



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICO-VETERINARIE

CICLO XXX

Angolo aorto-settale e soffio sistolico in gatti apparentemente sani

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Attilio Corradi

Tutore:
Chiar.ma Prof.ssa Cecilia Quintavalla

Dottorando: Dott.ssa Giulia Allodi

Anni 2014/2017

INDICE

Riassunto	1
Introduzione	2
Ipotesi e Obiettivi dello studio	13
Materiali e Metodi	14
Risultati	23
Discussione	35
Conclusioni	43
Bibliografia	44

RIASSUNTO

La presenza di un soffio sistolico in gatti apparentemente sani è stata ampiamente descritta in letteratura veterinaria. L'obiettivo di questo studio prospettico osservazionale è valutare se l'ampiezza dell'angolo aorto-settale (AoSA) possa essere correlato alla presenza di soffio sistolico nei gatti e se la conformazione dell'angolo sia legata ad altri elementi morfologici quali lo spessore della base del setto interventricolare, presenza di movimento sistolico anteriore della valvola mitrale (SAM) o ad un'aumentata velocità in aorta. Il reclutamento dei casi clinici e l'analisi dei dati raccolti è avvenuto tra Novembre 2014 e Settembre 2017. I gatti inclusi, indipendentemente dalla presenza di soffio sistolico, avevano un esame ecocardiografico normale, erano normotensivi (pressione arteriosa sistemica <160mmHg) ed eutiroidi. I gatti con spessori telediastolici ventricolari normali, ma con ipertrofia ($\geq 6\text{mm}$) isolata della porzione basale del setto interventricolare e i gatti con SAM sono stati inclusi nello studio. Per ogni parametro ecocardiografico sono state effettuate tre misure e la loro media è stata utilizzata per i calcoli statistici. L'AoSA è stato misurato dalla proiezione parasternale destra 5 camere come descritto nelle linee guida già pubblicate nel cane. Sono stati inclusi nello studio 134 gatti appartenenti a diverse razze, 68 femmine e 66 maschi, età 5.2 ± 5.1 (media \pm DS) anni, peso 4.8 ± 1.9 kg; 44 gatti (14%) presentavano soffio cardiaco sistolico. L'AoSA nei gatti con soffio ($129.1^\circ \pm 8.6^\circ$) era significativamente più stretto ($P=0.005$) rispetto all'AoSA dei gatti senza soffio ($134.7^\circ \pm 8.4^\circ$). La presenza di ipertrofia della base del setto è associata alla presenza di soffio sistolico ($P=0.0002$). I gatti con l'ipertrofia della base del setto presentano un AoSA più stretto ($P<0.001$). Una correlazione negativa è stata osservata tra AoSA ed età del soggetto ($P<0.001$). Lo spessore della base del setto aumenta al diminuire dell'ampiezza dell'angolo AoSA. Non è stata osservata una relazione tra AoSA e SAM ($P=0.825$). Tra AoSA e velocità aortica è emersa una relazione non lineare anche se i gatti con soffio hanno una velocità di picco aortica significativamente più elevata ($P<0.0001$). Quanto osservato suggerisce che l'ampiezza dell'angolo aorto-settale ed il rimodellamento della base del setto possano spiegare almeno una parte dei soffi sistolici riscontrati in gatti apparentemente sani, e che il rimodellamento della base del setto, assimilabile al rimodellamento sigmoide descritto nell'uomo, avvenga nel tempo e possa essere considerato una variante morfologica del setto interventricolare.

INTRODUZIONE

I SOFFI CARDIACI

I soffi cardiaci sono causati da un flusso turbolento di sangue attraverso il cuore o i vasi maggiori che da esso originano (Tilley et al.,2008). I soffi cardiaci riscontrati durante la visita clinica devono essere caratterizzati in modo corretto, primo passo per comprenderne il significato e l'importanza clinica (Tidholm et al.,2015). Tra i caratteri del soffio cardiaco, è particolarmente importante rilevare: momento di insorgenza (timing), durata all'interno del ciclo cardiaco, punto di massima intensità e possibile irradiazione. Il momento di insorgenza si definisce come collocazione temporale all'interno del ciclo cardiaco e si riconoscono soffi sistolici (dopo il primo tono cardiaco), diastolici (dopo il secondo tono cardiaco) o continui (apprezzabili lungo tutta la durata del ciclo cardiaco) (Cotè et al.,2015; Tilley et al.,2008). La durata del soffio viene definita in base al periodo che occupa all'interno della fase del ciclo cardiaco: si possono quindi rilevare soffi pan/olo/tele/proto/meso-fase del ciclo. L'intensità del soffio viene descritta soggettivamente in sei diversi gradi utilizzando la scala di Levine. Il punto di massima intensità è il punto dove il soffio risulta più intenso all'auscultazione e può essere sull'emittoce sinistro o destro; viene indicato lo spazio intercostale corrispondente, l'area valvolare oppure il termine apicale o basale e nel caso del gatto anche parasternale. Con questi punti di riferimento si registrano anche possibili irradiazioni incluse, se presenti, quelle a livello di arterie carotidi. È possibile inoltre aggiungere altre qualità del soffio come frequenze alte o basse, sonorità aspre o musicali e la morfologia tramite fonogramma (es. soffio crescendo-decrescendo, decrescendo, a plateau) (Tilley et al.,2008). Nella classificazione del soffio cardiaco nel gatto, rispetto al cane, è molto difficile riconoscere tutte le caratteristiche sopracitate: il torace del gatto è più piccolo e possono essere numerose le sovrapposizioni di rumori o dei foci di auscultazione (Cotè et al.,2015). Riconoscere con precisione il focolaio di auscultazione di interesse è molto difficile e, spesso, la frequenza cardiaca elevata del

soggetto non rende possibile collocare il soffio all'interno di una precisa fase del ciclo o individuarne con precisione la sua durata.

In base alle caratteristiche si riconoscono due grandi categorie di soffi cardiaci:

- Soffi patologici: sono soffi con precise caratteristiche di "timing" all'interno del ciclo cardiaco e possono avere anche alta intensità. Solitamente superano i 3/6 sulla scala di Levine e possono presentare irradiazione o fremito precordiale. Sono soffi che si possono ritrovare sia nella fase sistolica che nella fase diastolica del ciclo cardiaco. Nella maggior parte dei casi sono sempre presenti e sono causati da lesioni strutturali cardiovascolari. Possono essere associati a patologie sistemiche che producono rimodellamento cardiaco (Cotè et al.,2015; Tidholm et al.,2015; Tilley et al.,2008).
- Soffi non patologici: sono caratterizzati dall'assenza di patologie cardiovascolari strutturali. Solitamente sono soffi a bassa intensità (fino a 3/6 della scala Levine) e di tipo sistolico, udibili solo su una particolare area di auscultazione cardiaca, prevalentemente a sinistra, senza irradiazione e di breve durata. In alcuni casi possono essere intermittenti (Cotè et al.,2015; Tidholm et al.,2015; Tilley et al.,2008).

EZIOLOGIA DEL SOFFIO SISTOLICO NEL GATTO

SOFFI PATOLOGICI

MALATTIE SISTEMICHE

Oltre a valutare le caratteristiche del soffio riscontrato durante la visita clinica, nella sua interpretazione è necessario tenere in considerazione tutti i rilievi dell'esame fisico effettuato sul nostro paziente (es. polso arterioso, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, aspetto delle mucose) oltre ad anamnesi e segnalamento (Cotè et al.,2015; Nakamura et al.,2011; Paige et al.,2009). Età, razza, sesso e dimensioni del soggetto in esame possono aiutarci a sospettare alcune patologie sistemiche che possono essere la causa del soffio (Ferasin, 2009). Le cause più comuni non cardiache di soffio sistolico

nel gatto sono patologie sistemiche come ipertiroidismo e ipertensione arteriosa sistemica (Ferasin, 2009). Meno comuni, ma comunque riportate in letteratura, sono alcune le patologie delle ghiandole paratiroidi e dell'ipofisi (Ferasin, 2009).

L'ipertiroidismo è una patologia endocrina molto frequente nel gatto ed è dovuta a un'eccessiva secrezione di ormoni tiroidei. Sono coinvolti uno o, come nella maggior parte dei casi (70%), entrambi i lobi della tiroide: spesso sono aumentati di volume oppure presentano neoformazioni solide o cistiche. Alla base è frequente una modificazione tumorale della ghiandola e maggiormente rappresentati sono in ordine: iperplasia adenomatosa multi-nodulare, adenomi tiroidei oppure carcinomi tiroidei (Ettinger et al.,2006). Solitamente i gatti affetti sono adulti sopra gli 8 anni, senza predisposizione di sesso o razza (eccezione fatta per il gatto Siamese e quello Himalaiano). I meccanismi alla base delle alterazioni cardiovascolari non sono ancora del tutto conosciuti, ma sembrano essere dovuti all'azione degli ormoni tiroidei in eccesso in combinazione con il sistema nervoso simpatico (Paepe et al.,2013; Ettinger et al.,2006). Gli effetti degli ormoni tiroidei sul cuore sono sia inotropi che cronotropi. In particolare, l'incremento della forza contrattile del cuore è dovuta a un aumento della sintesi proteica mitocondriale, a un aumento della sintesi della miosina e a un aumento delle sue capacità contrattili (riduzione della catena lenta e aumento di quella veloce) e a un aumento della velocità dei recettori ATP-asi. Gli effetti cronotropi sono invece legati a una maggiore velocità di depolarizzazione delle cellule del nodo del seno (aumento L-recettori del calcio), a un aumento della frequenza di scarica del nodo del seno e a una riduzione del periodo di refrattarietà del tessuto di conduzione (Tilley et al.,2008). A livello di esame fisico del soggetto ipertiroideo questi effetti cardiaci si traducono in: soffio sistolico, itto cardiaco aumentato, tachicardia o tachiaritmie e ritmo di galoppo (Tilley et al.,2008). Tramite un esame ecocardiografico è possibile riscontrare la cosiddetta "cardiomiopatia tireotossica". Questa è caratterizzata da un aumento di volume dell'atrio sinistro e dei diametri ventricolari sinistri, da ipertrofia concentrica da lieve a moderata della parete libera del ventricolo sinistro e/o del setto interventricolare e da un'aumentata frazione di accorciamento ventricolare. In un secondo momento, a causa dell'aumento delle pressioni e dello sforzo miocardico, si

può verificare uno scompenso cardiaco con evoluzione verso una forma ipocinetico-dilatata (Paepe et al.,2013; Tilley et al.,2008; Ettinger et al.,2006). Attraverso una terapia adeguata per l'ipertiroidismo, è possibile far rientrare i parametri ecocardiografici di ipertrofia entro i limiti di normalità: la situazione diventa irreversibile se si è già a uno stadio di cardiopatia con ridotta funzionalità sistolica (Ettinger et al.,2008).

Ipertensione arteriosa sistemica: si parla di ipertensione arteriosa sistemica quando le misurazioni superano i 160mmHg (Ettinger et al.,2008). Le cause dell'ipertensione nel gatto sono molteplici: le più comuni sono le forme secondarie a un problema renale cronico, ad ipertiroidismo o altre patologie sistemiche, come ad esempio problemi legati alle ghiandole adrenali (iperaldosteronismo o iperadrenocorticismo) (Stepien, 2011). Nel 20% dei casi si riscontrano delle forme idiopatiche o essenziali di ipertensione arteriosa sistemica, in cui non è riconoscibile una causa primaria (Paepe et al.,2013; Stepien, 2011). Alla visita clinica è comune (tra 50% e 70% dei casi) rilevare la presenza di un ritmo di galoppo o un soffio sistolico (Stepien, 2011). All'esame ecocardiografico si evidenzia ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, disfunzione diastolica, insufficienze valvolari secondarie (Stepien, 2011; Tilley et al.,2008). Il cuore si rimodella, in quanto il ventricolo sinistro si ritrova a contrastare una maggiore resistenza arteriosa. Queste situazioni difficilmente sfociano in scompenso cardiaco. Le alterazioni del miocardio e il soffio cardiaco rientrano se viene messa in atto una terapia anti-ipertensiva adeguata.

L'iperparatiroidismo è una patologia poco comune nei piccoli animali, ma ben descritta nell'uomo. Alla base vi è una ipersecrezione di paratormone da una o entrambe le paratiroidi: queste sono alterate e spesso si riscontra una modificazione tumorale del tessuto (adenoma, carcinoma o iperplasia) oppure problemi renali concomitanti (Ettinger et al.,2006). A volte la causa della malattia può essere una dieta non bilanciata. Un eccesso di questo ormone causa un aumento della concentrazione del calcio nel sangue e una diminuzione di fosfati. Sono colpiti gatti di età adulta o anziani, senza predilezione di razza o sesso. I segni cardiologici sono quelli tipici di un problema

ipertensivo: infatti, nella maggior parte dei casi si formano depositi di calcio a livello renale che provocano nel lungo periodo un'insufficienza d'organo cronica e lo sviluppo di ipertensione secondaria (Tilley et al.,2008; Ettinger et al.,2006).

L'acromegalia o ipersomatotropismo è una patologia rara. La causa scatenante più comune è un tumore della ghiandola pituitaria. La crescente quota di ormone della crescita nel circolo sanguigno ha effetti diretti sul miocardio: stimola le cellule a crescere con gradi severi di ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro (Tilley et al.,2008; Ettinger et al.,2006). Alla visita clinica è raro vedere segni legati a disturbi cardiovascolari, mentre sono comuni altri segni sistemici di patologie correlate come il diabete mellito, problemi epatici o renali. Il soffio sistolico può essere l'unico segno di cardiopatia sottostante: negli stadi avanzati è possibile che la patologia cardiaca peggiori fino allo scompenso.

CARDIOPATIE CONGENITE E CARDIOMIOPATIE

Soffi cardiaci sistolici nel gatto possono essere associati a cardiopatie congenite o a cardiomiopatie. Nei soggetti affetti da queste patologie, è frequente riscontrare durante la visita clinica, oltre al soffio cardiaco, altri segni riconducibili alla cardiopatia sottostante, quali: aritmie o rumori di galoppo, segni di scompenso cardiaco o di complicazioni sistemiche (es. tromboembolismo arterioso, ipertensione polmonare) (Tidholm et al.,2015).

