

La miocardite nel cane e nel gatto: cosa sappiamo ad oggi?



La diagnosi di miocardite è una delle più complesse in cardiologia veterinaria: i sintomi clinici sono aspecifici ed il decorso clinico è estremamente variabile, la prevalenza nel cane e nel gatto è sconosciuta e probabilmente sottostimata, la fisiopatologia è ancora poco chiara ed il trattamento specifico è controverso.

Molte di queste lacune sono legate al fatto che la maggioranza delle nostre conoscenze si basa su studi con diagnosi istologiche post-mortem.

In questa revisione della letteratura vengono analizzati i dati disponibili in veterinaria sulla miocardite nel cane e nel gatto, con particolare attenzione agli studi pubblicati negli ultimi anni ed alle nuove prospettive diagnostiche e terapeutiche.

INTRODUZIONE

La miocardite è una patologia infiammatoria del miocardio atriale e ventricolare causata da trigger infettivi e non, che nell'uomo può presentarsi sia in forme subcliniche, spesso sotto diagnosticate, sia in forme caratterizzate da gravi danni miocardici permanenti che possono portare alla morte del paziente. Nelle linee guida pubblicate dall'*European Society of Cardiology*, la miocardite nell'uomo è stata definita come una patologia infiammatoria del miocardio, diagnosticata secondo precisi criteri istologici, immunologici ed immunoistochimici.¹ Da questa definizione si può dedurre il motivo dell'importante carenza di una letteratura inerente questo argomento in medicina veterinaria. Tuttavia, recentemente, vi è un crescente interesse nello studio degli aspetti eziopatogenetici, nonché delle possibilità diagnostiche e terapeutiche di tale patologia nel cane e nel gatto. In questa revisione della letteratura vengono analizzate le più recenti acquisizioni sulla miocardite in queste specie. La conoscenza delle possibilità diagnostiche a no-

stra disposizione può infatti aiutare nella pratica clinica quotidiana ad identificare una patologia probabilmente sotto diagnosticata anche in medicina veterinaria.

EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DELLA MIOCARDITE

Sebbene anche in medicina umana spesso non si arrivi alla precisa diagnosi eziologica di miocardite, sappiamo che un'enorme varietà di agenti infettivi, patologie immuno-mediate, farmaci e tossine possono causare tale patologia.¹ Le moderne metodiche di biologia molecolare, in particolare l'amplifica-



Roberto Santilli
Med Vet, PhD,
DECVIM-CA
(Cardiology)^{a, c*}



Stefano Battaia
Med Vet, MS^{a, b}



Manuela Prego
Med Vet,
DECVIM-CA
(Cardiology)^{a, b}

Le attuali conoscenze sull'eziologia e sulla prevalenza della miocardite nel cane e nel gatto si basano su un numero limitato di studi, spesso effettuati su diagnosi autotipiche.

^a Clinica Veterinaria Malpensa, Anicura - Viale Marconi, 27, 21017 Samarate, Varese, Italy

^b Ospedale Veterinario I Portoni Rossi, Anicura - Via Roma, 57 40069 Zola Predosa, Bologna, Italy

^c Department of Clinical Sciences, Cornell University, 930 Campus Road, 14853 Ithaca, New York, USA

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

Ricevuto: 13/01/2020 - Accettato: 30/01/2020

Tabella 1 - Sommario dei reports di presunta miocardite nel cane (1970-2019).
 (PM: diagnosi ottenuta mediante analisi post-mortem/supportata da test di ricerca dell'agente eziologico su sangue ante-mortem; IV: diagnosi ottenuta in vivo mediante biopsia endomiocardica)

Gruppo	Agente eziologico	Numero di reports pubblicati	Referenze	Modalità di diagnosi
Virus	Parvovirus canino 1 e 2	13	da 4 a 16	PM (da 4 a 15) IV (16)
	Virus di West Nile	4	15, da 17 a 19	PM
	Adenovirus canino	2	15, 16	PM (15) IV (16)
	Coronavirus respiratorio canino	2	15, 16	PM (15) IV (16)
	Cimurro	2	15, 16	PM (15) IV (16)
	Herpesvirus	2	15, 16	PM (15) IV (16)
	Virus della parainfluenza	1	15	PM
Protozoi	Neospora caninum	8	15, da 20 a 26	PM
	Trypanosoma cruzi	4	da 27 a 30	PM
	Leishmania infantum	3	16, 31,32	PM (31,32) IV (16)
	Hepatozoon canis	1	33	PM
	Toxoplasma gondii	1	34	PM
Batteri	Bartonella spp	5	16, da 35 a 39	PM (da 35 a 39) IV (16)
	Borrelia burgdorferi	3	da 40 a 42	PM
	Citrobacter koseri	1	43	PM
	Clostridium piliforme	1	44	PM
	Mycoplasma haemocanis	1	15	PM
Funghi	Coccidioides immitis	2	da 45 a 46	PM
	Inonotus tropicalis	1	47	PM
	Aspergillus spp	1	48	PM
	Blastomyces dermatitidis	1	49	PM
Alghe	Prothotheca spp	1	50	PM

zione con RT-PCR, hanno nel tempo identificato nell'uomo le infezioni virali quale causa più importante di miocardite in Nord America e Europa, specialmente nei bambini, con genomi di enterovirus, adenovirus, virus influenzali, herpes virus (HHV-6), Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, virus dell'epatite C e parvovirus B19 rilevati in pazienti affetti da miocardite e quadri ipocinetici-dilatativi.² Inoltre, in uno studio effettuato su pazienti con disfunzione sistolica ventricolare idiopatica sottoposti a biopsia endomiocardica, il 67% dei soggetti è risultato essere positivo a infezioni virali singole o multiple.³

Nel cane, le cause di miocardite sono simili a quelle riportate nell'uomo, sebbene le conoscenze siano più limitate a causa dell'assenza di metodiche diagnostiche di

screening che permettano una precisa diagnosi in vivo. Per tale ragione, la maggior parte degli studi pubblicati sono limitati a case report o case series di necropsie. Da un'analisi sistematica della letteratura, nel periodo di tempo tra il 1970 e il 2019, sono stati pubblicati 48 reports di miocardite, escludendo i lavori di miocardite indotta sperimentalmente (Tabella 1). Di questi, 15 reports descrivevano miocarditi su base virale (parvovirus canino 1 e 2,⁴⁻¹⁶ West Nile virus,^{15, 17-19}, adenovirus canino,¹⁵⁻¹⁶ coronavirus canino,¹⁵⁻¹⁶ cimurro,¹⁵⁻¹⁶ herpesvirus¹⁵⁻¹⁶ e parainfluenza¹⁵); 17 reports miocardite su base protozoaria (N. caninum,^{15,20-26} Trypanosoma cruzi causante malattia di Chagas,²⁷⁻³⁰ Leishmania infantum,^{16,31,32} Hepatozoon canis³³ e Toxoplasma gondii³⁴); 12 reports di miocardite batterica (Bartonella spp,^{16,35-39} Borrelia bur-

Tabella 2 - Sommario dei reports di presunta miocardite nel gatto (1970-2019).
 (PM: diagnosi ottenuta mediante analisi post-mortem/supportata da test di ricerca dell'agente eziologico su sangue ante-mortem; IV: diagnosi ottenuta in vivo mediante biopsia endomiocardica)

Gruppo	Agente eziologico	Numero di reports pubblicati	Referenze	Modalità di diagnosi
Virus	Parvovirus	2	52, 53	PM
	Virus dell'immunodeficienza felina (FIV)	1	54	PM
	Coronavirus felino (FIP)	1	55	PM
Protozoi	Toxoplasma gondii	2	56, 57	PM (56), IV (57)
	Hepatozoon silvestris	1	58	PM
	Sarcocystis felis	1	59	PM
Batteri	Bartonella spp	4	da 60 a 63	PM
	Streptococcus canis	2	64, 65	PM

gdorferi,⁴⁰⁻⁴² Citrobacter,⁴³ Clostridium piliforme⁴⁴, Mycoplasma haemocanis¹⁵); 6 reports di miocardite fungina (Coccidioides immitis,^{45,46} Inonotus tropicalis,⁴⁷ Aspergillus spp,⁴⁸ Blastomyces dermatitidis⁴⁹), 1 report di miocardite causata da alghe (Prototheca spp)⁵⁰. Per quanto riguarda la miocardite virale, in un primo studio anatomopatologico redatto nel 2001 era stata fatta un'analisi PCR su campioni di miocardio fissati in formalina e processati in paraffina di cani adulti con disordini miocardici, e non era stata dimostrata un'associazione tra l'adenovirus canino 1 o 2, l'herpesvirus o il parvovirus e lo sviluppo di quadri ipocinetici-dilatativi o di miocardite attiva.⁵¹ A novembre 2019 è stato pubblicato sul *Journal of the American Veterinary*

Studi recenti hanno focalizzato l'attenzione sul ruolo della miocardite virale nel cane e sul significato clinico del ritrovamento di tali patogeni.

