



UNIVERSITÀ DI PARMA

Dipartimento di Scienze Medico-Veterinarie

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina Veterinaria

EFFETTI CARDIOVASCOLARI DELLE MALATTIE TIROIDEE NEL CANE E NEL GATTO

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF THYROID DISEASE IN DOGS AND CATS

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa *Cecilia Quintavalla*

Laureanda:

Irene Apolloni

ANNO ACCADEMICO 2020/2021

Indice

Abstract	1
Riassunto	2
Introduzione	3
1. Effetti degli ormoni tiroidei a livello cardiovascolare	4
1.1. Fisiologia degli ormoni tiroidei	4
Sintesi, secrezione e trasporto degli ormoni tiroidei	4
Azioni cellulari degli ormoni tiroidei	6
Effetti degli ormoni tiroidei sull'organismo	8
1.2. Meccanismi cellulari dell'azione dell'ormone tiroideo a livello cardiovascolare	9
Azioni genomiche dell'ormone tiroideo a livello cardiaco.....	9
Azioni non genomiche dell'ormone tiroideo a livello cardiovascolare.....	11
1.3. Fisiopatologia degli effetti cardiovascolari dell'ipertiroidismo.....	13
Sistema adrenergico.....	14
Contrattilità miocardica.....	14
Frequenza cardiaca	15
Resistenza vascolare sistemica e pressione arteriosa.....	16
Trombogenesi.....	17
1.4. Fisiopatologia degli effetti cardiovascolari dell'ipotiroidismo	18
Contrattilità miocardica.....	18
Sistema adrenergico.....	19
Frequenza cardiaca	19
Resistenza vascolare sistemica.....	20
2. Ipertiroidismo nel gatto.....	22
2.1. Manifestazioni cliniche cardiovascolari	24
Esame elettrocardiografico	24
Esame radiografico.....	26
Esame ecocardiografico	27
Biomarker cardiaci.....	30
2.2. Complicanze dell'ipertiroidismo	31
Tromboembolismo arterioso	31
Ipertensione sistemica	32
Insufficienza cardiaca congestizia	33

3. Ipotiroidismo nel cane	35
3.1. Manifestazioni cliniche cardiovascolari	37
Esame elettrocardiografico	37
Esame ecocardiografico	38
Esame radiografico	41
3.2. Ruolo dell'ipotiroidismo nella cardiomiopatia dilatativa	41
3.3. Complicanze dell'ipotiroidismo	42
Insufficienza cardiaca congestizia	42
Aterosclerosi	44
Fattori di rischio cardiovascolare	46
4. Casi clinici	48
4.1. Iperitiroidismo in un gatto	48
4.3. Ipotiroidismo in un cane	52
Conclusioni	57
Bibliografia	58

Abstract

Cardiovascular system owns the receptors for thyroid hormones, and it is sensitive to changes in their blood concentration. Thyroid hormones affect myocardial contractility, diastolic function, systemic vascular resistance and heart rate through genomic and non-genomic mechanisms. Genomic mechanisms on cardiac myocytes include the expression of genes encoding contractile proteins, ion transporters and β adrenergic receptors, exerting positive inotropic, lusitropic and chronotropic effects. Non-genomic actions comprise stimulation of specific ion channels, enhancing myocardial function; in addition, they can cause relaxation of vascular smooth cells, leading to decreased systemic vascular resistance. Consequently, both deficiency and excess of thyroid hormone can result in changes in cardiac function and cardiovascular hemodynamics. Hyperthyroidism, which is common in cats, is characterized by a high cardiac output state with the increase in contractility, preload and heart rate, and the reduction in systemic vascular resistance, resulting in a hyperdynamic circulation. This can lead to myocardial remodeling with left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, arrhythmias, hypertension and the risk of thrombosis. On the other hand, hypothyroidism, which is recognized as a frequent endocrine disorder in dogs, is associated with reversible decrease in myocardial contractility, peripheral vasoconstriction and increased arterial stiffness, that is an important determinant of atherosclerosis. These physiopathological effects induced by hyperthyroidism and hypothyroidism are responsible for important clinical cardiovascular findings on physical examination; in addition, electrocardiographic, echocardiographic and radiographic abnormalities are reported in affected patients. Most of the cardiovascular changes are reversible when the endocrinopathy is controlled with antithyroid agents or replacement therapy; however, more severely affected patients may require specific treatment for congestive heart failure, that is the final clinical event of the greatest part of cardiac diseases, and it can be also associated with thyroid disorders.

Riassunto

Il sistema cardiovascolare è caratterizzato dalla presenza di recettori per gli ormoni tiroidei ed è pertanto sensibile alle variazioni della loro concentrazione a livello ematico. Tali ormoni influenzano la contrattilità miocardica, la funzione diastolica, la resistenza vascolare periferica e la frequenza cardiaca attraverso meccanismi genomici e non genomici. I meccanismi genomici includono l'espressione di geni che codificano per proteine contrattili, trasportatori ionici e recettori β adrenergici a livello dei cardiomiociti, esercitando degli effetti inotropo, lusitropo e cronotropo positivi. Le azioni non genomiche, invece, comprendono la stimolazione di specifici canali ionici favorendo la funzione miocardica; inoltre, determinano il rilassamento della muscolatura liscia endoteliale conducendo alla riduzione della resistenza vascolare periferica. Di conseguenza, sia la carenza che l'eccesso degli ormoni tiroidei possono comportare variazioni nella funzione cardiaca e nell'emodinamica cardiovascolare. L'ipertiroidismo, endocrinopatia comune nel gatto, è caratterizzato da uno stato ad alta portata, con l'aumento della contrattilità, del precarico e della frequenza cardiaca, e da una riduzione della resistenza vascolare sistemica, con conseguente quadro iperdinamico. Questo può condurre al rimodellamento del muscolo cardiaco con ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione diastolica, aritmie, ipertensione e maggior rischio di trombosi. Al contrario, l'ipotiroidismo, frequentemente diagnosticato nel cane, è associato ad una riduzione reversibile della contrattilità miocardica, vasocostrizione periferica ed aumentata rigidità arteriosa, che è un importante fattore predisponente l'aterosclerosi. Questi effetti fisiopatologici indotti da ipertiroidismo ed ipotiroidismo sono responsabili di importanti manifestazioni cliniche cardiovascolari evidenti all'esame fisico; inoltre, mediante la diagnostica strumentale, si possono riscontrare anomalie elettrocardiografiche, ecocardiografiche e radiografiche nei pazienti affetti. La maggior parte delle manifestazioni cardiovascolari sono reversibili attraverso la terapia antitiroidea o quella sostitutiva; tuttavia, pazienti con un quadro clinico gravemente compromesso potrebbero necessitare di un trattamento specifico per l'insufficienza cardiaca congestizia, che è l'evento clinico finale della gran parte delle malattie cardiache, e che può essere anche conseguente alle malattie tiroidee.

Introduzione

L'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo sono endocrinopatie piuttosto comuni nel cane e nel gatto, rispettivamente, e possono essere responsabili di importanti effetti cardiovascolari. Gli ormoni tiroidei, infatti, esercitano un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi cardiovascolare: influenzano la funzione miocardica, la resistenza vascolare periferica e la funzione endoteliale. Di conseguenza, sia la carenza che l'eccesso di tali ormoni possono comportare variazioni significative nella contrattilità, nel ritmo, nella frequenza cardiaca e nell'emodinamica cardiovascolare. È per questo importante riconoscere precocemente le due endocrinopatie, in quanto la terapia antitiroidea e quella sostitutiva si sono dimostrate efficaci nella reversibilità della maggior parte degli effetti cardiovascolari da esse determinate.

Nel primo capitolo della presente tesi verranno quindi prese in considerazione le azioni cellulari attraverso cui gli ormoni tiroidei esercitano i loro effetti sul sistema cardiovascolare ed i meccanismi fisiopatologici che conducono a tali effetti in corso di ipertiroidismo ed ipotiroidismo. Verranno successivamente trattate le manifestazioni cliniche evidenti all'esame fisico, i reperti riscontrati agli esami elettrocardiografico, ecocardiografico e radiografico, e le complicanze cardiovascolari determinate dalle malattie tiroidee. Nell'ultimo capitolo saranno infine presentati due casi clinici, un gatto ipertiroideo e un cane ipotiroideo, utili alla comprensione degli effetti determinati dalle due endocrinopatie, e che dimostrano l'importanza di un rapido intervento terapeutico per la risoluzione del quadro patologico cardiovascolare.

1. Effetti degli ormoni tiroidei a livello cardiovascolare

1.1. Fisiologia degli ormoni tiroidei

Sintesi, secrezione e trasporto degli ormoni tiroidei

Nel cane e nel gatto la tiroide è una ghiandola costituita da due lobi posti lateralmente alla trachea, alla base del laringe. Istologicamente l'unità funzionale della tiroide è il follicolo tiroideo, una struttura sferica delimitata da un unico strato di cellule follicolari al cui interno è contenuta la colloide. La colloide è un fluido viscoso ad elevato contenuto proteico che contiene gli ormoni tiroidei. I principali ormoni elaborati dalla tiroide sono due ormoni attivi, 3,5,3',5'- tetraiodotironina (T_4) e 3,5,3'-triiodotironina (T_3), e un ormone inattivo, 3,3',5'-triiodotironina (rT_3) ottenuto dalla deiodinazione del T_4 . T_3 è l'ormone attivo nelle cellule target e rappresenta il 10% della secrezione degli ormoni tiroidei; T_4 funge da forma di trasporto e partecipa nella regolazione a feedback della ghiandola tiroide [1].

La sintesi degli ormoni tiroidei inizia con l'assunzione dello ioduro dal circolo ematico da parte delle cellule follicolari, che lo trasportano nel lume follicolare contro un gradiente di concentrazione. All'interno del lume lo ioduro viene ossidato dall'enzima tireoperossidasi, formando lo iodio. Questo processo consente allo iodio di legare le molecole di tirosina della tireoglobulina, una glicoproteina in grado di assemblare gli ormoni tiroidei nel lume follicolare. Lo iodio si lega ai gruppi fenile della tirosina per costituire monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT), che, combinandosi tra di loro, costituiscono T_3 e T_4 [2].

La secrezione degli ormoni tiroidei avviene grazie alla endocitosi di gocce di colloide nelle cellule follicolari. Le vescicole si fondono con diversi lisosomi che idrolizzano la colloide e rilasciano T_3 e T_4 nel circolo attraverso un processo di diffusione. Circa il 90% dell'ormone secreto è rappresentato da T_4 , la parte restante da T_3 [2].

Le proteine plasmatiche responsabili del trasporto degli ormoni tiroidei sono rappresentate principalmente dalla globulina legante la tiroxina (TBG) e, in misura minore, dalla prealbumina legante la tiroxina (TBPA) e dall'albumina. TBG è la principale proteina di trasporto tranne nelle specie in cui questa globulina è assente, come nel gatto, in cui la maggior parte dell'ormone è trasportato dalle albumine [2].

Solamente le frazioni libere di T_3 e T_4 sono metabolicamente attive e disponibili per l'uptake cellulare, mentre le frazioni legate alle proteine di trasporto hanno un'azione tampone che assicura la presenza ubiquitaria degli ormoni [3]. La quota di ormoni tiroidei liberi nel plasma, e quindi biologicamente attiva, equivale allo 0,3% e 0,03% della quantità totale di T_3 e T_4 , rispettivamente [2].

La sintesi, la secrezione e il metabolismo degli ormoni tiroidei, e quindi la loro concentrazione plasmatica, sono sotto il controllo di due sistemi.

Il primo sistema è rappresentato dall'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (HPT), che mantiene la concentrazione plasmatica dell'ormone tiroideo entro livelli stabili attraverso l'azione del TSH, secreto dalla ipofisi anteriore, la cui produzione è a sua volta stimolata dal TRH, prodotto a livello ipotalamico [4]. Il TRH è sintetizzato da cellule neurosecretorie del lobo anteriore dell'ipotalamo e trasportato per via assonale all'ipofisi anteriore, dove stimola la sintesi del TSH da parte delle cellule tireotrope. La secrezione del TSH è regolata da un sistema a feedback negativo esercitato dagli ormoni tiroidei. Un'elevata concentrazione plasmatica dell'ormone tiroideo in forma libera (fT_4) riduce la secrezione del TSH ipofisario e, in una certa misura, del TRH ipotalamico. L'ipofisi, con questa inibizione da parte del fT_4 , è il più veloce tra i due tessuti a rispondere. A basse concentrazioni del fT_4 , invece, l'ipotalamo risponde rapidamente aumentando la sintesi e la secrezione del TRH, che a sua volta aumenta la sintesi e il rilascio del TSH [2]. Il TSH, in risposta al feedback, agisce direttamente sul recettore del TSH espresso sulla membrana basolaterale delle cellule follicolari della tiroide [5]. Il TSH influenza ogni reazione della via sintetica dell'ormone tiroideo, cominciando con la captazione dello iodio, la sua attivazione, la iodinazione della tirosina, l'accoppiamento dei fenili iodinati e l'idrolisi della colloide. I due principali siti di azione del TSH sono l'iniziale uptake dello iodio e l'idrolisi finale della colloide con il conseguente rilascio degli ormoni in circolo. Questo meccanismo, che è sensibile sia ad alte che basse concentrazioni del fT_4 , mantiene le concentrazioni dell'ormone circolante entro i livelli omeostatici per la specie [2].

Il secondo sistema che controlla sintesi, secrezione e metabolismo degli ormoni tiroidei agisce a livello intracellulare, una volta che T_3 e T_4 sono entrati nella cellula attraverso specifici trasportatori. È rappresentato dai tre enzimi iodotironina-deiodinasi (DIO1, DIO2, DIO3) che catalizzano la rimozione degli atomi di iodio

dall'anello fenolico (via di attivazione) o dall'anello tirosinico (via di inattivazione) di T_4 e T_3 . DIO1 catalizza sia la deiodinazione dell'anello fenolico che tirosinico (trasformando T_4 in T_3 o rT_3) ed è espressa in tiroide, fegato e reni, mentre DIO2 catalizza solo la deiodinazione dell'anello fenolico, contribuendo alla produzione di T_3 nel sistema nervoso centrale, tiroide, muscolo scheletrico e tessuto adiposo bruno [4]. DIO2, inoltre, influenza l'azione di T_3 a livello intracellulare regolando la disponibilità dei suoi recettori nucleari (i recettori tiroidei α e β) [6]. DIO3 inattiva sia T_3 che T_4 in rT_3 attraverso la deiodinazione dell'anello tirosinico e, in condizioni fisiologiche, è espressa nel cervello, placenta e pancreas, ma in situazioni patofisiologiche la sua espressione può essere indotta in altri tessuti [4]. Se circa il 20% del T_3 origina dalla ghiandola tiroide, l'80% è prodotto dalla conversione periferica attraverso le deiodinasi, soprattutto DIO2 [7].

Gli ormoni tiroidei circolanti attraversano passivamente la membrana cellulare degli epatociti, delle cellule follicolari tiroidee, degli astrociti e dei neuroni nel cervello, mentre per gli altri tessuti sono stati identificati diverse proteine di trasporto, tra cui: trasportatori monocarbossilati MCT8 e MCT10; trasportatore di anioni organici OATP1; trasportatore di amminoacidi LAT. MCT8 trasporta preferenzialmente T_3 , mentre T_4 e rT_3 sono preferenzialmente trasportati da OATP1. LAT trasporta sia T_3 che T_4 , ma con minore affinità [8].

Azioni cellulari degli ormoni tiroidei

Le azioni cellulari dell'ormone tiroideo possono avvenire a diversi livelli: all'interno del nucleo, nella membrana plasmatica, nel citoplasma e nel mitocondrio [9]. Gli effetti esercitati attraverso i recettori nucleari TR sono definiti effetti genomici, e regolano la trascrizione di geni target, mentre quelli che non coinvolgono direttamente la regolazione della trascrizione attraverso i TR sono gli effetti non genomici [5].

I TR appartengono alla superfamiglia di recettori nucleari: sono fattori di trascrizione attivati da T_3 la cui espressione è tessuto dipendente. I TR derivano da due geni localizzati su cromosomi diversi: il gene $TR\beta$, localizzato sul cromosoma 3, codifica per tre isoforme del $TR\beta$ (β_1 , β_2 e β_3). Queste isoforme condividono un'elevata omologia della sequenza del DNA e i domini di legame per T_3 , ma differiscono per

la lunghezza e la sequenza amminoacidica del dominio ammino-terminale A/B. Il gene TR α , localizzato sul cromosoma 17, codifica per TR α 1 e per sue due varianti (TR α 2 e TR α 3) che differiscono da TR α 1 per lunghezza e sequenza amminoacidica della regione carbossi-terminale e non hanno la possibilità di legare T₃. I TR consistono in una singola catena polipeptidica caratterizzata da: 1) un dominio ammino-terminale coinvolto nella regolazione della trascrizione; 2) centralmente, un dominio di legame al DNA che interagisce con gli elementi responsivi all'ormone tiroideo (TRE) di geni target del T₃; 3) un dominio di legame carbossi-terminale (LBD) che lega gli ormoni tiroidei e interagisce con una serie di corepressori (CoRs) e coattivatori (CoAs), conosciuti collettivamente come coregolatori dei recettori nucleari [9]. L'azione selettiva dei TR è influenzata quindi da diversi fattori: dalla disponibilità del ligando localmente; dal trasporto dell'ormone tiroideo all'interno della cellula attraverso MCT8 o dagli altri trasportatori; dall'espressione e dalla distribuzione dei TR e dei corepressori e coattivatori dei recettori nucleari; dalla sequenza e dalla localizzazione degli elementi di risposta all'ormone tiroideo [5].

Gli ormoni tiroidei regolano geni coinvolti in molteplici funzioni, dal metabolismo allo sviluppo neuronale, e ciò avviene grazie all'attivazione dei TR e alla loro interazione con gli elementi responsivi all'ormone tiroideo TRE. Questi sono specifiche sequenze di DNA presenti nella regione regolatoria (promotore) di geni target dell'ormone tiroideo. I TR vi si legano comunemente sotto forma di eterodimero con i recettori dell'acido retinoico (RXR), anch'essi appartenenti alla superfamiglia dei recettori nucleari. Tuttavia, in alcuni casi, i TR legano il DNA come monomeri o omodimeri ed è stato dimostrato che i diversi complessi (TR, TR-TR e TR-RXR) mostrano preferenze per differenti TRE. La maggior parte dei TRE conosciuti sono dei regolatori 'positivi': in presenza del T₃ legato al recettore la trascrizione è attivata; in assenza dell'ormone la trascrizione è repressa. Esistono però anche TRE noti come regolatori 'negativi' che, contrariamente ai precedenti, agiscono stimolando la trascrizione in assenza dell'ormone mentre la reprimono quando il T₃ è legato al recettore. Sia gli effetti positivi che negativi dei TR dipendono dall'interazione con coattivatori e corepressori rispettivamente. Infatti, quando i recettori sono legati a TREs 'positivi', in assenza dell'ormone, fanno parte di un complesso corepressore che include il corepressore nucleare (NCoR), il mediatore di silenziamento per RXR e TR (*silencing mediator for RXR e TR*: SMTR) e l'istone deacetilasi (HDAC) che, insieme ad altre proteine, contribuiscono alla repressione

della trascrizione attraverso la deacetilazione dell'istone. In presenza dell'ormone invece, i TR fanno parte di un complesso coattivatore che comprende il coattivatore del recettore nucleare 1 (NCoA-1) ed altre proteine dotate dell'istone acetiltransferasi (HAT) la cui attività consente la trascrizione genica [10].