Cardiopatie congenite: sono difetti nello sviluppo cardiaco presenti fin dalla nascita. In molti casi sono malattie a predisposizione genetica e ad andamento familiare. L'incidenza di questi difetti è stimata in circa il 5% della popolazione felina con malattie cardiache (Tidholm et al.,2015). Le malformazioni cardiache vengono solitamente diagnosticate in gatti in età pediatrica, cioè di età inferiore o uguale a 6 mesi e, meno frequentemente, nei soggetti adulti. Bisogna sospettare un difetto cardiaco congenito quando durante la visita clinica si rileva un soffio cardiaco, soprattutto di intensità superiore a 3/6, che non scompare dopo i 6 mesi di età e si accompagna a un ridotto accrescimento, ridotta tolleranza all'esercizio fisico, sincope o segni di scompenso cardiaco congestizio (Tilley et al.,2008). I difetti congeniti più frequenti nel gatto sono:

difetto del setto interventricolare (VSD), displasia delle valvole atrioventricolari (DT, DM) (maggiormente rappresentata la displasia della tricuspide rispetto a quella della mitrale) e difetto del setto interatriale (ASD). Meno frequenti sono: stenosi della polmonare e dell'aorta (PS, AS), dotto arterioso pervio (PDA), tetralogia di Fallot (TOF), canale atrioventricolare comune, ventricolo destro a doppia camera, cor triatriatum sinister e dexter (Cotè et al.,2015; Tilley et al.,2008). In alcuni soggetti possono essere presenti più difetti congeniti contemporaneamente. Con la sola esclusione del PDA, tutti i difetti congeniti presentano un soffio sistolico (Tidholm et al.,2015; Tilley et al.,2008). La diagnosi della patologia è prettamente ecocardiografica.

Cardiomiopatie: Le cardiomiopatie sono malattie strutturali e funzionali del muscolo cardiaco. La classificazione delle cardiomiopatie si basa sia sull'eziologia che sulle caratteristiche morfologiche (Ferasin, 2009). In base all'eziologia vengono classificate come primarie e secondarie. Per quanto riguarda le cardiomiopatie primarie, sono spesso definite idiopatiche poiché non si riesce a riconoscere una causa precisa (Tidholm et al.,2015; Ferasin, 2009). Le cardiomiopatie secondarie riconoscono una causa sistemica che può essere infettiva, tossica o metabolica e quelle di interesse per questa tesi sono già state prese in considerazione della sezione precedente.

La classificazione su base morfologica può essere effettuata sia attraverso l'ecocardiografia che mediante studio istopatologico del miocardio: in base a queste metodiche, possiamo distinguere la cardiomiopatia ipertrofica (HCM), la cardiomiopatia restrittiva (RCM), la cardiomiopatia dilatativa (DCM), le cardiomiopatie non classificabile (UCM) e la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (Ferasin, 2009; Tilley et al.,2008). La forma più comune è l'HCM, anche se non è ancora chiaro quale sia la prevalenza della malattia all'interno della popolazione felina. Alcuni studi riportano che circa i due terzi dei casi di cardiomiopatia felina siano riconducibili all'HCM (Dirven et al.,2010; Paige et al.,2009). Nemmeno le cause che portano allo sviluppo della malattia e ai cambiamenti delle cellule del miocardio sono ancora chiari: sono stati condotti numerosi studi e sembra che alla base ci sia una mutazione genetica, analogamente a quanto osservato dell'uomo (Kittleson et al.,2015).

Mutazioni genetiche responsabili di HCM sono state identificate nella razza felina Maine Coon e nel Ragdoll (Kittleson et al.,2015). La presentazione fenotipica è varia e la malattia può appalesarsi in forme simmetriche che coinvolgono l'intero ventricolo sinistro e talvolta destro, in forme segmentarie asimmetriche della parete posteriore del ventricolo sinistro o del setto interventricolare, o in forme segmentarie (porzioni del setto interventricolare, della parete posteriore o dei muscoli papillari) (Kittleson et al.,2015; Ferasin, 2009). La caratteristica principale di questa patologia è un ispessimento delle pareti del ventricolo sinistro senza dilatazione che comporta una diminuita elasticità e capacità diastolica (Ferasin, 2009; Tilley et al.,2008). Se questa situazione perdura, lo sforzo cardiaco può portare a una dilatazione dell'atrio sinistro, a un aneurisma della punta del ventricolo sinistro e a infarti miocardici. Alcune forme di cardiomiopatia ipertrofica si associano ad ostruzione dinamica del tratto di efflusso sinistro che si manifesta con soffio cardiaco sistolico.

Un'altra forma di cardiomiopatia di frequente riscontro (circa il 20%) è la cardiomiopatia restrittiva: le sue caratteristiche principali sono la rigidità del tessuto miocardico e la disfunzione diastolica (Ferasin, 2009). Solitamente si ritrova un ingrandimento bi-atriale importante, ed esistono delle forme con fibrosi marcata del miocardio o dell'endocardio con zone di proliferazione di tessuto fibroso all'interno del miocardio con alterazione del profilo della parete e ipo-motilità, oppure proliferazioni dell'endocardio che occludono le cavità provocando ostruzioni all'efflusso di sangue (Tilley et al.,2008). Alcune forme di HCM a stadio terminale possono presentare caratteristiche cliniche, ecocardiografiche ed istologiche simili a quelle riscontrate della RCM (Cesta et al.,2005).

Un'altra cardiomiopatia che possiamo rilevare è quella dilatativa (DCM). E' caratterizzata da una grave dilatazione del ventricolo sinistro con ipo-contrattilità del miocardio; questa forma di cardiopatia è l'unica che riconosce almeno una causa certa, ossia la carenza di taurina nella dieta dell'animale, per questo motivo l'introduzione di diete commerciali integrate di taurina ha ridotto di molto la sua prevalenza (ad oggi, solo il 10% delle cardiopatie feline) (Ferasin, 2009). In alcuni casi, un quadro

ipocinetico-dilatato può presentarsi come stadio terminale e scompensato di una forma di HCM, di una grave insufficienza valvolare, di una miocardite di origine virale, oppure di una patologia ischemica del miocardio (Tilley et al.,2008).

Con il termine cardiomiopatia non classificabile (UCM) vengono indicati tutti quei casi che presentano caratteristiche intermedie tra le categorie sopraccitate (Ferasin, 2009; Tilley et al.,2008). La patofisiologia non è chiara e la caratteristica più frequentemente riscontrata è la disfunzione diastolica (Tilley et al.,2008).

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) è una patologia primaria del miocardio che coinvolge prevalentemente il ventricolo destro ed è caratterizzata dalla sostituzione progressiva dei miocardiociti con tessuto adiposo o fibro-adiposo (Harvey et al.,2005). I soggetti colpiti possono manifestare sincopi aritmiche o segni di scompenso congestizio destro.

I soggetti affetti DCM, RCM, UCM o ARVC possono presentare soffio cardiaco sistolico per insufficienza delle valvole atrioventricolari.

Alcune patologie meno frequenti, ma che possono comunque provocare un soffio sistolico, sono le patologie acquisite a carico delle valvole cardiache. Possono essere problemi sia di tipo degenerativo sia, meno frequentemente, di tipo infettivo (Tilley et al.,2008).

SOFFI NON PATOLOGICI

I soffi non patologici sono soffi non correlati a lesioni cardiovascolari (Tilley et al.,2008). Solitamente sono soffi sistolici a bassa intensità (1 o 2/6) che può variare durante l'esame fisico, e il punto di massima intensità è di norma a livello di base cardiaca. Questi soffi hanno alte frequenze, spesso musicali (Tidholm et al.,2015). Nella categoria dei soffi non patologici possono rientrare i soffi innocenti, i soffi funzionali o i rumori di flusso, che presentano eziologie diverse ma non hanno alterazioni cardiovascolari alla base (Cotè et al.,2015).

I soffi innocenti sono soffi che vengono rilevati durante prime visite dei gattini. Sono a

bassa intensità, musicali, che rientrano una volta che l'animale ha raggiunto i 5-6 mesi di età. Qualora venisse individuato un soffio in un gatto sotto i 6 mesi, dovrà essere tenuto monitorato per verificare che si tratti effettivamente di un rumore "innocente" e che non sia correlato a una cardiopatia congenita. Se dopo controlli distanziati di alcune settimane il soffio dovesse perdurare o addirittura cambiare caratteristiche è meglio indagare le possibili cause cardiache (Cotè et al.,2015; Tilley et al.,2008).

I soffi funzionali sono spesso legati a una ridotta viscosità del sangue e allo stato di salute dell'animale. È frequente nei gattini che presentano un'anemia marcata durante i primi mesi di vita con valori di ematocrito anche inferiori agli intervalli di laboratorio. Molte volte sono individuati in soggetti atleti, con tono simpatico preponderante, con febbre o in gravidanza (Cotè et al.,2015; Tilley et al.,2008).

I rumori di flusso: i gatti hanno frequentemente soffi sistolici dati da turbolenze di flusso senza che vi sia un'alterazione miocardica sottostante (Tilley et al.,2008). La causa più comune è la tachicardia. Altra potenziale causa è un'eccessiva compressione del torace durante l'auscultazione, che può momentaneamente creare delle ostruzioni all'efflusso sanguigno all'interno del cuore. Questo accade perché il torace del gatto è molto sottile e stretto, con articolazioni costo-condrali altamente elastiche: di conseguenza, applicando una forza non adeguata durante l'auscultazione, si può schiacciare il cuore e creare un soffio (Kleman, 2012).

Negli ultimi anni sono state scoperte altre cause di soffio cardiaco sistolico nel gatto, che hanno alla base movimenti anomali della parete ventricolare oppure un alterato movimento valvolare senza che vi siano dei difetti patologici strutturali (Wagner et al.,2010; Rishniw et al.,2002). Il punto di origine del soffio è il tratto di efflusso ventricolare. L'ostruzione dinamica del tratto di efflusso sinistro (DLVOTO) è spesso correlata al movimento sistolico anteriore (SAM) della valvola mitrale (Nakamura et al.,2011; Wagner et al.,2010). Il SAM è una causa comune di soffio sistolico nei gatti: può riscontrarsi sia in casi di cardiomiopatia ipertrofica o in forme segmentarie di essa (circa il 50% dei casi), sia in numerosi pazienti senza ipertrofia o patologie del miocardio (MacLea et al.,2013; Wagner et al.,2010). Il meccanismo alla base del SAM

non è ancora stato ben definito, ma sembra essere legato a piccole alterazioni della valvola (movimenti ridondanti, lembi incompetenti e corde tendinee anomale) e a stati iperdinamici (Wagner et al.,2010). La caratteristica principale è un improvviso movimento del lembo anteriore della mitrale verso il setto interventricolare: questo provoca una momentanea ostruzione del tratto di efflusso con turbolenza del flusso sanguigno (Rishniw et al.,2002). Il soffio che ne deriva viene auscultato a sinistra, a livello parasternale o appena dorsalmente, e varia di intensità in base alla frequenza cardiaca dell'animale (Payne et al.,2015; Rishniw et al.,2002). In molti casi non è possibile rilevare il soffio se l'animale è tranquillo, ma solo se viene sottoposto a piccoli stress. È possibile stimare il grado di ostruzione provocato dal SAM attraverso l'uso del Doppler ed è stato notato che i gatti con la sola DLVOTO avevano 4.5 maggiore probabilità di avere un soffio a riposo e 6 volte maggiore un soffio sotto stress (Paige et al.,2009).

È stata descritta anche l'ostruzione dinamica del tratto di efflusso destro (DRVOTO) (Nakamura et al.,2010; Dirven et al.,2010; Rishniw et al.,2002). A differenza del DLVOTO, il soffio viene udito maggiormente a livello parasternale destro, mentre tutte le altre caratteristiche sono identiche: produce un soffio sistolico che varia di intensità al variare della frequenza cardiaca (Rishniw et al.,2002). Come per il SAM, nell'80% dei casi i gatti non presentano alterazioni del miocardio, mentre in una piccola percentuale esistono casi di ipertrofia segmentaria del ventricolo destro (Rishniw et al.,2002). Il meccanismo che sta alla base del soffio del DRVOTO è una turbolenza del flusso sanguigno causata da un avvicinamento momentaneo durante la sistole della parete libera del ventricolo destro al setto interventricolare (Rishniw et al.,2002). È possibile registrare con il Doppler il flusso turbolento provocato da questo restringimento del tratto di efflusso cranialmente alla valvola tricuspide e appena al di sotto dell'*annulus* della valvola polmonare. Ciò che si ottiene è uno spettro con dispersione spettrale e due onde: la prima è un'aumentata velocità di picco sistolica, mentre la seconda è con profilo a "coda di cavallo" o "di lama" tipica delle ostruzioni mid-sistoliche ventricolari. Le velocità medie registrate del flusso sono di 2.4 ± 1.2 m/sec e sono molto variabili in base alla frequenza cardiaca. Sia il SAM che il DRVOTO sono situazioni benigne: non

sembrano essere degli stadi iniziali di cardiopatie ipertrofiche e, col tempo, non sfociano nella patologia (Rishniw et al.,2002).

IPOTESI E OBIETTIVI DELLO STUDIO

I soffi cardiaci sistolici del gatto sono stati oggetto di numerosi studi. A differenza del cane, in cui l'auscultazione fornisce informazioni spesso sufficienti per sospettare la causa sottostante al soffio, nel gatto ciò non è altrettanto semplice. Solo avvalendosi di strumenti diagnostici come l'esame ecocardiografico, l'esame radiografico del torace ed esami ematologici si può arrivare a una diagnosi corretta. A volte, tuttavia, nonostante l'impiego della diagnostica collaterale non si riesce, nel gatto, ad individuare la causa del soffio cardiaco riscontrato.

Diversi studi sono stati condotti per determinare la prevalenza di soffio cardiaco sistolico nei gatti apparentemente sani e stabilirne il significato clinico. Alcuni riportano una prevalenza del 21% (Cotè et al.,2004), alcuni del 53% (Nakamura et al.,2010), altri invece di oltre i 2/3 della popolazione (Cotè et al.,2015). È stato osservato che parte dei soggetti senza soffio a riposo presenta soffio se stimolato con manovre stressanti e poi ri-auscultato. Una peculiarità comune a tutti questi studi è che i gatti con soffio sistolico di lieve intensità (1-2/6) oppure intermittente hanno meno probabilità di avere anomalie strutturali cardiache. Nei primi studi sull'argomento, la presenza del soffio è stata spesso interpretata come espressione di una patologia cardiaca latente sottostante (88% dei soggetti) (Cotè et al.,2004) e quindi si è deciso di indagare la prevalenza delle cardiopatie nei gatti apparentemente sani (Paige et al.,2009). Nel 50% dei casi è possibile avere soffio in assenza di segni ecocardiografici di cardiopatie: le cause più comuni di soffio sono le ostruzioni dinamiche del tratto di efflusso sinistro e destro. Il risultato a cui si è giunti è che il soffio cardiaco non è un segno clinico sufficiente su cui basare una diagnosi di cardiopatia nel gatto. In molti casi (9%, 15% e 35% rispettivamente in diversi studi) comunque rimane impossibile identificare una causa strutturale o funzionale del soffio (Rishniw et al.,2011; Nakamura et al.,2010; Dirven et al.,2010).