Medical Association uno studio prospettico sperimentale su 37 cani affetti da patologie miocardiche (quadri ipocinetici dilatativi) e/o disordini aritmici (blocchi atrio-ventricolari, aritmie ventricolari e sopraventricolari) ad eziologia sconosciuta e sottoposti a biopsia endomiocardica. Tali campioni biopsici sono stati ottenuti in vivo mediante biopsia endomiocardica e, oltre ad analisi istologica, sono stati sottoposti ad analisi immunoistochimica e PCR per adenovirus canino 1 e 2, coronavirus canino, herpesvirus canino 1 e 2, cimurro, virus di West Nile, Bartonella spp, Borrelia burgdorferi, Toxoplasma gondii e Leishmania infantum. Similmente alla percentuale riportata nell'uomo, il 57% di questi pazienti è risultato positivo a tali agenti eziologici. In particolare, dei 21 cani con PCR positiva, 14 sono risultati positivi per virus a RNA, 8 per virus a DNA, 4 per batteri (Bartonella spp) e 1 per protozoi (L. infantum). Quindici cani

mostravano acidi nucleici di un singolo patogeno, mentre in 6 cani sono stati dimostrati acidi nucleici di più agenti eziologici. L'assenza di infiltrato infiammatorio e la negatività della PCR in 9/10 cani del gruppo di controllo ha sottolineato la possibilità di un nesso causa effetto nei soggetti malati tra il disordine miocardico o aritmico ed i patogeni ritrovati.¹⁶

Contemporaneamente a tale lavoro è stata pubblicata una ricerca sperimentale post-mortem che ha portato a risultati discordanti. In tale studio, infatti, veniva rilevata una prevalenza sovrapponibile di agenti eziologici in campioni di tessuto miocardico con diagnosi istologica di miocardite e campioni di tessuto miocardico di cani deceduti per altre pato-

logie. In particolare, il 53% dei cani deceduti con diagnosi istologica di miocardite risultavano essere negativi allo screening PCR per parvovirus canino 2, cimurro, herpesvirus canino, Borrelia spp, West Nile virus, adenovirus, parainfluenza virus, pneumovirus, coronavirus respiratorio, virus influenzale, Bartonella spp, Rickettsia spp, Mycoplasma spp e Neospora caninum. Solo il 47% dei controlli, invece, risultava essere negativo per tali agenti eziologici.¹⁵ Il limite principale di questo studio risiede tuttavia nel fatto che i campioni sottoposti a PCR erano stati prelevati precedentemente in maniera non sterile durante autopsia, erano stati fissati in formalina e tagliati mediante microtomo; non può essere pertanto esclusa una contaminazione dei campioni in una delle fasi di tale processo.

Dall'analisi sistematica della letteratura riguardante la miocardite infettiva nel gatto, nel periodo di tempo tra il 1970

e il 2019, sono stati pubblicati 14 reports di miocardite felina infettiva, escludendo i lavori di miocardite indotta sperimentalmente (Tabella 2). Di questi, 4 reports descrivevano miocarditi su base virale (parvovirus,^{52,53} virus dell'immunodeficienza felina,⁵⁴ coronavirus felino⁵⁵); 4 reports miocardite su base protozoaria (*Toxoplasma gondii*,^{56,57} *Hepatozoon silvestris*,⁵⁸ *Sarcocystis felis*⁵⁹), 6 reports di miocardite batterica (*Bartonella* spp⁶⁰⁻⁶³ e *Streptococcus canis*^{64,65}). La maggior parte dei gatti inclusi in questi studi era affetta da patologie concomitanti o immunodepressione, principalmente correlata a virus della leucemia felina, virus dell'immunodeficienza felina, peritonite infettiva felina, infezione da micoplasma, farmaci immunosoppressivi, come riportato nell'uomo in corso di infezione da HIV. Interessante è la correlazione sospettata in un lavoro pubblicato nel 2000 tra cardiomiopatie feline e miocarditi, in seguito al ritrovamento di parvovirus in cuori di gatti affetti da cardiomiopatia ipertrofica, restrittiva e dilatativa.⁵³ Uno studio successivo aveva inoltre identificato antigeni di virus dell'immunodeficienza felina in cuori di gatti affetti da miocardite e cardiomiopatia ipertrofica, sebbene non potesse essere dimostrata una correlazione certa tra le 2 entità patologiche.⁵⁴ Uno studio pubblicato nello stesso anno, nel quale non veniva ritrovato genoma virale in campioni di miocardio prelevato da gatti deceduti e affetti da forma endomiocardica di cardiomiopatia restrittiva, ha smorzato l'interesse in questa direzione, direzionando la ricerca più verso le forme immuno-mediate.⁶⁶

Modelli di studio su ratti sperimentalmente infetti da enterovirus hanno permesso di studiare e caratterizzare il decorso della miocardite in 3 fasi (Fig. 1).² La fase acuta dura solo pochi giorni; l'entrata del virus e la replicazione virale inducono un danno acuto a carico dei miociti, che porta a necrosi miocardica. La conseguente esposizione degli antigeni intracellulari è seguita dall'attivazione del sistema immunitario dell'ospite, che comporta un'invasione di cellule natural killer, macrofagi e linfociti T. La fase subacuta della miocardite, che può durare da poche settimane ad alcuni mesi dopo l'iniziale infezione, è caratterizzata da un'infiammazione miocardica mediata dalle cellule del sistema immunitario e dalla diretta interazione degli anticorpi contro le cellule miocardiche. La fase cronica è infine caratterizzata da un processo di sostituzione multifocale del tessuto miocardico con tessuto fibroso, disfunzione sistolica e sviluppo di quadri ipocinetici-dilatativi.² Per definire tale condizione (miocardite associata a disfunzione sistolica) è stato proposto dall'*European Society of Cardiology* il termine di cardiomiopatia infiammatoria.¹ Tale fase può essere caratterizzata da una completa scomparsa dei segni di infezione virale (virus, infiltrazione cellulare e anticorpi) (fase post-miocarditica) oppure da una persistenza dei segni di infezione (miocardite cronica con persistenza virale).

SEGNI CLINICI E RILIEVI STRUMENTALI

La miocardite può avere svariate presentazioni cliniche, ed in anamnesi recente possono essere riportati sintomi di infezione a carico delle vie respiratorie superiori o dell'apparato gastroenterico, chirurgia, vaccinazioni o assunzione recente di farmaci. Non esiste alcun segno clinico specifico su cui basare la diagnosi, ma spesso vengono riportati sintomi aspecifici quali febbre, anoressia, tosse, dolore muscolare, intolleranza all'esercizio e diarrea.⁶⁷ Per quanto riguarda i segni cardiovascolari, questi pazienti possono presentare dispnea e versamenti cavitari nei quadri congestizi, grave abbattimento del sensorio nei quadri di shock cardiogeno secondari a disfunzione sistolica o tachiaritmie, sincopi nei pazienti con blocchi atrioventricolari avanzati.⁶⁸

Ecocardiografia

Le alterazioni ecocardiografiche più comuni riportate nell'uomo in corso di miocardite consistono in una disfunzione sistolica acuta che può portare ad un aumento della sfericità del ventricolo sinistro e a un aumento fulminante degli spessori parietali del setto interventricolare.⁶⁹ In persone con infezione virale dimostrata mediante biopsia endomiocardica, è stato osservato un progressivo peggioramento della funzione ventricolare sinistra in associazione alla persistenza virale cronica, men-

