

# La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro nel Bulldog Inglese: una patologia emergente

## RIASSUNTO

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (CAVD) è una patologia cardiaca familiare caratterizzata da una progressiva sostituzione del miocardio con tessuto fibro-adiposo. A queste modificazioni strutturali si accompagnano alterazioni funzionali con insorgenza di aritmie ventricolari e disfunzione miocardica. In medicina veterinaria questa patologia è stata riportata in maniera sporadica in diverse razze canine e feline, mentre nella razza Boxer sono state ampiamente descritte le alterazioni ultra-strutturali, la trasmissione genetica ed i rilievi clinico-strumentali.

Recentemente la CAVD è stata riconosciuta anche nel Bulldog Inglese, con peculiarità distintive quali la presenza di tachicardie ventricolari monomorfe con morfologia a blocco di branca sinistro a carattere incessante e il rilievo, in 2/3 dei cani colpiti, di una forma segmentale con aneurismi del tratto di efflusso del ventricolo destro. Lo scopo dell'articolo è descrivere le caratteristiche clinico-strumentali di questa patologia nel Bulldog Inglese confrontandole con quelle riportate nei cani di razza Boxer.

## INTRODUZIONE

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (CAVD) è una patologia miocardica caratterizzata da una disfunzione anatomica e funzionale del ventricolo destro conseguente ad una progressiva sostituzione fibro-adiposa del tessuto muscolare.<sup>1-3</sup> La prima descrizione della malattia risale al 1736 ad opera del professore di anatomia Giovanni Maria Lancisi nel libro *De Motu Cordis et Aneurysmatibus*.<sup>4</sup> Originariamente questa disfunzione miocardica veniva considerata un difetto di sviluppo del ventricolo destro e per tale motivo definita displasia.<sup>1-4</sup> I risultati dei lavori effettuati nell'uomo negli ultimi decenni hanno permesso di classificarla nel gruppo delle cardiomiopatie geneticamente determinate con una prevalenza nella popolazione generale variabile tra 1:1000 e 1:5000<sup>3-5</sup> anche se nel nord Italia e in Germania raggiunge valori di 20:5000.<sup>5</sup>

Le manifestazioni cliniche sono essenzialmente associate ad alterazioni della conducibilità elettrica con insorgenza di aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa, mentre nelle fasi più avanzate della malattia la progressione della disfunzione miocardica può esitare in insufficienza cardiaca destra o biventricolare.<sup>2-4</sup>

Secondo l'ipotesi eziopatogenica più accreditata, la CAVD viene definita come una patologia delle proteine desmosomiali con induzione di un'alterata adesione cellula-cellula, morte dei miociti e successiva sostituzione fibro-adiposa del tessuto.<sup>5</sup> Ad oggi nell'uomo sono state identificate più di 800 varianti genetiche in 12 geni che codificano cinque proteine desmosomiali [desmoplachina (DSP), placofilina-2 (PKP2), desmogleina-2 (DSG2), desmocollina-2 (DSC2) e placoglobinaPG (JUP)]; e sette proteine non desmosomiali [desmina (DES), proteina transmembrana43 (TMEM43), transforming growth factor  $\beta$ -3 (TGFB3), lamina A/C (LMNA), titina (TTN), fosfolambano (PLN) e  $\alpha$ -T-catenina (CTNNA3)], ma solo circa 300 sono state classificate come dannose e 35 responsabili di circa il 60-65% di tutti i casi di CAVD.<sup>5</sup>

La prima mutazione genica identificata è quella a carico del gene JUP che codifica la placoglobina, uno dei maggior costituenti delle giunzioni cellulari.<sup>6</sup> Questa mutazione venne scoperta nei pazienti con la malattia di Naxos, una variante autosomica recessiva della patologia che si presenta sotto forma di sindrome con alterazioni contemporanee a carico del cuore, della cute e dei capelli.<sup>6</sup> La forma più comune della malattia con carattere autosomico dominante è indotta da una mutazione a carico dei geni che codificano la desmoplachina.<sup>7</sup>

Ulteriori geni implicati nella malattia e non correlati alle proteine desmosomiali sono il gene codificante il recettore per la ryanodina (RyR2), ed il gene del transforming growth factor  $\beta$ -3 (TGFB3) che regola la produzione della matrice extracellulare e modula l'espressione dei geni codificanti le proteine desmosomiali.<sup>2,5</sup> Recentemente è stata descritta una variante (ARVD5) della malattia con elevata mortalità e

**R.A. Santilli**<sup>1-2</sup>, DVM, PhD, D.E.C.V.I.M., C.A. (Cardiology)

**L. Ramera**<sup>3</sup>, DVM

**M. Baron Toaldo**<sup>4</sup>, DVM, PhD

**M. Perego**<sup>1-2</sup>, DVM

<sup>1</sup> Clinica Veterinaria Malpensa, Samarate, VA

<sup>2</sup> Ospedale Veterinario I Portoni Rossi, Zola Predosa, BO

<sup>3</sup> Libero professionista, Brescia, BS

<sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 24/01/2014 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 09/05/2014".