Lo studio oggetto di questa tesi vuole contribuire a indagare potenziali cause di soffio cardiaco sistolico in gatti apparentemente sani, ovvero esenti da patologie cardiache ed extra-cardiache notoriamente in grado di produrre soffio cardiaco.

L'ipotesi dello studio è che i gatti apparentemente sani con soffio sistolico abbiano un angolo aorto-settale più stretto rispetto ai gatti senza soffio e che questo possa associarsi ad altre alterazioni della morfologia cardiaca; questi fattori morfologici determinerebbero un restringimento del tratto di efflusso sinistro con generazione di turbolenze e comparsa di soffio cardiaco sistolico.

Sulla base di questa ipotesi, lo studio è stato finalizzato ai seguenti obiettivi:

- Valutare l'ampiezza dell'angolo aorto-settale mediante esame ecocardiografico in gatti apparentemente sani e la relazione con la presenza di un soffio cardiaco sistolico.
- Valutare se l'ampiezza dell'angolo aorto-settale si associa alla presenza di ipertrofia della base del setto interventricolare, al movimento sistolico anteriore della valvola mitrale o alla velocità di picco del flusso aortico misurate mediante esame ecocardiografico.

MATERIALI E METODI

DESIGN DELLO STUDIO

Lo studio oggetti di questa tesi è uno studio prospettico osservazionale che si è svolto nel periodo compreso tra Novembre 2014 e Settembre 2017 presso la Sezione di Cardiologia dell'Ospedale Veterinario Universitario Didattico (OVUD) del Dipartimento di Scienze Medico Veterinarie dell'Università di Parma. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico del Dipartimento.

POPOLAZIONE

Sono stati inclusi gatti di proprietà di clienti dell'OVUD e di proprietà di studenti e dipendenti del Dipartimento di Scienze Medico Veterinarie di Parma. I proprietari degli animali hanno dato il loro consenso all'inclusione all'interno della ricerca prima di iniziare la visita clinica. I motivi per cui i gatti sono stati condotti presso il Servizio di Cardiologia erano diversi: esame di screening per patologie cardiache in soggetti apparentemente sani, indagine ecocardiografica richiesta dal Medico Veterinario curante in seguito al rilevamento di un soffio cardiaco, esame ecocardiografico pre-anestesiologico. Una parte dei gatti inclusi è stata invece portata a visita su base volontaria per incrementare il numero dei soggetti arruolati.

I criteri di esclusione dallo studio erano l'evidenza di: cardiopatia congenita o acquisita, ipertensione arteriosa sistemica, ipertiroidismo, ostruzione dinamica del tratto di efflusso ventricolare destro, patologie a carico del torace (es. versamento pleurico, pneumotorace masse occupanti spazio) che potessero potenzialmente modificare l'orientamento del cuore all'interno della cassa toracica. Sono stati altresì esclusi i gatti non collaborativi nei quali era impossibile completare l'esame senza una sedazione.

I gatti inclusi erano razze di qualunque razza, sesso e peso di età superiore ai 6 mesi, con o senza soffio cardiaco. Sono stati inclusi gatti che presentavano SAM (Septal Anterior Motion- Movimento Sistolico Anteriore) della valvola mitrale in assenza di alterazioni della valvola stessa (displasia), o patologie concomitanti. Sono stati anche inclusi gatti con setto interventricolare a morfologia “sigmoide”, ossia con la porzione basale della setto interventricolare che presentava maggiore spessore rispetto ai segmenti adiacenti del setto, e comunque in assenza di segni di ipertrofia del resto del setto interventricolare, dei muscoli papillari e della parete posteriore del ventricolo sinistro.

ESAMI CLINICI E DIAGNOSTICI

Tutti i gatti inclusi nello studio sono stati sottoposti a visita clinica, misurazione della pressione sistemica, radiografia del torace ed ecocardiografia. Ai gatti di età superiore ai 7 anni è stato prelevato un campione di sangue venoso per la determinazione del T4 al fine di escludere l'ipertiroidismo. Qualora il gatto avesse già una determinazione del T4 eseguita nei 6 mesi precedenti l'inclusione, non si è ritenuto necessario ripetere l'esame.

Visita clinica

Per ogni soggetto incluso nello studio sono stati registrati i dati anagrafici ed il segnalamento. Tutti gli animali sono stati sottoposti a visita clinica completa con auscultazione cardiaca scrupolosa. L'auscultazione è stata effettuata prima con l'animale a riposo, in stazione quadrupedale, poi dopo una manovra di provocazione al fine di aumentare la frequenza cardiaca per svelare eventuali soffi frequenza-dipendenti. La manovra di provocazione consiste nel sollevare l'animale dal pavimento al tavolo da visita due o tre volte. Se riscontrati, tutti i soffi sono stati descritti per intensità in base alla scala di Levine, per il timing all'interno del ciclo cardiaco, il punto di massima intensità e l'eventuale irradiazione. È stata anche annotata la frequenza cardiaca e la presenza di eventuali aritmie cardiache.



(a)



(b)

Fig.1 Auscultazione cardiaca in stazione quadrupedale con l'animale tranquillo (a). Auscultazione cardiaca dopo manovra stressante con sollevamento del paziente dal pavimento al tavolo (b).

Misurazione della pressione arteriosa sistemica

La pressione arteriosa sistolica è stata misurata indirettamente con metodo Doppler (Doppler Flow Detector, modello 811-B: Park Medical Electronics, Inc.) seguendo le linee guida dell'ACVIM (Brown et al.,2007). La cuffia è stata posta sull'arto anteriore sinistro con l'animale in decubito laterale destro o sternale. Il polso rilevato è quello dell'arteria palmare. In alcuni casi si è dovuto ricorrere alla misurazione della pressione dalla coda poiché l'animale non tollerava la presenza della cuffia sul braccio. In questo caso il polso si rileva dall'arteria coccigea. La cuffia è stata scelta in base alla circonferenza del braccio dell'animale: l'altezza della cuffia deve essere circa il 30% della circonferenza del braccio. Sono state eseguite 5 misurazioni consecutive e fatta la media delle stesse. Per garantire la veridicità dei risultati ottenuti, all'animale è stato dato tempo di ambientarsi, dentro a un ambulatorio tranquillo e senza altri animali presenti. Sono stati inclusi tutti i gatti con pressione sistolica <160mmHg.



Fig.2-3 e 4 . Misurazione della pressione arteriosa. A sinistra **Fig.2:** macchinario oscillometrico Doppler. **Fig 3 e 4** Misurazione della pressione con cuffia su arto anteriore sinistro oppure con cuffia dalla coda.

Radiografia del torace

Per ogni animale è stata eseguita una radiografia digitale del torace (Radiologico digitale indiretto Siemens Model: 1158815 V2072) in singola proiezione latero-laterale destra per escludere patologie a carico del torace. Tutte le radiografie sono state eseguite presso l'Unità di Diagnostica per Immagini dell'Ospedale Veterinario Universitario Didattico del Dipartimento di Scienze Medico Veterinarie dell'Università di Parma.

Esame ecocardiografico

Tutti i gatti sono stati sottoposti a esame ecocardiografico completo eseguito da due cardiologi qualificati (SC, CQ) presso l'Unità di Cardiologia dell'Ospedale Veterinario Universitario Didattico dell'Università di Parma. Tutti gli esami sono stati eseguiti con un ecografo Esaote MyLab50 Gold e sonde ecografiche da 7.5 e 5 MHz. Le immagini e i filmati relativi ai singoli casi inclusi sono stati archiviati in un database digitale (Esaote MyLab Desk) per essere successivamente analizzati qualitativamente e quantitativamente dallo stesso operatore competente (GA), cieco rispetto al reperto auscultatorio del soggetto. Prima dell'esame ecocardiografico i gatti sono stati tosati su entrambi gli emitoraci nella zona ascellare. L'esame ecocardiografico è stato condotto su animali non sedati e contenuti manualmente in decubito laterale destro e

sinistro. E' stato eseguito un esame ecocardiografico e color-Doppler completo utilizzando le proiezioni standard (Thomas et al.,2005) al fine di escludere patologie cardiache congenite o acquisite. Le misure utilizzate ai fini statistici sono state le seguenti: dalla proiezione parasternale destra asse corto B-Mode lo spessore telediastolico del setto interventricolare (SIVd) e della parete posteriore del ventricolo sinistro (PPVSd), il diametro telediastolico (DVSd) e sistolico (DVSs) del ventricolo sinistro, la frazione di accorciamento (FA) e la frazione di eiezione (FE). Dalla proiezione parasternale destra asse corto M-Mode, a livello dei muscoli papillari, sono state ottenuti lo spessore del setto interventricolare in diastole (SIVd) e sistole (SIVs), il diametro del ventricolo sinistro in diastole (DVSd) e sistole (DVSs), lo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro in diastole (PPVSd) e sistole (PPVSs), FE e FA. Le misure degli spessori ventricolari sono state prese con metodo "leading-edge to leading-edge" e sono stati considerati normali gli spessori telediastolici < 6mm. Dalla proiezione parasternale destra asse corto alla base del cuore sono state misurate le dimensioni di atrio sinistro (As), aorta (Ao) ed il rapporto As/Ao secondo il metodo svedese (Boon, 2011). Il rapporto As/Ao è stato considerato normale per valori inferiori a 1,5.

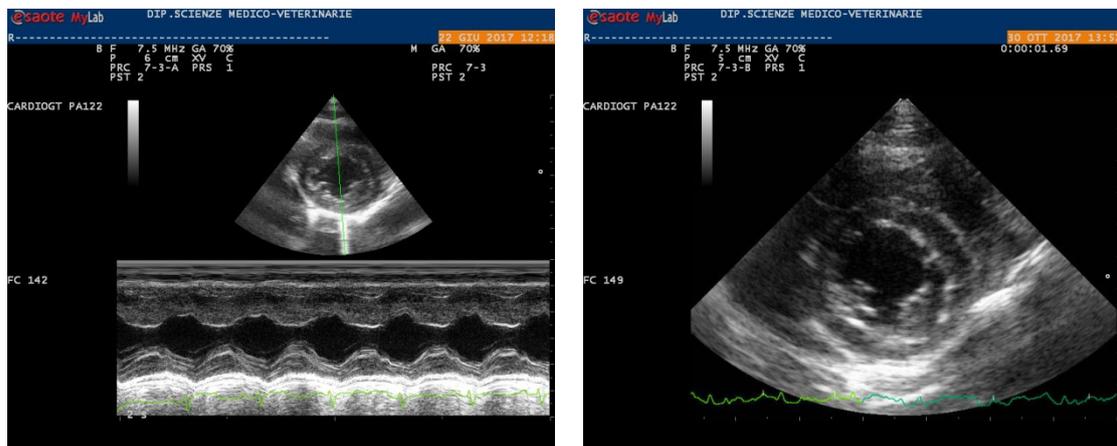


Fig.5 e 6 Immagine a sinistra: Misurazione dei diametri e spessori ventricolari in M-mode. A destra: proiezione parasternale B-mode in asse corto del ventricolo sinistro.



Fig.7 Proiezione in parasternale destra B-mode asse corto a livello di base del cuore, con vista su aorta e atrio sinistro. Metodo “Rishniw” per misurare il rapporto tra le due strutture.

Dalla proiezione in B-mode parasternale destra asse lungo 5 camere (Standard 2) è stato esaminato il tratto di efflusso sinistro ed è stato archiviato un clip della durata di almeno 5 cicli cardiaci per la successiva analisi off-line. Da questo clip, per ogni soggetto, è stato misurato lo spessore della base del setto interventricolare in telediastole (Figura n.8); sono state fatte tre misure leading-edge to leading-edge e poi calcolata la media. È stato considerato normale uno spessore < 6mm (Wagner et al.,2010).



Fig.8 Proiezione parasternale destra B-mode asse lungo 5 camere. Linea gialla: misurazione dello spessore del setto interventricolare

Dallo stesso clip è stato misurato anche l'angolo aorto-settale (Figura n.9), che si viene a formare al punto di intersezione tra la linea passante per l'asse maggiore dell'aorta ascendente e la linea passante longitudinalmente attraverso il setto interventricolare (Quintavalla et al. 2010). Sono state effettuate tre misurazioni dell'angolo a fine diastole e poi calcolata la media che è stata utilizzata ai fini statistici.



Fig.9 Proiezione parasternale destra B-mode asse lungo 5 camere. Sono state messe in evidenza le linee da tracciare sull'immagine per misurare l'angolo aorto-settale.

Il movimento sistolico anteriore (SAM) della valvola mitrale è stato indentificato come spostamento in senso dorso-craniale del lembo mitralico verso il setto interventricolare durante la sistole (Ferasin, 2009). Tutte le valvole e i tratti di efflusso sono stati esaminati con Doppler Spettrale e Color Doppler, con particolare attenzione per le seguenti misure: velocità di picco aortica, velocità di picco polmonare, velocità picco E del flusso trans-mitralico e rapporto tra onda E e onda A.

Determinazione del T4

Nei gatti in cui è stato necessario prelevare un campione ematico per la determinazione del T4, è stato eseguito un prelievo dalla vena cefalica o dalla giugulare, a seconda dell'indole e dalle preferenze del paziente. Il sangue è stato raccolto in una provetta da siero e, dopo centrifugazione, il siero è stato separato e stoccato in congelatore a -20°C per essere successivamente processato. Il T4 è stato

determinato mediante tecnica immunoenzimatica presso un laboratorio esterno (Laboratori IDEXX).

ANALISI STATISTICA

Le statistiche sommarie globali e stratificate per presenza e assenza di soffio sono espresse come media e deviazione standard per le variabili continue, come frequenze assolute e percentuali le variabili dicotome o categoriche. Il confronto delle differenze tra le medie tra i gruppi con soffio e senza soffio è stato effettuato con T test per le variabili continue e test di Fisher per le variabili categoriche. Valori di P inferiori a 0.05 conducono a rigettare l'ipotesi nulla di indifferenza delle medie o delle frequenze tra i soggetti con e senza soffio cardiaco.

