endocardial cushion defects. *Radiologic Clinics of North America* 6:343, 1968.
- Magoon R: Transesophageal echocardiography in a atrioventricular septal defect. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 19:587-588, 2016.
- Kohl T, Silverman N: Comparison of cleft and papillary muscle position in cleft mitral valve and atrioventricular septal defect. *American Journal of Cardiology* 77:164-169, 1996.
- Webb S, Anderson RH, Brown NA: Endocardial cushion development and heart loop architecture in the trisomy 16 mouse. *Developmental Dynamics* 206:301-309, 1996.
- Webb S, Brown NA, Anderson RH: Cardiac morphology at late fetal stages in the mouse with trisomy 16: consequences for different formation of the atrioventricular junction when compared to humans with trisomy 21. *Cardiovascular Research* 34:515-524, 1997.
- Knosp C: Periods and Stages of the Prenatal Development of the Domestic Cat. *Anatomia, Histologia, Embryologia* 31:37-51, 2002.
- Blom NA, Ottenkamp J, Deruiter MC, Wenink AGC, et al.: Development of the Cardiac Conduction System in Atrioventricular Septal Defect in Human Trisomy 21. *Pediatric Research* 58: 516-520, 2005.
- vanWeerd JH, Christoffels VM: The formation and function of the cardiac conduction system. *Development* 143:197-210, 2016.
- Webb S, Brown NA, Anderson RH: Formation of the Atrioventricular Septal Structures in the Normal Mouse. *Circulation Research* 82:645-656, 1998.
- Briggs LE, Kakarla J, Wessels A: The pathogenesis of atrial and atrioventricular septal defects with special emphasis on the role of the dorsal mesenchymal protrusion. *Differentiation* 84:117-130, 2012.
- Snarr BS, Warring EE, Phelps AL, Trusk TC, et al.: A Spatiotemporal Evaluation of the Contribution of the Dorsal Mesenchymal Protrusion to Cardiac Development. *Developmental Dynamics* 236:1287-1294, 2007.
- Wessels A, Anderson RH, Markwald RR, Webb S, et al.: Atrial development in the human heart: an immunohistochemical study with emphasis on the role of mesenchymal tissues. *The Anatomical Record* 259, 288-300, 2000.
- Cristoffels VM, Habets PE, Franco D, Campione M, et al.: Chambers formation and morphogenesis in the developing mammalian heart. *Developmental Biology* 223:266-278, 2000.
- Snarr BS, Kern CB, Wessels A: Origin and Fate of Cardiac Mesenchyme. *Developmental Dynamics* 237:2804-2819, 2008.
- His W: Die Area interposita, die Eustachische Klappe und die Spina vestibuli. In: von. Vogel FD.C.W. *Anatomie Menschlicher Embryonen*. Leipzig; 1880, pp 149-152.
- Feldt RH, Dushane JW, Titus JL: The atrioventricular conduction system in persistent common atrioventricular canal defect. Correlations with electrocardiogram. *Circulation* 42:437-444, 1970.
- Boineau JP, Moore EN, Patterson DF: Relationship between the ECG, ventricular activation, and the ventricular conduction system in ostium primum ASD. *Circulation* 48:556-564, 1973.
- Burns T, Yang Y, Hiriart E, Wessels A: The Dorsal Mesenchymal Protrusion and the Pathogenesis of Atrioventricular Septal Defects. *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 3:29-46, 2016.
- Van Vliet PP, Lin L, Boogerd CJ, Martin JF, et al.: Tissue specific requirements for WNT11 in developing outflow tract and dorsal mesenchymal protrusion. *Developmental Biology* 429:249-259, 2017.
- Anderson RH, Spicer DE, Brown NA, Mohun TJ: The development of septation in the four-chambered heart. *The Anatomical Record* 297 (8):1414-1429, 2014.
- Sulafa AKM, Tamimi O, Najmi HK, Gogman MJ: Echocardiographic differentiation of atrioventricular septal defects and mitral valve clefts. *American Journal of Cardiology* 95:607-610, 2005.