a penetranza completa correlata ad alterazioni del gene codificante la proteina transmembrana 43 (TMEM43). Sebbene la sua funzione non sia stata ancora completamente chiarita, questa proteina risulta associata all'adipogenesi e, quindi, correlata alla sostituzione fibro-adiposa del miocardio in corso di CAVD.<sup>2</sup> La scoperta delle mutazioni nei geni che codificano i desmosomi ha suggerito che sia proprio la compromissione della funzione desmosomiale la causa del distacco e della successiva morte dei cardiomiociti, in particolare nei settori cardiaci in condizioni di stress meccanico (le zone con ridotto spessore parietale del ventricolo destro e la parete posterolaterale del ventricolo sinistro).<sup>8</sup>

Nei Boxer affetti da CAVD è stata dimostrata una ridotta espressione dei recettori cardiaci della ryanodina (RyR2) che controllano il rilascio di  $Ca^{2+}$  dai depositi del reticolo sarcoplasmatico, necessario affinché avvenga l'accoppiamento tra eccitazione e contrazione cardiaca.<sup>9</sup> Comparando i livelli di RyR2 nel ventricolo destro, nel ventricolo sinistro e nel setto interventricolare in un campione di cani di razza Boxer con CAVD con soggetti di controllo di razza Beagle, si è notato che nei primi i recettori erano disomogeneamente distribuiti con la più bassa espressione a livello di ventricolo destro.<sup>9</sup> Sempre in questa razza è stato dimostrato un deficit sostanziale delle proteine delle gap-junction e dei dischi intercalari, a supporto dell'ipotesi che il rimodellamento di queste strutture rappresenta un substrato fondamentale nella manifestazione clinica della CAVD, e un livello di calstabin-2 ridotto.<sup>9-10</sup> Da ultimo, nei Boxer affetti da CAVD è stata individuata a livello del cromosoma 17 una deplezione nella regione del gene della striatina che codifica una proteina localizzata a livello di dischi intercalari in associazione ad altre tre proteine desmosomiali (placofilina-2, placcoglobina e desmoplachina). In cani omozigoti per questa mutazione sono state descritte aritmie ventricolari di più alto grado e un fenotipo cardiostutturale a tipo dilatativo.<sup>11-12</sup>

Sono state infine descritte in cani Boxer con CAVD alterazioni a carico della  $\beta$ -catenina con ridotto segnale attraverso il "Wnt pathway" canonico che gioca un ruolo fondamentale nella progressione dell'infiltrazione fibro-adiposa.<sup>13</sup>

La CAVD è stata descritta, oltre che nella razza Boxer, nel Bassotto<sup>14</sup>, nel Bullmastiff<sup>15</sup>, nel Labrador Retriever<sup>16</sup>, nel Siberian Husky<sup>17</sup> e nel gatto.<sup>18-19</sup> La malattia è caratterizzata dalla presenza di aritmie ventricolari di vario grado, sincope ed in alcuni casi insufficienza cardiaca congestizia.<sup>20</sup> Nel Bulldog Inglese la patologia è stata per la prima volta descritta nel 2009 da Santilli et al. in forma segmentale con formazioni aneurismatiche del tratto d'efflusso del ventricolo destro, mentre il miocardio del ventricolo sinistro e del setto interventricolare non risultano coinvolti.<sup>21</sup>

## RILIEVI ISTOPATOLOGICI

La sostituzione del miocardio ventricolare destro avviene progressivamente in partenza dalla regione sub-epicardica in direzione endocardica, diventando infine trasmurale.<sup>1-4</sup> All'esame istologico sono presenti isole di miociti inalterati disperse all'interno del tessuto fibro-adiposo. Si evidenziano inoltre infiltrati di tipo infiammatorio, quale risultato di una reazione alla morte cellulare (necrosi o apoptosi) oppure quale conseguenza di meccanismi infettivi o immunitari.<sup>1-4</sup>

Nel Boxer sono stati riscontrati segni di miocardite a carico del ventricolo destro nel 61% dei casi, e a carico della parete libera del ventricolo sinistro nel 70% e dell'atrio nel 17% dei pazienti affetti. Gli infiltrati di tipo infiammatorio sono risultati inoltre correlati all'insorgenza di morte improvvisa.<sup>20</sup> Questi risultati supportano l'ipotesi che la miocardite e l'apoptosi modulino l'espressione fenotipica e la progressione della malattia. Infatti, alcuni ricercatori considerano la forma adiposa e fibro-adiposa come fasi successive della malattia, in cui la forma adiposa è la fase precoce mediata dalla miocardite, mentre la forma fibro-adiposa è il risultato della riparazione dei danni indotti dalla miocardite stessa.<sup>20</sup> La progressiva infiltrazione trasmurale comporta l'assottigliamento della parete ventricolare con formazione di dilatazioni aneurismatiche che possono presentarsi generalizzate coinvolgendo l'intero ventricolo destro e nel 50% dei casi anche il ventricolo sinistro, oppure segmentali ossia localizzate nel cosiddetto triangolo della displasia composto dalla porzione di afflusso o regione sottotricuspidale, dall'apice e dalla porzione di efflusso del ventricolo destro. Talvolta l'infiltrazione può interessare anche il setto interventricolare.<sup>1-4,20-22</sup> Queste alterazioni causano disomogeneità nel tessuto alterandone le caratteristiche di conduzione dell'impulso elettrico. Si creano in tal modo circuiti anatomici di rientro che possono dar origine ad aritmie ventricolari fatali.<sup>21,23</sup>