Un modello di regressione logistica è stato utilizzato per studiare la relazione tra angolo aorto-settale e presenza soffio cardiaco. La regressione lineare per studiare le relazioni tra angolo aorto-settale ed età, angolo aorto-settale e velocità di picco aortica, angolo aorto-settale e spessore della base del setto interventricolare.

Tutti i calcoli sono stati effettuati con il Software "R" (R core Team 2017).

RISULTATI

ANIMALI

Da Novembre 2014 a Settembre 2017 presso la sezione di Cardiologia dell'Ospedale Veterinario Didattico Universitario dell'Università di Parma sono stati sottoposti a visita cardiologica 316 gatti. Di questi, 134 (43% del totale) hanno soddisfatto i criteri di inclusione nello studio e sono quindi stati arruolati. I gatti esclusi dallo studio (n.182), ovvero il 57% dell'intera popolazione in esame, sono risultati affetti da diverse patologie. In ordine è stato riscontrato: cardiomiopatia ipertrofica (n.77), forme segmentarie di cardiomiopatia ipertrofica (n.21), ostruzione dinamica del tratto di efflusso destro (n.12) difetto del setto interventricolare (n.17), cardiomiopatia dilatativa (n.13), cardiomiopatia non classificabile (n.13), cardiomiopatia restrittiva (n.8), stenosi polmonare (n.5), stenosi aortica (n.5), displasia della tricuspide (n.4), cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (n.3), displasia della mitrale (n.2) e tetralogia di Fallot (n.1). In 5 soggetti sono state riscontrate neoplasie cardiache o mediastiniche. Alcune di queste patologie erano presenti contemporaneamente nello stesso soggetto. La Figura n.10 illustra la distribuzione delle diverse patologie nella popolazione esclusa dallo studio.

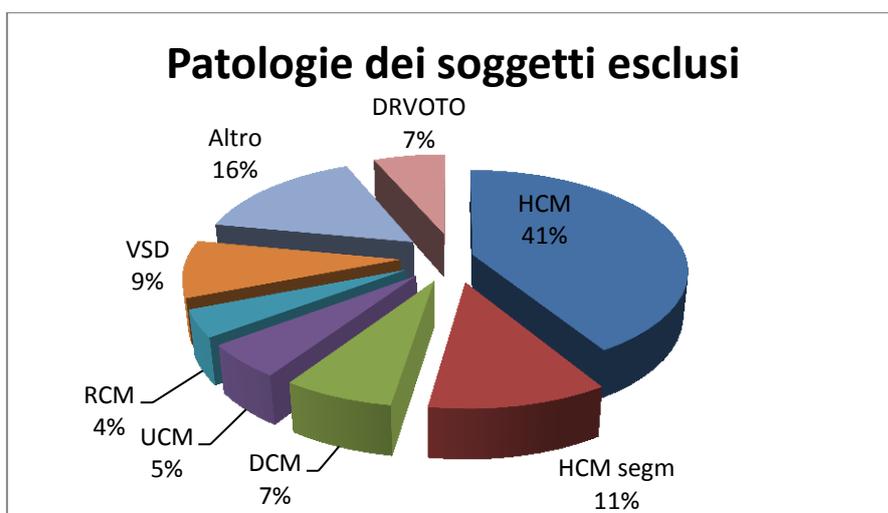


Fig.10 Rappresentazione grafica delle patologie riscontrate nel gruppo di gatti non inclusi nello studio.

La maggior parte dei soggetti inclusi è di razza Comune Europea (80) mentre la restante parte è di razza Maine Coon (33), Persiano (5), Sphinx (3), British Shorthair (3), Siamese (2), Sacro di Birmania (2), Bengala (2), Orientale (1), Ragdoll (1), Norvegese delle Foreste (1) e Certosino (1). Nella Figura n.11 è riportata la distribuzione delle razze nella popolazione inclusa nello studio.

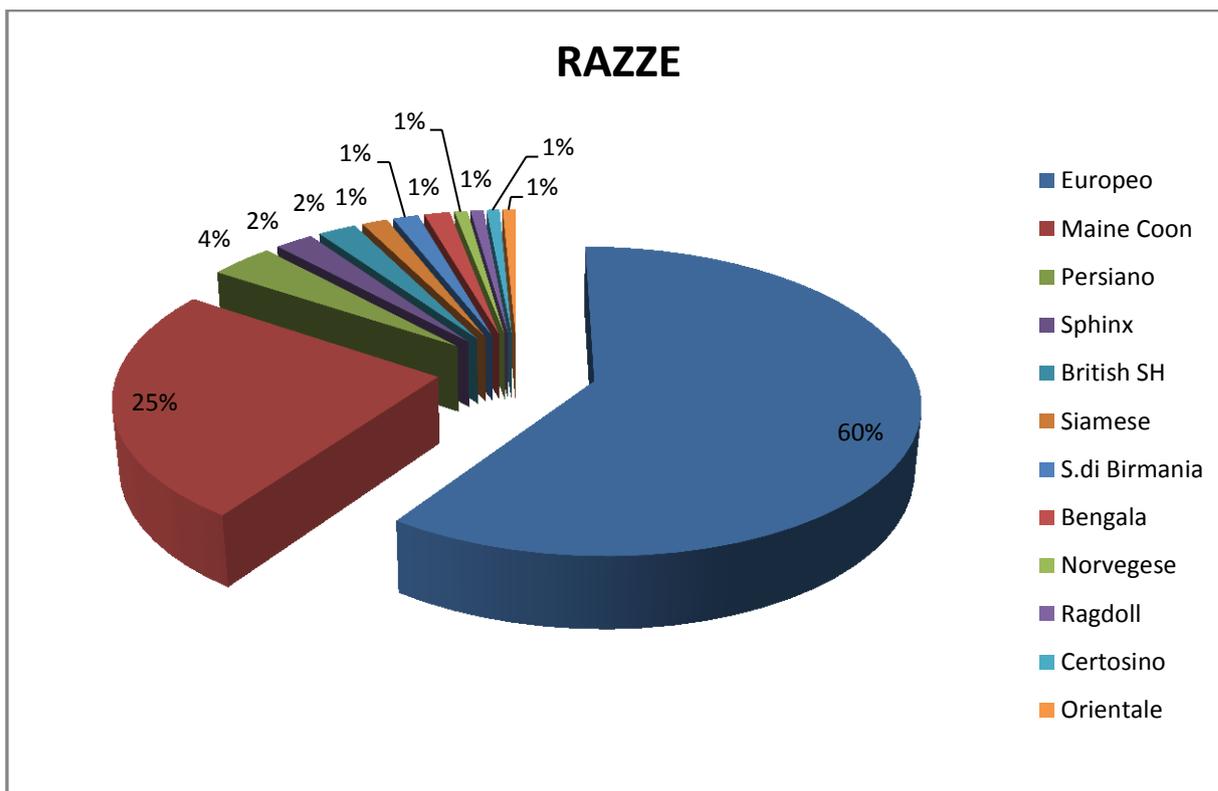


Fig.11 Diagramma della distribuzione delle razze dei soggetti inclusi nello studio.

L'età media dei soggetti inclusi è di 5.2 (\pm 5.1) anni con un range tra 6 mesi e 18 anni. Il peso medio dei soggetti è di 4.8 (\pm 1.9) kg. Il 68% dei gatti è di sesso femminile, il restante 32% maschile.

Soffio cardiaco sistolico è stato riscontrato in 44 (32.8%) dei soggetti inclusi nello studio e in 9 di questi era udibile solo dopo aver effettuato le manovre evocative. Le intensità di soffio più rappresentate sono 1/6 (n.20) e 2/6 (n.12), seguiti da 3/6 (n.7) e 4/6 (n.5). Nessun soggetto aveva soffi di intensità 5/6 o 6/6. Tutti i gatti presentavano soffio sistolico, con punto di massima intensità a livello parasternale

sinistro. Nei 5 soggetti con soffi di intensità 4/6 l'irradiazione era udibile sull'emitorace destro. Nessuna alterazione dell'itto è stata rilevata nei soggetti inclusi.

In base ai risultati dell'esame clinico, la frequenza cardiaca media è risultata di 168.5 (\pm 29.8) battiti per minuto. Non sono stati identificati ritmi di galoppo o aritmie. Tutti i gatti sono stati ritenuti normotensivi, con valori medi di pressione arteriosa era di 135.9 (\pm 16.8) mmHg. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra gatti apparentemente sani con soffio cardiaco e esenti da soffio cardiaco per età, peso, sesso, razza, frequenza cardiaca e pressione arteriosa sistolica sistemica. I soggetti con il soffio cardiaco tendono ad essere più vecchi e più magri, in media, di quelli senza soffio (7.2 anni vs 4.4 anni; 4.4 kg vs 5 kg, rispettivamente) ma la differenza non ha raggiunto valori statisticamente significativi.

Tab.1 Statistica descrittiva di età, peso, sesso, frequenza cardiaca e pressione arteriosa della popolazione dello studio.

	Gatti totali inclusi	Gatti senza soffio	Gatti con soffio	Valori di P
Età	5.2 (\pm 5.1)	4.4 (\pm 4.5)	7.2 (\pm 5.9)	0.075
Peso	4.8 (\pm 1.9)	5.0 (\pm 1.9)	4.4 (\pm 4.6)	0.065
Sesso	68F/66M	50F/	18F/	0.70
Frequenza cardiaca	168.5 (\pm 29.8)	167.5 (\pm 32.0)	170.9 (\pm 23.0)	0.32
Pressione arteriosa	135.9 (\pm 16.8)	134.8 (\pm 16.3)	138.6 (\pm 17.9)	0.38

Tab.2 Statistica descrittiva delle razze della popolazione dello studio.

Razza	Gatti totali inclusi	Gatti senza soffio	Gatti con soffio
Europeo	80 (59.7%)	56 (58.3%)	24 (63.2%)
Maine Coon	33 (24.6%)	26 (27.1%)	7 (18.4%)
Norvegese	1 (0.7%)	1 (1.0%)	0
Orientale	1 (0.7%)	1 (1.0%)	0
Persiano	5 (3.7%)	1 (1.0)	4 (10.5%)
Ragdoll	1 (0.7%)	0	1 (2.6%)
Sacro di Birmania	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)
Siamese	2 (1.5%)	2 (2.1%)	0
Sphinx	3 (2.2%)	3 (3.1%)	0
Bengala	2 (1.5%)	2 (2.1%)	0
British SH	3 (2.2%)	3 (3.1%)	0
Certosino	1 (0.7%)	0	1 (2.6%)

MISURE ECOCARDIOGRAFICHE

Nelle Tabelle 3, 4 e 5 sono riportate la media e deviazione standard dei principali parametri ecocardiografici in M-mode, B-mode e Doppler spettrale della totalità dei gatti inclusi e del gruppo con soffio e senza soffio. Tutti i parametri ecocardiografici misurati rientravano nel range di normalità pubblicati per il gatto. Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra gatti apparentemente sani con soffio cardiaco e senza soffio per tutti i parametri considerati, ad eccezione della velocità di picco aortica ($P < 0.001$) e dello spessore telediastolico del setto interventricolare in B-mode dalla proiezione parasternale destra asse corto ($P = 0.002$).

Tab.3 Misure del ventricolo sinistro in M-mode. SIVd= spessore del setto interventricolare in diastole, DVSD= diametro della camera del ventricolo sinistro in diastole, PPVSd= spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro in diastole, SIVs= spessore del setto interventricolare in sistole, DVSS= diametro della camera del ventricolo sinistro in sistole, PPVSs= spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro in sistole, FA= frazione di accorciamento, FE= frazione di eiezione.

Misura VSX	Gatti totali inclusi	Gatti senza soffio	Gatti con soffio	Mancanti	Valori di P
SIVd (mm)	4.4 (± 1.0)	4.4(± 0.9)	4.5(± 1.2)	6	0.67
DVSD (mm)	15.6 (± 2.4)	15.8(± 2.4)	14.8(± 2.3)	8	0.086
PPVSd (mm)	4.4 (± 0.8)	4.3(± 0.8)	4.5(± 0.9)	7	0.36
SIVs (mm)	6.7 (± 1.3)	6.6(± 1.3)	6.9(± 1.2)	11	0.14
DVSS (mm)	8.2 (± 1.9)	8.4(± 2.0)	7.6(± 1.8)	6	0.083
PPVSs (mm)	7.4 (± 5.4)	7.5(± 6.3)	7.2(± 1.2)	11	0.32
FA (%)	47.3 (± 8.6)	47.0(± 8.2)	48.1(± 9.5)	4	0.90
FE (%)	81.0 (± 8.1)	80.8(± 8.1)	81.6(± 8.2)	4	0.91

Tab.4 Misure ecocardiografiche in B-mode. SIVd= spessore del setto interventricolare in diastole, DVSD= diametro della camera del ventricolo sinistro in diastole, PPVSd= spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro in diastole, DVSS= diametro della camera del ventricolo sinistro in sistole, FA= frazione di accorciamento, FE= frazione di eiezione.

Misura VSX	Gatti totali inclusi	Gatti senza soffio	Gatti con soffio	Mancanti	Valore di P
SIVd (mm)	4.5 (± 1.0)	4.3(± 0.8)	5.0(± 1.2)	4	0.002
DVSD (mm)	15.6 (± 2.8)	15.9(± 2.8)	14.9(± 2.7)	4	0.087
PPVSd (mm)	4.2 (± 0.7)	4.2(± 0.7)	4.2(± 0.8)	4	0.75
DVSS (mm)	9.6 (± 10.1)	8.9(± 2.2)	11.5(± 18.6)	4	0.31
FA (%)	43.6 (± 9.5)	43.9(± 9.4)	42.7(± 9.8)	4	0.34
FE (%)	77.5 (± 9.9)	77.9(± 9.9)	76.4(± 10.1)	4	0.39
Rapporto AS/Ao (mm)	1.3 (± 0.2)	1.3(± 0.2)	1.3(± 0.2)	1	0.43

Tab.5 Misurazioni dei flussi trans-valvolari con Doppler (m/sec).