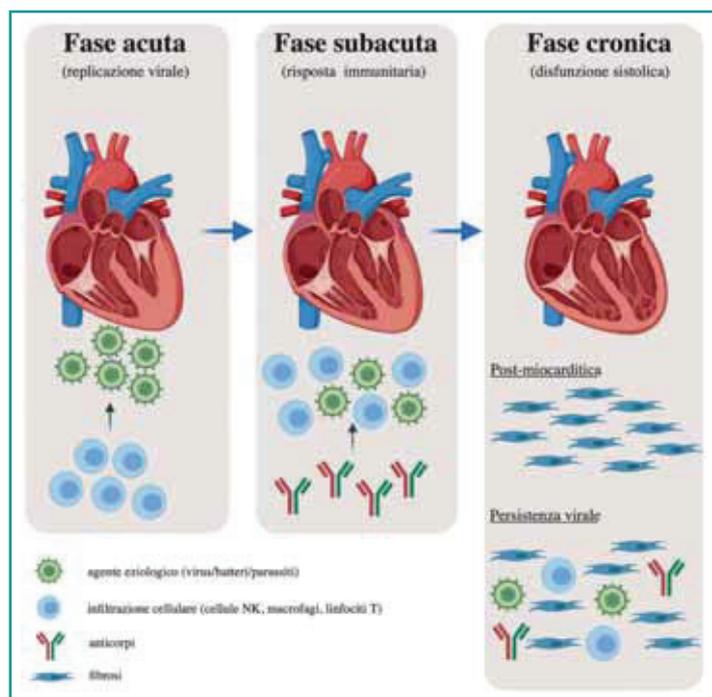


Figura 1 - Rappresentazione schematica del decorso della miocardite. La fase acuta dura solo pochi giorni, mentre quella subacuta e cronica può protrarsi da alcune settimane a parecchi mesi.²

tre l'assenza di materiale virale nelle biopsie di controllo si associava ad un ripristino significativo della funzione sistolica.⁷⁰ Tuttavia, in modelli sperimentali di ratto, processi autoimmuni persistevano indipendentemente dalla presenza o meno di genoma virale ed erano responsabili della progressione verso quadri ipocinetici-dilatativi.⁷¹ Questa condizione è stata dimostrata anche nei cani con malattia di Chagas, nella quale il grave danno miocardico acuto, che veniva osservato nonostante la carica di parassiti intracellulari fosse relativamente bassa, era causato dalla risposta immunitaria.⁶⁸ Nello studio sperimentale pubblicato recentemente sul *Journal of the American Veterinary Medical Association*, il 52% dei cani con disfunzione sistolica sottoposti a biopsia endomiocardica mostrava essere positivo a miocardite virale o batterica, e il cimurro risultava essere la patologia maggiormente rappresentata in questi pazienti.¹⁶ Nell'uomo, l'utilizzo di metodiche ecocardiografiche quali lo speckle tracking è risultato essere utile nella diagnosi di pazienti con miocardite acuta,⁶⁹ sebbene non esistano studi a riguardo, anche nel cane tale metodica potrebbe essere utile per identificare precocemente pazienti con iniziale disfunzione sistolica segmentale o diffusa secondaria a miocardite.⁷²

L'ipertrofia miocardica osservata nell'uomo è stata invece descritta solo nel gatto; un recente studio retrospettivo ha valutato una popolazione di gatti che si erano presentati con ispessimento miocardico associato ad insufficienza cardiaca congestizia, e che dopo un intervallo di tempo di 3.3 mesi sono andati incontro

In corso di miocardite, spesso vengono descritti nel cane e nel gatto gravi quadri congestizi, disturbi della conduzione correlati a sincope, aritmie sopraventricolari e ventricolari.

ad un rimodellamento inverso degli spessori parietali ventricolari e delle dimensioni atriali sinistre.⁷³ Alla base di tale ispessimento è stato sospettato un edema interstiziale miocardico secondario a miocardite; la presenza di eventi stressanti nel periodo antecedente allo scompenso cardiaco in una buona percentuale dei pazienti (71%) ha portato a sospettare anche una forma particolare di cardiomiopatia indotta da stress.⁷³ Nell'uomo, l'edema miocardico è una delle principali caratteristiche della risposta infiammatoria nella miocardite acuta.⁷⁴ Tale rilievo è stato riportato in un case report di un gatto con diagnosi di miocardite da *Toxoplasma gondii*, ottenuta mediante biopsia endomiocardica,⁵⁷ ed in un gatto risultato positivo a *Bartonella henselae*.⁶²

Elettrocardiografia

Nell'uomo, l'esame elettrocardiografico è utilizzato come strumento di screening iniziale, nonostante la bassa sensibilità, per identificare pazienti con infarto miocardico o miocardite.⁶⁹

Nel cane sono presenti più lavori che descrivono l'associazione tra disturbi della conduzione e miocardite,^{39,75,76} e il follow-up di un vasto numero di pazienti con blocco atrioventricolare di III grado dopo impianto di pacemaker ha permesso di dimostrare una completa o parziale regressione del disturbo della conduzione nell'arco di un mese, proponendo la miocardite acuta come possibile causa del blocco atrioventricolare transitorio.⁷⁷ Tre dei 6 cani affetti da blocco atrioventricolare di III grado e sottoposti a biopsia endomiocardica in un recente studio sono risultati affetti da coronavirus canino e *Leishmania infantum*.¹⁶

Nel gatto sono presenti case reports che descrivono la presenza di disturbi della conduzione di diverso grado in associazione a sospetta miocardite, che col miglioramento dei segni clinici sono andati incontro a risoluzione completa.^{62,78} Il blocco trifascicolare, in particolare, che può essere identificato con blocchi intermittenti a carico delle 3 branche del fascio atrioventricolare o con un blocco bifascicolare associato a blocco atrioventricolare di II grado, era stato sospettato in 3 gatti, in cui era stato avanzato un sospetto di miocardite sulla base del rialzo della troponina I cardiaca (cTnI) e della risoluzione del disturbo di conduzione nel follow-up.⁷⁸ I meccanismi che possono chiarire tali disturbi della conduzione sono stati chiariti nell'uomo come dei danni compressivi del tessuto di conduzione secondari all'edema

interstiziale infiammatorio ed all'effetto compressivo secondario all'edema sul nodo atrioventricolare.⁷⁹

Le aritmie ventricolari sono state riportate nel

cane sia in associazione a miocardite che a ischemia miocardica, sepsi, anemia e malattie metaboliche, risultando quindi aritmie poco specifiche.⁸⁰

Tuttavia, nel recente studio condotto su cani affetti da disordini miocardici o aritmici inspiegabili sottoposti a biopsia endomiocardica, 3 dei 4 cani con tachicardie ventricolari sintomatiche e che avevano richiesto un trattamento farmacologico mostravano evidenze istologiche di miocardite con differenti patogeni ritrovati mediante PCR.¹⁶

Infine, le aritmie sopraventricolari sono state correlate nel medesimo studio a miocardite con persistenza virale secondaria a cimurro;¹⁶ uno studio condotto nell'uomo ha evidenziato la presenza di miocardite atriale associata a miocardite ventricolare in pazienti con miocardite da varie cause, suggerendo che pazienti affetti da miocardite sono predisposti allo sviluppo di tachicardie sopraventricolari e conseguenti complicazioni, come morte cardiaca improvvisa e insufficienza cardiaca congestizia.⁸¹

Biomarker e sierologia virale

La cTnI è una proteina rilasciata dai cardiomiociti danneggiati, e può pertanto essere utilizzata con una buona sensibilità e specificità come marker di danno miocardico.⁸² Aumenti della cTnI (>0.2 ng/ml) sono stati descritti in cani con patologie miocardiche infiltrative, tra cui la miocardite,^{83,84} ed è stato dimostrato inoltre un valore prognostico significativo correlato a tale biomarker.^{86,86} In generale, patologie cardiostrutturali come la cardiomiopatia dilatativa o la malattia mitralica cronica causano solo aumenti della cTnI da lievi a moderati (fino a 1.57 ng/ml), visto che l'eziopatogenesi di queste patologie non prevede una distruzione dei miociti.⁸⁵ Aumenti più significativi della cTnI possono invece riflettere danno miocardico diretto o ischemia; tuttavia, ad oggi non vi è un cut-off accettato in larga scala, al