Le azioni dell'ormone tiroideo non mediate dai recettori nucleari e che avvengono a livello extra-nucleare sono definite non genomiche, ma anch'esse possono comunque indirettamente influenzare la trascrizione genica. È stata infatti dimostrata la presenza di recettori dell'ormone tiroideo associati alla membrana plasmatica, i cui effetti sono in grado di determinare risposte cellulari caratterizzate da un onset più rapido rispetto alla sintesi proteica indotta dalle azioni genomiche. Gli ormoni tiroidei possono quindi innescare la trasduzione del segnale iniziata a livello di membrana plasmatica e mediata da secondi messaggeri come ioni Ca^{2+} , inositolo trifosfato (IP3) e cAMP. Il dominio di legame per le iodotironine è contenuto nella proteina di membrana integrina $\alpha v\beta 3$; questa attiva delle chinasi intracellulari come la proteina chinasi B (PKB o AKT) e la proteina chinasi attivata da mitogeni (MAPK) che fosforilano proteine intracellulari, alcune delle quali possono agire nel nucleo regolando la trascrizione genica. Il sito recettoriale integrina $\alpha v\beta 3$ comprende un sito di legame (S1) per T_3 e un sito (S2) per entrambe le iodotironine con maggiore affinità per T_4 . Siccome in condizioni fisiologiche T_3 è meno concentrato di T_4 a livello extracellulare, la probabilità che T_4 leghi S2 è molto maggiore. Il legame tra T_3 ed S1 attiva la via del fosfoinositide 3-chinasi (PI3K/AKT) che può modulare il trasferimento di specifiche proteine dal citoplasma al nucleo come $TR\alpha$ e la trascrizione di specifici geni come il fattore inducibile dall'ipossia $HIF-1\alpha$. S2 invece attiva la via della proteina chinasi attivata da mitogeni MAPK [10].

Effetti degli ormoni tiroidei sull'organismo

Gli ormoni tiroidei agiscono su tutte le cellule e sono responsabili di vari effetti fisiologici sull'organismo riguardanti il metabolismo, lo sviluppo e la crescita. Aumentano il metabolismo basale, il consumo di ossigeno e la produzione di calore in tutti i tessuti tranne encefalo, gonadi e milza. Stimolano lo sviluppo armonico dell'organismo e la formazione del tessuto osseo, influenzando positivamente la sintesi proteica e la divisione cellulare. Favoriscono uno sviluppo fisiologico del

sistema nervoso centrale durante la vita fetale e nel periodo neonatale; infatti, la carenza degli ormoni tiroidei in queste fasi è responsabile di disturbi cognitivi. Influenzano la sintesi ed il metabolismo epatico degli acidi grassi e del colesterolo; infatti, all'ipotiroidismo sono associati l'aumento delle lipoproteine a bassa ed alta intensità (LDL e HDL), mentre i loro livelli sono ridotti in pazienti ipertiroidei. Gli ormoni tiroidei influenzano anche il metabolismo dei carboidrati, stimolano la gluconeogenesi e lo sviluppo e la funzione delle isole pancreatiche. Esercitano anche una regolazione del sistema riproduttivo: controllano lo sviluppo di ovaio, utero e tessuti placentari, conducendo ad ipofertilità o infertilità in presenza di alterazioni della concentrazione ormonale. Nel maschio invece controllano una corretta produzione e differenziazione degli spermatozoi [1].

1.2. Meccanismi cellulari dell'azione dell'ormone tiroideo a livello cardiovascolare

Gli ormoni tiroidei possono esercitare degli effetti sul sistema cardiovascolare attraverso diversi meccanismi: esercitano un'azione diretta sui cardiomiociti legando i recettori nucleari TR e influenzando la trascrizione genica a livello cardiaco; interagiscono con il sistema nervoso simpatico; conducono all'alterazione della circolazione periferica aumentando il riempimento e la contrattilità cardiaca. Di conseguenza la riduzione o l'aumento della concentrazione plasmatica degli ormoni tiroidei comportano profonde variazioni emodinamiche e della funzionalità cardiaca. Questi effetti sono mediati da azioni genomiche e non genomiche [11].

Azioni genomiche dell'ormone tiroideo a livello cardiaco

Le azioni genomiche richiedono l'ingresso dell'ormone tiroideo all'interno della cellula e il suo legame con i recettori nucleari TR α o TR β . L'ormone tiroideo attraversa la membrana cellulare mediante specifici trasportatori, in particolare MCT8 e MCT10, e viene convertito nella forma attiva T₃ attraverso le deiodinasi DIO1 o DIO2. T₃, così, lega il recettore nucleare e dimerizza con il recettore dell'acido retinoico RXR. Il complesso TR-RXR regola l'espressione di geni target legando l'elemento responsivo dell'ormone tiroideo TRE nella regione promotore del gene, che a sua volta interagisce con i coregolatori dei recettori nucleari. I coattivatori attivano la trascrizione genica attraverso l'acetilazione dell'istone, con

conseguente produzione di mRNA che codifica per specifiche proteine; i corepressori invece reprimono la trascrizione mediante la deacetilazione dell'istone. L'espressione di TR α e TR β è tessuto dipendente ed è stato dimostrato che nel cuore di topo TR α 1 rappresenta il 70% dei TR cardiaci totali, mentre TR β 1 rappresenta il 30% [11]. Infatti, nel topo con deficit del gene TR β la frequenza cardiaca è normale, mentre in mancanza dei TR α si manifesta bradicardia [12].

L'espressione di specifici geni indotta da T₃ influenza il ciclo di contrazione cardiaca attraverso delle azioni inotropica, lusitropa e cronotropa positive. I geni T₃-responsivi, infatti, codificano per proteine che sono essenziali per la contrattilità miocardica in sistole e il rilassamento miocardico in diastole [11].

T₃ stimola l'espressione del gene che codifica per una Ca²⁺-ATPasi del reticolo sarcoplasmatico (SR) SERCA2, mentre sopprime quello che codifica per il fosfolambano; queste proteine insieme regolano il rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico. Quando il calcio viene rilasciato nel citosol dal SR si lega alla troponina C del filamento sottile che interagisce con la tropomiosina, liberando il sito di legame sull'actina per la testa della miosina. SERCA2 sequestra il Ca²⁺ dal citosol all'interno del reticolo sarcoplasmatico durante la fase di rilassamento del miofilamento, riducendo il Ca²⁺ disponibile per il legame con la troponina C; il fosfolambano, in forma non fosforilata, inibisce l'attività del SERCA2. T₃ quindi, regolando l'espressione di queste proteine, aumenta la velocità con cui la concentrazione di Ca²⁺ nel citosol si riduce, aumentando di conseguenza la velocità di rilassamento diastolico e favorendo l'effetto lusitropo positivo. Nei mammiferi ipertiroidei, infatti, T₃ riduce il tempo di rilassamento diastolico; negli ipotiroidei invece la diastole è prolungata e si riscontra un deficit diastolico. T₃ inoltre stimola l'espressione del gene dei recettori della rianodina (RyR): sono canali situati nel reticolo sarcoplasmatico che consentono il passaggio del calcio verso il citosol durante la sistole per favorire la contrazione muscolare, con conseguente effetto inotropo positivo. Ne deriva un'aumentata attività contrattile sistolica nei soggetti ipertiroidei [11].

T₃ regola anche l'espressione dei geni che codificano per le due isoforme delle catene pesanti della miosina MHC α (miosina veloce) e MHC β (miosina lenta); in particolare ne stimola e ne sopprime l'espressione rispettivamente. La miosina è costituita da quattro catene leggere e due pesanti. La miosina V1 è formata da due

MHC α , la miosina V3 da due MHC β e la miosina V2 da un eterodimero delle due isoforme. Grazie alla presenza di MHC α l'attività ATPasica della miosina V1 è maggiore di V3; infatti, nel cuore di ratti ipertiroidici, la miosina è esclusivamente rappresentata da V1, che comporta una maggiore velocità di contrazione cardiaca. Nell'ipotiroidismo, invece, V3 è predominante quindi si riduce la velocità dello scivolamento della testa della miosina sul filamento sottile di actina e, di conseguenza, si riduce la velocità di contrazione cardiaca. L'ormone tiroideo conduce anche all'aumento dell'espressione della actina cardiaca e della troponina I, che costituiscono il filamento sottile. Aumentando la sintesi delle proteine dei cardiomiociti, l'ipertiroidismo può causare ipertrofia del miocardio, che contribuisce all'aumentata attività contrattile [11]. I fibroblasti cardiaci non partecipano a questo processo ipertrofico: infatti T₃ può ridurre la fibrosi miocardica grazie alla disgregazione del collagene tipo I e II e stimolando le metalloproteasi di matrice [13].

Anche diversi trasportatori ionici di membrana sono influenzati dall'ormone tiroideo: T₃ aumenta l'attività e l'espressione dei canali Na⁺/K⁺-ATPasi e dei canali del potassio voltaggio-dipendenti, mentre regola negativamente l'espressione degli scambiatori Na⁺/Ca²⁺, responsabili della fuoriuscita del calcio dalla cellula. Aumenta l'espressione dei recettori β adrenergici dei cardiomiociti, contribuendo all'effetto inotropo positivo e cronotropo positivo. Nei pazienti ipertiroidici queste alterazioni possono essere responsabili di tachicardia e fibrillazione atriale. Riduce però l'espressione delle adenilato ciclasi tipo V e VI: queste proteine, stimolate dai recettori β adrenergici, sono normalmente responsabili della conversione dell'ATP in AMPc, con l'attivazione della PKA che, a livello di cardiomiociti, aumenta la concentrazione di Ca²⁺ intracellulare. La riduzione delle adenilato ciclasi quindi mantiene normale la risposta agli agonisti β adrenergici [11].

Azioni non genomiche dell'ormone tiroideo a livello cardiovascolare

Le azioni non genomiche dell'ormone tiroideo non richiedono il legame con i recettori nucleari, ma avvengono a livello di membrana plasmatica, citoplasma e organelli. Questi effetti agiscono sui canali ionici dei cardiomiociti e sulla circolazione periferica, influenzando l'emodinamica cardiovascolare, il riempimento cardiaco e la contrattilità del miocardio. L'ormone tiroideo (TH) agisce legandosi alla

proteina di membrana integrina $\alpha v\beta 3$, che contiene due domini di legame S1 e S2, specifici per il solo T_3 ed entrambe le iodotironine, rispettivamente. S2 attiva la via della MAPK che trasduce il segnale ormonale in eventi cellulari complessi come la divisione cellulare e la neoangiogenesi; è stato dimostrato quindi che gli ormoni tiroidei possono aumentare la densità delle arteriole coronariche favorendo la guarigione dall'ischemia miocardica [14].

S1, attraverso l'attivazione della via del PI3K, influenza il trasferimento di specifiche proteine dal citoplasma al nucleo come il $TR\alpha$ e la trascrizione di specifici geni come il fattore inducibile dall'ipossia $HIF-1\alpha$, che a sua volta stimola la angiogenesi. Questa via inoltre aumenta la sintesi dell'ossido nitrico che induce il rilassamento della muscolatura liscia endoteliale e quindi la riduzione della resistenza vascolare sistemica. La riduzione della resistenza vascolare, assieme all'effetto inotropo positivo indotto da T_3 , conducono ad un'aumentata gittata cardiaca dimostrata in pazienti con ipertiroidismo. L'iniziale riduzione della resistenza vascolare sistemica riduce la perfusione renale, attivando così il sistema renina-angiotensina-aldosterone RAAS, che induce l'aumento del volume plasmatico e quindi del precarico, che ulteriormente incrementa la gittata cardiaca [15]. Questi effetti possono condurre allo sviluppo di insufficienza cardiaca secondaria ad una elevata gittata. Pazienti ipotiroidei, al contrario, possono sviluppare un'aumentata pressione diastolica per il minor rilassamento della muscolatura liscia endoteliale e per la ridotta compliance vascolare [14].

Gli effetti non genomici dell'ormone tiroideo sui cardiomiociti e sull'endotelio comprendono anche la stimolazione di canali ionici di membrana come Ca^{2+} -ATPasi e Na^+/K^+ -ATPasi, che influenzano l'eccitabilità del miocardio e la durata del potenziale d'azione in presenza di una concentrazione ormonale costante. TH inoltre stimola lo scambiatore Na/H (NHE), la cui attività sembra preservare la funzionalità miocardica: NHE, infatti, è uno dei meccanismi chiave per ristabilire il pH dei cardiomiociti dopo un'acidosi indotta da ischemia, trasportando Na^+ nella cellula e protoni al di fuori [16]. È stato quindi dimostrato che, in concentrazioni fisiologiche o quasi, TH ha un'azione cardioprotettiva in animali con cuore ischemico e nell'uomo che ha subito bypass cardio-polmonare [11], [12].

Anche attraverso queste vie di trasduzione del segnale e l'attivazione di chinasi, T_3 può regolare l'espressione di geni target come quelli che codificano per SERCA2, $MHC\alpha$ e $MHC\beta$ [17].

Gli ormoni tiroidei influenzano anche la funzione mitocondriale aumentandone la massa, la respirazione, la fosforilazione ossidativa e la sintesi di enzimi e proteine. Le variazioni nella concentrazione ormonale, quindi, possono alterare lo stato energetico del miocardio agendo sulla funzione mitocondriale. Gli ormoni tiroidei promuovono la regolazione di proteine importanti per il recupero della funzione mitocondriale; di conseguenza le iodotironine possono ridurre la perdita di cardiomiociti nell'area peri-infartuale. La somministrazione di T_3 in ratti ha dimostrato l'aumento dell'espressione di fattori di trascrizione coinvolti nella biogenesi mitocondriale che mediano l'espressione di HIF-1 α e del fattore di trascrizione mitocondriale A. Questi limitano il rimodellamento del ventricolo sinistro e preservano la funzione miocardica dopo l'infarto. Gli ormoni tiroidei possono anche prevenire il danno ossidativo dei cardiomiociti contro lo stress ossidativo determinato dalle cellule cardiache morte aprendo i canali mitocondriali del K^+ ATP-dipendenti. Per questo la somministrazione di T_3 dopo l'infarto del miocardio potrebbe essere una strategia terapeutica nell'uomo per migliorare la funzione mitocondriale, limitando le dimensioni della cicatrice infartuale e prevenendo l'insufficienza cardiaca [18].

1.3. Fisiopatologia degli effetti cardiovascolari dell'ipertiroidismo

Nell'ipertiroidismo l'aumentata produzione degli ormoni tiroidei determina uno stato ipermetabolico a cui il sistema cardiovascolare deve adattarsi. Le azioni genomiche e non genomiche che controllano la funzionalità cardiaca e l'emodinamica vascolare risultano quindi amplificate.

L'esposizione di breve durata all'eccesso di ormoni tiroidei è caratterizzata da uno stato ad alta portata con aumento del precarico, della contrattilità e della frequenza cardiaca e dalla riduzione della resistenza vascolare sistemica, con conseguente quadro iperdinamico [13].

L'ipertiroidismo di lunga durata invece esercita anche effetti patologici sulla morfologia e sulla funzionalità cardiaca: si possono riscontrare l'aumento della

massa ventricolare sinistra, dello spessore delle arterie, delle dimensioni dell'atrio sinistro e disfunzione diastolica [13]. Gli effetti fisiopatologici dell'ipertiroidismo riguardano sistema adrenergico, contrattilità miocardica, frequenza cardiaca, resistenza vascolare sistemica, pressione arteriosa, gittata cardiaca e trombogenesi.

Sistema adrenergico

Gli effetti cardiovascolari dell'ipertiroidismo sono gli stessi che si riscontrano in uno stato di ipertono adrenergico. Inoltre, gli effetti terapeutici determinati da farmaci beta-bloccanti come il propranololo, suggeriscono che le manifestazioni cardiovascolari dell'ipertiroidismo siano causate da un'aumentata azione delle catecolamine. Studi passati hanno dimostrato che la densità dei recettori β adrenergici nel miocardio e la sensibilità alla stimolazione adrenergica sono aumentati. L'ormone tiroideo, infatti aumenta l'espressione dei recettori β adrenergici e delle proteine che legano GTP. Tuttavia, studi successivi evidenziano come la concentrazione plasmatica delle catecolamine risulti invariata in pazienti ipertiroidei rispetto agli eutiroidei; inoltre, l'ormone tiroideo riduce l'espressione delle adenilato ciclastasi V e VI. Quindi, nonostante l'aumento della densità dei recettori β adrenergici, la riduzione dell'attività delle adenilato ciclastasi mantiene invariata la sensibilità del cuore alla stimolazione adrenergica. Questo sarebbe testimoniato dal fatto che la somministrazione di farmaci beta-antagonisti in pazienti ipertiroidei riduce la frequenza cardiaca, agendo sul cronotropismo, senza modificare la contrazione sistolica o diastolica. Ciò suggerisce che l'effetto inotropo positivo di T_3 sia indipendente dal sistema adrenergico, ma che dipenda principalmente dalla variazione dell'espressione delle proteine contrattili [19].

Contrattilità miocardica

Gli ormoni tiroidei regolano l'espressione di diversi geni coinvolti nel controllo della contrattilità miocardica. In particolare, l'aumentato rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico, indotto dai recettori della rianodina, è responsabile di una maggiore attività contrattile sistolica e quindi dell'effetto inotropo positivo.

La maggiore sintesi delle proteine contrattili assieme alle variazioni emodinamiche associate all'ipertiroidismo sono responsabili dell'ipertrofia cardiaca. Questa viene

inizialmente considerata un'ipertrofia fisiologica: si verifica per mantenere l'omeostasi cardiaca in conseguenza del sovraccarico emodinamico. È caratterizzata da: 1) ispessimento della parete ventricolare (ipertrofia concentrica); 2) maggiore forza di contrazione, per effetto della regolazione delle proteine che aumentano la concentrazione citoplasmatica di calcio; 3) maggiore velocità di rilassamento diastolico, come conseguenza dell'aumentata ricaptazione del calcio dal reticolo sarcoplasmatico durante la diastole. Tuttavia, gli effetti a lungo termine degli ormoni tiroidei possono condurre ad un'ipertrofia patologica, associata a rimodellamento cardiaco e insufficienza cardiaca. È stato però dimostrato che la somministrazione di farmaci antitiroidei e di beta-bloccanti, per controllare la frequenza cardiaca, previene il sovraccarico emodinamico e il rimodellamento cardiaco, favorendo la completa guarigione dall'insufficienza cardiaca [20].

Frequenza cardiaca

Gli ormoni tiroidei hanno un effetto cronotropo positivo: la tachicardia sinusale a riposo è il segno cardiovascolare più comune nelle persone con ipertiroidismo [21]. Siccome i farmaci beta-bloccanti riducono la tachicardia senza eliminarla completamente si ritiene che l'ormone tiroideo agisca direttamente aumentando la frequenza di scarica del nodo senoatriale, come dimostrato attraverso esperimenti su colture cellulari. In particolare, T_3 aumenta l'espressione dei geni che codificano per le proteine costituenti i canali I_f delle cellule del nodo senoatriale. Questi canali si attivano durante la fase di iperpolarizzazione delle cellule pacemaker e sono responsabili dell'innescò della depolarizzazione diastolica e quindi del controllo della frequenza cardiaca. I canali I_f sono espressi anche nei tessuti atriale e ventricolare, dove possono stimolare l'attività elettrica ed avere quindi un effetto aritmogenico [22], [23]. Inoltre, influenzando la densità dei canali ionici di membrana dei cardiomiociti, T_3 aumenta la permeabilità al Na^+ e al K^+ e induce ulteriori variazioni elettrofisiologiche. Rende infatti più rapide la depolarizzazione sistolica e la ripolarizzazione diastolica delle cellule miocardiche e riduce la durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario del muscolo cardiaco. Di conseguenza aumenta la frequenza di contrazione cardiaca. La riduzione della durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario sono anche meccanismi chiave nella probabile determinazione di circuiti di rientro. Questi possono alterare il ritmo

sinusale e determinare l'insorgenza di un ritmo fibrillatorio. L'accorciamento del potenziale d'azione nell'atrio di ratti ipertiroidei è dovuto all'aumento dei canali del potassio ultrarapidi rettificanti ritardati I_{Kur} e alla riduzione dei canali del calcio L-type. I canali I_{Kur} , infatti, controllano la fuoriuscita del potassio durante la ripolarizzazione; i canali del calcio L-type consentono l'ingresso del calcio nella fase di plateau del potenziale d'azione. Inoltre, l'ipertiroidismo riduce la fosforilazione delle connessine Cx 43: si tratta di proteine che costituiscono le gap junctions e che, in forma fosforilata, migliorano la conduzione elettrica tra le cellule miocardiche. La riduzione della loro fosforilazione favorisce una maggiore suscettibilità alle aritmie [24].