Misura	Gatti totali inclusi	Gatti senza soffio	Gatti con soffio	Valore di P
V.picco Aortica	1.1 (± 0.3)	1.0 (± 0.2)	1.3 (± 0.4)	<0.0001
V.picco Polmonare	0.9 (± 0.2)	0.9 (± 0.2)	1.0 (± 0.2)	0.12
V. picco onda E	0.8 (± 0.2)	0.8 (± 0.2)	0.9 (± 0.3)	0.20
Rapporto E/A mitrale	1.1 (± 0.4)	1.2 (± 0.4)	1.1 (± 0.2)	0.30

SPESSORE DELLA BASE DEL SETTO INTERVENTRICOLARE E SOFFIO CARDIACO

Per quanto riguarda la misurazione dello spessore della base del setto interventricolare, eseguita sulle immagini B-mode della proiezione parasternale destra standard 2 in tele-diastole, è emersa una differenza statisticamente significativa ($P=0.003$) tra i gatti con soffio cardiaco e gatti che non hanno soffio. Come riportato in letteratura le misurazioni fatte in M-mode sono meno sensibili di quelle registrate in B-mode per la rilevazione dell'ipertrofia (Häggröm et al.,2015). La media dello spessore della base del setto dell'intera popolazione in esame era di 5.1 (± 1.2) mm (la misurazione manca in 16 soggetti). Nei gatti senza soffio la media è di 4.9 (± 1.0) mm, mentre nei gatti con soffio è di 5.7 (± 1.3) mm. Inoltre, l'ipertrofia della base, intesa come uno spessore \geq di 6.0mm, è stata riscontrata in 22 soggetti, di cui 14 presentavano il soffio durante la visita clinica ($P=0.0002$).

ANGOLO AORTO-SETTALE E SOFFIO CARDIACO

I gatti senza soffio presentano un angolo aorto-settale più ampio rispetto ai gatti con il soffio. Questa differenza è statisticamente significativa con $P=0.002$. Il valore medio dell'angolo aorto-settale dell'intera popolazione in esame è di 133.2 (± 8.8) gradi. I gatti senza soffio presentano un angolo di 134.7 (± 8.8) gradi, mentre i gatti con il soffio hanno un angolo aorto-settale di 129.1 (± 8.6) gradi (Figura n.12).

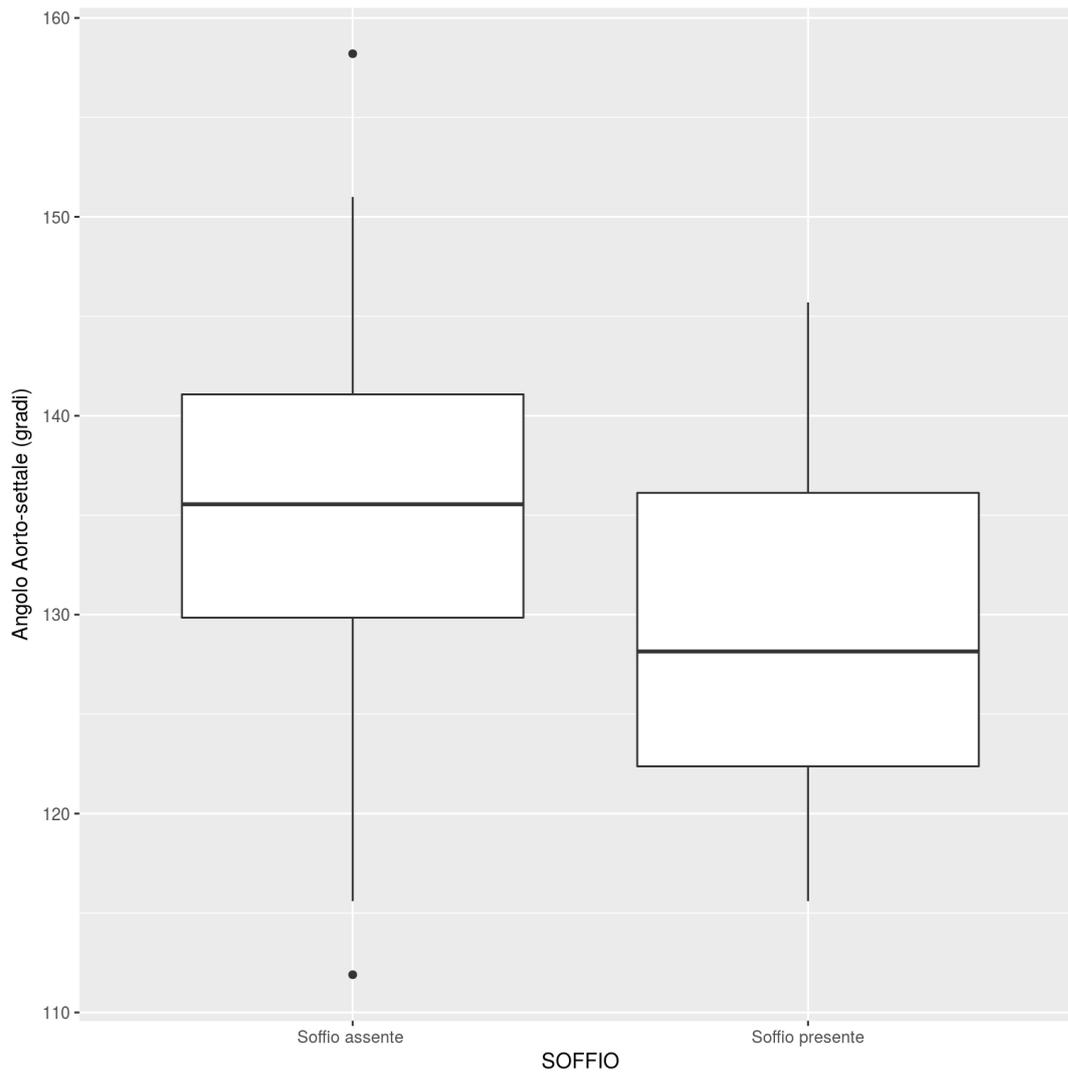


Fig.12 Boxplot che rappresenta la distribuzione dei valori dell'angolo aorto-settale nei gruppi di gatti con e senza soffio. La differenza tra i gruppi è statisticamente significativa (P=0.002).

L'angolo aorto-settale varia con l'età e tende a diminuire all'avanzare dell'età del gatto ($P=0.00012$). In particolare l'angolo aorto-settale si modifica mediamente di -0.6 gradi per ogni anno di vita (Figura n.13).

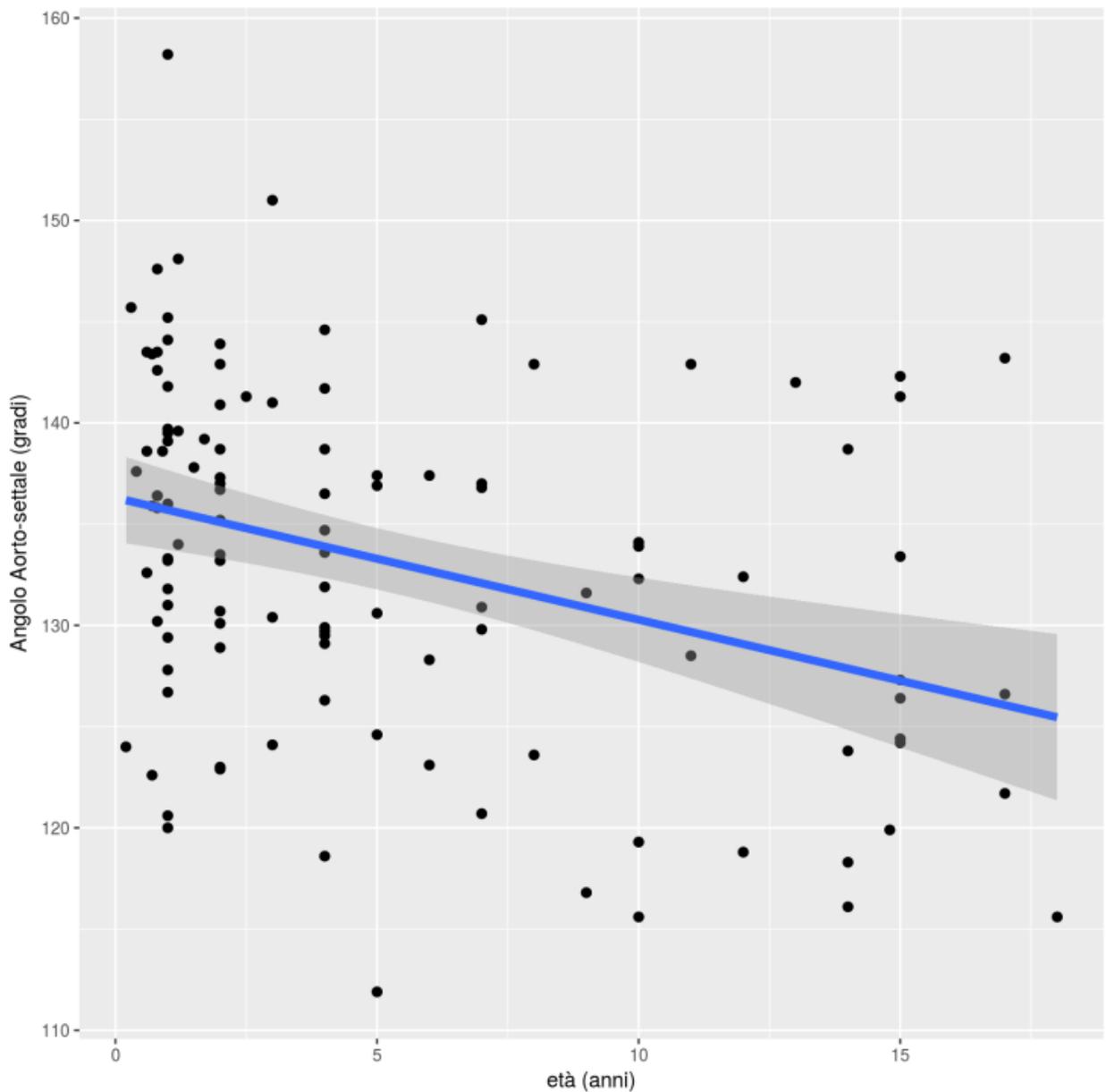


Fig.13 Relazione tra angolo aorto-settale ed età del gatto.

Nella Figura n.14 è rappresentata la probabilità di avere un soffio cardiaco in funzione del valore dell'angolo aorto-settale.

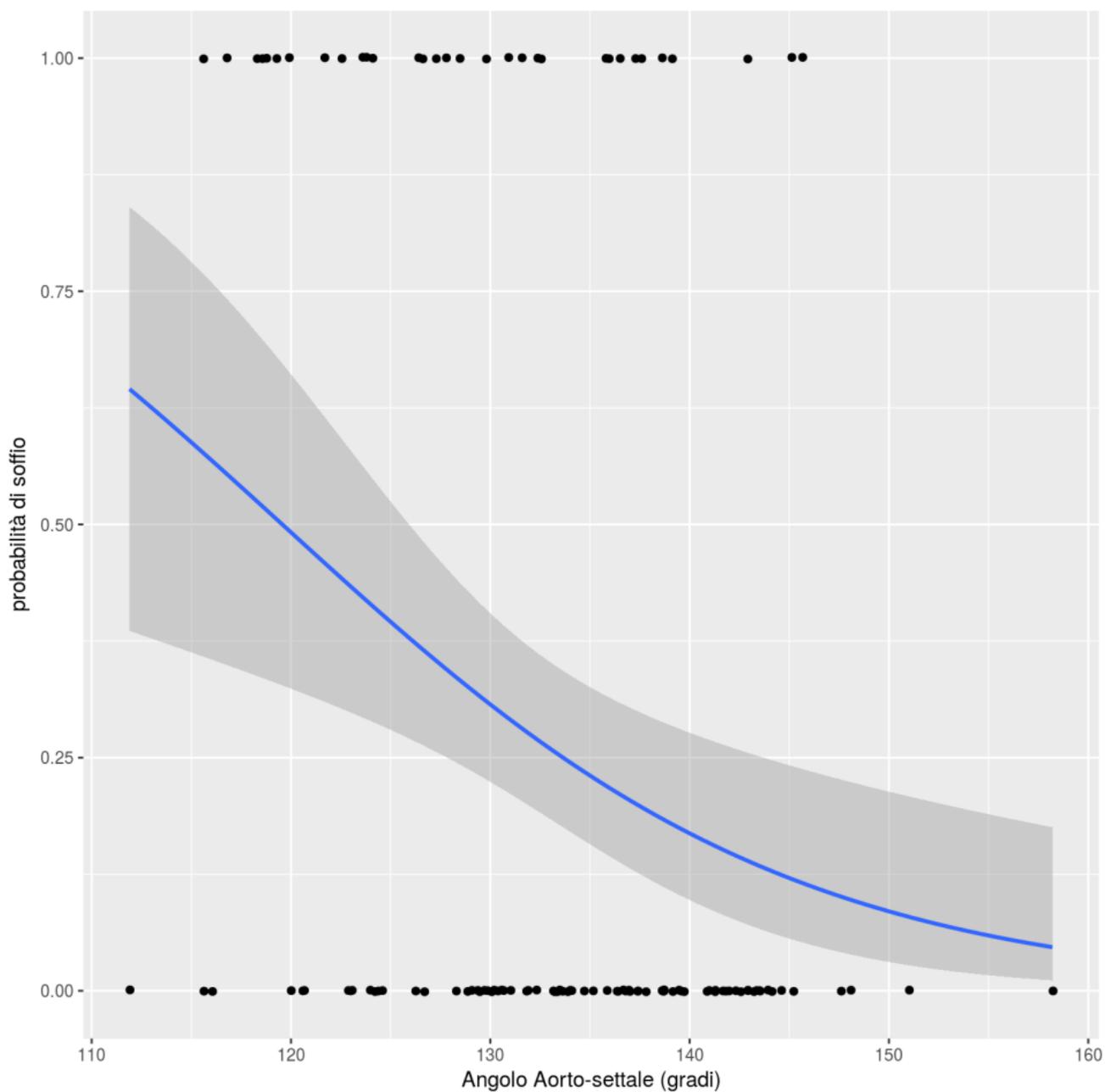


Fig.14 Probabilità di riscontrare un soffio cardiaco in funzione dell'angolo aorto-settale studiata attraverso un modello di regressione logistica che permette di ottenere una stima di detta probabilità aggiustata per sesso ed età, rimuovendo il possibile effetto confondente di sesso ed età che possono essere associati sia alla manifestazione soffio che all'angolo aorto-settale, non necessariamente attraverso un meccanismo causale.