## RILIEVI CLINICO-STRUMENTALI

Le manifestazioni cliniche più comuni della CAVD nell'uomo e nel cane sono la presenza di aritmie ventricolari con morfologia a tipo blocco di branca sinistro ed asse inferiore, sincope, insufficienza cardiaca e morte improvvisa.<sup>2-4,14-17,20-21</sup>

### Elettrocardiogramma di superficie

I cani di razza Boxer con CAVD presentano frequenti battiti ectopici di origine ventricolare destra con morfologia a tipo blocco di branca sinistra e polarità positiva nelle derivate II, III e aVF, sebbene in alcuni si siano evidenziati battiti ectopici ventricolari con morfologia a tipo blocco di branca destra.<sup>24</sup> Quest'ultimo tipo di battiti potrebbe essere ricon-

ducibile ad una origine delle ectopie da porzioni del setto interventricolare in grado di produrre battiti con morfologia simile a quelli con origine ventricolare sinistra, oppure avere effettivamente una origine ventricolare sinistra a testimonianza di un coinvolgimento di questo settore nel processo patologico.<sup>25</sup> In generale in corso di CAVD le tachicardie ventricolari si presentano monomorfe, possono essere sostenute e non, e spesso evidenziano un carattere iterativo. Prevalentemente occorrono durante l'esercizio, innescate da un elevato tono simpatico. Nel 60% dei casi le tachicardie ventricolari presentano asse inferiore, indicante la presenza di una malattia strutturale del ventricolo destro.<sup>25-26</sup> Nel Bulldog Inglese sono state riportate aritmie ventricolari che originano in prossimità del tratto d'efflusso ventricolare destro con morfologia sovrapponibile a quelle descritte in un modello sperimentale canino di tachicardia ventricolare idiopatica, una forma benigna che si manifesta in assenza di alterazioni cardiostutturali.<sup>27-28</sup> Le tachicardie ventricolari si presentano molto rapide (lunghezza di ciclo mediana 230 msec), monomorfe con complessi QRS larghi ( $91,6 \pm 9,83$  msec) e asse inferiore ( $81^\circ \pm 13,73$ ).<sup>27</sup> In accordo con la morfologia del QRS in derivata I, è possibile riconoscere due gruppi di tachicardie ventricolari originanti rispet-

tivamente dalla parete libera caudale del tratto d'efflusso ventricolare destro e dalla porzione cranio-settale.<sup>27-29</sup> Il primo gruppo presenta derivata I positiva con morfologia qR, onda R positiva nelle derivate inferiori, aVL variabile, VI negativa con morfologia rS e V2-V6 positive. Nel secondo gruppo, invece, la derivata I risulta negativa, onda R positiva nelle derivate inferiori, e derivata aVL negativa, la VI variabile e V2-V6 positive. Alcuni cani presentavano onda R con incisure a testimonianza di un'origine dalla parete libera del tratto d'efflusso (Figura 1), il ritrovamento invece di complessi QRS positivi nella derivata aVL, in accordo con ciò che succede nell'uomo, suggerisce l'origine del focolaio della tachicardia ventricolare localizzato a 2 cm dalla valvola polmonare.<sup>27-29</sup>

Analogamente a quanto riscontrato in medicina umana, anche nel Boxer e nel Bulldog Inglese all'elettrocardiogramma ad alta risoluzione si possono identificare potenziali tardivi ventricolari. In queste condizioni, il ventricolo già compromesso dalla patologia cardio-strutturale sottostante risulta estremamente vulnerabile con elevata probabilità di sviluppare fibrillazione ventricolare.<sup>20,27,30</sup>

Spesso il processo patologico coinvolge anche le pareti atriali aumentandone la vulnerabilità e quale conseguenza possono comparire aritmie sopra-



FIGURA 1 - Elettrocardiogramma a 12 derivate in un cane Bulldog Inglese, femmina, 5 anni con shock cardiogeno. Il tracciato evidenzia una tachicardia ventricolare monomorfa con frequenza ventricolare di 300 bpm, morfologia a tipo blocco di branca sinistro. Velocità 50 mm/sec - Taratura 5 mm/1 mV.



ventricolari, rappresentate prevalentemente da battiti ectopici atriali prematuri, flutter e fibrillazione atriale.<sup>21,27,31-32</sup>