È stato dimostrato che normalmente la fase di ripolarizzazione non avviene in modo omogeneo nei due atri: nell'atrio sinistro del cane è infatti presente una maggiore densità dei canali del potassio rapidi rettificanti ritardati I_{Kr} , i quali contribuiscono ad accorciare il potenziale d'azione ed il periodo refrattario rispetto all'atrio destro. Questa differente durata del potenziale d'azione interatriale è importante per la contrazione sincrona dei due atri, in quanto il ritmo sinusale origina fisiologicamente dall'atrio destro. Nei cardiomiociti di pazienti ipertiroidei si assiste all'aumento dei canali del potassio soprattutto dell'atrio destro, minimizzando la differente durata del potenziale d'azione interatriale. Questo potrebbe favorire la propagazione di attività ectopica che origina soprattutto dall'atrio sinistro e si diffonde all'intera massa atriale. Quindi la riduzione della differenza della durata del potenziale d'azione interatriale costituisce la base per lo sviluppo di aritmie atriali come la fibrillazione atriale [25].

Resistenza vascolare sistemica e pressione arteriosa

Nell'ipertiroidismo si assiste alla riduzione della resistenza vascolare periferica (postcarico) e all'aumento della volemia (precarico), che, assieme all'aumento di frequenza e contrattilità cardiache conducono all'aumento della gittata. La riduzione della resistenza sistemica è indotta dall'aumentato rilascio dalle cellule endoteliali di ossido nitrico, che agisce per via paracrina sulla muscolatura liscia favorendo la vasodilatazione. L'ormone tiroideo favorisce anche la trascrizione dell'adrenomedullina, un polipeptide vasodilatatore i cui livelli sierici sono aumentati nell'ipertiroidismo [26]. Questi effetti comportano una ridotta perfusione renale, con

conseguente attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Il RAAS favorisce l'incremento del riassorbimento di sodio e della volemia, conducendo ad un aumento del precarico e del volume di eiezione. È stato dimostrato che T₃ stimola anche la sintesi di renina nel fegato e che favorisce l'espressione dell'mRNA della renina nel cuore, aumentando i livelli di renina e angiotensina II cardiaca. In aggiunta, con l'ipertiroidismo aumenta anche l'espressione dei recettori dell'angiotensina II miocardici. L'aumento della volemia e del precarico stimolano la secrezione dei peptidi natriuretici da parte dei cardiomiociti. Il peptide atriale natriuretico (ANP) è rilasciato in conseguenza dello stiramento dell'atrio; in aggiunta l'ormone tiroideo stimola sintesi e secrezione del peptide natriuretico cerebrale (BNP). Questi peptidi favoriscono l'escrezione del sodio, contrastando l'aumento della volemia [27]. Tutte queste variazioni suggeriscono il ruolo centrale del RAAS negli effetti cardiovascolari indotti dagli ormoni tiroidei. Aumentando il precarico si verifica anche l'incremento della pressione arteriosa nell'atrio sinistro che si ripercuote sulle vene polmonari. L'aumento della pressione nelle vene polmonari causa la stimolazione dei barocettori e quindi la contrazione delle arteriole. Il conseguente aumento della pressione arteriosa polmonare aumenta il carico del ventricolo destro, il quale si contrae con maggiore forza per eiettare il sangue nel circolo polmonare, conducendo ulteriormente ad una maggiore resistenza polmonare e ad ipertensione arteriosa polmonare. Benchè il meccanismo patogenetico dell'ipertensione polmonare nell'uomo ipertiroideo sia incerto, ripristinando lo stato eutiroideo si assiste alla normalizzazione della pressione arteriosa polmonare. Ciò testimonia l'esistenza di una relazione causale tra ipertensione polmonare e ipertiroidismo [19]. Queste variazioni emodinamiche, associate all'aumentata contrattilità cardiaca, comportano l'aumento della pressione arteriosa sistolica e uno stato iperdinamico.

Trombogenesi

L'ipertiroidismo può indurre uno stato di ipercoagulabilità e ipofibrinolisi. Gli effetti procoagulanti sono mediati sia dai meccanismi genomici che non genomici. Questi ultimi si verificano attraverso il legame con l'integrina $\alpha v \beta 3$ espressa sulle piastrine, che stimola la loro aggregazione ed il rilascio di citochine e chemochine procoagulanti. Siccome solamente T₄, e non T₃, è in grado di legare l'integrina $\alpha v \beta 3$

sulle piastrine, si ritiene che elevati livelli di T_4 circolante possano favorire l'aggregazione piastrinica patologica. L'attivazione delle piastrine e la conseguente attivazione delle cellule endoteliali predispongono alla formazione di trombi [28]. I meccanismi genomici invece sono mediati dall'azione dell'ormone tiroideo sul recettore nucleare $TR\beta$: è stato dimostrato che la somministrazione di T_3 in un topo ipotiroidico favorisce l'espressione genica, a livello epatico ed endoteliale, di fattori della coagulazione attraverso una via $TR\beta$ -dipendente [29].

1.4. Fisiopatologia degli effetti cardiovascolari dell'ipotiroidismo

Gli effetti cardiovascolari dell'ipotiroidismo sono dovuti alla diminuita azione degli ormoni tiroidei a livello cardiaco e di vascolarizzazione periferica. Questi effetti alterano in maniera diametralmente opposta gli stessi parametri emodinamici compromessi dall'ipertiroidismo.

Contrattilità miocardica

La carenza dell'ormone tiroideo compromette la contrattilità del miocardio attraverso il controllo dell'espressione genica di proteine contrattili ed enzimi coinvolti nel rilascio e nella ricaptazione del calcio nei cardiomiociti. La minore e maggiore espressione dei geni che codificano per SERCA2 e PLN, rispettivamente, sono responsabili dell'effetto lusitropo negativo. In particolare, la riduzione di SERCA2 riduce la ricaptazione del calcio nel reticolo sarcoplasmatico in diastole, alterando il rilassamento ventricolare e determinando l'effetto lusitropo negativo. L'aumento del fosfolambano, che inibisce l'attività del SERCA2, contribuisce ulteriormente al deficit diastolico. Queste variazioni possono condurre ad alterazioni nel riempimento diastolico del ventricolo sinistro e quindi ad insufficienza cardiaca. Viene inoltre ridotta l'espressione del gene che codifica per $MHC\alpha$, ovvero l'isoenzima rapido che costituisce la miosina V1, mentre aumenta l'espressione di $MHC\beta$, l'isoenzima lento, che costituisce la miosina V3. Quest'ultima è quindi la forma predominante nel paziente ipotiroidico e, avendo una bassa attività ATPasica, riduce la velocità di contrazione del muscolo cardiaco.

Sistema adrenergico

La carenza di ormone tiroideo è anche responsabile di disordini del sistema nervoso autonomo che includono un'elevata concentrazione plasmatica di catecolamine a fronte di una ridotta espressione di recettori β adrenergici [30]. L'elevata concentrazione di adrenalina plasmatica in pazienti ipotiroidei potrebbe essere dovuta alla tendenza all'ipotensione indotta dalla riduzione della gittata cardiaca. Questo stimolerebbe l'attività compensatoria del sistema nervoso simpatico. Un'altra causa potrebbe essere la ridotta sensibilità alla stimolazione adrenergica: infatti i pazienti ipotiroidei mostrano una ridotta risposta cronotropa e inotropa alla stimolazione beta-adrenergica. La ridotta sensibilità adrenergica contribuisce alla riduzione della frequenza cardiaca, nonostante gli elevati livelli di catecolamine plasmatiche [31]. Quindi i pazienti ipotiroidei manifestano sintomi normalmente associati ad una ridotta stimolazione adrenergica benché l'attività simpatica sia aumentata. Bradicardia e vasocostrizione sono quindi associati ad una ridotta risposta alle catecolamine, soprattutto da parte dei recettori β_1 e β_2 adrenergici, rispettivamente [32].

Frequenza cardiaca

I pazienti ipotiroidei presentano riduzione della frequenza cardiaca e alterazioni della ripolarizzazione all'ECG, come il prolungamento del tratto QT. Come l'ipertiroidismo, infatti, anche l'ipotiroidismo può predisporre allo sviluppo di aritmie cardiache, come la fibrillazione atriale (AF), sebbene le due endocrinopatie abbiano effetti elettrofisiologici diversi. In uno studio del 1996 è stato dimostrato che AF ed ipotiroidismo sono frequentemente diagnosticati in cani adulti ed anziani e che la frequenza di ipotiroidismo in pazienti con AF era maggiore rispetto al gruppo controllo. Ciò ha consentito di ipotizzare che l'ipotiroidismo può predisporre alla fibrillazione atriale [33]. È stato inoltre riscontrato l'aumento del contenuto di collagene interstiziale in animali ipotiroidei: questo testimonia il fatto che la carenza dell'ormone tiroideo promuova la fibrosi miocardica. La fibrosi atriale rende disomogenea la conduzione all'interno del tessuto miocardico, favorendo l'instaurarsi di circuiti di rientro che aumentano il rischio di AF [24].

Esistono però pareri contrastanti riguardo agli effetti elettrofisiologici dell'ipotiroidismo a livello miocardico.

Alcuni reputano che, al contrario dell'ipertiroidismo, la carenza dell'ormone tiroideo riduca la frequenza cardiaca e predisponga ad aritmie allungando il periodo refrattario [24]. Sia l'ipotiroidismo primario che centrale aumentano i canali del calcio L-type, che consentono l'ingresso del calcio nella cellula durante la depolarizzazione, e riducono la densità dei canali ultrarapidi rettificanti ritardati del potassio I_{Kur} , che controllano la fuoriuscita del potassio durante la ripolarizzazione atriale. Solamente nell'ipotiroidismo primario, però, si sono riscontrate alterazioni della ripolarizzazione associate ad una ridotta densità dei canali transitori in uscita del potassio I_{to} nei cardiomiociti, che sono responsabili dell'iniziale ripolarizzazione del potenziale d'azione. Inoltre, pazienti con ipotiroidismo subclinico, con normali livelli di T_3 e T_4 , ma elevati livelli di TSH, mostrano le stesse alterazioni della ripolarizzazione all'ECG. Questo suggerisce che sia l'esposizione cronica ad elevati livelli di TSH ad essere responsabile di tali alterazioni. Queste variazioni di densità dei canali ionici comportano maggiori correnti depolarizzanti del calcio, associate a minori correnti ripolarizzanti del potassio. Ciò favorirebbe l'allungamento del potenziale d'azione e del periodo refrattario, e quindi l'aritmogenesi [34].

In un altro studio, invece, è stato dimostrato l'accorciamento del periodo refrattario nell'ipotiroidismo. È stato riscontrato l'aumento dei canali del calcio L-type, ma anche l'aumento dei canali voltaggio-dipendenti del potassio che determinano le correnti ripolarizzanti, come I_{Kur} , I_{to} , I_{kr} ed altri. Siccome questi canali controllano il processo di ripolarizzazione del potenziale d'azione, la loro funzione determina anche l'accorciamento della refrattarietà del miocardio e quindi un maggior rischio di circuiti di rientro [35].

Resistenza vascolare sistemica

La vasocostrizione e l'aumento della rigidità arteriosa sono responsabili dell'aumento della resistenza vascolare periferica. Oltre alla ridotta risposta alle catecolamine, la vasocostrizione è dovuta alla riduzione della densità dei recettori β adrenergici e all'aumento dei recettori α_1 adrenergici, che favoriscono la contrazione delle cellule muscolari lisce. Inoltre, la riduzione della disponibilità di ossido nitrico altera la vasodilatazione endotelio-dipendente. La vasocostrizione induce la riduzione del precarico e l'aumento della resistenza vascolare periferica, con possibile conseguente aumento della pressione diastolica. L'aumento della

pressione si verifica con bassi livelli di renina, a differenza di quanto accade nell'ipertiroidismo [26]. Infatti, il rilascio di renina è minimo nel paziente ipotiroideo in quanto l'attività renale β -adrenergica è ridotta.

La rigidità arteriosa e la disfunzione endoteliale sono tra i principali fattori determinanti l'aterosclerosi. Oltre a questi, le alterazioni del metabolismo lipidico e il possibile stato di ipercoagulabilità sono ulteriori fattori che predispongono la deposizione di placche aterosclerotiche. L'iperlipidemia è caratterizzata da elevate concentrazioni sieriche di LDL e talvolta di HDL, trigliceridi, IDL, apolipoproteine A e B. In corso di ipotiroidismo l'iperlipidemia è determinata da una ridotta espressione dei recettori epatici delle lipoproteine a bassa densità (LDL). T_3 , infatti, mediante meccanismi genomici, agisce sul promotore del gene che codifica per i recettori delle LDL e sulla omeostasi del colesterolo. Questo comporta una minore clearance del colesterolo dal torrente ematico e quindi un maggior rischio di formazione di placche aterosclerotiche. Anche variazioni dei parametri coagulativi possono essere responsabili di aterogenesi. Nell'ipotiroidismo subclinico e nelle patologie tiroidee autoimmuni si riscontrano elevati livelli di fibrinogeno, del fattore VII della coagulazione e dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1; questo determina uno stato di ipercoagulabilità. Al contrario, nell'ipotiroidismo clinicamente manifesto la riduzione della conta piastrinica e di alcuni fattori della coagulazione conducono ad ipocoagulabilità [15], [36].

2. Iperteroidismo nel gatto

L'ipertiroidismo è la più comune endocrinopatia felina ed è un'importante causa di morbidità nei gatti di mezza età ed anziani. Si tratta di una patologia caratterizzata da eccessiva sintesi e rilascio di T₃ e T₄. Le cause più frequenti sono l'adenoma tiroideo secernente e il gozzo adenomatoso multinodulare; il carcinoma tiroideo si riscontra raramente nel gatto mentre è la causa più comune di ipertiroidismo nel cane. Generalmente si tratta di una malattia tiroidea bilaterale: interessa più comunemente entrambi i lobi e la forma unilaterale si riscontra in meno di un terzo dei casi. L'iperplasia adenomatosa multinodulare del gatto è analoga al gozzo nodulare tossico dell'uomo: sono infatti entrambe forme caratterizzate da iperplasia del tessuto tiroideo che secreta ormoni tiroidei, senza subire il controllo dell'asse ipotalamo-ipofisi. Nell'uomo si tratta però di una patologia immunomediata, dovuta alla presenza di autoanticorpi contro i recettori del TSH, che nel gatto non sono stati riscontrati. Esistono diversi fattori di rischio implicati nella genesi dell'ipertiroidismo: l'esposizione ad agenti gozzigeni o inadeguati apporti di iodio con la dieta possono determinare lo sviluppo di noduli ipertiroidici [37].

L'età media alla diagnosi è compresa tra i 12 e 13 anni e le razze Siamese e Himalayana risultano meno predisposte allo sviluppo della patologia. La palpazione della tiroide è un metodo sensibile ma poco specifico per l'identificazione dell'ipertiroidismo, siccome anche in gatti eutiroidei si possono riscontrare piccoli noduli. Questi sono generalmente associati a variazioni adenomatose lievi o precoci non secernenti, ma che possono progredire ad ipertiroidismo clinicamente manifesto. Noduli di maggiori dimensioni, su uno o entrambi i lobi della trachea, sono invece più probabilmente associati ad ipertiroidismo clinicamente manifesto [37], [38].

Il termine "tireotossicosi" viene usato per descrivere una qualsiasi condizione in cui si ha un'eccessiva concentrazione di ormoni tiroidei in circolo. La presentazione clinica della tireotossicosi nel gatto può andare da sole variazioni biochimiche asintomatiche a delle forme multisistemiche. I segni clinici sono conseguenti allo stato ipermetabolico determinato dalla maggiore concentrazione plasmatica di ormone tiroideo. La maggior parte dei gatti affetti da ipertiroidismo presenta

polifagia a fronte di un dimagrimento progressivo, poliuria e polidipsia, vomito, diarrea, iperattività, mantello non curato e variazioni comportamentali. Questi segni possono combinarsi tra loro a vari gradi di gravità. Meno frequentemente i gatti ipertiroidei possono presentare anoressia e letargia; questa forma viene definita ipertiroidismo “apatico” [37].

In medicina umana esiste una forma di tireotossicosi acuta definita “tempesta tiroidea”: si tratta di una forma generalmente derivante da ipertiroidismo subclinico, in cui i segni clinici possono passare inosservati, che evolve in un quadro clinico drammatico responsabile di alta mortalità.

I meccanismi patogenetici che conducono alla tempesta tiroidea non sono chiari e sembrano essere coinvolti diversi fattori. La rapidità e l'entità della variazione degli ormoni tiroidei plasmatici potrebbero essere implicate nella patogenesi. Infatti, la tempesta tiroidea è segnalata, per esempio, come conseguenza di un'improvvisa interruzione dei farmaci antitiroidei, di una overdose accidentale di ormoni tiroidei o di chirurgie tiroidee.

Un altro fattore scatenante è la sindrome da bassa T3. Questa altera l'affinità di legame tra gli ormoni tiroidei e le loro proteine di trasporto, determinando una rapida crescita dell'ormone circolante in forma libera.

Anche il sistema nervoso simpatico sembra essere implicato nella patogenesi. Infatti, i segni clinici della tempesta tiroidea sono simili a quelli associati all'eccesso di catecolamine. Tuttavia, siccome i beta-bloccanti non prevencono completamente la tempesta tiroidea, si ritiene che anche altri fattori siano importanti per lo sviluppo di questa sindrome.

Oltre all'aumento dell'ormone circolante, anche la risposta cellulare dei cardiomiociti del gatto sembra essere aumentata: si riscontra l'aumento della troponina I cardiaca, marker del danno miocardico e l'aumento delle correnti di sodio e del calcio intracellulare. I segni clinici sono: tachipnea, tachicardia (con una frequenza cardiaca maggiore di 300 battiti al minuto), crepitii ed ottusità dei campi polmonari per insufficienza cardiaca congestizia e versamento pleurico rispettivamente, debolezza, cecità improvvisa, ventroflexione del collo e segni associati alla grave ipertensione o ad eventi tromboembolici [39]. L'ipertermia è il segno clinico caratteristico nell'uomo, ma siccome questo generalmente non si riscontra nel gatto,

si potrebbe parlare di “crisi ipertiroidea” anziché di “tempesta tiroidea” per descrivere l’insieme dei segni clinici di una grave tireotossicosi [38].