ANGOLO AORTO-SETTALE E IPERTROFIA DELLA BASE DEL SETTO INTERVENTRICOLARE

E' stata anche osservata una differenza statisticamente significativa nel valore dell'angolo aorto-settale tra gatti con ipertrofia della base del setto interventricolare e gatti con spessore basale nel range di normalità (< 6mm). La media dell'angolo aorto-settale è di 122 (± 6.2) gradi nei gatti con ipertrofia e di 135.6 (± 7.2) gradi nei gatti senza ipertrofia (P<0.001).

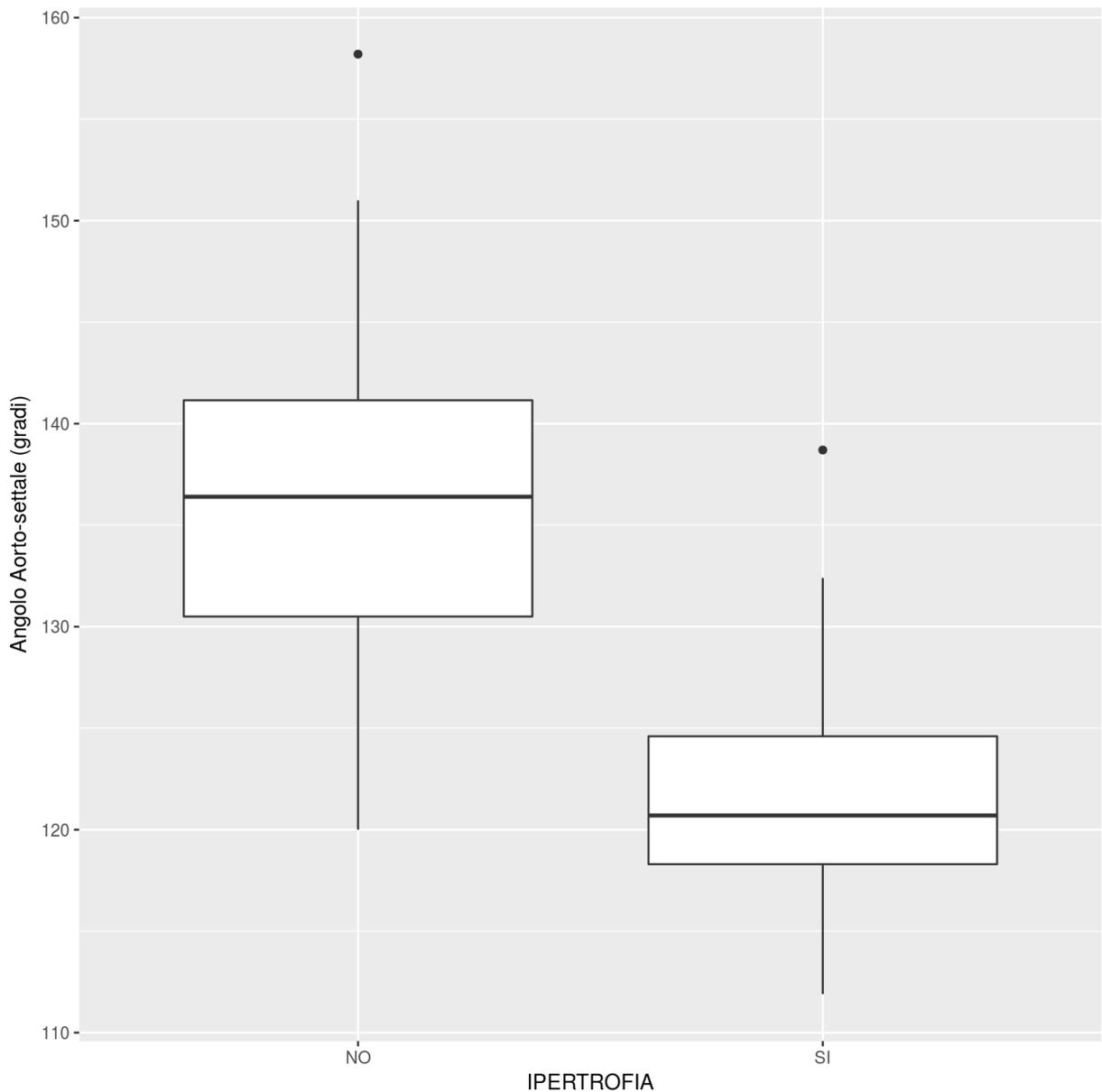


Fig.15 Boxplot che rappresentano la distribuzione dei valori dell'angolo aorto-settale nei gruppi di gatti con e senza ipertrofia della base del setto. La differenza tra i gruppi è statisticamente significativa (P>0.001).

La Figura n.16 illustra come varia lo spessore telediastolico della base del setto interventricolare al variare dell'angolo aorto-settale, con spessori sempre $\geq 6\text{mm}$ per valori di angolo inferiori a 120 gradi.

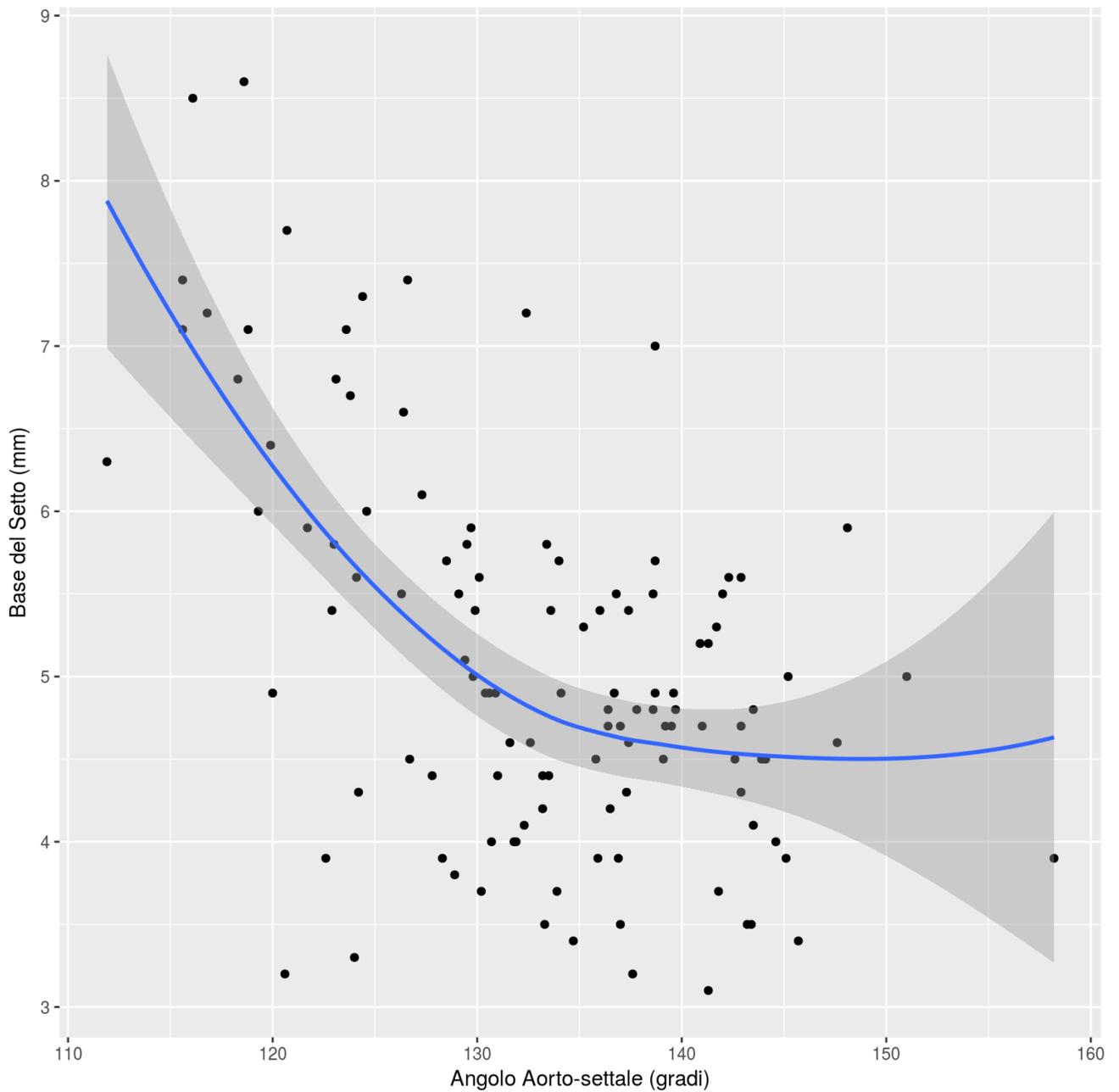


Fig.16 Relazione tra ampiezza dell'angolo aorto-settale e spessore telediastolico della base del setto interventricolare.

ANGOLO AORTO-SETTALE E SAM

Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nei valori dell'angolo aorto-settale tra gatti con SAM e gatti senza SAM (Figura n.17), anche se è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra gatti con e senza soffio cardiaco per la presenza di SAM ($P < 0.00001$). Infatti, sul totale dei 134 solo 7 gatti presentano il SAM e tutti hanno un soffio. La media dell'angolo aorto-settale nei gatti con SAM è $133.1 (\pm 9.3)$ gradi e di $133.9 (\pm 8,8)$ gradi nei gatti senza SAM ($P=0.0825$).

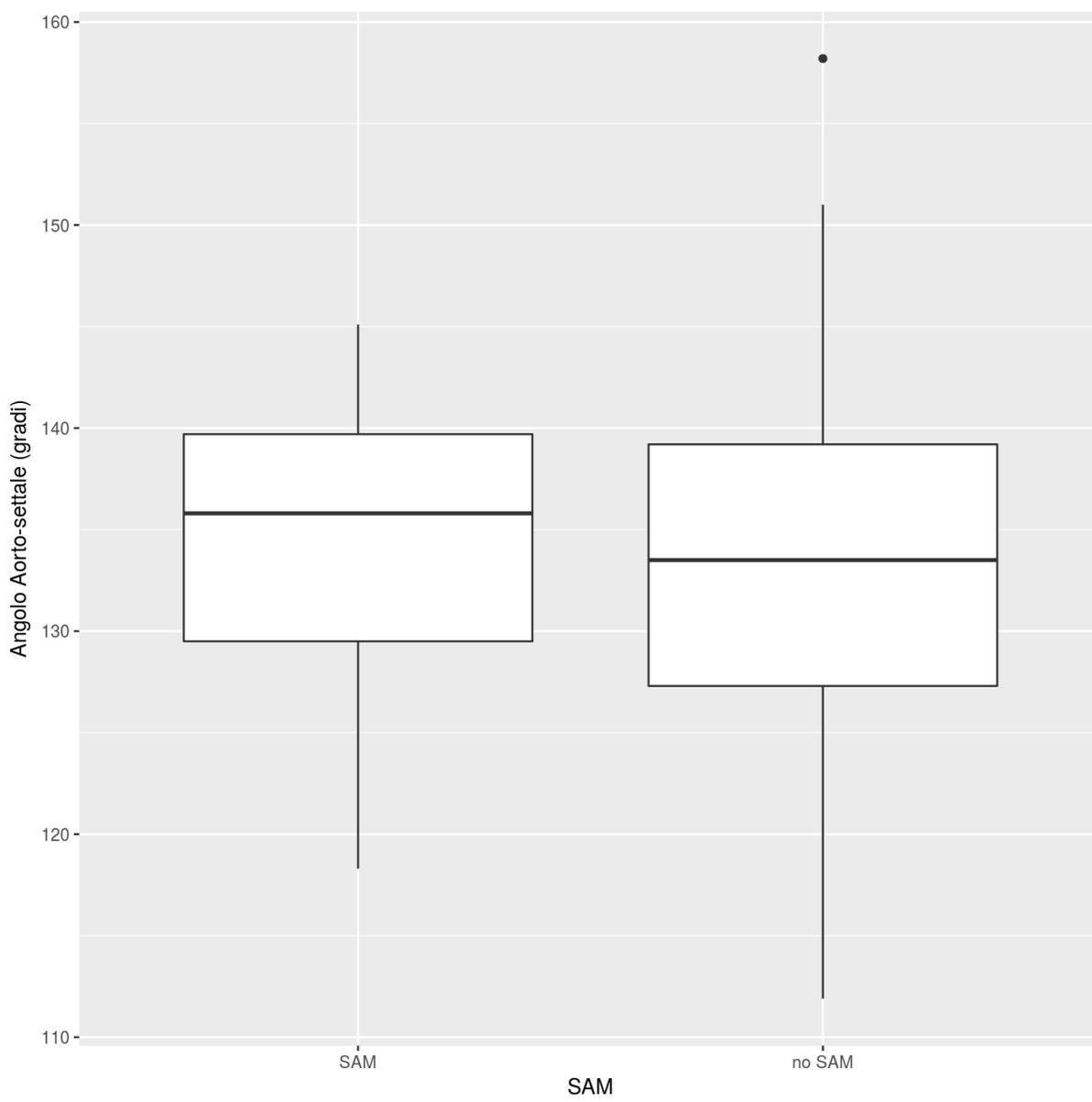


Fig.17 Boxplot che rappresenta la distribuzione dei valori dell'angolo aorto-settale nei gruppi di gatti con e senza SAM. La differenza tra i gruppi non è statisticamente significativa ($P=0.0825$).

ANGOLO AORTO-SETTALE E VELOCITA' DI PICCO AORTICA

La velocità di picco aortica è significativamente più alta nei gatti con soffio cardiaco rispetto ai gatti senza soffio (vedi Tabella 5). Tuttavia la relazione tra valore dell'angolo aorto-settale e velocità di picco aortico non risulta lineare (Figura n.18).