### Monitoraggio Holter

Il monitoraggio Holter rappresenta un esame di estrema utilità per la diagnosi di CAVD nel cane. Attraverso questo esame è possibile valutare il numero ed il grado di organizzazione delle aritmie ventricolari e sopraventricolari, riconoscendo la patologia anche in fase pre-clinica. Nel Boxer la presenza di un numero di ectopie ventricolari >100/24 ore, in particolar modo se organizzate, è suggestiva di CAVD.<sup>33</sup> Occorre tenere inoltre presente che esiste una variabilità inter-giornaliera nel numero di ectopie fino all'83%, dato importante nella valutazione dell'efficacia della terapia antiaritmica.<sup>30,33</sup> Il monitoraggio Holter è utilizzato come test di "screening" dei cani di razza Boxer asintomatici basandosi sul numero e sul grado delle aritmie ventricolari nelle 24 ore: viene considerato normale un paziente che presenta meno di 20 ectopie ventricolari nelle 24 ore, dubbio se presenta un numero di ectopie ventricolari tra 20 e 100, in questo caso si consiglia di ripetere l'Holter dopo 6-12 mesi, sospetto se presenta un numero di ectopie ventricolari tra 100 e 300, in questo caso si sconsiglia la riproduzione per 1 anno, data in cui viene consigliato un nuovo Holter. Vengono, infine, considerati fortemente sospetti i cani con un numero di ectopie ventricolari tra 100-300 nelle 24 ore e con frequenti coppie, triplette o lembi di tachicardia ventricolare oppure tra 300-1000 ectopie ventricolari singole. In caso il numero delle ectopie ventricolari riscontrato sia >1000 nelle 24 ore, gli animali sono considerati affetti e si consiglia un trattamento farmacologico.<sup>33</sup> Più recentemente uno studio ha valutato la prevalenza delle aritmie ventricolari in Boxer sani che solitamente non presentano più di 91 battiti ectopici nelle 24 ore con un grado delle aritmie non superiore a 2.<sup>34</sup> Il riscontro di valori superiori a quelli riportati suggeriscono la presenza della CAVD o di un'altra patologia miocardica.

Con l'ausilio del monitoraggio Holter un gruppo di autori ha confrontato il valore di troponina I (cTnI) tra Boxer considerati affetti da CAVD (>1000 battiti ectopici ventricolari/24 ore), Boxer sani ( $\leq 5$  battiti ectopici ventricolari/24 ore), e cani di controllo non Boxer. I risultati hanno evidenziato un aumento significativo della cTnI nei soggetti affetti rispetto al gruppo di controllo, con una correlazione tra il livello di cTnI, il numero di ectopie ventricolari nelle 24 ore ed il grado delle aritmie.<sup>35</sup> L'analisi della variabilità della frequenza cardiaca tramite il monitoraggio Holter nei cani di razza Boxer affetti da CAVD non è risultata discriminante per la diagnosi della patologia essendo alterata unicamente in caso di concomitante presenza d'insufficienza cardiaca congestizia.<sup>30</sup>

I rilievi Holter nei cani di razza Bulldog Inglese con

CAVD sono risultati differenti da quelli di un gruppo di controllo della stessa razza, con un maggiore numero di battiti totali nelle 24 ore (175393 vs 135230,4), un maggior numero di battiti ectopici ventricolari (6900,7 vs 1,9  $p<0,001$ ), una più elevata frequenza ventricolare media (132,2 bpm vs 104,5 bpm  $p=0,0405$ ), presenza di tachicardie sopraventricolari di durata prolungata (671 beats vs 643,2 beats  $p=0,0348$ ), un ridotto numero di pause sinusali (0,6 vs 38  $p=0,0131$ ) e di episodi di bradicardia sinusale (30,7 vs 314,5  $p=0,0319$ ). Le aritmie ventricolari sono inoltre risultate correlate alle classi d'insufficienza cardiaca (Figure 2-3).<sup>36</sup>

### Studio elettrofisiologico

Anche l'elettrocardiografia endocavitaria può essere un utile ausilio diagnostico nei Bulldog Inglese con CAVD, permettendo il mappaggio degli elettrocardiogrammi endocavitari e l'evidenziazione dei circuiti delle tachicardie ventricolari, bersagli dell'ablazione con radiofrequenza.<sup>27</sup> Il mappaggio può essere eseguito attraverso un accesso endocardico transvenoso oppure epicardico, previo accesso pericardico ecoguidato. Una volta raggiunto il sito d'interesse attraverso tecniche di stimolazione programmata ventricolare, durante tachicardia ventricolare, o il ritrovamento di potenziali tardivi telediastolici, durante ritmo sinusale, è possibile localizzare gli istmi a conduzione lenta a livello del tratto d'efflusso del ventricolo destro ed eliminarli con la radiofrequenza.<sup>27</sup>