La troponina è un marker relativamente sensibile per avanzare un sospetto di danno miocardico acuto nel cane e nel gatto, potenzialmente correlato a miocardite.

di sopra del quale si possa sospettare un danno miocardico acuto infiltrativo o ischemico. Alcuni autori hanno proposto un cut-off per la concentrazione di cTnI >1.405 come indicatore relativamente sensibile di miocardite,^{84,87} anche se in un recente lavoro alcuni cani con miocardite cronica dimostrata istologicamente mediante biopsia endomiocardica mostravano aumenti più lievi della cTnI.¹⁶

Secondo i dati presenti nell'uomo, la CK è invece dotata di bassa specificità, similmente alla cTnI, ma anche di bassa sensibilità per avanzare un sospetto di miocardite.⁸⁸

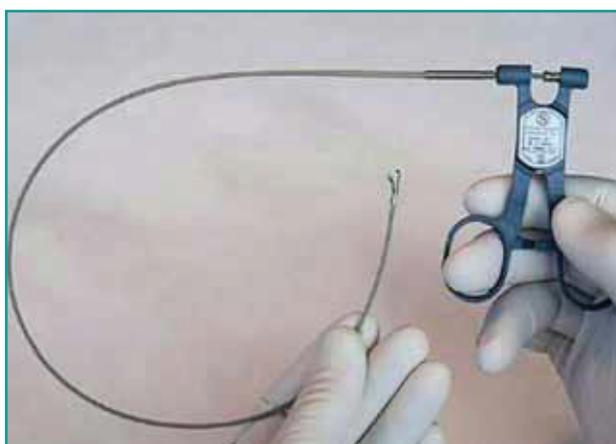


Figura 2 - Il biotomo (Sholten Surgical Instruments Inc, CA, USA) permette di effettuare prelievi dall'apice ventricolare destro e dal setto interventricolare con approccio dalla giugulare di sinistra, fornendo campioni di circa 2 mm di diametro.

Marker non specifici di infiammazione come la conta leucocitaria e la proteina C reattiva possono essere rialzati nell'uomo in corso di miocardite acuta, ma valori normali non escludono un processo infiammatorio a carico del miocardio.²

L'utilità della sierologia virale in pazienti con sospetta miocardite rimane poco chiara, e attualmente non viene inclusa in medicina umana nel protocollo diagnostico standard dei pazienti con sospetta miocardite.² In uno studio volto a chiarire il valore diagnostico della sierologia comparato all'analisi del genoma virale identificato mediante biopsia endomiocardica, solo nel 4% dei pazienti vi era evidenza sierologica della stessa infezione dimostrata mediante biopsia endomiocardica.⁸⁹

Biopsie endomiocardiche

La biopsia endomiocardica è riconosciuta attualmente in medicina umana come tappa fondamentale per la conferma di diagnosi di miocardite, e spesso l'analisi istologica in associazione alle tecniche di biologia molecolare e immunoistochimiche gioca un ruolo critico per identificare quei pazienti che necessitano di un trattamento specifico.^{69,90}

Nelle linee guida dell'*European Society of Cardiology* per la diagnosi ed il trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta e cronica, è stata proposta una classe di raccomandazione IIa e livello di evidenza C per l'utilizzo della biopsia endomiocardica nei pazienti con insufficienza cardiaca rapidamente progressiva, nonostante la terapia standard.⁹¹

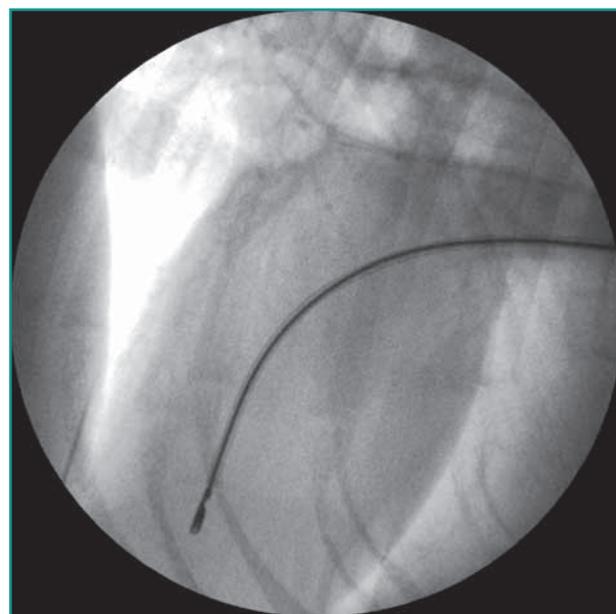


Figura 3 - Immagine fluoroscopica di un cane affetto da aritmie ventricolari inspiegabili sottoposto a biopsia endomiocardica; il biotomo viene inserito attraverso un introduttore vascolare che oltrepassa la valvola tricuspide, in modo da limitare potenziali danni valvolari causati dal passaggio del biotomo.

In medicina veterinaria, la metodica per l'esecuzione di una biopsia endomiocardica è stata descritta per la prima volta nel cane nel 1980 e nel gatto nel 1990.^{92,93} Nel recente studio condotto su 47 cani sottoposti a biopsia endomiocardica, è stata applicata la tecnica modificata da Keene nel 1990, che prevedeva il posizionamento del cane in anestesia generale in decubito laterale destro, e l'inserimento in giugulare sinistra con la metodica di Seldinger modificata di un introduttore vascolare 7Fr da 40 cm con una punta curvata di circa 70°, che veniva avanzato, sotto guida fluoroscopica, attraverso la vena cava

craniale, l'atrio destro e la valvola tricuspide.⁹⁴ Il catetere veniva lasciato nel ventricolo destro, con la punta che oltrepassava la valvola tricuspide, in modo da limitare potenziali danni valvolari causati dal passaggio del biotomo (Sholten Surgical Instruments Inc, CA, USA; Fig. 2). In questo studio pubblicato nel 2019 una volta inserito il biotomo, venivano effettuati 3 prelievi bioptici dall'apice ventricolare destro e 3 dal setto interventricolare (Fig. 3 e video 1 e video 2); di questi campioni, una parte venivano fissati in formalina per analisi istologica e immunohistochimica (Fig. 4 e 5), e una parte in una

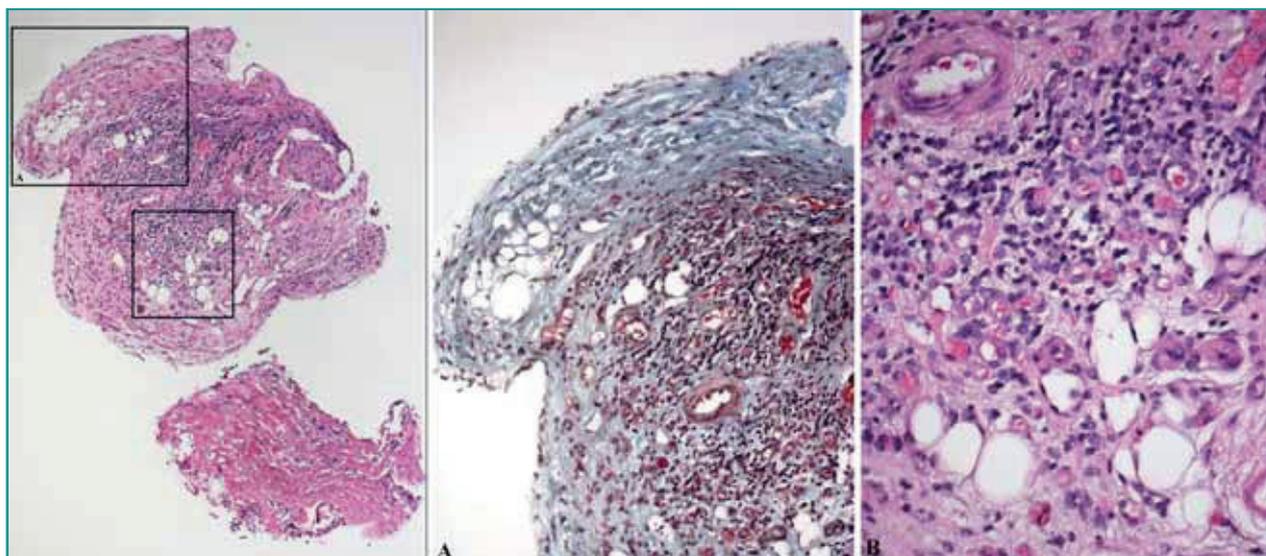


Figura 4 - Preparato istologico da campione di biopsia endomiocardica di un cane affetto da miocardite. In **A** (Masson, 20 X) viene evidenziato il rivestimento endocardico con marcato ispessimento fibrotico; in **B** (EE, 40 X) viene evidenziato un massivo infiltrato leucocitario prevalentemente linfoplasmacellulare associato a fibrosi con neovascolarizzazione (tessuto di granulazione vascolare). Gentile concessione Dott. M. Tursi.