2.1. Manifestazioni cliniche cardiovascolari

La cardiopatia tireotossica tende a manifestarsi più frequentemente all’aumentare della gravità dell’ipertiroidismo. Come nell’uomo anche nel gatto il reperto più comune è la tachicardia: si riscontra in circa la metà dei gatti ipertiroidei anche se la sua prevalenza si sta riducendo grazie a diagnosi più precoci. Soffi cardiaci sistolici e ritmi di galoppo sono riportati nel 42% e 15% dei pazienti, rispettivamente [37]. I soffi sistolici hanno un’intensità che varia in base alla frequenza cardiaca (tra 2/6 e 3/6) e, se in passato li si attribuiva ad un rigurgito mitralico o tricuspide, oggi si ritiene siano dovuti alla condizione iperdinamica indotta dall’ipertiroidismo. La maggiore contrattilità cardiaca e la vasodilatazione periferica, infatti, possono far percepire un soffio sistolico associato all’aumento della gittata. Inoltre, l’ipertrofia miocardica potrebbe causare un’ostruzione del tratto di efflusso sinistro o destro con conseguente aumento della velocità del sangue nelle arterie. Il ritmo di galoppo è attribuito ad un rapido riempimento ventricolare. Alla visita clinica possono essere anche riscontrati itto aumentato, fremito precordiale nel focolaio apicale sinistro e anomalie del polso femorale: risulta grande per l’aumento della gittata, duro per l’eventuale ipertensione sistemica secondaria ed ipercinetico.

Nel caso di evoluzione della cardiopatia tireotossica in insufficienza cardiaca congestizia si possono riscontrare anche sintomi respiratori come tachipnea e dispnea. Tuttavia, i sintomi respiratori possono presentarsi anche in assenza di insufficienza cardiaca, come conseguenza dell’intolleranza al caldo, dell’aumentato metabolismo basale o dell’incapacità di aumentare ulteriormente la gittata in risposta a stress o esercizio fisico. Pazienti umani ipertiroidei possono mostrare anche dispnea da sforzo legata alla debolezza dei muscoli respiratori [21].

Esame elettrocardiografico

I reperti dell’esame elettrocardiografico sono aspecifici e potrebbero essere ascrivibili ad altre patologie concomitanti. Il principale reperto nel gatto ipertiroideo è la tachicardia sinusale. Questa, secondo uno studio retrospettivo del 1999 su 38 gatti, si riscontra nel 66% dei casi. Si ha inoltre l’aumento del voltaggio dell’onda R

(> 0,9 mV in seconda derivazione) nel 29% dei casi, il prolungamento della durata del complesso QRS nel 18% dei casi e l'accorciamento dell'intervallo QT nel 10% dei casi [40]. Si manifestano aritmie o disturbi della conduzione come blocco fascicolare anteriore sinistro, complessi prematuri atriali e fibrillazione atriale nel 12% dei casi [40]. L'aumento del voltaggio dell'onda R e della durata del complesso QRS testimoniano l'eventuale aumento della massa ventricolare sinistra.

In un altro studio dello stesso anno, nel 6% dei gatti valutati è stata riscontrata un'onda P più ampia (P-polmonare) associata all'ingrandimento dell'atrio destro; mentre, nel 36% dei casi l'onda P ha una durata maggiore (P-mitrale) per l'ingrandimento atriale sinistro. Il prolungamento del complesso QRS si ha nel 39% dei casi e l'aumento dell'ampiezza dell'onda R in seconda derivazione nell'8% dei casi [41]. Altre anomalie elettrocardiografiche riportate in un articolo più recente sono il pattern da blocco fascicolare anteriore sinistro nel 6% dei casi e il blocco di branca destro nel 10% dei casi. Inoltre, sono osservate anche aritmie atriali, contrazioni premature ventricolari e, meno frequentemente, blocchi atrioventricolari, tachicardia atriale e ventricolare; queste aritmie tendono a risolversi con il trattamento per l'ipertiroidismo [42].

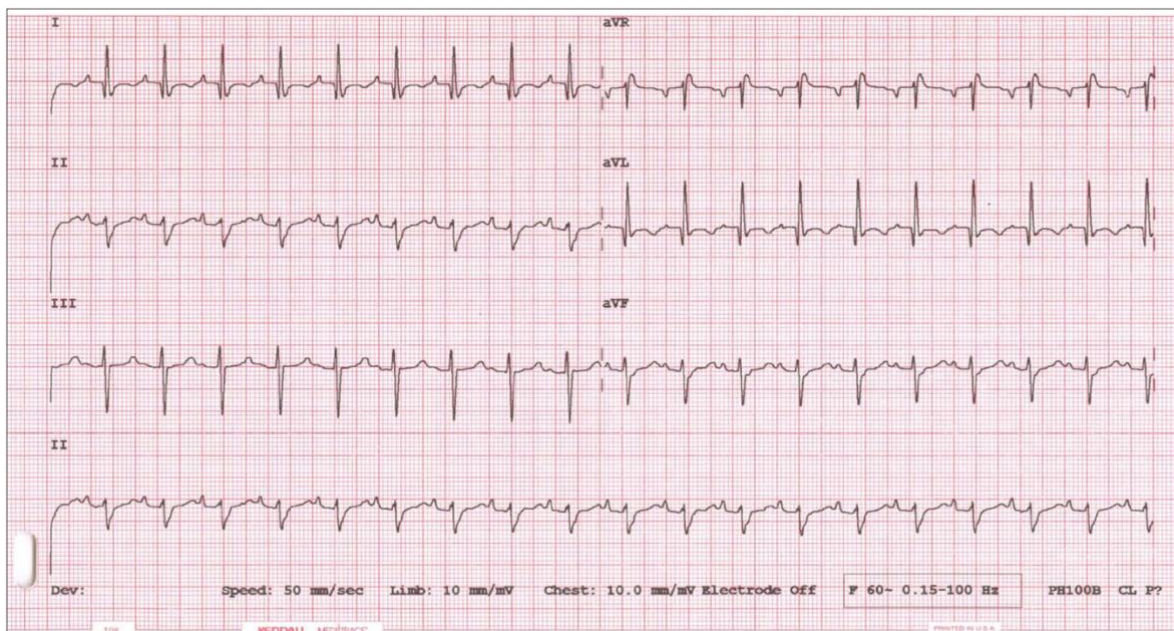


Figura 1. Elettrocardiogramma di un gatto con ipertiroidismo. La frequenza cardiaca è di 230 bpm ed il ritmo è sinusale. Si riscontra un disturbo della conduzione intraventricolare caratterizzato dalla deviazione a sinistra dell'asse elettrico medio associato ad una normale durata del complesso QRS. Questo elettrocardiogramma presenta le caratteristiche della deviazione a sinistra dell'asse, talvolta descritta come un blocco fascicolare anteriore sinistro, insieme al blocco di branca destro [42].

Esame radiografico

Anche l'esame radiografico offre reperti aspecifici, che non consentono di distinguere cardiomiopatie primarie dalla cardiopatia tireotossica. Nello stesso studio riportato precedentemente, le proiezioni radiografiche laterali e ventrodorsali hanno evidenziato casi di cardiomegalia e segni di insufficienza cardiaca congestizia, come edema polmonare e versamento pleurico. La cardiomegalia è assente o lieve nel 64% dei gatti ipertiroidici valutati; moderata nel 26%; grave nel 10%. Edema polmonare e versamento pleurico sono stati riscontrati nell'8% dei gatti valutati [41].

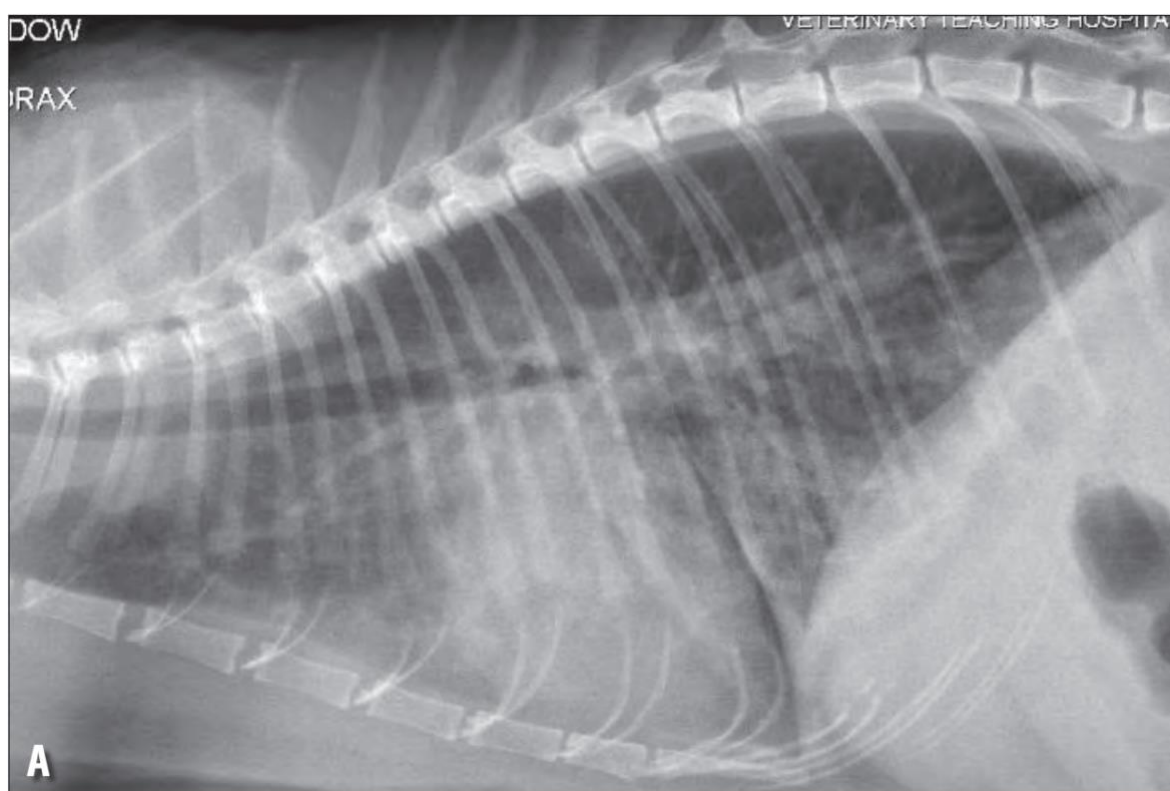


Figura 2. Radiografia in proiezione laterale sinistra di un gatto con insufficienza cardiaca congestizia associata ad ipertiroidismo. Si rilevano cardiomegalia (vertebral heart score VHS 9.4; normale 7.5), pattern interstizio-alveolare, in particolare nei lobi polmonari caudali e congestione venosa polmonare [42].

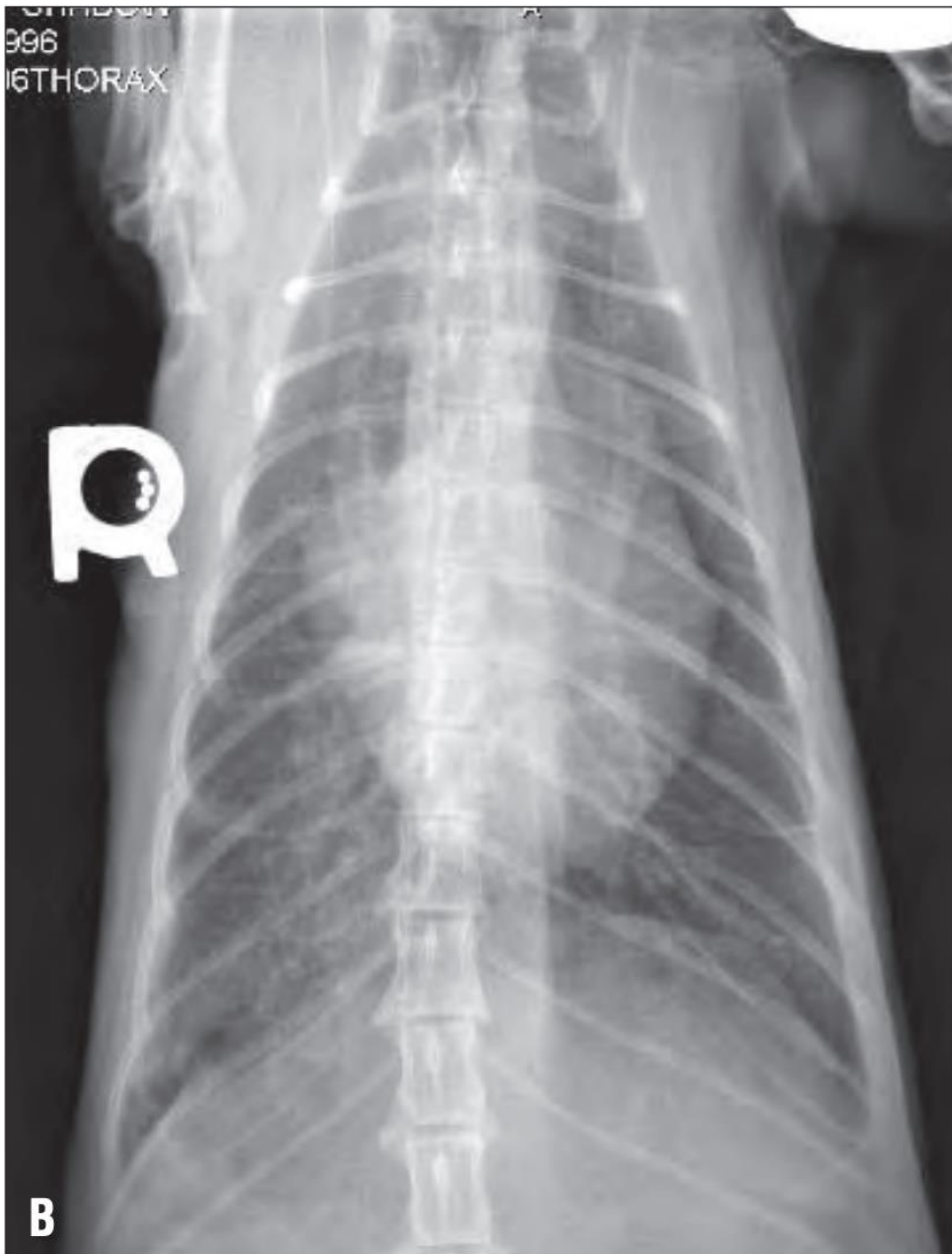


Figura 3. Proiezione dorsoventrale dello stesso caso precedente [42].

Esame ecocardiografico

All'esame ecocardiografico di gatti ipertiroidei si possono comunemente riscontrare anomalie, sebbene siano di solito di lieve entità. Il rilievo più comune è l'ipertrofia della parete posteriore del ventricolo sinistro in circa il 72% dei casi; si possono inoltre osservare l'ingrandimento dell'atrio sinistro nel 50% dei casi, l'aumento del diametro telediastolico ventricolare sinistro nel 47% dei casi, l'ipertrofia settale nel 40% dei casi, e l'aumento della frazione di accorciamento nel 22% dei casi [42]. Il doppler tissutale pulsato dimostra una maggiore funzione sistolica ventricolare

sinistra con funzione diastolica normale; infatti, in gatti ipertiroidei, è stato dimostrato l'aumento della velocità sistolica in diversi siti del miocardio che nell'uomo è considerata direttamente proporzionale alla densità dei recettori beta-adrenergici. Si può quindi ipotizzare che la maggiore velocità sistolica nei gatti ipertiroidei sia correlata alla maggiore densità dei recettori beta-adrenergici indotta dall'ormone tiroideo [43]. Tuttavia, sono riportati anche casi di ipocontrattilità miocardica e dilatazione ventricolare [42].

Lo studio retrospettivo eseguito su 38 gatti ipertiroidei ha evidenziato nel 100% dei casi rilievi ecocardiografici che riflettono delle alterazioni riferibili ad ipertrofia, iperdinamismo ad alta portata o congestione in base allo stadio evolutivo della cardiomiopatia tireotossica. Le misurazioni ecocardiografiche hanno mostrato ipertrofia concentrica settale nel 40% dei casi, ipertrofia concentrica parietale nel 30% dei casi e un rapporto parete posteriore/diametro telediastolico ventricolare sinistro (LVPWd/LVDd) aumentato nel 100% dei casi. Si è riscontrato l'aumento della massa ventricolare sinistra nel 80% dei casi, della frazione di accorciamento (come stima della contrattilità miocardica) nel 35% dei casi, del diametro telediastolico ventricolare sinistro nel 70%, del diametro atriale sinistro nel 85%, del rapporto atrio sinistro/aorta nel 85%, della distanza tra il punto E di massima apertura del lembo anteriore mitralico ed il setto interventricolare (EPSS, indicatore delle dimensioni e della funzione del ventricolo sinistro) nel 35% dei casi. Nel 35% dei casi si è osservata una riduzione del diametro telesistolico ventricolare sinistro [40].

Il sovraccarico volumetrico caratteristico dell'ipertiroidismo è individuato come il responsabile di rilievi ecocardiografici che includono ipercinesia setto-parietale, ipertrofia eccentrica simmetrica lieve-moderata delle pareti del ventricolo sinistro, aumento dei diametri ventricolari sisto-diastolici e dei diametri di aorta e atrio sinistro [44].

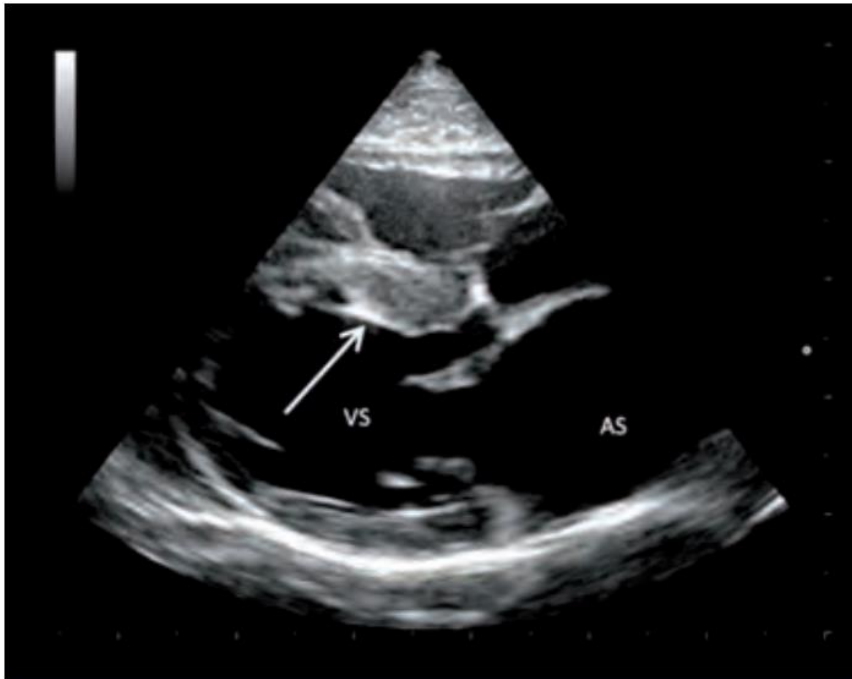


Figura 4. Scansione bidimensionale parasternale destra asse lungo di un gatto ipertiroideo. Si osservano ipertrofia della porzione basale del setto (freccia) ed ipertrofia eccentrica determinata dal sovraccarico volumetrico [44].