### Ecocardiografia

Nei Boxer colpiti da CAVD è possibile evidenziare una frazione d'accorciamento media di 14,4% (range 1-23%), diametri sistolici e diastolici ventricolari sinistri medi misurati in M-mode rispettivamente di 4,5 cm (range 3-6,3) e 5,3 cm (range 3,9-7,4), il valore medio del diametro ventricolare sinistro sistolico e diastolico indicizzato alla superficie corporea di 4,7 cm/m<sup>2</sup> (range 2,96-6,7) e 5,5 cm/m<sup>2</sup> (range 3,85-7,48) rispettivamente.<sup>24</sup> Nello studio in esame il diametro ventricolare sinistro sistolico indicizzato alla superficie corporea eccedeva il valore di riferimento (2,91 cm/m<sup>2</sup>) in tutti i pazienti, mentre lo stesso valore in diastole eccedeva il valore di riferimento (4,35 cm/m<sup>2</sup>) nell'88% dei casi. Quattro dei cani sottoposti ad esame erano stati precedentemente valutati per la presenza di tachicardie ventricolari sub-cliniche presentando all'epoca una frazione d'accorciamento  $\geq 25\%$ , successivamente evolvevano in disfunzione ventricolare in un intervallo di tempo compreso tra 6 e 30 mesi.<sup>24</sup>

I diametri ventricolari sono risultati correlati alla sopravvivenza che risulta aumentata in caso di un diametro sistolico del ventricolo sinistro  $\leq 35$  mm rispetto a valori maggiori di 35 mm ( $p<0,001$ ). In un altro studio l'analisi multivariata ha dimostrato che nei cani con un diametro telesistolico  $\leq 35$  mm, la presenza di tachicardia ventricolare, l'età  $\geq$



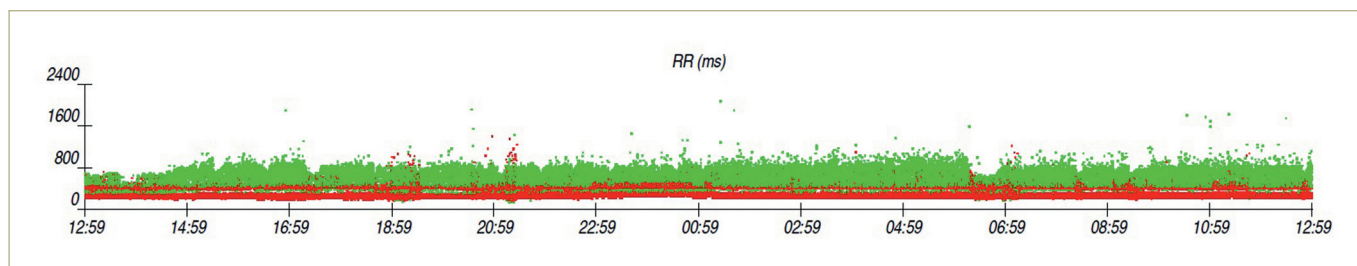


FIGURA 2 - Tacogramma della durata di 24 ore in un cane Bulldog Inglese, maschio di 8 anni ottenuto con registrazione elettrocardiografica dinamica secondo la metodica Holter. In ascissa sono riportate le ore della giornata in ordinata gli intervalli RR. Notare la distribuzione degli intervalli RR normali (punti verdi) e la cospicua presenza di battiti ectopici ugualmente distribuiti nelle ore della giornata (punti rossi).

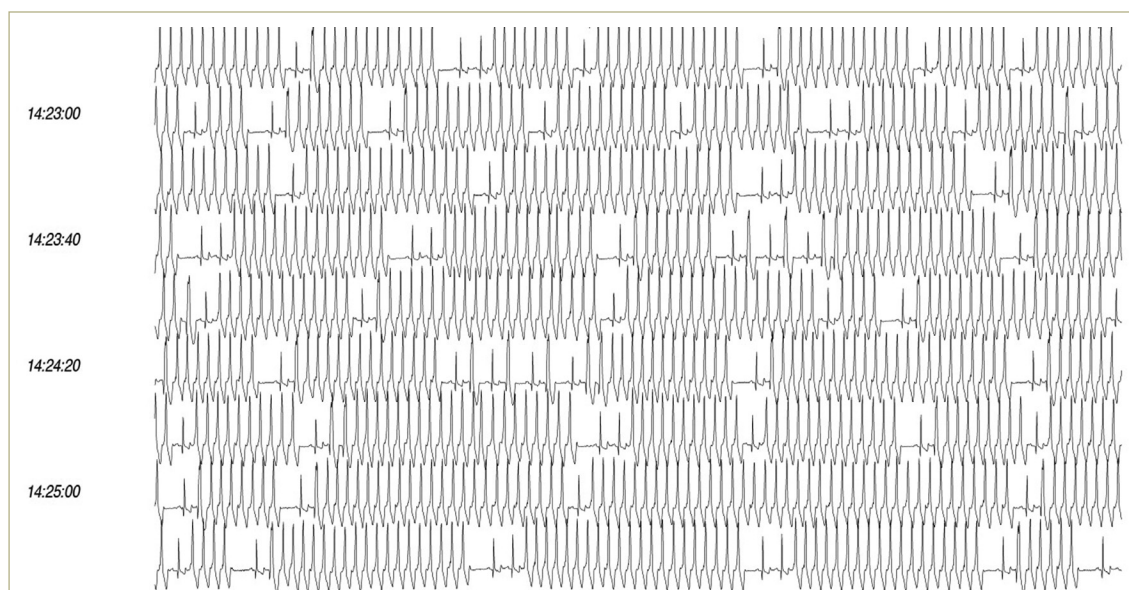


FIGURA 3 - Tracciato Holter in un cane Bulldog Inglese, maschio di 7 anni. Notare la presenza di lembi non sostenuti di tachicardia ventricolare monomorfa rapida con carattere iterativo caratteristici della forma familiare di aritmie ventricolari in questa razza. Derivata Y - Velocità 7,5 mm/sec. - Taratura 2 mm/1 mV - Ogni riga corrisponde a 20 secondi di registrazione.