Analogamente all'uomo, metodiche come la biopsia endomiocardica e la risonanza magnetica cardiaca potrebbero entrare nel protocollo diagnostico standard per la diagnosi di miocardite nel cane e nel gatto.



Video 1
Fluoroscopia di procedura di biopsia endomiocardica, proiezione laterale
<https://www.scivac.it/it/v/18138/1>



Video 2
Fluoroscopia di procedura di biopsia endomiocardica, proiezione sagittale
<https://www.scivac.it/it/v/18138/2>

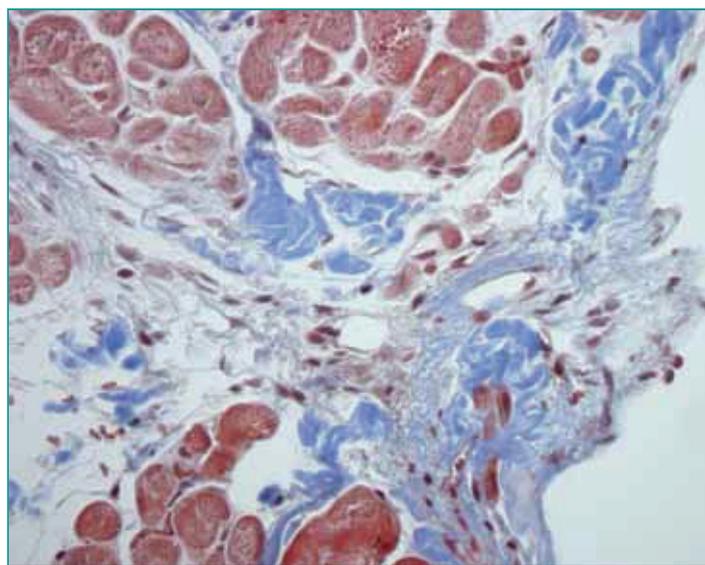


Figura 5 - Preparato istologico da campione di biopsia endomiocardica di un cane affetto da miocardite cronica con persistenza virale, in evidenza la fibrosi sostituiva (Masson, 40 X). Gentile concessione Dott. M. Tursi.

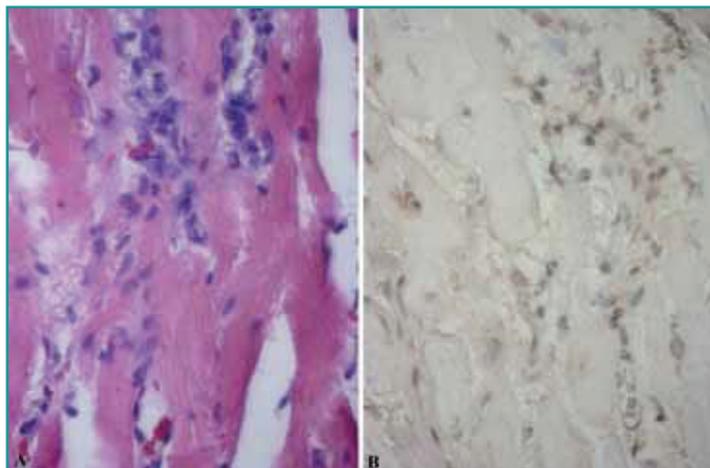


Figura 6 - A. Preparato istologico da campione di biopsia endomiocardica che mostra infiltrato linfoplasmocitario (EE, 60X); B. Reperto immunohistochemico con esito positivo per infiltrato linfocitario T (Cd3, 60X). Gentile concessione Dott. M. Tursi.

soluzione specifica stabilizzante l'RNA (Thermo Fisher, Massachusetts, USA).¹⁶ In medicina umana, vi sono criteri istologici specifici per la diagnosi di miocardite, definiti come un numero di leucociti $\geq 14/\text{mm}^2$ associato a linfociti T positivi per CD3 in numero $\geq 7/\text{mm}^2$.¹

Sia nell'uomo che nel cane è stato descritto un basso tasso di complicanze legato alla procedura di biopsia endomiocardica.^{16,94,95} Nello studio più recente condotto su 47 cani, è stata osservata 1 complicanza maggiore (perforazione ventricolare destra con emorragia intrapericardica autolimitante senza tamponamento cardiaco) e 2 complicazioni minori (tachicardie ventricolari polimorfe autolimitanti).¹⁶

I limiti correlati alla biopsia endomiocardica riguardano la necessità di un'anestesia generale, che può essere un fattore di rischio aggiuntivo in pazienti con grave disfunzione sistolica, e la possibilità di sotto diagnosticare miocarditi focali o limitate per esempio al ventricolo sinistro. Per far fronte a quest'ultima limitazione, l'utilizzo di una metodica di biopsia con campionamento anche del miocardio sinistro potrebbe portare ad una maggiore sensibilità diagnostica.⁹⁵

Considerando i rilievi dell'analisi istologica in associazione alla biologia molecolare, la maggioranza dei cani affetti da disordini miocardici o aritmici inspiegabili e sottoposti a biopsia endomiocardica nel recente studio, risultava affetta da miocardite cronica con persistenza virale (19 cani); 7 cani erano affetti da cardiomiopatie primarie, dei quali uno presentava caratteristiche tipiche di cardiomiopatia aritmogena; 5 cani risultavano essere affetti da miocardite acuta/subacuta associata o meno a PCR positiva; 3 cani non presentavano alterazioni istologiche significative, 2 cani presentavano alterazioni istologiche classificate come borderline per miocardite, 1 cane presentava miocardite cronica con PCR negativa (fase post-miocarditica).¹⁶

Nuove metodiche diagnostiche

La risonanza magnetica cardiaca (CMR) permette una caratterizzazione non invasiva del miocardio e può supportare la diagnosi di miocardite, pertanto attualmente nelle linee guida in cardiologia umana viene considerato ragionevole sottoporre pazienti clinicamente stabili a risonanza magnetica, prima della biopsia endomiocardica.¹ In questo contesto, l'edema miocardico, la captazione precoce del mezzo di contrasto (*early gadolinium enhancement*), espressione di iperemia, e la captazione tardiva del mezzo di contrasto (*late gadolinium enhancement*) che riflette la necrosi e la fibrosi sono i tre criteri per la diagnosi di miocardite (criteri di Lake-Louise). Per tali criteri viene raccomandato un uso combinato, anche perché non sono sempre presenti contemporaneamente.¹ Ad esempio, così come nel caso dell'occlusione coronarica acuta, la presenza di edema in assenza di captazione tardiva del mezzo di contrasto è considerata indicativa di lesione miocardica reversibile.⁹⁶ Nelle linee guida dell'*European Society of Cardiology* sulla miocardite, viene marcato tuttavia come la risonanza magnetica non possa sostituire la biopsia endomiocardica nella diagnosi di miocardite, pertanto tale metodica non dovrebbe ritardare l'esecuzione di biopsia endomiocardica nei quadri clinici più urgenti.¹ La crescente disponibilità in medicina veterinaria di risonanze magnetiche ad alto campo rende questa metodica un potenziale aiuto nella diagnosi della miocardite anche nel cane. Studi preliminari sull'utilizzo della risonanza magnetica per la valutazione delle cardiomiopatie nel cane e nel gatto sono già presenti, ma saranno necessari studi prospettici associati a biopsia endomiocardica per testare la reale applicabilità clinica di tale metodica in corso di sospetta miocardite.⁹⁷⁻⁹⁹

TRATTAMENTO

I 3 punti cruciali del trattamento della miocardite nell'uomo sono rappresentati dall'inibizione del patogeno, dalla modulazione del sistema immunitario e dal controllo dell'insufficienza cardiaca, e devono essere presi in considerazione dopo una diagnosi eziologica e di stadio della malattia chiarito mediante biopsia endomiocardica (Fig. 1).⁶⁹