In uno studio del 2018, il 51% dei gatti valutati presentava alterazioni dei parametri ecocardiografici. La parete ventricolare sinistra è stata misurata attraverso la scansione cinque camere asse lungo dalla finestra parasternale destra in diastole, usando il metodo leading edge-to-leading edge. È presente una cardiomiopatia quando le dimensioni della parete del ventricolo sinistro in diastole sono maggiori di 6 mm. Le dimensioni dell'atrio sinistro sono state misurate attraverso la scansione quattro camere parasternale destra e attraverso la scansione parasternale destra asse corto a livello della valvola aortica. L'atrio sinistro risulta ingrandito se supera 1.5 cm o se il rapporto atrio sinistro/aorta supera 1.5. Il 21% dei gatti con anomalie ecocardiografiche presentava un ingrandimento atriale sinistro e l'1.4% manifestava segni di insufficienza cardiaca congestizia. Quando presente, l'ipertrofia del ventricolo sinistro era focale nel 28% dei casi e generalizzata nel 72%. La presenza di edema polmonare e/o versamento pleurico associati a variazione dei parametri cardiaci sono suggestivi di insufficienza cardiaca congestizia [45]. A differenza della cardiopatia ipertrofica, come si evince anche dagli studi citati sopra, l'ipertrofia ventricolare sinistra data dall'ipertiroidismo non è generalmente associata alla riduzione dei diametri ventricolari per la presenza di sovraccarico volumetrico [46].

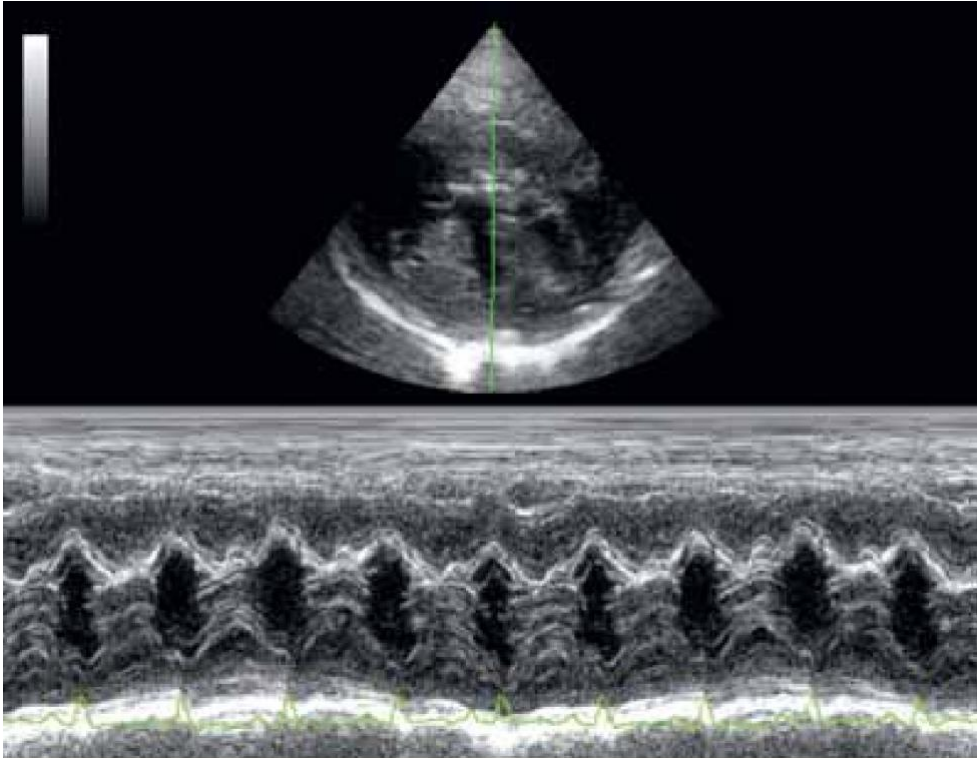


Figura 5. M-mode del ventricolo sinistro di un gatto ipertiroideo. Si rilevano un'aumentata cinetica ventricolare, una lieve ipertrofia del setto in diastole (6 mm) e diametri ventricolari normali [46].

Biomarker cardiaci

Il frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP) e la troponina I (cTNI) sono parametri utili per l'identificazione di cardiomiopatie nel gatto. La cardiomiopatia primaria più comune nel gatto è la cardiomiopatia ipertrofica, che si manifesta in assenza di variazioni metaboliche o emodinamiche, a differenza della cardiopatia tireotossica. In uno studio eseguito su gatti ipertiroidei e gatti con cardiomiopatia ipertrofica si è visto che la concentrazione di questi marker è correlata con diversi parametri ecocardiografici come lo spessore del setto interventricolare in diastole, lo spessore della parete posteriore ventricolare sinistra in diastole, il diametro dell'atrio sinistro, il rapporto atrio sinistro/aorta e l'intensità dei soffi. Infatti, questi marker sono secreti in risposta a variazioni nella struttura e nella funzionalità cardiaca: il NT-proBNP viene secreto in risposta allo stiramento del miocardio; la troponina I viene rilasciata dai cardiomiociti danneggiati. È stato però dimostrato che il BNP viene anche rilasciato da colture cellulari di cardiomiociti atriali e ventricolari sotto lo stimolo della tiroxina e in maniera indipendente dallo stiramento del miocardio. Inoltre, nello stesso studio, il 62% dei gatti ipertiroidei

ecocardiograficamente classificati come normali presentava un aumento di NT-proBNP o di cTNI o di entrambi. Questi aspetti potrebbero suggerire l'effetto diretto dell'ipertiroidismo sulla concentrazione plasmatica dei biomarker. Siccome però con la terapia antitiroidea si assiste al miglioramento dei livelli di T₄, dei due biomarker cardiaci e di alcuni parametri ecocardiografici come lo spessore del miocardio e la frazione di accorciamento, risulta difficile separare gli effetti diretti di T₄ sulla concentrazione dei marker dalle variazioni di concentrazione di questi marker indotte dal miglioramento di struttura e funzione cardiaca [47].

2.2. Complicanze dell'ipertiroidismo

Tromboembolismo arterioso

Il tromboembolismo arterioso è una complicanza di diverse patologie nel gatto, tra cui l'ipertiroidismo. Sebbene non sia riscontrato di frequente in gatti ipertiroidei, secondo diversi studi retrospettivi l'8.4-9.4% dei gatti con tromboembolismo arterioso aveva ipertiroidismo sottostante. Non è chiaro se il tromboembolismo sia dovuto agli effetti cardiovascolari dell'ipertiroidismo o se lo stato di ipercoagulabilità sia indotto da altri meccanismi. Nelle persone ipertiroidee si stima che il rischio di tromboembolismo venoso o arterioso sia due volte maggiore degli eutiroidei e ciò è testimoniato anche dal maggior rischio di infarto a cui sono sottoposti i pazienti con tireotossicosi. I fattori che, nell'uomo, favoriscono questo stato di ipercoagulabilità ed ipofibrinolisi comprendono l'aumento del fattore di von Willebrand, dei fattori VIII e IX, del fibrinogeno, dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno tipo 1 e la disfunzione endoteliale. Inoltre, sempre in persone ipertiroidee, è stata riscontrata iperattività piastrinica attraverso la riduzione del tempo di chiusura all'analisi PFA100. Tuttavia, in uno studio volto a valutare la funzione piastrinica in gatti ipertiroidei, è stato dimostrato che, a differenza dell'uomo, questi non subiscono variazioni significative del tempo di chiusura, sebbene in questi pazienti la conta piastrinica risulti elevata. La predisposizione alla trombosi potrebbe quindi essere dovuta alle alterazioni nella struttura cardiaca, come l'ipertrofia miocardica o alle alterazioni emodinamiche, come l'ipertensione arteriosa sistemica che può favorire lesioni endoteliali e quindi trombosi [48].

I gatti con tromboembolismo arterioso manifestano dolore improvviso, spesso accompagnato da gemiti e vocalizzazioni. I segni clinici dipendono dall'esatta

localizzazione del trombo: nella maggior parte dei casi i trombi embolizzano nell'aorta addominale, a livello della suddivisione nelle arterie iliache, con conseguente paresi/paralisi degli arti posteriori. Meno frequentemente vengono interessati un solo arto posteriore o gli arti anteriori per embolizzazione nell'arteria brachiale. Nel caso di embolizzazione nelle arterie cerebrali o mesenteriche i sintomi possono comprendere vomito, dolore addominale o sintomatologia nervosa. Alla visita clinica di un paziente con embolizzazione dell'aorta addominale si riscontrano dolore, paresi/paralisi, assenza di polso femorale in entrambi gli arti oppure polso differente, pallore dei cuscinetti plantari e poichilotermia. La combinazione di segni da motoneuroni inferiori, assenza di polso femorale ed estremità fredde rappresenta un quadro patognomonico di tromboembolismo aortico; segni da motoneuroni inferiori negli arti anteriori potrebbero essere compatibili con una trombosi dell'arteria brachiale, dove però è più difficile riconoscere l'assenza di polso.

È importante distinguere i segni del tromboembolismo arterioso da quelli dell'insufficienza cardiaca congestizia, in quanto in entrambi i casi il gatto può presentarsi dispnoico, ma nel secondo la prognosi è peggiore. Nel tromboembolismo la tachipnea è associata al dolore; nell'insufficienza cardiaca congestizia è dovuta all'edema polmonare. Può quindi risultare utile l'eventuale percezione di crepitii all'auscultazione toracica, indicativi di edema polmonare. Sebbene il tromboembolismo possa essere conseguenza di alterazioni strutturali e funzionali del miocardio, solo in poco più della metà dei gatti si percepiscono soffi, ritmi di galoppo o aritmie all'auscultazione [49].

Ipertensione sistemica

L'ipertiroidismo è tra le cause più comuni di ipertensione secondaria nel gatto, dopo l'insufficienza renale cronica. Secondo un recente studio la prevalenza va dal 25% all'87%, ma, sebbene sia così comune, i meccanismi fisiopatologici nel gatto non sono ancora chiari [50]. Nell'uomo è dimostrato che l'ipertiroidismo determini la riduzione della resistenza vascolare periferica e la conseguente attivazione compensatoria del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Secondo uno studio volto a valutare l'attività del RAAS nei gatti ipertiroidei, pare che questo non sia associato con lo sviluppo dell'ipertensione anche se la sua attivazione potrebbe

contribuire a danni renali e cardiovascolari. Siccome il 14% dei gatti ipertiroidei presentava ipertensione e l'11% manifestava insufficienza renale cronica, è possibile che l'ipertensione sia una condizione di comorbidità e non una diretta conseguenza dell'ipertiroidismo. L'ipertensione nel gatto può presentarsi anche entro sei mesi dal ripristino dello stato eutiroideo; nello stesso studio, infatti, è emersa una discordanza tra la concentrazione plasmatica di aldosterone e l'attività della renina plasmatica dopo il trattamento antitiroideo. Questo potrebbe essere dovuto alla risposta inappropriata del RAAS all'aumento della resistenza vascolare periferica indotto dalla terapia per l'ipertiroidismo [51].

Un aumento prolungato della pressione arteriosa può causare danni ad organi target, come occhi, cervello, reni e miocardio. A livello oculare le lesioni comprendono emorragie, distacchi retinici, tortuosità dei vasi retinici ed edema retinico; occasionalmente ifema ed emorragia vitreale. Per questo, in pazienti con una pressione sistolica maggiore di 160 mmHg, si dovrebbe eseguire l'esame del fondo dell'occhio per confermare la sospetta ipertensione. L'encefalopatia ipertensiva tende a manifestarsi con maggiore probabilità a causa di un improvviso aumento della pressione o con una pressione sistolica maggiore di 180 mmHg. I segni neurologici comprendono disorientamento, convulsioni, depressione, atassia e segni vestibolari. A livello renale l'aumento della pressione sistolica può favorire proteinuria, glomerulosclerosi e arteriolosclerosi iperplastica; si riscontra azotemia in circa il 70% dei gatti ipertesi. Gli effetti cardiovascolari dell'ipertensione si manifestano clinicamente attraverso soffi sistolici e ritmi di galoppo; ecocardiograficamente l'ipertrofia ventricolare sinistra è un reperto comune, conseguente all'aumento del post-carico, che si riscontra dal 74% al 85% dei casi. Anche i grossi vasi possono essere danneggiati: sono riportati casi di aneurisma aortico e arteriopatia dei vasa vasorum in gatti con una grave ipertensione [50].

Insufficienza cardiaca congestizia

Negli anni il riscontro di insufficienza cardiaca congestizia (CHF) si è ridotto nei gatti ipertiroidei grazie alle più precoci diagnosi e terapie. Dal punto di vista clinico i pazienti con insufficienza cardiaca congestizia possono mostrare anoressia, polso femorale debole e dispnea con pattern restrittivo nel caso di versamento pleurico e/o edema polmonare. Radiograficamente si possono notare l'oscuramento della

silhouette cardiaca in presenza di versamento pleurico, la congestione delle vene polmonari e un pattern interstiziale o alveolare in caso di edema polmonare. Nell'uomo l'insufficienza cardiaca si verifica nel 6% dei pazienti ipertiroidei ed è generalmente associata a fibrillazione atriale; nel 50% di questi si riscontrano, ecocardiograficamente, la dilatazione del ventricolo sinistro e la riduzione della frazione di eiezione. La risoluzione della CHF con frazione di eiezione ridotta è poco prevedibile sebbene gli indici di funzione sistolica ritornino entro livelli normali con il ripristino dello stato eutiroideo. Nei pazienti che, al contrario, mantengono la frazione di eiezione conservata, l'insufficienza cardiaca si risolve grazie alla terapia antitiroidea [42].

In uno studio che descrive la comparsa di insufficienza cardiaca congestizia in gatti ipertiroidei si è visto che, ecocardiograficamente, era presente una grave dilatazione ventricolare e ipocontrattilità del miocardio, sebbene nella maggior parte dei casi l'ipertiroidismo determini ipercinesia ventricolare [52]. Siccome i casi di ipocontrattilità sono stati descritti quando la cardiomiopatia dilatativa secondaria a carenza di taurina era di comune riscontro, è possibile che in alcuni pazienti ipertiroidei fosse proprio questa la causa dell'ipocontrattilità [42].

Tuttavia, nell'uomo, la cardiomiopatia dilatativa può rappresentare lo stadio finale delle alterazioni del rimodellamento e della funzione ventricolare sinistra, nel caso di un ipertiroidismo non prontamente diagnosticato e trattato. È generalmente associata ad insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta e riduzione della gittata [53].

Gli effetti cardiovascolari dell'ipertiroidismo possono anche andare ad aggravare un quadro preesistente di cardiomiopatia primaria. In particolare, le variazioni cardiache indotte dall'ipertiroidismo sono simili a quelle determinate dalla cardiomiopatia ipertrofica; è quindi difficile stabilire quanto frequentemente l'ipertiroidismo complichino una patologia cardiaca sottostante. Il metodo più rilevante per determinare l'eventuale presenza di una cardiomiopatia primaria è l'esecuzione di ecocardiografie seriali dopo il ripristino dello stato eutiroideo [42].

3. Ipotiroidismo nel cane

L'ipotiroidismo è un'endocrinopatia piuttosto comune nel cane, non altrettanto nel gatto, specie in cui può essere conseguente al sovradosaggio della terapia per l'ipertiroidismo o a tiroidectomia bilaterale. È caratterizzato da una ridotta produzione degli ormoni tiroidei con conseguente compromissione dei loro effetti a livello tissutale. Viene definito primario o centrale (secondario o terziario) a seconda che la disfunzione sia localizzata a livello di tiroide, ipofisi o ipotalamo, rispettivamente. Viene anche distinto in congenito o acquisito a seconda dell'età di insorgenza [37].

L'ipotiroidismo congenito è la forma meno comune. Può derivare da ipoplasia o aplasia tiroidea, disgenesia o disormonogenesi e può essere associato ad ipopituitarismo, con alla base una ridotta sintesi di TSH. L'ipotiroidismo congenito può anche presentarsi in cuccioli nati da madri nutrite con una dieta carente di iodio [37].

L'ipotiroidismo acquisito centrale è la forma presente in meno del 5% dei cani ipotiroidei e consegue ad una carente produzione di TSH (forma secondaria) o TRH (forma terziaria). La forma secondaria può essere causata da neoplasie ipofisarie, da ipofisectomia chirurgica o da deficit post-traumatici; la forma terziaria può essere dovuta a neoplasia ipotalamica, anche se si tratta di una condizione molto rara. L'ipotiroidismo centrale comporta una progressiva degenerazione atrofica della tiroide, caratterizzata da follicoli distesi dalla colloide ed epitelio di rivestimento appiattito [37].

L'ipotiroidismo acquisito primario può essere dovuto alla tiroidite linfocitaria o ad atrofia idiopatica della ghiandola. La tiroidite linfocitaria è caratterizzata da infiltrazione multifocale o diffusa di linfociti, macrofagi e plasmacellule su base immunomediata e progressiva sostituzione del parenchima con tessuto fibroso. Per la diagnosi di questa forma è necessaria la biopsia tiroidea, anche se può essere sospettata dalla dimostrazione della presenza di autoanticorpi anti-tireoglobulina, o più raramente anti-T₃, -T₄ o -perossidasi. L'atrofia idiopatica è invece caratterizzata da un processo degenerativo in mancanza di fenomeni infiltrativi infiammatori e

dalla perdita del parenchima ghiandolare, sostituito da tessuto adiposo e connettivo. Alcuni ritengono che l'atrofia sia la fase terminale della tiroidite linfocitaria.

Più raramente la causa può essere rappresentata da neoplasia tiroidea che solitamente nel cane non è ormono-secerne, ma distrugge il parenchima ghiandolare [37].

L'ipotiroidismo primario può avere anche origine iatrogena in conseguenza di terapie farmacologiche o chirurgiche per l'ipertiroidismo.

Generalmente l'ipotiroidismo primario si manifesta in cani di 7 anni di età di media, ma tende a manifestarsi in età più precoce nelle razze predisposte. Queste sono Setter inglese, Golden Retriever, Rhodesian Ridgeback, Cocker Spaniel e Boxer; si tratta infatti di razze che presentano un'alta prevalenza di positività agli autoanticorpi anti-tireoglobulina. Nell'uomo inoltre sono identificati dei fattori genetici implicati nello sviluppo di malattie tiroidee autoimmuni, la cui presenza nel cane non è chiara. Nel cane degli aplotipi e alleli dell'antigene leucocitario del complesso maggiore di istocompatibilità determinano una maggiore suscettibilità all'ipotiroidismo in diverse razze: Doberman, Rhodesian Ridgeback, Setter inglese e Schnauzer gigante [37].

I segni clinici sono vaghi e non specifici. Quelli che si riscontrano nell'80% dei cani sono sintomi metabolici come letargia, intolleranza al freddo, aumento di peso. Nell'80% di cani ipotiroidei si evidenziano anche diversi segni dermatologici: alopecia non pruriginosa soprattutto del tronco, della coda e delle zone più soggette a sfregamento; ispessimento cutaneo; iperpigmentazione; infezioni batteriche secondarie; mixedema a livello di muso, che conferisce una facies tragica. Meno frequentemente si possono riscontrare segni riproduttivi, neuromuscolari, gastrointestinali, oculari e cardiovascolari. Le anomalie riproduttive possono comprendere riduzione della fertilità, prolungamento del parto, riduzione della sopravvivenza dei cuccioli e peso inferiore alla nascita. I disordini neuromuscolari descritti sono paralisi del nervo facciale, paralisi laringea, megaesofago, vestibulopatia periferica e disfunzione dei motoneuroni inferiori. Sono riportati più raramente casi di malattie del sistema nervoso centrale dovuti ad eventi aterosclerotici di vasi cerebrali o a squilibri metabolici per la carenza degli ormoni tiroidei. Raramente l'animale può presentarsi anche in uno stato definito come mixedematoso, caratterizzato da stato stuporoso, grave debolezza, ipotermia,

ipotensione, bradicardia e ipoventilazione [37]. Si tratta di una rara e potenzialmente letale manifestazione dell'ipotiroidismo grave, la cui diagnosi è esclusivamente clinica. Gli eventi alla base della conversione dell'ipotiroidismo in coma mixedematoso riconosciuti nell'uomo sono l'ipotermia, variazioni elettrolitiche, infezioni, eventi cerebrovascolari, farmaci, terapia con tiroxina incostante, traumi, sanguinamento gastrointestinale, ipossiemia e ipercapnia. I reperti cardiovascolari del coma mixedematoso nell'uomo comprendono bradicardia, cardiomegalia, versamento pericardico e riduzione della frazione di eiezione dovuta alla riduzione della contrattilità cardiaca [54].