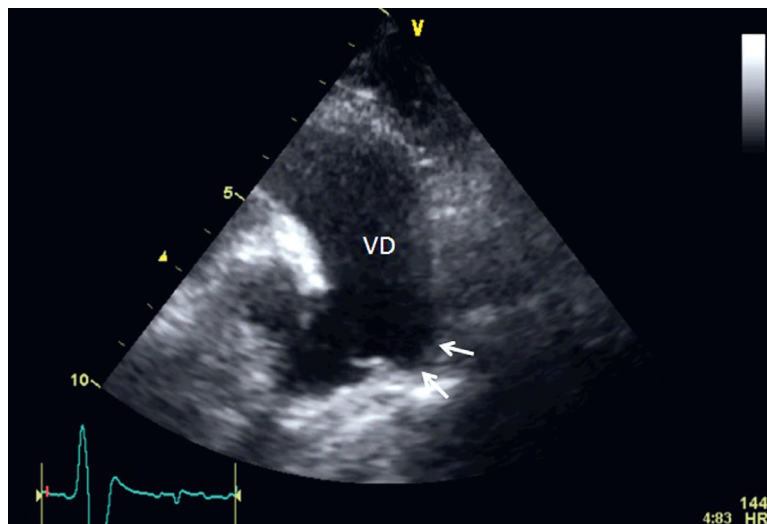
4,5 anni e il sesso maschile sono valori predittivi indipendenti di mortalità cardiaca.<sup>37</sup>

Le alterazioni ecocardiografiche in corso di CAVD nei cani di razza Bulldog Inglese sono state analizzate in uno studio retrospettivo che ha valutato la funzione e la struttura ventricolare destra in un gruppo di 18 pazienti con tachicardie ventricolari documentate con un monitoraggio Holter.<sup>38</sup> Nel 67% dei casi l'esame ecocardiografico ha permesso di evidenziare la forma segmentale della patologia caratterizzata da una dilatazione aneurismatica del tratto d'efflusso del ventricolo destro (Figura 4). Nella restante parte dei casi la patologia era invece evidente in forma diffusa (Figura 5), con dilatazione tetracamere e quadro ipocinetico dilatativo con coinvolgimento biventricolare e ridotta funzionalità sistolica.<sup>38</sup>

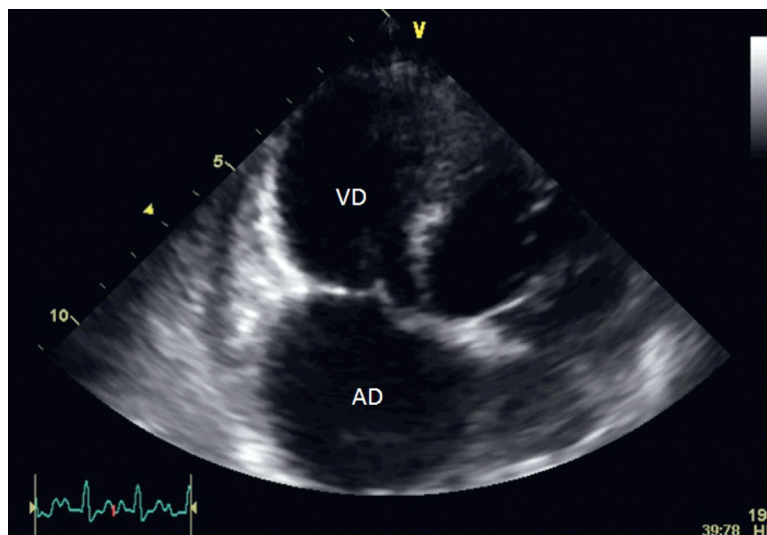
### Risonanza Magnetica

Recenti sviluppi in risonanza magnetica cardiovascolare hanno permesso una più precisa valutazione dell'anatomia e della funzionalità ventricolare destra

anche nel cane. Nei cani di razza Boxer con CAVD questa metodica ha permesso di valutare la presenza di aneurismi del tratto d'efflusso del ventricolo destro e la riduzione della frazione di eiezione ventricolare destra. Lo studio con risonanza magnetica ha evidenziato nel 74% dei cani affetti un aumento dell'intensità del segnale a livello della regione anterolaterale e infundibolare, corrispondente poi all'esame istopatologico ad infiltrazione adiposa.<sup>20,39</sup> In conclusione la CAVD è una patologia ampiamente descritta in medicina veterinaria, segnalata principalmente nei cani di razza Boxer nei quali è stata dimostrata la trasmissione familiare della patologia, analogamente a quanto accade nell'uomo.<sup>1-4,20,33</sup> Nel Bulldog Inglese questa malattia è stata descritta solo ultimamente, con caratteristiche peculiari quali la presenza di tachicardie ventricolari monomorfe a carattere incessante e in 2/3 dei casi descritti in forma segmentale con aneurismi del tratto di efflusso del ventricolo destro.<sup>21,27</sup> Non è stato ancora del tutto chiarito se questo fenotipo della malattia sia una forma iniziale del processo patologico o se sia