Per quanto riguarda l'inibizione del patogeno in corso di miocardite virale nell'uomo, l'utilizzo precoce di farmaci antivirali come l'interferone ha mostrato effetti positivi sulla funzione sistolica e sulla sopravvivenza in alcuni trials clinici.^{100,101} Per quanto concerne il trattamento immunosoppressivo, il maggior beneficio è stato dimostrato in alcune categorie eziopatogenetiche quali la miocardite eosinofila, a cellule giganti e le forme associate a malattie del connettivo.⁹⁰ Nell'ambito della miocardite virale o idiopatica le indicazioni all'immunosoppressione appaiono attualmente circoscritte a pazienti con evidente immuno-attivazione ed assenza di geno-

ma virale.¹⁰² Vi sono infatti evidenze riguardando al fatto che la persistenza di genoma virale nel miocardio si associ al fallimento della

terapia immunosoppressiva e, d'altra parte, come questo trattamento risulti efficace in termini di miglioramento clinico-strumentale a 6 mesi in pazienti accuratamente selezionati in base alla diagnosi immunoistochimica di miocardite ed all'assenza di virus nel miocardio.^{103,104}

Nel cane e nel gatto, tutti i trattamenti specifici sono empirici e controversi.⁶⁷ Se la miocardite non è associata a patologia sistemica che ha permesso diagnosi (ad esempio in corso di patologie virali come parvovirosi, batteriche, parassitarie o fungine), le indicazioni sono attualmente limitate al controllo dei sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia, al trattamento farmacologico delle aritmie sopraventricolari e ventricolari sintomatiche ed al trattamento elettrico delle bradiaritmie mediante cardiostimolatore permanente.⁶⁷

C'è evidenza da studi sperimentali su ratti che farmaci comunemente usati per il trattamento dello scompenso cardiaco nel cane e nel gatto possano avere un effetto benefico anche sulla miocardite. Per esempio, sembra che gli ACE inibitori riducano l'entità dell'infiammazione miocardica.⁶⁷ Inoltre, l'attivazione delle citochine secondaria al processo infiammatorio porta ad un aumento della sin-

Il raggiungimento di una diagnosi eziologica potrà aprire in futuro nuove frontiere di trattamento, sia per l'inibizione del patogeno che per l'immunosoppressione.

tesi di ossido nitrico da parte dei miociti danneggiati; teoricamente, questo effetto potrebbe essere limitato dall'utilizzo del pimobendan e

dell'amlodipina.⁶⁷ La digossina invece è più controindicata, per la sua capacità di stimolare la produzione di citochine pro-infiammatorie, di causare spasmo vascolare, di peggiorare l'entità del danno miocardico, di indurre aritmie e di aumentare la mortalità.⁶⁷ L'utilizzo di β -bloccanti potrebbe ridurre invece l'estensione del danno miocardico ed aumentare la sopravvivenza.⁶⁷

CONCLUSIONI

Recentemente è stata dimostrata una maggiore prevalenza di patogeni cardiotropi in cani con disturbi miocardici e aritmici inspiegabili rispetto a cani con patologie cardiache congenite, indicando una possibile associazione tra questi patogeni e lo sviluppo di particolari disturbi cardiaci (ad esempio, cimurro in cani con quadri ipocinetici-dilatativi e coronavirus canino in cani con blocchi atrioventricolari di III grado).¹⁶ La disponibilità nella pratica clinica di nuovi strumenti quali i biomarker cardiaci, la biopsia endomiocardica e la risonanza magnetica cardiaca potrà avanzare tale ricerca e determinare la possibilità di un trattamento più specifico per questa complessa patologia.

PUNTI CHIAVE

- L'analisi della letteratura pubblicata (1970-2019) ha evidenziato 48 reports di miocardite nel cane (15 su base virale, 17 protozoaria, 12 batterica, 6 fungina, 1 da alghe) e 14 reports nel gatto (4 su base virale, 4 protozoaria, 6 batterica).
- Studi recenti hanno evidenziato una prevalenza significativa di patogeni in cani affetti da disturbi miocardici ed aritmici inspiegabili, indicando un possibile nesso tra tali patogeni e lo sviluppo di malattia cardiaca.
- La biopsia endomiocardica e la risonanza magnetica cardiaca potrebbero diventare strumenti indispensabili anche in medicina veterinaria per definire lo stadio della patologia (miocardite acuta, subacuta o cronica - con o senza persistenza virale) e scegliere un trattamento mirato.

Myocarditis in dogs and cats: what do we know today?

Summary

Myocarditis is one of the most complex diagnosis in veterinary cardiology: the clinical symptoms are nonspecific and the clinical course is extremely variable, the prevalence in dogs and cats is unknown and probably underestimated, the pathophysiology is still unclear and the specific treatment is controversial. Many of these shortcomings are related to the fact that the majority of our knowledge is based on studies characterized by post-mortem histological diagnosis. In this review of the literature, actual knowledge about myocarditis in dogs and cats is analysed, focusing on published studies in recent years and new diagnostic and therapeutic perspectives.