3.1. Manifestazioni cliniche cardiovascolari

Gli effetti cardiovascolari dell'ipotiroidismo sono meno gravi rispetto a quelli determinati dall'ipertiroidismo; solitamente, infatti, non sono sufficienti per causare segni clinici evidenti, ma possono aggravare una patologia cardiaca preesistente. Alla visita clinica i cani ipotiroidei possono manifestare bradicardia, con una frequenza cardiaca minore di 70 battiti al minuto, dal 5% al 22% dei casi, polso debole, toni cardiaci attutiti e itto debole [42].

Diversi studi retrospettivi e sperimentali riportano variazioni delle funzioni elettriche e meccaniche cardiache in cani con ipotiroidismo indotto.

Esame elettrocardiografico

All'esame elettrocardiografico di cani ipotiroidei sono segnalate aritmie come la bradicardia sinusale, la fibrillazione atriale e blocchi atrioventricolari; si possono riscontrare inoltre la riduzione delle ampiezze dell'onda R e dell'onda T o un'onda T invertita. In alcuni cani la terapia con tiroxina si è dimostrata efficace per la normalizzazione dell'ECG, con la conversione della fibrillazione atriale in ritmo sinusale. In particolare, dai risultati di uno studio che mette a confronto 40 cani ipotiroidei e 20 cani clinicamente sani dal punto di vista elettrocardiografico ed ecocardiografico, è emerso che, nel primo gruppo la frequenza cardiaca media era significativamente minore rispetto al gruppo controllo, ma solo un paziente risultava effettivamente bradicardico [55]. Le ampiezze dell'onda P e dell'onda R risultavano ridotte nei cani ipotiroidei rispetto al gruppo controllo e in due studi precedenti l'onda R risultava più bassa nel 58% e nel 36% dei cani ipotiroidei valutati [56], [57].

Benché non sia chiaro l'esatto motivo di queste alterazioni, la riduzione dell'ampiezza dell'onda R potrebbe essere associata all'obesità, alla riduzione della massa miocardica o alla riduzione del volume ematico circolante. Inoltre, è stata notata la deviazione dell'asse elettrico medio sul piano frontale del complesso QRS; questo potrebbe suggerire l'ingrandimento della camera ventricolare o disturbi della conduzione intraventricolare. Tuttavia, un cane presentava una deviazione a sinistra dell'asse elettrico medio che si è normalizzata con la terapia sostitutiva, indicando un disturbo transitorio della conduzione intraventricolare. Un altro cane presentava un blocco di branca destro permanente che, da solo, poteva essere responsabile dello spostamento della mediana dell'asse elettrico medio di tutto il gruppo dei cani ipotiroidei [55].

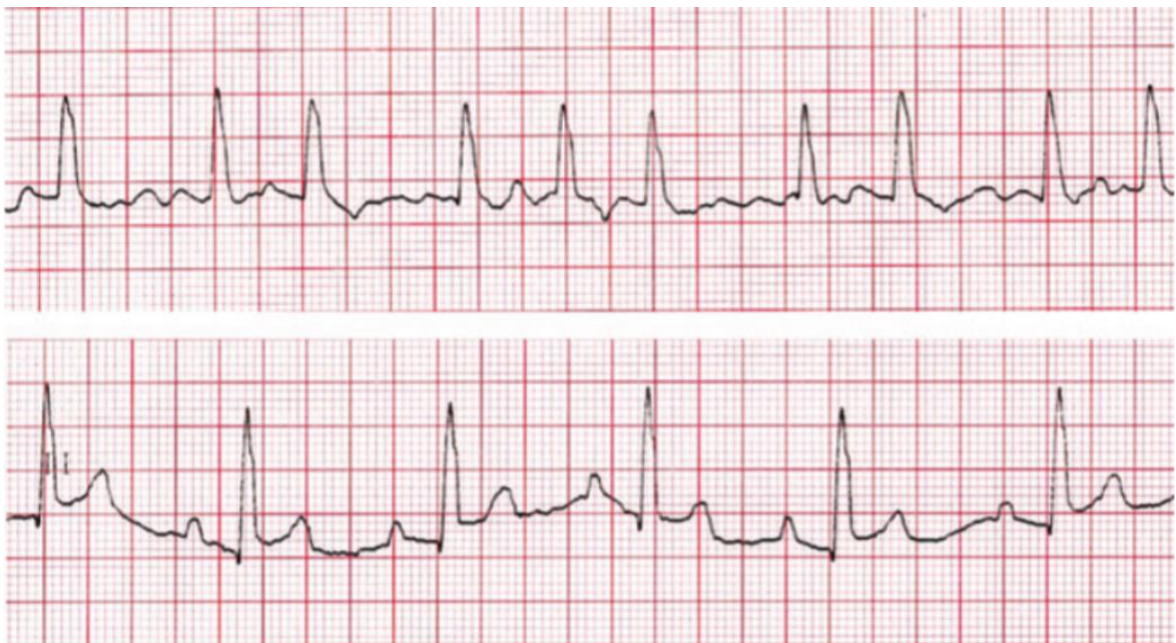


Figura 6. Esame elettrocardiografico in seconda derivazione di un cane prima e due settimane dopo il trattamento con levotiroxina. Nella prima immagine si osserva fibrillazione atriale con un basso voltaggio dell'onda R (0.5-0.6 mV). Nella seconda immagine si rilevano il ripristino del ritmo sinusale e l'aumento del voltaggio dell'onda R [58].

Esame ecocardiografico

Lo studio ecocardiografico di cani ipotiroidei si basa principalmente sulla valutazione della funzione del ventricolo sinistro. Le alterazioni più osservate in diversi studi comprendono soprattutto l'aumento del diametro ventricolare sinistro in sistole (LVDs) e in diastole (LVDd), la riduzione della frazione di accorciamento del ventricolo sinistro (SF), il prolungamento del periodo di pre-eiezione e la

riduzione della velocità media di accorciamento circonferenziale [56], [58], [59]. In particolare, uno studio del 2014, oltre alle alterazioni appena citate, ha dimostrato anche la riduzione dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro in sistole (LVPWs) e in diastole (LVPWd), del setto interventricolare in sistole (IVSs) e della frazione di eiezione (figura 7) [60]. Tali alterazioni sono simili a quelle che si riscontrano in corso di cardiomiopatia dilatativa: è importante quindi distinguere questa cardiomiopatia primaria da quella secondaria all'ipotiroidismo, che tende a risolversi attraverso un'appropriata terapia sostitutiva. Nell'uomo le funzioni sistolica e diastolica, che risultano influenzate dall'ormone tiroideo, vengono definite attraverso l'indice di performance miocardica (MPI), ottenuto dalla somma del tempo di contrazione isovolumetrico e del tempo di rilasciamento isovolumetrico diviso il tempo di eiezione. Nello studio di Guglielmini et al. del 2019 oltre alla funzione elettrica viene valutata la funzione meccanica cardiaca, anche attraverso la misurazione del MPI, in cani eutiroidei ed in cani ipotiroidei prima e dopo la terapia con tiroxina [55]. Attraverso la scansione parasternale destra asse corto in M-mode è stato valutato il ventricolo sinistro a livello delle corde tendinee, le cui dimensioni si ottengono con il metodo leading edge-to-leading edge. I diametri dell'atrio sinistro e della radice dell'aorta sono stati misurati col metodo 2D tramite la scansione parasternale destra asse corto a livello della base del cuore. Nello studio è stato riscontrato un lieve aumento del rapporto atrio sinistro/aorta (LA/Ao) e del diametro ventricolare in sistole normalizzato al peso corporeo (LVDsn), ma i valori mediani non erano significativamente differenti rispetto ai cani sani. Quindi, a differenza degli studi precedenti, nello studio di Guglielmini et al. l'ingrandimento delle camere sinistre non è di comune riscontro nella popolazione di cani ipotiroidei valutata. L'EPSS è stato misurato dalle immagini ottenute con la scansione asse corto in M-mode a livello della valvola mitrale. Tra gli indici ecocardiografici della funzione sistolica del ventricolo sinistro solamente l'EPSSn (EPSS normalizzato al peso) era significativamente aumentato nei cani ipotiroidei, ma sia l'EPSSn che la FS migliorano con la terapia sostitutiva per l'ipotiroidismo, confermando l'effetto inotropo positivo dell'ormone tiroideo. Attraverso la scansione quattro camere apicale con il Doppler ad onda pulsata è stata valutata la velocità del flusso transmitralico registrando i due picchi di velocità determinati dalle differenze pressorie tra atrio e ventricolo durante la fase diastolica del ciclo cardiaco. I due picchi corrispondono al riempimento diastolico passivo in protodiastole (onda E) e

al riempimento diastolico attivo in telediastole durante la sistole atriale (onda A). Nei cani ipotiroidei l'onda E è risultata significativamente ridotta rispetto al gruppo controllo; tuttavia, la terapia sostitutiva con levotiroxina consente l'aumento sia dell'onda E che dell'onda A. Siccome non si sono riscontrate differenze significative nel LA/Ao e nel diametro ventricolare sinistro in diastole normalizzato al peso (LVDdn) tra i cani sani ed ipotiroidei, suggerendo un precarico del ventricolo sinistro invariato, le variazioni della velocità del flusso transmitralico sono state attribuite alla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro nei cani ipotiroidei. Nei cani trattati con levotiroxina, invece, l'aumento delle onde E ed A potrebbe essere secondario all'aumento della frequenza cardiaca piuttosto che indicativo della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. A differenza dell'uomo, questo studio dimostra l'assenza di variazioni significative del MPI tra i cani ipotiroidei e il gruppo controllo o il gruppo trattato: non si tratta quindi di un indice utile nell'identificazione delle alterazioni cardiache indotte dall'ipotiroidismo nel cane [55].

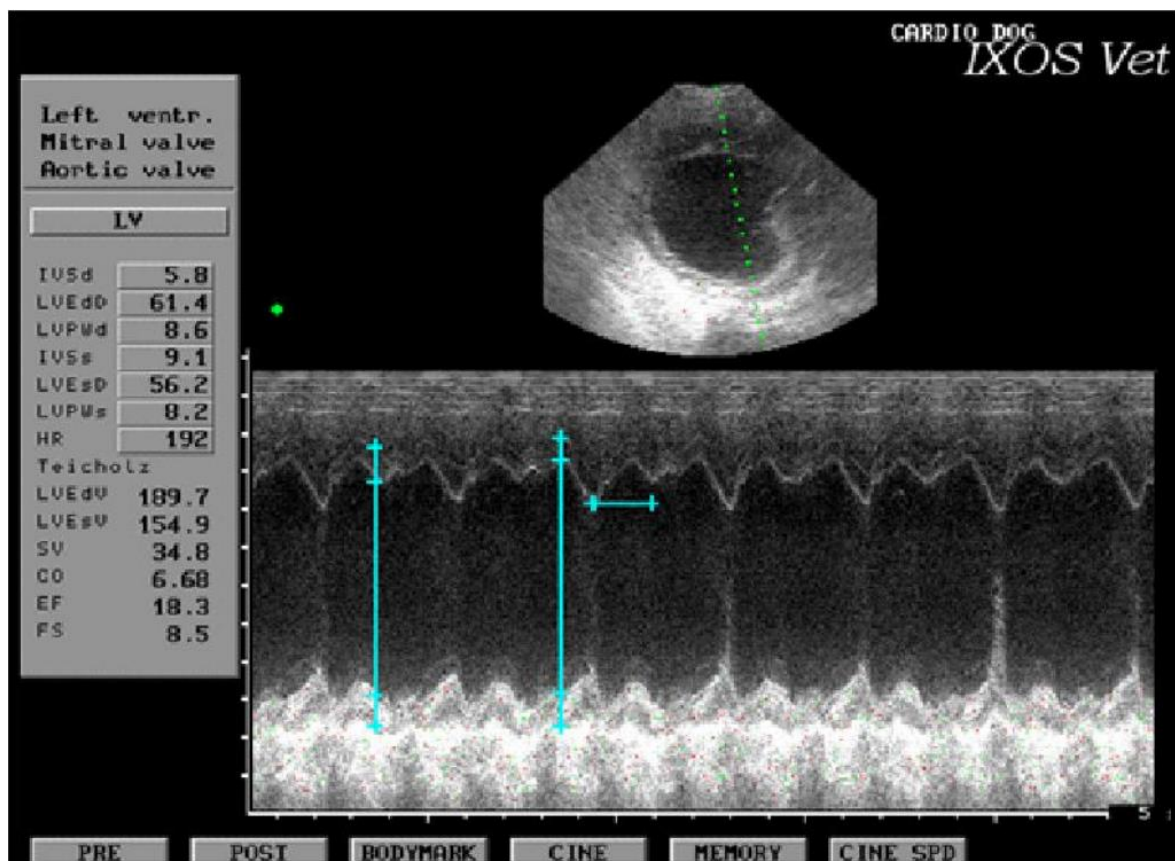


Figura 7. M-mode di un cane ipotiroideo che mostra dilatazione del ventricolo sinistro [60].

Esame radiografico

Sebbene l'ipotiroidismo induca alterazioni dell'attività elettrica e della funzione miocardica rilevabili all'ECG e all'ecocardiografia, i segni clinici sembrano essere minimi. Secondo lo studio del 2014 riportato precedentemente, il reperto radiografico più comune è rappresentato da cardiomegalia, associata a quelle anomalie ecocardiografiche che mimano una cardiomiopatia dilatativa (figure 7 e 8) [60]. In cani ipotiroidici non affetti da una cardiopatia primaria l'insufficienza cardiaca congestizia è piuttosto rara; quando presente, i segni radiografici possono essere rappresentati da cardiomegalia con ingrandimento dell'atrio sinistro, congestione delle vene polmonari e pattern broncointerstiziale soprattutto nella regione ilare, indicativi di edema polmonare [61].

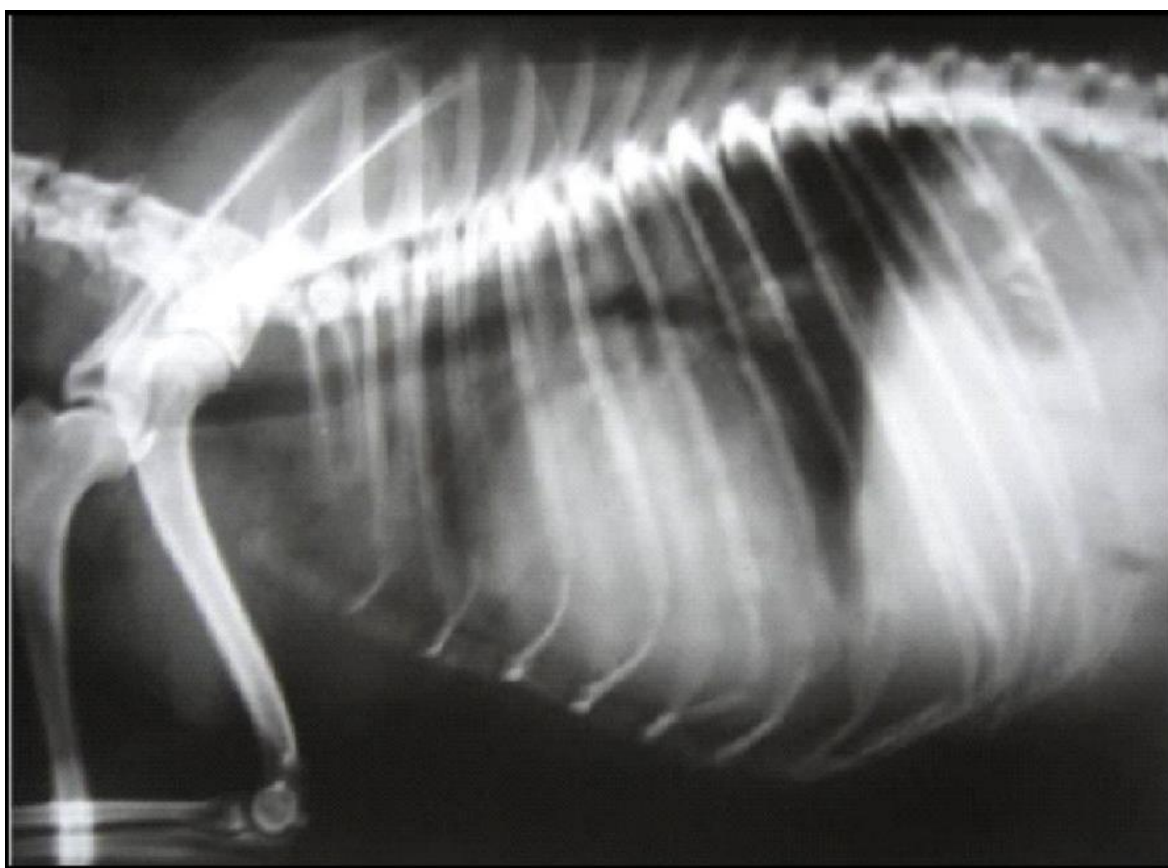


Figura 8. Radiografia toracica di un cane ipotiroidico con cardiomegalia [60].

3.2. Ruolo dell'ipotiroidismo nella cardiomiopatia dilatativa

La cardiomiopatia dilatativa (CMPD) è la malattia del muscolo cardiaco più comune nel cane, che colpisce soprattutto razze di taglia grande o gigante. Si tratta di una

cardiopatía primaria caratterizzata dalla progressiva perdita della funzione sistolica e dalla conseguente dilatazione delle camere cardiache. Questo quadro risulta fenotipicamente simile a quello secondario all'ipotiroidismo, che viene pertanto definito come una cardiomiopatia ipocinetica-dilatata. Sebbene in passato fosse stato ipotizzato un ruolo dell'ipotiroidismo nello sviluppo della CMPD, in un recente studio eseguito su 175 Doberman Pinscher non è stata riscontrata alcuna relazione causale tra le due patologie. I Doberman sono geneticamente predisposti allo sviluppo di CMPD e hanno anche un maggior rischio di essere affetti da ipotiroidismo, con una prevalenza del 13.1%, rispetto ad altre razze (0.2-0.8%) [62]. In questo studio i cani sono stati distinti in quattro gruppi: sani, con CMPD, con ipotiroidismo, con CMPD e ipotiroidismo. I cani venivano considerati affetti da CMPD quando mostravano un aumento del volume ventricolare sinistro telediastolico e telesistolico rapportato alla superficie corporea (rispettivamente maggiore di 95 ml/m² e di 55ml/m²) con il metodo Simpson e quando presentavano più di 100 complessi ventricolari prematuri (VPC) all'esame Holter in 24 ore. Nello studio non è stata riscontrata una differenza significativa nelle dimensioni cardiache e nel numero di VPC tra il gruppo dei sani e degli ipotiroidei, né tra il gruppo con CMPD e con CMPD ed ipotiroidismo. Inoltre, nonostante una adeguata terapia per l'ipotiroidismo, si è assistito ad un progressivo peggioramento delle dimensioni ventricolari e del numero di VPC nel gruppo con CMPD e ipotiroidismo. Ciò dimostra l'assenza di un ruolo dell'ipotiroidismo nell'eziologia o nella progressione della CMPD nei Doberman, sebbene l'incidenza dell'ipotiroidismo sia risultata maggiore nel gruppo con CMPD rispetto ai cani sani. Questo, infatti, potrebbe essere dovuto alla più giovane età del gruppo dei sani rispetto agli altri gruppi, considerando che sia ipotiroidismo che CMPD si presentano in cani di età avanzata.