**FIGURA 4** - Scansione parasternale destra asse corto della base cardiaca ottimizzata per la visualizzazione del tratto d'efflusso del ventricolo destro (VD) in un cane Bulldog Inglese, femmina 5 anni con la forma segmentale della cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. Notare la presenza nella porzione subvalvolare polmonare di una formazione aneurismatica (freccie).



**FIGURA 5** - Scansione parasternale sinistra asse lungo ottimizzata per la visualizzazione dell'atrio destro (AD) e del ventricolo destro (VD) in un cane Bulldog Inglese, maschio 8 anni con la forma diffusa della cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. Notare la dilatazione delle camere ventricolari destre accompagnate, all'esame dinamico, da una riduzione della contrattilità ventricolare destra.

invece un'entità a se stante. Ulteriori studi sono necessari per la conferma di questa ipotesi.

## **TERAPIA**

In corso di CAVD la terapia è volta alla riduzione delle aritmie ventricolari al fine di diminuire i sintomi clinici, preservare la funzione sistolica ed eliminare il rischio di morte improvvisa. Al momento nessuno studio ha provato che la terapia farmacologica od elettrica sia in grado di ridurre la prevalenza di morte improvvisa, sebbene il trattamento con sotalolo o mexiletina ed atenololo siano in grado di

ridurre il numero ed il grado delle aritmie ventricolari nei Boxer affetti e in maniera, sebbene non significativa, il numero delle sincopi.<sup>40</sup> La somministrazione di acidi grassi omega-3 per un periodo di 6 settimane nei Boxer affetti da CAVD è stata in grado di ridurre il numero delle aritmie ventricolari.<sup>41</sup> Ulteriori studi sono necessari per definire la dose ottimale e la durata del trattamento. Nei Bulldog inglesi con CAVD in forma segmentale può essere utile l'ablazione con radiofrequenza dell'istmo delle tachicardie ventricolari posto a livello dell'aneurisma del tratto d'efflusso del ventricolo destro.<sup>21-27</sup> L'ablazione segue un accurato mappaggio endocardico o in alcuni casi epicardico previo accesso pericardico transcutaneo ecoguidato. I pazienti vengono preparati all'intervento con amiodarone, che spesso dopo la procedura viene interrotto. La percentuale di successo di questo trattamento è buona, anche se occorrerà raccogliere un numero maggiore di casi prima di considerare questa metodica un'opzione terapeutica nei cani affetti da CAVD.

## **Parole chiave**

Cardiomiopatia, CAVD, aritmie ventricolari, Bulldog Inglese, cane.

## **■ Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in English Bulldog: an emerging disease**

### **Summary**

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy is a familial heart disease characterized by a progressive replacement of myocardium with fibrofatty tissue. These structural changes are accompanied by functional changes with the onset of ventricular arrhythmias and myocardial dysfunction. In veterinary medicine, this disease has been reported sporadically in several canine and feline breeds, while in the Boxer breed the ultrastructural alterations, genetic transmission, and clinical and instrumental findings of the disease have been extensively described.

Recently arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy has also been recognized in the English Bulldog, with distinctive features such as the presence of monomorphic ventricular tachycardia with left bundle branch block morphology and an incessant behaviour and the presence, in two thirds of affected dogs, of a segmental form with aneurysms of the right ventricular outflow tract. The purpose of the present manuscript is to describe clinical and instrumental findings of this disease in English Bulldog comparing them with those reported in Boxer breed dogs.

### **Key words**

Cardiomyopathy, ARVC, ventricular arrhythmias, English Bulldog, dog.