BIBLIOGRAFIA

1. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *The European Heart Journal* 34, 2636-2648, 2013.
2. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F et al. Update on Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 59, 779-792, 2012.
3. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M et al. High Prevalence of Viral Genomes and Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults With "Idiopathic" Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 111, 887-893, 2005.
4. Hayes MA, Russell RG, Babiuk LA. Sudden death in young dogs with myocarditis caused by parvovirus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 174(11), 1197-1203, 1979.
5. Harcourt RA, Spurling NW, Pick CR. Parvovirus infection in a beagle colony. *Journal of Small Animal Practice* 21(5), 293-302, 1980.
6. Carpenter JL, Roberts RM, Harpster NK et al. Intestinal and cardiopulmonary forms of parvovirus infection in a litter of pups. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 176(11), 1269-1273, 1980.
7. Lenihan P, Bassett HF, Weavers ED. Demonstration by electron microscopy of parvovirus-like particles in canine parvovirus myocarditis. *The Veterinary Record* 107(9), 201-202, 1980.
8. Robinson WF, Huxtable CR, Pass DA. Canine parvoviral myocarditis: a morphologic description of the natural disease. *Veterinary Pathology* 17(3), 282-293, 1980.
9. Bastianello SS. Canine parvovirus myocarditis: clinical signs and pathological lesions encountered in natural cases. *The Journal of the South African Veterinary Association* 52(2), 105-108, 1981.
10. Harrison LR, Styer EL, Pursell AR et al. Fatal disease in nursing puppies associated with minute virus of canines. *He Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 4(1), 19-22, 1992.
11. Nho WG, Sur JH, Doster AR et al. Detection of canine parvovirus in naturally infected dogs with enteritis and myocarditis by in situ hybridization. *He Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 9(3), 255-260, 1997.
12. Agungpriyono DR, Uchida K, Tabaru H et al. Subacute massive necrotizing myocarditis by canine parvovirus type 2 infection with diffuse leukoencephalomalacia in a puppy. *Veterinary Pathology* 36(1), 77-80, 1999.
13. Sime TA, Powell LL, Schildt JC et al. Parvoviral myocarditis in a 5-week-old Dachshund. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio)* 25(6), 765-769, 2015.
14. Ford J, McEndaffer L, Renshaw R et al. Parvovirus infection is associated with myocarditis and myocardial fibrosis in young dogs. *Veterinary Pathology* 54(6): 964-971, 2017.
15. Molesan A, Goodman L, Ford J et al. The Causes of Canine Myocarditis and Myocardial Fibrosis Are Elusive by Targeted Molecular Testing: Retrospective Analysis and Literature Review. *Veterinary Pathology* 56(5), 761-777, 2019.
16. Santilli RA, Grego E, Battaia S et al. Prevalence of selected cardiotropic pathogens in the myocardium of adult dogs with unexplained myocardial and rhythm disorders or with congenital heart disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 255(10), 1150-1160, 2019.
17. Buckweitz S, Kleiboeker S, Marioni K et al. Serological, reverse transcriptase-polymerase chain reaction, and immunohistochemical detection of West Nile virus in a clinically affected dog. *He Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 15(4), 324-329, 2003.
18. Lichtensteiger CA, Heinz-Taheny K, Osborne TS, et al. West Nile virus encephalitis and myocarditis in wolf and dog. *Emerging Infectious Diseases* 9(10), 1303-1306, 2003.
19. Cannon AB, Luff JA, Braut AC, et al. Acute encephalitis, polyarthritis, and myocarditis associated with West Nile virus infection in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20(5), 1219-1223, 2006.
20. Jardine JE, Dubey JP. Canine neosporosis in South Africa. *Veterinary Parasitology* 44(3-4), 291-294, 1992.
21. Odin M, Dubey JP. Sudden death associated with *Neospora caninum* myocarditis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 203(6), 831-833, 1993.
22. Barber JS, Trees AJ. Clinical aspects of 27 cases of neosporosis in dogs. *The Veterinary Record* 139(18):439-443, 1996.
23. Meseck EK, Njaa BL, Haley NJ et al. Use of a multiplex polymerase chain reaction to rapidly differentiate *Neospora caninum* from *Toxoplasma gondii* in an adult dog with necrotizing myocarditis and myocardial infarct. *He Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 17(6), 565-568, 2005.
24. Kul O, Atmaca HT, Anteplioglu T et al. *Neospora caninum*: the first demonstration of the enteroepithelial stages in the intestines of a naturally infected dog. *The Journal of Comparative Pathology* 153(1), 9-13, 2015.
25. McAllister MM, Funnell O, Donahoe SL et al. Unusual presentation of neosporosis in a neonatal puppy from a litter of bulldogs. *Australian Veterinary Journal*. 94(11), 411-414, 2016.
26. Prandini D, Crisman R, Roser M et al. Neonatal neosporosis in a 2-week-old Bernese mountain dog infected with multiple *Neospora caninum* strains based on MS10 microsatellite analysis. *Veterinary Parasitology* 221, 134-138, 2016.
27. Williams GD, Adams LG, Yaeger RG et al. Naturally occurring trypanosomiasis (Chagas' disease) in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 171(2), 171-177, 1997.
28. Kjos SA, Snowden KF, Craig TM, et al. Distribution and characterization of canine Chagas disease in Texas. *Veterinary Parasitology* 152(3-4), 249-256, 2008.
29. Cruz-Chan JV, Bolio-Gonzalez M, Colin-Flores R et al. Immunopathology of natural infection with *Trypanosoma cruzi* in dogs. *Veterinary Parasitology* 162(1- 2), 151-155, 2009.
30. Vitt JP, Saunders AB, O'Brien MT et al. Diagnostic features of acute Chagas myocarditis with sudden death in a family of boxer dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30(4), 1210-1215, 2016.
31. Torrent E, Leiva M, Segales J, et al. Myocarditis and generalised vasculitis associated with leishmaniosis in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 46(11), 549-552, 2005.
32. Rosa FA, Leite JH, Braga ET, et al. Cardiac lesions in 30 dogs naturally infected with *Leishmania infantum* chagasi. *Veterinary Pathology* 51(3), 603-606, 2014.
33. Barton CLRE, Craig TM, Green RW. Canine hepatozoonosis: a retrospective study of 15 naturally occurring cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* 21, 125-134, 1985.
34. Headley SA, Alfieri AA, Fritzen JT et al. Concomitant canine distemper, infectious canine hepatitis, canine parvoviral enteritis, canine infectious tracheobronchitis, and toxoplasmosis in a puppy. *He Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 25(1), 129-135, 2013.
35. Breitschwerdt EB, Atkins CE, Brown TT et al. *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* and related members of the alpha subdivision of the Proteobacteria in dogs with cardiac arrhythmias, endocarditis, or myocarditis. *Journal of Clinical Microbiology* 37(11), 3618-3626, 1999.
36. Fenimore A, Varanat M, Maggi R et al. *Bartonella* spp. DNA in cardiac tissues from dogs in Colorado and Wyoming. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25(3), 613-616, 2011.
37. Shelnutt LM, Balakrishnan N, DeVanna J et al. Death of military working dogs due to *Bartonella vinsonii* subspecies *berkhoffii* genotype III endocarditis and myocarditis. *Military Medicine*, 182(3):e1864-e1869, 2017.
38. Donovan TA, Fox PR, Balakrishnan N et al. Pyogranulomatous pancreatitis with intramyocardial *Bartonella henselae* san antonio 2 (BhSA2) in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31(1), 142-148, 2017.
39. Santilli RA, Battaia S, Perego M et al. *Bartonella*-associated inflammatory cardiomyopathy in a dog. *Journal of Veterinary Cardiology* 19, 74-81, 2017.
40. Levy SA, Duray PH. Complete heart block in a dog seropositive for *Borrelia burgdorferi*: similarity to human Lyme carditis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2(3), 138-144, 1988.
41. Janus I, Noszczyk-Nowak A, Nowak M et al. Myocarditis in dogs: etiology, clinical and histopathological features (11 cases: 2007-2013). *Ir The Veterinary Journal* 67(1), 28, 2014.
42. Detmer SE, Bouljihad M, Hayden DW et al. Fatal pyogranulomatous myocarditis in 10 Boxer puppies. *He Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 28(2), 144-149, 2016.