3.3. Complicanze dell'ipotiroidismo

Insufficienza cardiaca congestizia

Sebbene gli effetti cardiovascolari dell'ipotiroidismo non siano generalmente responsabili da soli di segni clinici evidenti, possono causare scompenso in pazienti con patologie cardiache preesistenti, come la cardiomiopatia dilatativa. È però possibile che un'anestesia prolungata o una fluidoterapia aggressiva possano aggravare le disfunzioni circolatorie dell'ipotiroidismo e condurre a congestione o

edema. Infatti, solamente in pochi casi di cani ipotiroidei viene riscontrata l'insufficienza cardiaca congestizia in assenza di una cardiopatia primaria. I segni clinici comprendono letargia, inappetenza, tosse, tachipnea e talvolta ascite [42]. Uno studio eseguito su un Alaskan malamute ipotiroideo di otto anni ha dimostrato l'associazione tra ipotiroidismo e insufficienza cardiaca grazie alla completa risoluzione della disfunzione miocardica attraverso la terapia con tiroxina. All'ECG il cane mostrava fibrillazione atriale, ridotta ampiezza dell'onda R (0.5 mV) e più di 20 complessi prematuri ventricolari al minuto. Le radiografie toraciche rivelavano un moderato ingrandimento del cuore sinistro con lieve distensione delle vene polmonari e pattern interstiziale suggestivi di edema polmonare e insufficienza cardiaca congestizia; inoltre, le scissure interlobari evidenziavano la presenza di lieve versamento pleurico. All'ecocardiografia si notava il moderato ingrandimento di atrio e ventricolo di sinistra, un lieve ispessimento della valvola mitrale con un moderato rigurgito visibile al color-doppler e al doppler pulsato. I diametri telesistolici e telediastolici del ventricolo sinistro risultavano aumentati, come anche le dimensioni dell'atrio sinistro e del rapporto atrio sinistro/aorta. L'EPSS risultava aumentato e la frazione di accorciamento ridotta, indicando rispettivamente la dilatazione del ventricolo sinistro e la disfunzione contrattile del miocardio. I reperti ecocardiografici, quindi, testimoniano il sovraccarico volumetrico e la disfunzione sistolica, compatibili con una cardiopatia ipocinetica-dilatata che è stata risolta attraverso la terapia sostitutiva [59]. Un esito simile è stato ottenuto da uno studio precedente condotto su due Alani ipotiroidei che manifestavano segni di insufficienza cardiaca congestizia. Nel primo caso c'è stato il completo recupero della contrattilità miocardica, senza risoluzione della fibrillazione atriale; nel secondo caso, dopo l'iniziale miglioramento, con la riduzione della terapia tiroidea, la funzione sistolica ha subito un declino probabilmente dovuto ad un inizio meno repentino della terapia e alle conseguenti variazioni ultrastrutturali del miocardio non completamente reversibili. È stato infatti ipotizzato che nei cani ipotiroidei l'infiltrazione del miocardio con mucopolisaccaridi e l'aterosclerosi delle arterie coronarie possano far persistere la disfunzione contrattile. Anche la persistenza della fibrillazione atriale potrebbe rappresentare un danno ultrastrutturale irreversibile dovuto alla distensione dell'atrio secondaria all'insufficienza cardiaca [61].

Aterosclerosi

L'aterosclerosi è un'importante causa di morbilità e mortalità nell'uomo. È caratterizzata dalla deposizione progressiva di lipidi a livello della tonaca media e dell'intima delle arterie a cui consegue la proliferazione di macrofagi e cellule muscolari lisce che danno origine alla placca aterosclerotica. Il principale fattore di rischio per l'aterosclerosi nell'uomo è rappresentato dall'iperlipidemia, determinata dall'aumento della concentrazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) piccole e dense, dalla riduzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL), dall'aumento della concentrazione dei trigliceridi plasmatici e dall'aumento della concentrazione delle apolipoproteine B. I meccanismi fisiopatologici attraverso cui le LDL piccole e dense aumentano il rischio di aterosclerosi sono determinati dalla loro capacità di penetrare nello spazio subintimale e di subire delle modificazioni ossidative da parte delle cellule endoteliali, muscolari lisce e macrofagiche, con la formazione delle cellule schiumose, che costituiscono la componente centrale delle placche aterosclerotiche [63].

Oltre al metabolismo lipidico sono riconosciuti nell'uomo altri fattori predisponenti il processo aterosclerotico come la disfunzione endoteliale, l'aumento della rigidità arteriosa, le alterazioni coagulative e l'obesità. Siccome questi fattori sono anche condizionati dalla funzionalità tiroidea, esiste effettivamente una correlazione tra ipotiroidismo e aterosclerosi [64].

Nell'uomo le placche aterosclerotiche si localizzano a livello subintimale, mentre nel cane le lesioni dalla intima tendono ad espandersi coinvolgendo anche la tonaca media. A differenza dell'uomo, in cui il danno endoteliale secondario all'ipertensione costituisce un ulteriore fattore di rischio, nel cane questo è vero solo quando il danno endoteliale è associato ad una grave ipercolesterolemia (maggiore di 750 mg/dl) [65]. Infatti, nel cane l'aterosclerosi è riportata in associazione all'ipotiroidismo a causa dell'ipercolesterolemia che questo produce. In particolare, nel cane ipotiroideo si può riscontrare l'aumento delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL), a bassa densità e ad alta densità [63].

Le principali complicanze determinate dall'aterosclerosi si verificano a livello cardiovascolare. Nei cani ipotiroidei si possono riscontrare un'alterazione della funzione ventricolare, che risulta reversibile attraverso la terapia sostitutiva, e fibrillazione atriale, che, secondo uno studio, pare essere correlata ad aterosclerosi

delle arterie coronarie [66], [63]. Quando le arterie coronarie sono interessate dal processo aterosclerotico può verificarsi anche l'ischemia del miocardio. Nell'uomo è infatti riconosciuta una relazione tra ipotiroidismo e malattia coronarica attraverso due meccanismi. In primis l'ipercolesterolemia e l'ipertensione determinate dall'ipotiroidismo aumentano il rischio di aterogenesi; in secondo luogo, gli effetti inotropo e cronotropo negativi dell'ipotiroidismo riducono la richiesta miocardica di ossigeno e il recupero dello stato eutiroideo può scaturire un'ischemia coronarica [11]. L'aterosclerosi predispone inoltre allo sviluppo di trombi e disturbi poliorganici, con segni clinici diversi in base alla sede interessata [42]. Nel caso di trombosi delle arterie iliache il cane può presentarsi paraplegico.

Oltre ai sintomi determinati dall'ipotiroidismo, sono segnalati casi di cani con letargia, anoressia e collasso o anche vomito, diarrea e dispnea [66]. Sono stati descritti anche segni a carico del sistema nervoso centrale come sintomi vestibolari o cerebellari con episodi occasionali di paralisi del nervo facciale, fino a crisi convulsive e coma; in quest'ultimo caso la prognosi è infausta. In presenza di segni di più lieve entità, invece, i cani possono guarire con la terapia per l'ipotiroidismo [67], [65]. Secondo uno studio eseguito su 14 cani, dal punto di vista anatomopatologico le lesioni aterosclerotiche tendono a presentarsi nell'aorta e nei rami arteriosi del tratto addominale, con conseguente stenosi, ulcerazione, trombosi e, in un caso, rottura con conseguente emoperitoneo. Le arterie coronarie erano interessate in tutti i cani, con possibile riscontro di occlusione, sebbene i fenomeni ischemici fossero rari. In 6 cani erano coinvolti i vasi arteriosi encefalici e, in 3 di questi, erano presenti lesioni necrotiche, emorragiche ed edematose [65].

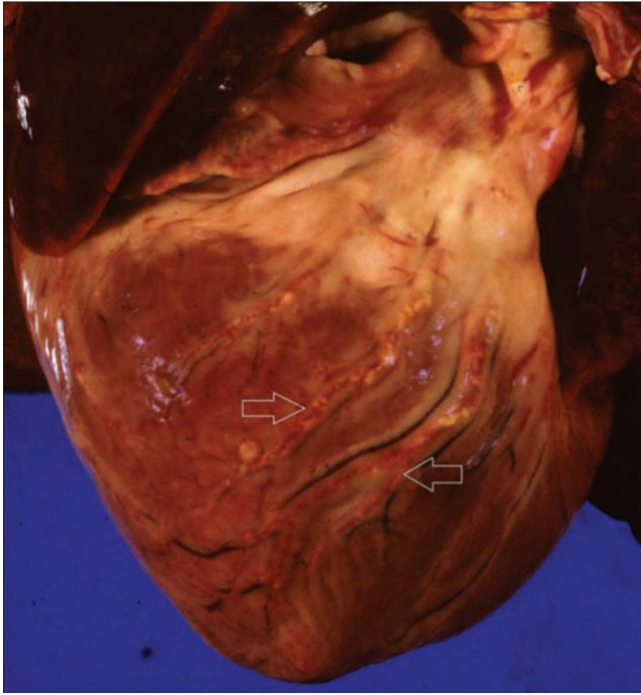


Figura 9. Cuore di un cane con aterosclerosi delle arterie coronarie che risultano ispessite e con placche aterosclerotiche (freccie) [42].

Fattori di rischio cardiovascolare

Nei pazienti umani ipotiroidei si riscontra l'aumento della concentrazione di omocisteina e la riduzione della concentrazione di acido folico sierici. L'omocisteina è un amminoacido endogeno contenente zolfo derivante dalla conversione della metionina, un amminoacido presente nelle proteine animali. La maggior parte dell'omocisteina viene rimetilata a metionina oppure convertita a cisteina mediante transulfurazione. La tossicità dell'omocisteina può essere ridotta grazie all'introduzione dell'acido folico nella dieta, in quanto un suo derivato è necessario per la reazione di metilazione. Nell'uomo le elevate concentrazioni di omocisteina, che derivano da alterazioni metaboliche, e le ridotte concentrazioni di acido folico sono un marker sensibile e un fattore di rischio cardiovascolare [68].

Studi eseguiti sugli animali hanno identificato i potenziali meccanismi fisiopatologici attraverso cui l'omocisteina esercita i suoi effetti. I target di questi meccanismi sono cellule endoteliali, cellule muscolari lisce vascolari, tessuto connettivo, piastrine, fattori della coagulazione, lipidi e sintesi di ossido nitrico. L'omocisteina, infatti, agisce sulle cellule vascolari attraverso un meccanismo ossidativo che danneggia lipidi, acidi nucleici e proteine. Quando ossidata, la stessa omocisteina genera specie reattive dell'ossigeno (ROS) a causa dell'alta reattività del suo gruppo

sulfidrilico, favorendo lo stress ossidativo. I ROS sono responsabili della ridotta sintesi di ossido nitrico endoteliale, determinando una ridotta reattività vascolare endotelio-dipendente; promuovono la proliferazione cellulare e aumentano l'aggregazione piastrinica, la coagulazione del sangue e la formazione di trombi favorendo l'insorgenza e la progressione di patologie cardiovascolari [69]. I ROS possono anche contribuire all'ossidazione delle LDL a livello della tonaca intima dove vengono captati dai macrofagi con la conseguente formazione di cellule schiumose e quindi di placche aterosclerotiche [70]. Inoltre l'omocisteina è in grado di attivare le metalloproteasi, una famiglia di enzimi coinvolti nella patogenesi di diverse patologie cardiovascolari come proprio l'aterosclerosi [69].

Anche in medicina veterinaria si riscontra un aumento statisticamente significativo dei livelli di omocisteina in cani con malattie cardiache e renali rispetto a cani sani, quindi viene suggerito di considerare tale amminoacido come un biomarker di queste patologie [71]. In uno studio del 2017 è stato dimostrato il rapporto inversamente proporzionale della concentrazione dell'omocisteina totale e dell'ormone tiroideo, con una concentrazione dell'omocisteina maggiore del 77% in cani ipotiroidei rispetto a cani sani (valore mediano di 22.20 $\mu\text{mol/L}$; range, 16.50-37.75) [68]. L'iperomocisteinemia potrebbe essere dovuta alla riduzione della velocità di filtrazione glomerulare indotta dall'ipotiroidismo, con conseguente minore clearance ed eliminazione dell'omocisteina. Il suo incremento potrebbe anche essere determinato dall'alterazione del metabolismo epatico: la ridotta concentrazione dell'ormone tiroideo comporta la riduzione dell'attività dell'enzima metilentetraidrofolato reductasi, che partecipa al processo di rimetilazione dell'omocisteina in metionina. Inoltre, la lieve riduzione dell'acido folico (valore mediano 20.62 nmol/L ; range, 10.54-26.35) in cani ipotiroidei potrebbe contribuire all'aumento dell'omocisteina sierica [68].

4. Casi clinici

4.1. Ipertiroidismo in un gatto

Segnalamento, anamnesi e segni clinici

Un gatto Europeo maschio, di 13 anni e 2.5 kg di peso, è stato presentato presso il pronto soccorso dell'Ospedale Veterinario Universitario Didattico per la manifestazione di dispnea discordante. Il proprietario riportava in anamnesi vomito cronico e dimagrimento progressivo.

Alla visita clinica il gatto presentava un soffio sistolico parasternale sinistro (1/6), una frequenza cardiaca di 240 bpm, frequenza respiratoria di 45 arm, temperatura rettale di 37.5°C e PAS di 140 mmHg.

Esame ecocardiografico

Sulla base dell'anamnesi e dei reperti clinici è stata eseguita un'eco-FAST del torace ed una ecocardio-FOCUS per un rapido inquadramento della causa della difficoltà respiratoria (ricerca di alterazioni strutturali polmonari e cardiache). È stato riscontrato versamento pleurico che è stato drenato per stabilizzare il paziente, asportando 90 ml di liquido ascrivibile ad un trasudato modificato. Il quadro ecocardiografico precedente al drenaggio sembrava compatibile con una cardiomiopatia restrittiva per la dilatazione biatriale con diametri ventricolari e spessori miocardici apparentemente normali. In realtà, lo studio M-mode del ventricolo sinistro metteva in evidenza l'aumento, in relazione al peso del gatto, dello spessore diastolico del setto interventricolare (IVSd), del diametro ventricolare sinistro in diastole (LVDd) e dello spessore diastolico della parete posteriore (LVFWd). È stato anche notato l'ingrandimento dell'atrio sinistro, con conseguente aumento del rapporto LA/Ao e riduzione della funzione atriale totale (FAT). Inoltre, la proiezione parasternale destra asse lungo cinque camere evidenziava la presenza di movimento sistolico anteriore (SAM) della valvola mitrale, con conseguente ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro e insufficienza mitralica associata a rigurgito nell'atrio sinistro.

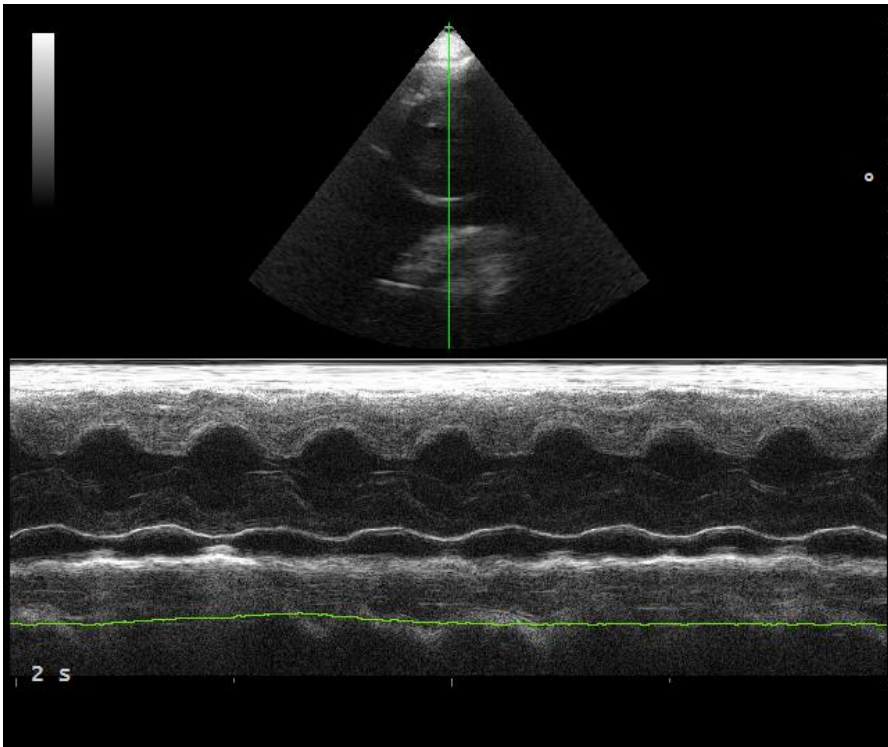


Figura 10. Proiezione parasternale destra asse corto, M-mode del ventricolo sinistro: si osserva l'aumento del IVSd (5,2 mm), del LVDD (19,2 mm) e della LVFWd (4,9 mm).

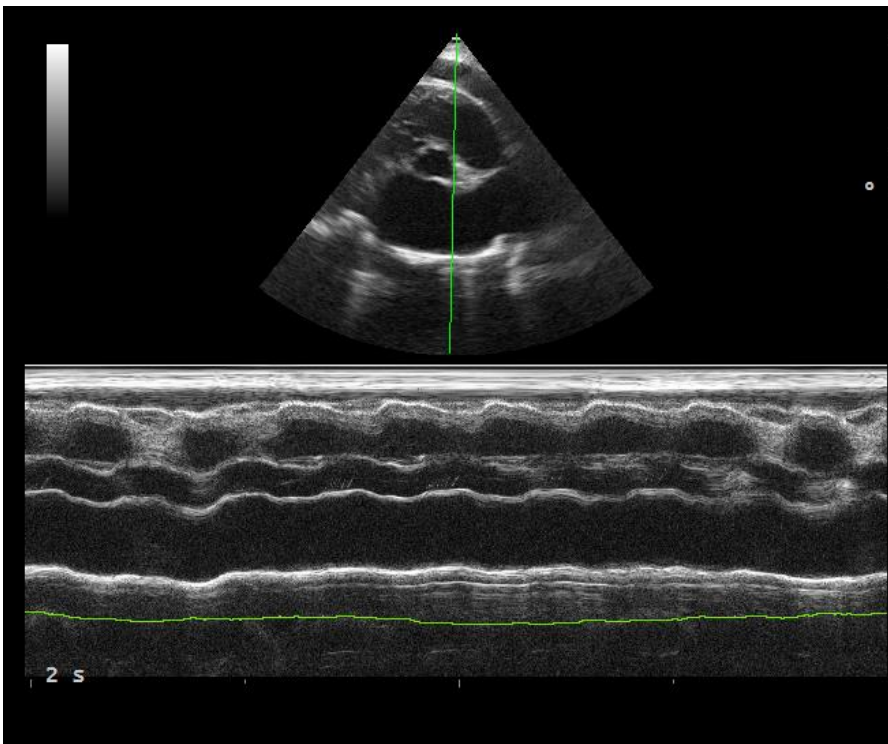


Figura 11. Proiezione parasternale destra asse corto, M-mode dell'atrio sinistro: i diametri massimo e minimo dell'atrio sinistro sono di 15.9 mm e 14.4 mm; ne deriva una FAT di 9.4%.