## BIBLIOGRAFIA

- Corrado D, Basso C, Thiene G et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart* 83:588-595, 2000.
- Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Heart* 95:766-773, 2009.
- Basso C, Thiene G, Corrado D et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 94:983-991, 1996.
- Basso C, Corrado D, Marcus FI et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 373:1289-1300, 2009.
- Campuzano O, Alcalde M, Allegue C et al. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Medical Genetics* 50:280-289, 2013.
- McKoy G, Protonotarios N, Crosby A et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 355:2119-2124, 2000.
- Rampazzo A, Nava A, Malacrida S et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *American Journal of Human Genetics* 71:1200-1206, 2002.
- Oxford EM, Everitt M, Coombs W et al. Molecular composition of the intercalated disc in a spontaneous canine animal model of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 4(9):1196-1205, 2007.
- Meurs KM, Lacombe VA, Dryburgh K et al. Differential expression of the cardiac ryanodine receptor in normal and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy canine hearts. *Human Genetics* 120:111-118, 2006.
- Oyama MA, Reiken S, Lehnart SE et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Boxer dogs is associated with calstabin2 deficiency. *Journal of Veterinary Cardiology* 10(1):1-10, 2008.
- Meurs KM, Mauceli E, Llahmers S et al. Genome-wide association identifies a deletion in the 3' untranslated region of Striatin in a canine model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Human Genetics* 128:315-324, 2010.
- Meurs KM, Stern DD, Sisson MD et al. Association of dilated cardiomyopathy with striatin mutation genotype in Boxer dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:1437-1440, 2013.
- Oxford EM, Danko CG, Fox PR et al. Change in  $\beta$ -catenin localization suggests involvement of the canonical Wnt pathway in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28:92-101, 2014.
- Bright JM, McEntee M. Isolated right ventricular cardiomyopathy in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 207:64-66, 1995.
- Simpson KW, Bonagura JD, Eaton KA. Right ventricular cardiomyopathy in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 8:306-309, 1994.
- Mohr AJ, Kirberger RM. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in a dog. *Journal of South African Association* 71:125-130, 2000.
- Fernandez del Palacio MJ, Bernal LJ, Bayon A et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in a Siberian husky. *Journal of Small Animal Practice* 42:137-142, 2001.
- Fox PR, Maron BJ, Basso C et al. Spontaneously occurring arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the domestic cat: a new animal model similar to the human disease. *Circulation* 102(15):1863-1870, 2000.
- Ciaramella P, Basso C, Di Loria A et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy associated with severe left ventricular involvement in a cat. *Journal of Veterinary Cardiology* 11(1):41-45, 2009.
- Basso C, Fox PR, Meurs KM et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in boxer dogs: new animal model of human disease. *Circulation* 109:1180-1185, 2004.
- Santilli RA, Bontempi LV, Perego M et al. Outflow tract segmental arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in an English Bulldog. *Journal of Veterinary Cardiology* 11:47-51, 2009.
- Boujon CE, Amberger CN. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in a Boxer. *Journal of Veterinary Cardiology* 5(1):35-41, 2003.
- Thiene G, Nava A, Corrado D et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *New England Journal of Medicine* 318:129-133, 1988.
- Baumwart RD, Meurs KM, Atkins CE et al. Clinical, echocardiographic, and electrocardiographic abnormalities in Boxers with cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction: 48 cases (1985-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226(7):1102-1104, 2005.
- Kraus MS, Moise NS, Rishniw M, et al. Morphology of ventricular arrhythmias in the boxer described by 12-lead electrocardiography with pace mapping comparison. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16:153-158, 2002.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *British Heart Journal* 71:215-218, 1994.
- Santilli RA, Bontempi LV, Perego M. Ventricular tachycardia in English bulldogs with localized right ventricular outflow tract enlargement. *Journal of Small Animal Practice* 52(11):574-80, 2011.
- Zhou J, Scherlag BJ, Yamanashi W et al. Experimental model simulating right ventricular outflow tract tachycardia: a novel technique to initiate RVOT-VT. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 17:771-775, 2006.
- Joshi S, Wilber DJ. Ablation of idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: current perspectives. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 16:S52-S58, 2005.
- Spier AW, Meurs KM. Use of signal-averaged electrocardiography in the evaluation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Boxers. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 225:1050-1055, 2004.
- Brembilla-Perrot B, Jacquemin L, Houplon P et al. Increased atrial vulnerability in arrhythmogenic right ventricular disease. *American Heart Journal* 135:748-754, 1988.
- Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *American Journal of Cardiology* 106:720-722, 2010.
- Meurs KM. Boxer dog cardiomyopathy: an update. *Veterinary Clinic of North America Small Animal Practice* 34:1235-1244, 2004.
- Stern JA, Meurs KM, Spier AW et al. Ambulatory electrocardiographic evaluation of clinically adult normal Boxers. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236:430-433, 2010.
- Baumwart RD, Orvahl J, Meurs KM. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research* 68:524-528, 2007.
- Santilli RA, Bassi S, Perego M. 24-hour ambulatory electrocardiographic findings in English bulldogs with myocardial disorders. *Proceedings 23th Annual Meeting of the European College of Veterinary Internal Medicine, Liverpool*. 2013:1:220-221.
- Mötsküla PF, Linney C, Palermo V et al. Prognostic value of 24-hour ambulatory ECG (Holter) monitoring in Boxer dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27(4):904-912, 2013.
- Lenoci D, Baron Toaldo M, Santilli RA. Valutazione ecocardiografica delle alterazioni morfologiche del ventricolo destro in cani di razza Bulldog inglese affetti da aritmie ventricolari familiari. Tesi di Master in: Ultrasonologia specialistica in Medicina Veterinaria dei piccoli animali. Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Università di Bologna, 2013.
- 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* 23:271-274, 2009.
- Meurs KM, Spier AW, Wright NA et al. Comparison of the effects of four antiarrhythmic treatments for familial ventricular arrhythmias in Boxers. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221:522-527.
- Smith CE, Freeman LM, Rush JE et al. Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2007; 21:265-273.