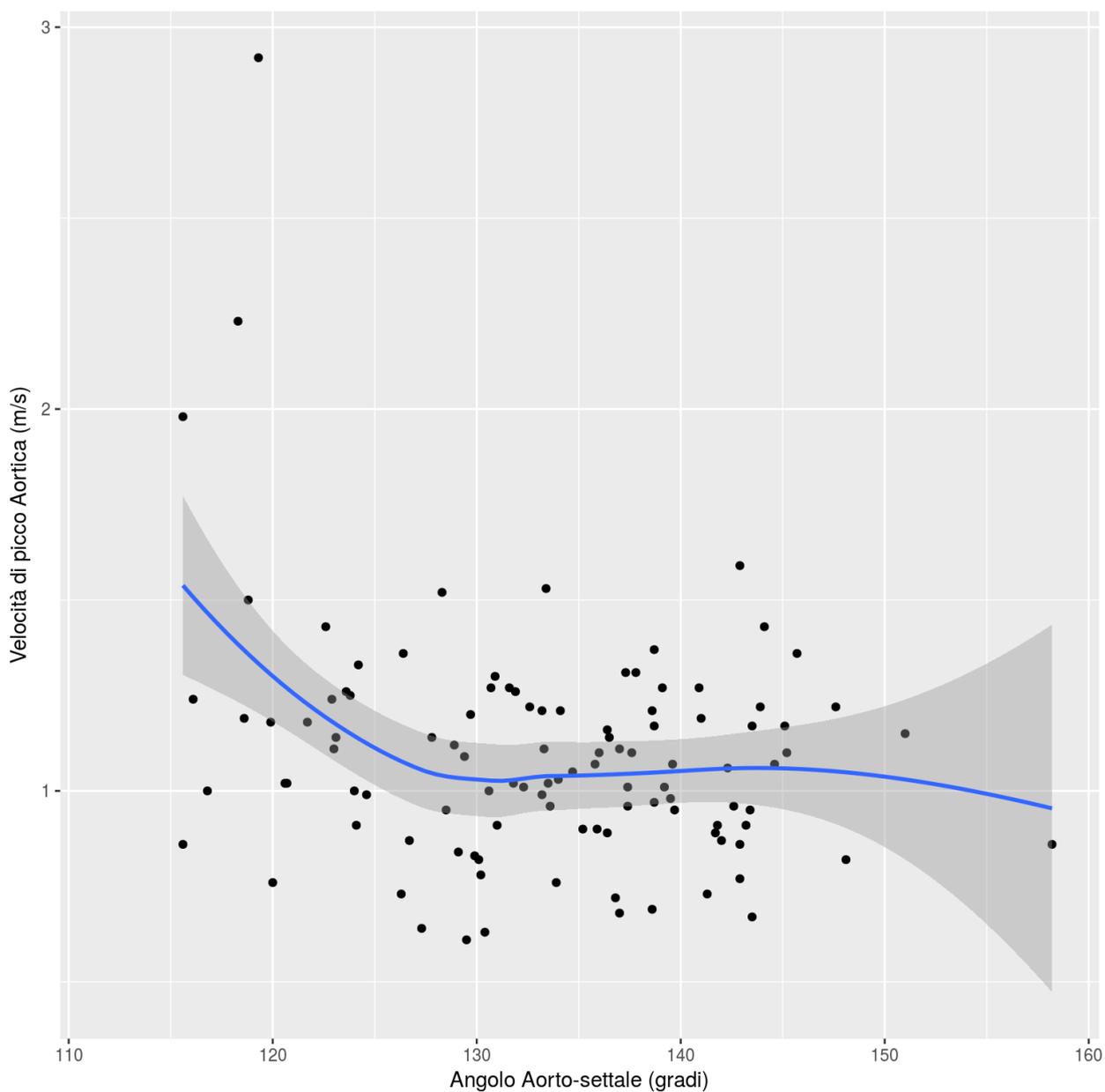


Fig.18 Relazione tra ampiezza dell'angolo aorto-settale e velocità di picco aortica.

DISCUSSIONE

Questo studio, che ha incluso 134 gatti, mostra che gatti apparentemente sani che presentano un soffio cardiaco sistolico basale o parasternale sinistro, a riposo o sotto stress, possono avere un angolo aorto-settale, misurato all'esame ecocardiografico, più stretto rispetto a gatti che non hanno un soffio cardiaco. In particolare, dall'analisi della curva di regressione logistica, si può dedurre che in un gatto apparentemente sano, secondo i criteri di inclusione utilizzati, se è presente un soffio cardiaco sistolico basale o parasternale sinistro di intensità $\leq 4/6$ la probabilità che il soffio sia legato all'angolo aorto-settale aumenta al diminuire del valore di ampiezza di questo parametro, con una probabilità superiore o uguale al 50% per valori di angolo aorto-settale ≤ 118 gradi e una probabilità inferiore al 25% per valori ≥ 134 gradi.

In assenza di altri segni di cardiopatie congenite o acquisite, di patologie sistemiche in grado di modificare la viscosità del sangue o incrementare il volume o la velocità di eiezione, si può ipotizzare che la diminuzione dell'ampiezza dell'angolo aorto-settale si associ allo sviluppo di un flusso non laminare all'interno del tratto di efflusso sinistro, turbolenze in uscita dal ventricolo sinistro e quindi comparsa di soffio cardiaco. All'origine di ciò può essere implicata una qualche forma di ostruzione dinamica. In uno studio di Paige et al., infatti, viene evidenziato che gatti con un'ostruzione dinamica del tratto di efflusso sinistro hanno maggiore probabilità di avere un soffio cardiaco rispetto ai soggetti che non presentano questa anomalia (Paige et al.,2009).

In gatti apparentemente sani, le principali condizioni che possono generare ostruzione dinamica all'efflusso sinistro sono la protrusione del setto interventricolare, in particolare della porzione basale del setto e il movimento sistolico anteriore (SAM) della valvola mitrale: entrambe queste condizioni possono determinare un restringimento del tratto di efflusso sinistro in fase sistolica e creare turbolenza nel flusso ematico.

In questo studio è stato osservato che i gatti con soffio sistolico presentano spessori telediastolici della base del setto interventricolare maggiori rispetto ai gatti senza soffio, che lo spessore della base del setto aumenta al diminuire dell'ampiezza dell'angolo aorto-settale e che il valore dell'angolo aorto-settale è significativamente inferiore nei gatti con spessore telediastolico della base $\geq 6\text{mm}$, valore cut-off comunemente utilizzato per definire un segmento miocardico ipertrofico.

Quanto osservato nel gatto in questo studio è stato descritto nell'uomo. Lo spessore della base del setto interventricolare e le sue varie conformazioni sono state studiate, nell'uomo, già nel 1969 da Goor et al. mediante esame necroscopico di 50 cuori e su stampi in paraffina della camera ventricolare sinistra. Goor et al. sono stati i primi a dare la definizione di setto "sigmoide" ossia della morfologia in cui la base del setto interventricolare protrude all'interno della camera ventricolare sinistra e il flusso sanguigno nel tratto di efflusso non defluisce più con andamento laminare ma con flusso turbolento. Nello stesso studio si evidenziava anche che un setto sigmoide si associa a un angolo aorto-settale più stretto rispetto a un soggetto con una base del setto non pronunciata (Goor et al.,1969). Negli anni successivi la definizione di setto sigmoide è stata corretta da McLeod et al. definendo setto sigmoide "una morfologia cardiaca in cui la cavità del ventricolo sinistro appare ovoidale e il setto concavo, per la presenza di una porzione sporgente basale pronunciata" (McLeod et al.,2009).

Successivamente nel 1984 e poi nel 1993, autori giapponesi hanno descritto come la presenza di un soffio sistolico, intermittente o no, provocabile o no, nelle persone sia associato alla presenza del setto sigmoide e a un angolo aorto-settale più stretto rispetto agli individui senza questo tipo di soffio (Fukuda et al.,1984; Azechi et al.1993). È stato inoltre notato come il soffio sia sempre prodotto dalle alterazioni del flusso sanguigno che si vengono a creare nel restringimento del tratto di efflusso senza riscontro di patologie cardiache o sistemiche. Nello studio del 1993, Azechi et al. descrivono che nell'uomo, nel corso della vita, si assiste ad un rimodellamento cardiaco tale da cambiare gli spessori e l'aspetto del setto interventricolare. In particolare, hanno riportato come sia la porzione basale del setto interventricolare, a

livello di giunzione con la radice aortica, che tende col tempo ad aumentare di spessore. In concomitanza, l'angolo aorto-settale tende a chiudersi e a provocare una stenosi dinamica del tratto di efflusso (Azechi et al.,1993).

Nello studio oggetto di questa tesi, nei gatti apparentemente sani si è avuto lo stesso riscontro: lo spessore telediastolico della base del setto aumenta all'avanzare dell'età, c'è un effetto dello spessore della base del setto sulla presenza di soffio cardiaco a riposo o provocabile e una relazione tra ampiezza dell'angolo aorto-settale e spessore della base del setto interventricolare.

Quale sia il meccanismo alla base dei cambiamenti tissutali del setto, non è ancora chiaro. Nell'uomo sono stati condotti numerosi studi sulla possibile eziologia di questo fenomeno e una ipotesi è che il setto sigmoide in realtà rappresenti una forma segmentaria di cardiomiopatia ipertrofica (HCM). Negli esseri umani con la forma primaria di cardiomiopatia è riconosciuta una base genetica che raggruppa mutazioni su 11 geni che codificano per i sarcomeri delle cellule del miocardio, per i filamenti della miosina e per altre proteine regolatrici. Gli effetti più comuni che esercitano queste mutazioni sono la disorganizzazione delle cellule miocardiche che appaiono in forme bizzarre, l'alterazione dei meccanismi giunzionali e dell'architettura delle cellule, l'alterazione delle arterie coronarie intramurali e la sostituzione di parte del tessuto interstiziale con tessuto fibroso. Nel 2009, McLeod ha evidenziato tramite studi istopatologici che la variante sigmoide del setto interventricolare è quella che meno si associa alla presenza di alterazioni microscopiche tipiche dell'HCM e, che se presenti, si manifestano in forma lieve. Le mutazioni genetiche e i fattori ambientali coinvolti nella genesi dell'HCM sono molteplici (Kittleson et al.,2015; Payne et al.,2015). McLeod et al., in uno studio condotto sull'uomo nel 2009, hanno evidenziato come le basi genetiche della malattia siano legate a diverse espressioni fenotipiche e come queste siano influenzate dalle diverse penetranze dei geni per l'HCM coinvolti: inoltre, hanno evidenziato che possono entrare in gioco mutazioni di geni che codificano per enzimi del sistema renina-angiotensina-aldosterone che sembrano essere la principale causa delle modificazioni microscopiche delle cellule cardiache (McLeod et al.,2009).

Nel gatto, a differenza dell'uomo, sono state riconosciute solo due mutazioni genetiche (A31P e R820W del gene MYBPC3) responsabili rispettivamente della malattia cardiaca nei gatti di razza Maine Coon e Ragdoll, ma le loro espressioni fenotipiche sono le stesse osservate negli esseri umani. Sia nell'uomo che nel gatto sono geni a trasmissione autosomica dominante ed espressione fenotipica legata all'età, ovvero esemplari adulti o anziani hanno più probabilità di manifestare la malattia rispetto ai soggetti più giovani. Nel gatto sono riportate diverse varianti di HCM e quelle più frequenti sono l'ipertrofia simmetrica del LV, l'ipertrofia asimmetrica del LV con aumento degli spessori della parete libera o dei muscoli papillari, e forme di ipertrofia medio-ventricolare (MacLea et al.,2013).

Binder e Mayo nel 2006 hanno condotto uno studio nell'uomo sulla morfologia del setto e la sua correlazione con alterazioni strutturali del miocardio. La presenza del setto sigmoide era più frequente in soggetti anziani e solo l'8% dei soggetti presentava modificazioni dei geni legati all'HCM. Nel 2014, Kelshiker et al. hanno cercato di dare una spiegazione a questo fenomeno e del perché la base del setto interventricolare sia quella più suscettibile al cambiamento di conformazione. La base del setto è il punto dove le forze di contrazione esercitano maggiore tensione sul muscolo. In questo punto il setto si continua direttamente nei grossi vasi e, per la legge di Laplace, maggiore è il diametro del vaso e maggiore è la tensione esercitata sulla parete dal fluido che scorre internamente. Inoltre, è suscettibile anche alle tensioni operate dal ventricolo destro sul setto stesso. Essendo l'ultima parte del miocardio ad essere attivata elettricamente, risente maggiormente di questo stress parietale e dell'aumento del post-carico. Questo è il motivo per cui il setto sigmoide è un riscontro frequente anche nei soggetti con ipertensione arteriosa sistemica ed uno dei motivi che hanno portato ad escludere gatti ipertesi dallo studio.

In tutti gli studi citati condotti su pazienti umani, non si è riuscito a inquadrare definitivamente l'ipertrofia basale del setto isolata come segno ecocardiografico patologico oppure benigno. Non è chiaro se l'ipertrofia del setto sia una fase iniziale della cardiomiopatia ipertrofica oppure una variante morfologica del soggetto in

esame, soprattutto legata all'età. Nel gatto come nell'uomo, l'ipertrofia dei muscoli papillari o della parete posteriore, senza altri segni ecocardiografici di malattia, sono più spesso il primo segno dell'HCM o a volte l'unico, e questo deporrebbe a sfavore dell'interpretazione del setto sigmoide come una forma segmentaria di HCM (MacLea et al.,2013).

Nell'uomo, alcuni studi hanno dimostrato che l'angolo aorto-settale stretto provoca un restringimento del tratto di efflusso ventricolare sinistro, SAM e un gradiente dinamico subaortico tale da provocare alterazioni dell'endocardio sotto-valvolare. In questi pazienti non erano presenti segni riconducibili a cardiomiopatia ipertrofica (Dalldorf et al.,1985). Ranasinghe et al. nel 2014 hanno riportato che i pazienti con sola ipertrofia della base del setto sono soggetti anziani, che presentano un'ostruzione dinamica del ventricolo sinistro a causa della presenza del movimento sistolico anteriore della valvola mitrale e un'iper-contrattilità del ventricolo sinistro. L'ostruzione dinamica non era correlata all'entità dell'ipertrofia del setto.

Nella popolazione di gatti inclusi, tutti i 7 soggetti con SAM avevano soffio cardiaco sistolico. Nell'uomo, il SAM (presente tra il 25 e 70% della popolazione) è segno prognostico negativo associato a maggiore probabilità di ischemia, tachicardia ventricolare e scompenso cardiaco (Kittleson et al.,2015). Nel gatto la sola presenza del movimento sistolico anteriore della valvola mitrale non è indice di HCM o fattore prognostico negativo per la salute dell'animale (Häggström et al.,2015; Häggström, 2003). Molti gatti, infatti, presentano come unico segno ecocardiografico il SAM senza alterazioni degli spessori miocardici ventricolari o della valvola mitrale e di frequente questi soggetti hanno un soffio che varia con la frequenza cardiaca (Nakamura et al.,2011; Paige et al.,2009). La relazione tra soffio cardiaco sistolico e SAM sta nella creazione di un'ostruzione dinamica nel tratto di efflusso sinistro. In alcuni studi è stato evidenziato come il SAM si associ all'ostruzione dinamica del tratto di efflusso sinistro ma non all'ipertrofia della base del setto interventricolare (MacLea et al.,2013). Sono state evidenziate anche relazioni con ipertrofie segmentarie del ventricolo sinistro localizzate soprattutto a livello medio-ventricolare e dei muscoli

papillari (Hägström et al.,2015). Nel nostro studio non è stata riscontrata una differenza significativa nei valori dell'angolo aorto-settale tra gatti con e senza SAM: si tende pertanto a escludere che il SAM possa essere un potenziale meccanismo di ostruzione dinamica associato all'ampiezza dell'angolo aorto-settale. Occorre però sottolineare che il numero di gatti inclusi con SAM è molto basso (n.7).