43. Cassidy JP, Callanan JJ, McCarthy G et al. Myocarditis in sibling boxer puppies associated with *Citrobacter koseri* infection. *Veterinary Pathology* 39(3), 393-395, 2002.
44. Young JK, Baker DC, Burney DP. Naturally occurring Tyzzer's disease in a puppy. *Veterinary Pathology* 32(1), 63-65, 1995.
45. Reed RE. Diagnosis of disseminated canine coccidioidomycosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 128(4), 196-201, 1956.
46. Brodey RS, Roszel JF, Rhodes WH et al. Disseminated coccidioidomycosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 157(7), 926-933, 1970.
47. Ribas T, Pipe-Martin H, Kim KS et al. Fungal myocarditis and pericardial effusion secondary to *Inonotus tropicalis* (phylum Basidiomycota) in a dog. *Journal of Veterinary Cardiology* 17(2), 142-148, 2015.
48. Kabay MJ, Robinson WF, Huxtable CR, et al. The pathology of disseminated *Aspergillus terreus* infection in dogs. *Veterinary Pathology* 22(6), 540-547, 1985.
49. Schmiedt C, Kellum H, Legendre AM et al. Cardiovascular involvement in 8 dogs with *Blastomyces dermatitidis* infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20(6), 1351-1354, 2006.
50. Stenner VJ, Mackay B, King T, et al. Protothecosis in 17 Australian dogs and a review of the canine literature. *Medical Mycology*, 45(3), 249-266, 2007.
51. Maxson TR, Meurs KM, Lehmkuhl LB et al. Polymerase chain reaction analysis for viruses in paraffin-embedded myocardium from dogs with dilated cardiomyopathy or myocarditis. *American Journal of Veterinary Research* 62(1), 130-135, 2001.
52. Bestetti G, Zwahlen R. Generalized parvovirus infection with inclusion body myocarditis in two kittens. *The Journal of Comparative Pathology* 95(3), 393-397, 1985.
53. Meurs KM, Fox PR, Magnon AI et al. Molecular screening by polymerase chain reaction detects panleukopenia virus DNA in formalin-fixed hearts from cats with idiopathic cardiomyopathy and myocarditis. *Cardiovascular Pathology* 9(2), 119-126, 2000.
54. Rolim VM, Casagrande RA, Wouters AT et al. Myocarditis caused by Feline Immunodeficiency Virus in Five Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy. *The Journal of Comparative Pathology* 154(1), 3-8, 2016.
55. Ernandes MA, Antoni AM, Armando F et al. Feline coronavirus-associated myocarditis in a domestic longhair cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 5(2), 2055116919879256, 2019.
56. Simpson KE, Devine BC, Gunn-Moore D. Suspected toxoplasma-associated myocarditis in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 7(3), 203-208, 2005.
57. Oleynikov D, Letunovskaya A, Battaia S et al. In vivo diagnosis of *Toxoplasma gondii* myocarditis in a cat. *Australian Veterinary Practitioner* 49 (2), 36-40, 2019.
58. Kegler K, Nufer U, Alic A et al. Fatal infection with emerging apicomplexan parasite *Hepatozoon silvestris* in a domestic cat. *Parasites & Vectors* 11(1), 428, 2018.
59. Elsheikha HM, Kennedy FA, Murphy AJ et al. Sarcocystosis of *Sarcocystis felis* in cats. *J Egypt Soc Parasitol* 36(3), 1071-1085, 2006.
60. Nakamura RK, Zimmerman SA, Lesser MB. Suspected *Bartonella* associated myocarditis and supraventricular tachycardia in a cat. *Journal of Veterinary Cardiology* 13(4), 277-281, 2011.
61. Varanat M, Broadhurst J, Linder KE et al. Identification of *Bartonella henselae* in 2 cats with pyogranulomatous myocarditis and diaphragmatic myositis. *Veterinary Pathology* 49(4), 608-611, 2012.
62. Joseph JL, Oxford EM, Santilli RA. Transient myocardial thickening in a *Bartonella henselae*-positive cat. *Journal of Veterinary Cardiology* 20(3), 198-203, 2018.
63. Donovan TA, Balakrishnan N, Carvalho B et al. *Bartonella* spp. as a Possible Cause or Cofactor of Feline Endomyocarditis-Left Ventricular Endocardial Fibrosis Complex. *The Journal of Comparative Pathology* 162, 29-42, 2018.
64. Matsuu A, Kanda T, Sugiyama A et al. Mitral stenosis with bacterial myocarditis in a cat. *Journal of Veterinary Medical Science* 69(11), 1171-1174, 2007.
65. Sura R, Hinckley LS, Risatti GR et al. Fatal necrotising fasciitis and myositis in a cat associated with *Streptococcus canis*. *The Veterinary Record* 162(14), 450-453, 2008.
66. Kimura Y, Fukushima R, Hirakawa A et al. Epidemiological and clinical features of the endomyocardial form of restrictive cardiomyopathy in cats: a review of 41 cases. *Journal of Veterinary Medical Science* 78(5), 781-784, 2016.
67. Bonagura JB. *Kirk's Current Veterinary Therapy*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2014, Web chapter 63
68. Guedes PMM, Veloso VM, Afonso LCC et al. Development of chronic cardiomyopathy in canine Chagas disease correlates with high IFN- γ , TNF- α , and low IL-10 production during the acute infection phase. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 130, 43-52, 2009.
69. Fung G, Luo H, Qiu Y et al. Review Myocarditis. *Circ Res* 118, 496-514, 2016.
70. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B et al. Viral Persistence in the Myocardium Is Associated With Progressive Cardiac Dysfunction. *Circulation* 112, 1965-1970, 2005.
71. Liu PP, Mason JW. Advances in the Understanding of Myocarditis. *Circulation* 104, 1076-1082, 2001.
72. Chetboul V. Advanced Techniques in Echocardiography in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 40, 529-543, 2010.
73. Novo Matos J, Pereira N, Glaus T et al. Transient Myocardial Thickening in Cats Associated with Heart Failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, 48-56, 2018
74. Sekiguchi M, Yu ZX, Hasumi M et al. Histopathologic and ultrastructural observations of acute and convalescent myocarditis: a serial endomyocardial biopsy study. *Heart and Vessels Suppl* 1, 143-153, 1985.
75. Dvir E, Lobetti RG, Jacobson LS et al. Electrocardiographic changes and cardiac pathology in canine babesiosis. *Journal of Veterinary Cardiology* 6, 15-23, 2004.
76. Kaneshige T, Machida N, Nakao S et al. Complete Atrioventricular Block Associated with Lymphocytic Myocarditis of the Atrioventricular Node in Two Young Adult Dogs. *The Journal of Comparative Pathology* 137, 146-150, 2007.
77. Santilli RA, Porteiro Vázquez DM, Vezzosi T et al. Long-term Intrinsic Rhythm Evaluation in Dogs with Atrioventricular Block. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 58-62, 2016.
78. Oxford EM, Giacomazzi FB, Moise NS. Clinical and electrocardiographic presentations of transient trifascicular block in three cats. *Journal of Veterinary Cardiology* 20, 204-212, 2018.
79. Morimoto SI, Kato S, Hiramitsu S et al. Role of myocardial interstitial edema in conduction disturbances in acute myocarditis. *Heart Vessels* 21, 356-360, 2006.
80. Patterson DF, Detweiler DK, Hubben K et al. Spontaneous abnormal cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the dog. A clinical and pathologic study of 3,000 dogs. *American Journal of Veterinary Research* 22, 355-369, 1961.
81. Begieneman MPV, Emmens RW, Rijvers L et al. Ventricular myocarditis coincides with atrial myocarditis in patients. *Cardiovascular Pathology* 25, 141-148, 2016.
82. Langhorn R, Willeisen JL. Cardiac Troponins in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 36-50, 2016.
83. Church WM, Sisson D, Oyama MA. Third degree atrioventricular block and sudden death secondary to acute myocarditis in a dog. *Journal of Veterinary Cardiology* 9, 53-57, 2007.
84. Wesselowski S, Cusack K, Gorson SG et al. Artificial cardiac pacemaker placement in dogs with a cohort of myocarditis suspects and association of ultrasensitive cardiac troponin I with survival. *Journal of Veterinary Cardiology* 22, 84-95, 2019.
85. Oyama MA, Sisson DD. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 831-839, 2004.
86. Fonfara S, Loureiro J, Swift S et al. Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. *The Veterinary Journal* 184, 334-339, 2010.
87. Winter RL, Saunders AB, Gordon SG et al. Analytical validation and clinical evaluation of a commercially available high-sensitivity immunoassay for the measurement of troponin I in humans for use in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 16, 81-89, 2014.

88. Lauer B, Niederau C, Kühl U et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 30, 1354-1359, 1997.
89. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M. Virus serology in patients with suspected myocarditis: Utility or futility? *The European Heart Journal* 32, 897-903, 2011.
90. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 116, 2216-2233, 2007.
91. Task A, Members F, Ponikowski et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 37, 2129-2200, 2016.
92. Burk RL, Tilley LP, Henderson BM et al. Endomyocardial biopsy in the dog. *American Journal of Veterinary Research* 41(12), 2106-2107, 1980.
93. Rush JE, Keene BW, Eicker SW. Endomyocardial biopsy in cats. *American Journal of Veterinary Research* 51(11), 1765-1768, 1990.
94. Keene BW, Kittleson ME, Atkins CE, et al. Modified transvenous endomyocardial biopsy technique in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 51, 1769-1772, 1990.
95. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: Differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 122, 900-909, 2010.
96. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 53, 1475 - 1487, 2009.
97. MacDonald KA, Kittleson MD, Garcia-Nolen T et al. Tissue Doppler imaging and gradient echo cardiac magnetic resonance imaging in normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 627-634, 2006.
98. MacDonald KA, Kittleson MD, Larson RF. The effect of ramipril on left ventricular mass, myocardial fibrosis, diastolic function, and plasma neurohormones in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy without heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 1093-1105, 2006.
99. Baumwart RD, Meurs KM, Raman SV. Magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23(2), 271-274, 2009.
100. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 107, 2793-2798, 2003.
101. Daliento L, Calabrese F, Tona F et al. Successful treatment of enterovirus-induced myocarditis with interferon-alpha. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 22, 214-217, 2003.
102. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 104, 39- 45, 2001.
103. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 107, 857-863, 2003.
104. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *The European Heart Journal* 30, 1995-2002, 2009.



CERCHI-OFFRI LAVORO?

Il servizio è telematico, libero e gratuito. **Vet-Job** prevede l'utilizzo di un archivio on-line compilato e aggiornato dagli stessi medici veterinari che cercano oppure offrono proposte di lavoro. Il portale registra più di 50.000 visite mensili, con una media di 300 annunci al mese.

Per inserire la propria offerta o richiesta di lavoro è necessaria la registrazione al servizio. Al termine della registrazione il sistema fornirà all'utente un codice che, insieme alla password, consentirà di accedere all'area riservata per modificare/integrare/rimuovere le proprie inserzioni e la scheda dati personale.

Le inserzioni permangono in rete per 90 giorni; alla scadenza di questo periodo vengono rimosse automaticamente.

Registrazione e condizioni d'uso dettagliate al sito:

<http://www.vetjob.it/>