Nel 2016, Gentile-Lorente e Salvadó-Usach hanno osservato come non sia possibile differenziare pazienti con ipertrofia isolata della base del setto interventricolare da soggetti con HCM segmentaria sulla basi di parametri clinici, ecocardiografici o elettrocardiografici. Le principali differenze che depongono per l'ipertrofia isolata sono l'età avanzata del paziente, la presenza di ipertensione arteriosa sistemica e la presenza di SAM in un ventricolo ipercinetico. Gli autori ritengono che la metodologia di elezione per differenziare le due forme sia la risonanza magnetica associata allo studio del patrimonio genetico del paziente.

Nel gatto esistono pochi studi sul setto sigmoide e sulla prevalenza all'interno della popolazione felina (20%) (Paige et al.,2009). Anche quali siano le sue implicazioni cliniche non sono ben chiare: come nell'uomo non è certo se si tratti di una forma di ipertrofia segmentaria, o di un tratto benigno della conformazione cardiaca del soggetto.

In questo studio è stato osservato che lo spessore della base del setto aumento con l'età, che i soggetti asintomatici con soffio cardiaco sistolico tendono a essere più vecchi di quelli senza soffio, che l'angolo aorto-settale è significativamente più stretto nei soggetti con spessore $\geq 6\text{mm}$ e comunque lo spessore del setto aumenta al diminuire dell'angolo e l'angolo aorto-settale diminuisce all'avanzare dell'età: questi elementi suggeriscono che anche nel gatto il rimodellamento sigmoide della base del setto avvenga nel tempo e che esista una relazione tra spessore del setto basale e angolo aorto-settale. Se sia l'ampiezza dell'angolo aorto-settale a influenzare il rimodellamento della base o piuttosto se sia l'ispessimento della base a restringere l'ampiezza dell'angolo non è possibile dedurlo dai nostri dati osservazionali trasversali. Possiamo soltanto ritenere che esista una relazione tra questi due elementi. In ogni

caso queste caratteristiche morfologiche producono un rumore di flusso probabilmente mediato da un restringimento del tratto di efflusso sinistro. Anche se nello studio non è emersa una relazione lineare tra angolo aorto-settale e velocità aortica, i soggetti con soffio cardiaco hanno valori di velocità di picco aortica significativamente più elevate rispetto a quelli senza soffio, pur non raggiungendo, se non in un caso, valori convenzionalmente fissati come cut-off per la diagnosi di ostruzione del tratto di efflusso sinistro nel gatto affetto da HCM (2.5 m/sec) (Fox et al.,1995)

Limiti dello studio

Per la natura osservazionale dello studio, dall'analisi dei dati non possiamo stabilire se l'ampiezza dell'angolo aorto-settale abbia un effetto sullo spessore della base del setto interventricolare o se viceversa lo spessore della base provochi una variazione dell'angolo. Per rispondere a questa domanda sarebbe necessario uno studio longitudinale per stabilire la relazione tra queste due caratteristiche morfologiche.

Inoltre, il tratto di efflusso sinistro ha una natura dinamica e tridimensionale e la misurazione dell'angolo aorto-settale e degli spessori basali in un determinato momento del ciclo cardiaco rappresenta una semplificazione di una morfologia complessa e tridimensionale. Tuttavia la standardizzazione dell'acquisizione delle immagini e delle misure tende a ridurre questa variabilità

Non è possibile escludere che gatti inclusi come apparentemente sani siano in realtà affetti da forme segmentarie di HCM, in particolare i soggetti con spessori telediastolici della base del setto $\geq 6\text{mm}$, poiché non è stato effettuato esame istologico del setto interventricolare e non è disponibile il follow-up a distanza di anni per verificare l'eventuale comparsa di segni di HCM. Come discusso questo è argomento di controversia anche in medicina umana.

Controverso da questo punto di vista è anche il significato del movimento sistolico anteriore della valvola mitrale, nel gatto come nell'uomo, e l'inclusione di questi soggetti costituisce un ulteriore limite dello studio.

Infine, nei soggetti inclusi non è stato eseguito un esame emocromocitometrico per valutare stati anemici in grado di produrre soffi funzionali. Tuttavia, tutti i soggetti inclusi sono stati sottoposti ad esame obiettivo generale e obiettivo particolare dell'apparato cardiocircolatorio, senza evidenziare anomalie a carico del colore delle mucose.

CONCLUSIONI

Il soffio cardiaco nel gatto è un segno clinico di frequente riscontro durante una visita. Differenziare quale sia la causa del soffio tramite la sola auscultazione cardiaca è molto difficile: molti soggetti con cardiopatie non presentano soffi, e viceversa, soggetti con soffio cardiaco spesso non hanno cause cardiache o sistemiche riconducibili ad esso. Questo studio, condotto su 134 gatti, ha avuto come obiettivo contribuire a individuare una possibile causa di soffio cardiaco sistolico in gatti apparentemente sani, così giudicati sulla base di precisi criteri clinici, ecocardiografici, radiografici e di laboratorio.

Quello che è emerso è che i gatti apparentemente sani con soffio sistolico presentano un angolo aorto-settale più stretto rispetto ai gatti senza soffio e che questa alterazione è associata alla presenza di spessori maggiori della base del setto interventricolare (o setto "sigmoide"). Lo spessore della base del setto aumenta con l'età, i soggetti con soffio tendono a essere più vecchi di quelli senza soffio, lo spessore della base del setto aumenta al diminuire dell'angolo aorto-settale e l'angolo aorto-settale diminuisce all'avanzare dell'età: questi elementi suggeriscono che l'ampiezza dell'angolo aorto-settale ed il rimodellamento della base del setto interventricolare possano spiegare almeno una parte dei soffi sistolici riscontrati in gatti apparentemente sani, analogamente a quanto riscontrato nell'uomo, e che il rimodellamento sigmoide della base del setto avvenga nel tempo e possa essere considerato una variante morfologica benigna del setto interventricolare.

BIBLIOGRAFIA

- **Azechi N, Morita Y, Inoue M, Kuzuyama R, Imataka K:** *Age-associated morphological change in interventricular septum.* Rinsho Byori. **1993**; 41(3): 285-288
- **Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, Van Driest SL, Tajik AJ, Nishimura RA, Ackerman MJ:** *Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofilament mutation.* Mayo Clinic.Proc. **2006**; 81(4): 459-467
- **Boon J:** *Veterinary Echocardiography.* Wiley Black-Well. Second Edition. **2011**; Cap.4:220.
- **Brown SA, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, Egner B, Elliot J, Henik R, Labato M, Littman M, Polzin D, Ross L, Snyder P, Stepien R:** *Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats.* Journal of Veterinary Internal Medicine. **2007**; 21(3):542-558
- **Cesta MF, Baty B, Keene BW, Smoak W, Malarkey DE:** *Pathology of end-stage remodeling in a family of cats with hypertrophic cardiomyopathy.* Veterinary Pathology. **2005**; 42: 458-467
- **Cotè E, Edwards NJ, Ettinger SJ, Fuentes VL, MacDonald KA, Scansen BA, Sisson DD, Abbott JA:** *Management of incidentally detected heart murmurs in dogs and cats.* Journal of Veterinary Cardiology. **2015**; 17: 245-261
- **Cotè E, Manning AM, Emerson D, Laste NJ, Malakoff RL, Harpster NK:** *Assessment of the prevalence of heart murmurs in overtly healthy cats.* JAVMA. **2004**; 225: 384-388
- **Critoph CH, Pantazis A, Esteban MTT, Salazar-Mendiguchìa J, Pagourelis ED, Moon JC, Elliot PM:** *The influence of aortoseptal angulation on provokable left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy.* [Open Heart](#). **2014** Oct 30;1(1):e000176. doi: 10.1136/openhrt-2014-000176. eCollection 2014.

- **Dalldorf FG, Willis PW:** *Angled aorta ("sigmoid septum") as a cause of hypertrophic subaortic stenosis.* Human Pathology. **1985**; 16(5): 457-462
- **Dirven MJ, Cornelissen JM, Barendse MA, Van Mook MC, Sterenberg JA.** *Cause of heart murmurs in 57 apparently healthy cats.* Tijdschr Diergeneeskd. **2010**; 135(22): 840-847
- **Ettinger SJ, Feldman EC:** *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Tome II.* Elsevier Saunders. **2006** Cap.235: 1498-1500, Cap.237: 1508-1528, Cap.239: 1544-1560
- **Ferasin L:** *Feline Myocardial Disease: pathophysiology and clinical presentation.* Journal of Feline Medicine and Surgery. **2009**; 11: 3-13
- **Fox PR, Liu SK, maron BJ:** *Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of Human disease.* Circulation. **1995**; 92(9): 2645-2651
- **Fox PR, Schober KE:** *Management of asymptomatic (occult) feline cardiomyopathy: challenges and realities.* Journal of Veterinary Cardiology. **2015**; 17: 150-158
- **Fukuda N, Asai m, Tominaga T, Irahara K, Mikawa T, Yamamoto M, Ohshima C, Kusaka Y, Oki T, Niki T et al:** *Non-invasive studies of dynamic left ventricular outflow obstruction in patients with sigmoid septum.* Journal of Cardiology. **1984**; 14(3): 445-457
- **Gentile-Lorente D, Salvadó-Usach T:** *Septo sigmoideo: ¿una variante de la hipertrofia ventricular o de la miocardiopatía hipertrófica?* Archivos de Cardiología de México. **2016**; 86(2): 110-122
- **Goor D, Lillehei CW, Edwards JE:** *The "Sigmoid septum". Variation in the contour of the left ventricular outlet.* American Journal of Roentgenology. **1969**; 107: 366-376
- **Häggeström J, Fuentes VL, Wess Gerhard W:** *Screening for hypertrophic cardiomyopathy in cats.* Journal of Veterinary Cardiology. **2015**; 17: 134-149
- **Häggeström J:** *Hypertrophic cardiomyopathy in cats- it used to be so simple!* Journal of Feline Medicine and Surgery. **2003**; 5: 139-141

- **Harvey M.A., Battersby I.A., Faena M. et al:** *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in two cats*. JSAP. **2005**; 46:151-156
- **Kelshiker MA, Mayet J, Unsworth B, Okono DO:** *Basal septal hypertrophy*. Current Cardiology Reviews. **2013**; 9(4): 316-324
- **Kittleson MD, Meurs KM, Harris SP:** *The genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in cats and human*. Journal of Veterinary Cardiology. **2015**; 17: 53-73
- **Kleman M:** *Feline heart murmurs- "Important" or not?* Pacific Tide. **2012**; 1
- **MacLea HB, Boon JA, Bright JM:** *Doppler echocardiographic evaluation of midventricular obstruction in cats with hypertrophic cardiomyopathy*. Journal of Veterinary Internal Medicine. **2013**; 27: 1416-1420
- **McLeod JC, Bos JM, Theis JL, Edwards WD, Gersh JB, Ommen SR, Ackerman MJ:** *Hystologic characterization of hypertrophic cardiomyopathy with and without myofilament mutation*. American Heart Journal. **2009**; 158(5): 799-805
- **Nakamura RK, Rishniw M, King MK, Sammarco CD:** *Prevalence of echocardiographic evidence of cardiac disease in apparently healthy cats with murmurs*. Journal of Feline Medicine and Surgery. **2011**; 13: 266-271
- **Paepe D, Duchateau L, Ghys L, Daminet S:** *Findings in apparently healthy middle-aged and old cats*. Journal of Feline Medicine and Surgery. **2013**; 15: 8-19
- **Paige CF, Abbott JA, Elvinger F, Pyle RL:** *Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats*. JAVMA. **2009**; 234: 1398-1403
- **Payne JR, Brodbelt DC, Fuentes VL:** *Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study)*. Journal of Veterinary Cardiology. **2015**; 17: 244-257
- **Pearson AC:** *The evolution of basal hypertrophy: From benign and age-related normal variant to potentially obstructive and symptomatic cardiomyopathy*. Echocardiography. **2017**; 34: 1062-1072

- **Quintavalla C, Guazzetti S, Mavropoulou A, Bussadori C:** *Aorto-septal angle in Boxer dogs with sub-aortic stenosis: An echocardiographic study.* The Veterinary Journal. **2010**; 185: 332-337
- **Ranasinghe I, Ayoub C, Cheruvu C, Freedman SB, Yiannikas J:** *Isolated hypertrophy of the basal ventricular septum: characteristics of patients with and without outflow tract obstruction.* Internal Journal of Cardiology. **2014**; 173(3): 487-493
- **Rishniw M, Thomas WP:** *Dynamic right ventricular outflow obstruction: a new cause of systolic murmurs in cats.* J Vet Intern Med. **2002**; 16: 547-552
- **Software "R" R Core Team:** *R: A language and environment for statistical computing.* **2017.** R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL. <https://www.R-project.org/>
- **Stepien RL:** *Feline systemic hypertension: diagnosis and management.* Journal of Feline Medicine and Surgery. **2011**; 13: 35-43
- **Thomas JD, Adams DB, DeVries S, Ehler D, Greenberg N, Garcia M, Ginzton L, Gorcsan III J, Kats AS, Keller A, Khandheria B, Powers KB, Roszel C, Rubenson DS, Soble J:** *Guidelines and recommendations for digital echocardiography.* **2005**; 18(3): 287-297
- **Tildholm A, Ljungvall I, Michal J, Häggström J, Höglund K:** *Congenital heart defects in cats: retrospective study of 162 cats (1996-2013).* Journal of Veterinary Cardiology. **2015**; 17: 5215-5219
- **Tilley LP, Smith Jr FWK, Oyama MA, Sleeper MM:** *Manual of Canine and Feline Cardiology.* Ed.Saunders. 4th Edition. **2008** Cap.1: 20-23, Cap.8: 153-175, Cap.12:215-239, Cap.13:240-276
- **Wagner T, Fuentes VL, Payne JR, McDermott N, Brodbelt D:** *Comparison of auscultatory and echocardiographic findings in healthy adult cats.* Journal of Veterinary Cardiology. **2010**; 12: 171-182