Diagnosi e terapia

Sulla base dei suddetti reperti clinici e strumentali sono stati prescritti Furosemide 1mg/kg/BID, ACE-inibitori e Clopidogrel per contrastare i segni di insufficienza cardiaca congestizia e per la profilassi del tromboembolismo; è stata inoltre consigliata l'esecuzione di un profilo tiroideo, che ha mostrato un valore di tiroxina sierica totale oltre il limite massimo del range di riferimento (Tabella 1: T₄ 12.1 µg/dl). Il quadro ecocardiografico rifletteva quindi uno stato di tireotossicosi associata ad ipertrofia ventricolare sinistra mista, in quanto associata all'aumento dei diametri ventricolari per lo stato ad alta portata indotto dall'ipertiroidismo. È stata quindi aggiunta la terapia antitiroidea con Felimazole (2,5 mg/BID).

Monitoraggio del caso clinico

Sono stati eseguiti periodicamente visite, esami ecocardiografici e dosaggi della tiroxina totale per valutare la risposta clinica e cardiovascolare alla terapia prescritta; è stata inoltre mantenuta monitorata la funzionalità renale, in quanto il ripristino dello stato eutiroideo avrebbe potuto smascherare un'eventuale insufficienza renale cronica sottostante. Nella seguente tabella sono quindi riportate le variazioni dei principali parametri ecocardiografici in base al peso, della creatinina, della frequenza cardiaca del paziente in conseguenza della terapia prescritta dopo il primo ingresso in pronto soccorso, avvenuto in ottobre.

Tabella 1.

	Ottobre	Dicembre	Febbraio	Giugno
<i>Peso (Kg)</i>	2.5	3.0	3.4	3.6
<i>IVSd (mm)</i>	5.2 (2.6 – 4.5)	4.5 (2.7 – 4.7)	3.5 (2.8 – 4.9)	
<i>LVDd (mm)</i>	19.2 (10.9 – 17.0)	15.5 (11.4 – 17.8)	15.7 (11.9 – 18.5)	
<i>LVFWd (mm)</i>	4.9 (2.5 – 4.4)	4.1 (2.6 – 4.5)	3.3 (2.7 – 4.7)	

<i>LA/Ao</i>	2.48 (0.86 – 1.41)	1.86 (0.86 – 1.42)	1.68 (0.87 – 1.42)	
<i>FAT (%)</i>	9.4	26.4	36	41
<i>HR (bpm)</i>	240	210	180	180
<i>T₄ (0.8 – 4.7 µg/dl)</i>	12.1	2.0	1.1	
<i>Crea (0.8 – 1.8 mg/dl)</i>	0.84	1.34	1.56	

Siccome si è assistito ad un progressivo miglioramento dei parametri sopra riportati, in febbraio è stata interrotta la somministrazione di Clopidogrel e ridotta ad 1 mg/kg/SID la somministrazione di Furosemide; il resto della terapia è stata mantenuta invariata.

Al controllo successivo, in giugno, non si percepiva più il soffio sistolico. Ecocardiograficamente si è riscontrato un ulteriore miglioramento del diametro e degli spessori ventricolari in diastole, della funzione atriale totale e risoluzione del SAM; è stata perciò sospesa la terapia cardiologica ed il paziente è andato incontro a morte tre anni dopo per causa non cardiaca.

4.3. Ipotiroidismo in un cane

Segnalamento, anamnesi e segni clinici

Un cane femmina sterilizzata, di razza Leonberger, di cinque anni e 45 kg di peso è stata presentata all'Ospedale Veterinario Universitario Didattico perché appariva astenica nei due giorni precedenti. Alla paziente erano state recentemente diagnosticate una cardiomiopatia dilatativa e fibrillazione atriale, e al momento della visita era in terapia con Digossina e Atenololo. All'esame fisico si dimostrava disorientata, con sensorio depresso, temperatura rettale di 37.2°C, frequenza respiratoria di 40 arm, frequenza cardiaca di 120 bpm, ritmo irregolare all'auscultazione e polso femorale deficitario.

Esami diagnostici strumentali

Osservando lo stato del sensorio depresso, la paziente è stata sottoposta ad esame neurologico. Questo aveva messo in evidenza una serie di deficit che consentivano di ipotizzare, come possibili diagnosi differenziali, uno stroke ischemico o lesioni neoplastiche, infettive o infiammatorie a livello di prosencefalo di sinistra.

Sulla base della visita clinica è stato eseguito un esame ECG, il quale ha dimostrato la presenza di un ritmo irregolarmente irregolare, con complessi QRS di morfologia normale, intervalli R-R diversi tra loro e assenza di onde P, sostituite da oscillazioni della linea isoelettrica compatibili con onde f. Il tracciato rappresentava quindi un quadro di fibrillazione atriale a bassa penetranza ventricolare (FC=120 bpm).

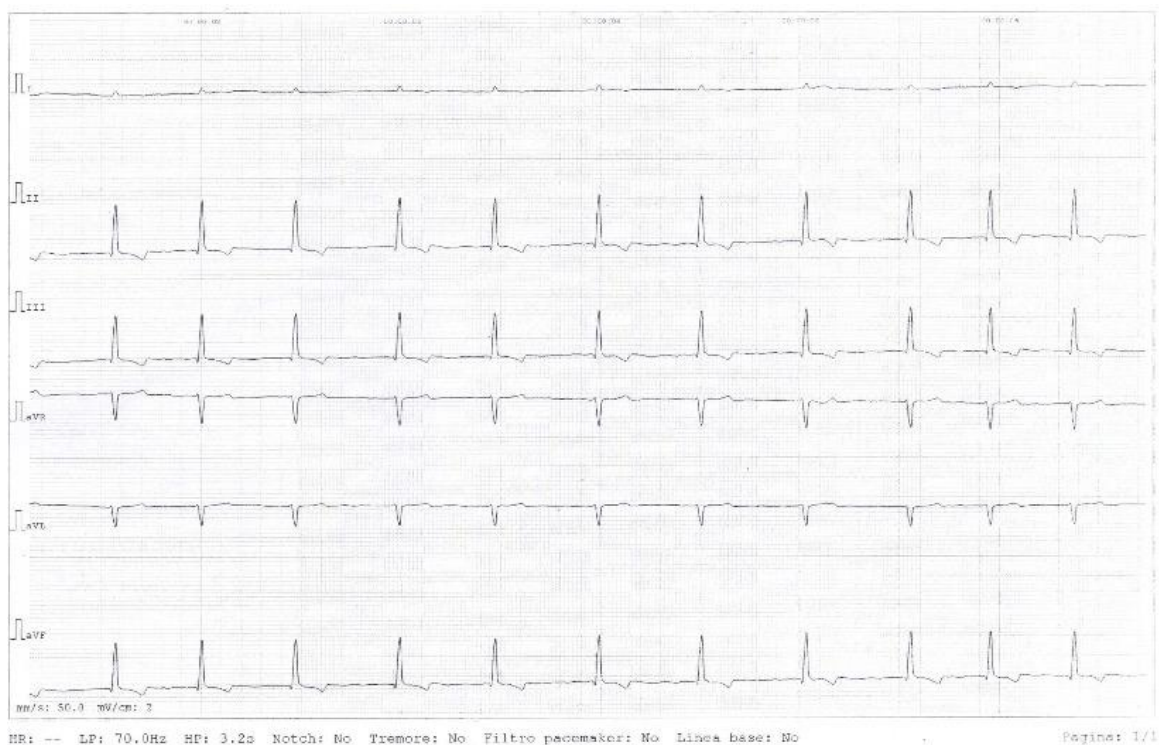


Figura 12. Tracciato elettrocardiografico compatibile con fibrillazione atriale.

Sono stati successivamente eseguiti un esame emocromocitometrico ed un profilo ematobiochimico: dal primo si evidenziava una lieve anemia normocitica normocromica; dal secondo si poteva osservare l'aumento di colesterolo (789 mg/dl; 130 – 200) e trigliceridi (717 mg/dl; 50 – 100) rispetto agli intervalli di riferimento.

Sono state quindi effettuate delle radiografie del torace: le dimensioni del cuore risultavano normali considerando la razza (VHS di circa 10); i campi polmonari non mostravano pattern suggestivi di edema polmonare e le vene polmonari erano di dimensioni normali.

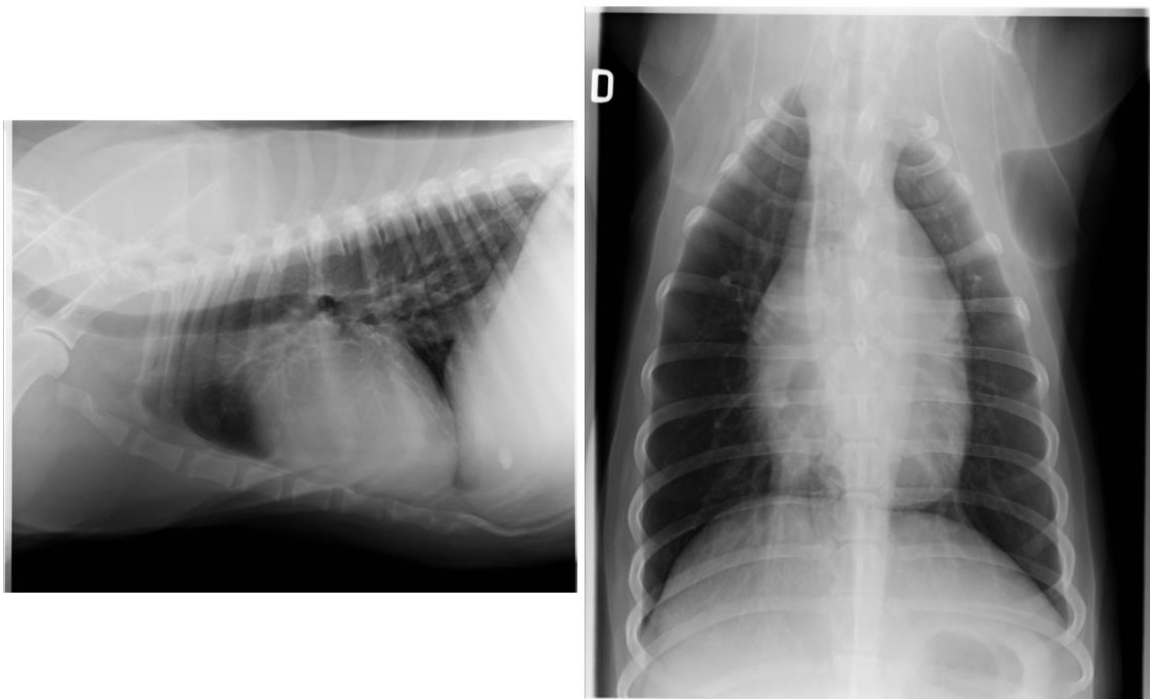


Figura 13. Proiezioni laterolaterale e dorsoventrale.

La paziente è stata poi sottoposta ad esame ecocardiografico, in cui si riscontrava un quadro di disfunzione sistolica; infatti, sia in proiezione parasternale destra asse lungo che in asse corto, a livello dei muscoli papillari, era evidente l'ipocinesia di setto interventricolare e parete posteriore del ventricolo sinistro. L'M-mode del ventricolo sinistro non confermava la precedente diagnosi di cardiomiopatia dilatativa conclamata, non rilevando aumento dei diametri ventricolari in sistole e in diastole, né l'aumento dell'EPSS. È stata invece riscontrata una riduzione della frazione di accorciamento a testimonianza della disfunzione contrattile del miocardio. Si osservava, inoltre, un'area del setto interventricolare discinetica e lievemente iperecogena rispetto al miocardio adiacente; il quadro era quindi compatibile con una cardiopatia di tipo ipocinetico, non dilatato, con una possibile area infartuale a livello di setto interventricolare.

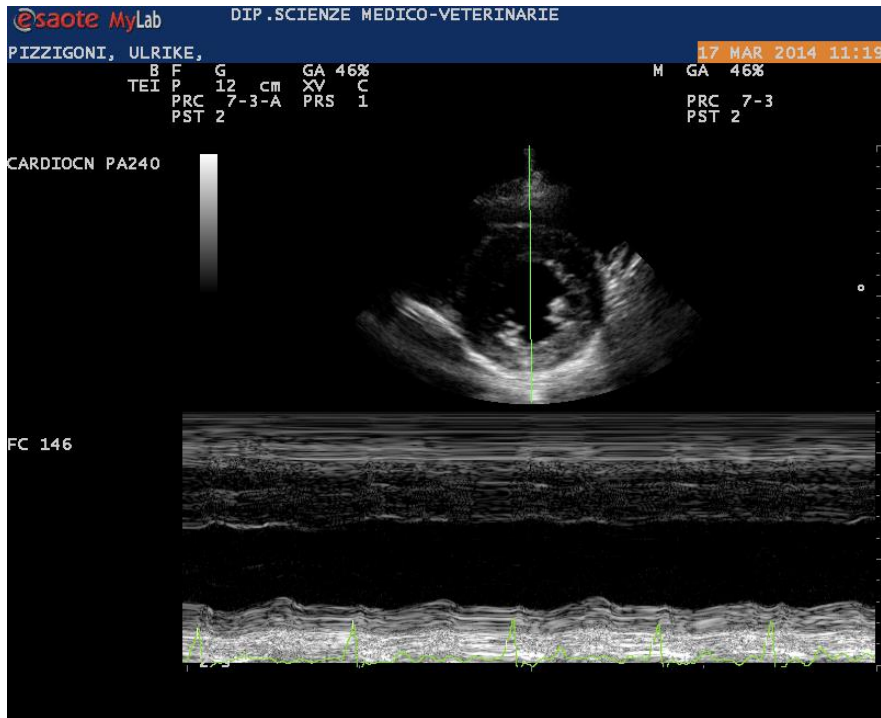


Figura 14. Proiezione parasternale destra asse corto, M-mode del ventricolo sinistro: IVSd 15,1 mm; LVd 42,3 mm; LVFWd 12,1 mm; IVSs 18,2; LVs 37,4; LVFWs 15,2 mm; LVdn 1,38; LVsn 1,13; SF 11,1%.

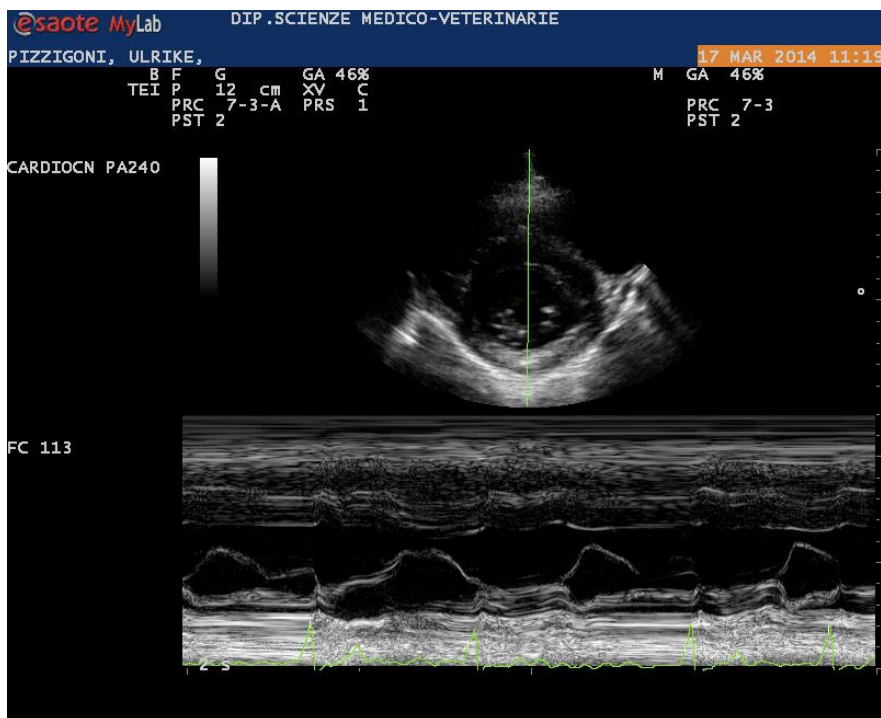


Figura 15. Proiezione parasternale asse corto a livello della valvola mitrale, M-mode: EPSS 4,5 mm.

Nella tabella successiva sono riportati i valori ecocardiografici di riferimento relativi alle dimensioni di atrio sinistro, aorta e ventricolo sinistro ottenuti da un recente studio eseguito su 41 cani di razza Leonberger [72].

Tabella 2.

All dogs (N = 41)			
	Mean \pm SD	Minimum–Maximum	95% RI (90% CI of RI)
Age* (months)	30 (19–35)	10–105	
Body weight (kg)	57.96 \pm 8.18	43.4–77.7	
Body condition score (out of 9)	6.07 \pm 0.956	5.0–9.0	
Measurements of LA and Ao dimensions			
2D SAX LAD (cm)	3.82 \pm 0.24	3.32–4.34	3.74–3.89 (3.72–3.76) – (3.87–3.91)
2D SAX Ao (cm)	3.13 \pm 0.24	2.68–3.64	3.06–3.20 (3.04–3.08) – (3.18–3.22)
2D SAX LA:Ao	1.22 \pm 0.09	1.04–1.46	1.20–1.25 (1.19–1.21) – (1.24–1.26)
Measurements of LV dimensions			
MM IVSd* (cm)	1.10 (1.0–1.20)	0.9–1.4	1.09–1.11 (1.08–1.09) – (1.11–1.12)
MM LVFWd* (cm)	1.06 (1.0–1.20)	0.8–1.3	0.95–1.16 (0.93–0.98) – (1.13–1.19)
MM IVSs (cm)	1.41 \pm 0.13	1.35–1.44	1.36–1.46 (1.35–1.37) – (1.45–1.48)
MM LVFWs (cm)	1.53 \pm 0.17	1.48–1.59	1.48–1.59 (1.47–1.50) – (1.57–1.60)
MM LVIDd (cm)	4.79 \pm 0.45	4.0–5.7	4.65–4.93 (4.62–4.69) – (4.89–4.97)
MM LVIDs (cm)	3.53 \pm 0.33	2.9–4.2	3.43–3.63 (3.40–3.45) – (3.60–3.66)
LVIDd (normalized)	1.46 \pm 0.13	1.23–1.73	1.42–1.50 (1.41–1.43) – (1.48–1.51)
LVIDs (normalized)	0.99 \pm 0.10	0.79–1.23	0.96–1.02 (0.95–0.96) – (1.01–1.02)
MM SF%	26.41 \pm 4.48	17–38	25.03–27.78 (24.67–25.40) – (27.42–28.15)
2D IVSd (cm)	1.12 \pm 0.11	0.82–1.35	1.09–1.15 (1.08–1.10) – (1.14–1.16)
2D LVFWd* (cm)	1.13 (1.05–1.21)	0.9–1.37	0.93–1.72 (0.82–1.03) – (1.62–1.83)
2D IVSs (cm)	1.39 \pm 0.13	1.17–1.63	1.35–1.44 (1.34–1.36) – (1.42–1.45)
2D LVFWs (cm)	1.47 \pm 0.14	1.22–1.89	1.42–1.51 (1.41–1.44) – (1.50–1.53)
2D LVIDd (cm)	4.95 \pm 0.41	4.01–5.73	4.83–5.08 (4.79–4.86) – (5.04–5.11)
2D LVIDs (cm)	3.71 \pm 0.53	1.3–4.6	3.55–3.88 (3.50–3.59) – (3.83–3.92)
2D SF%	24.02 \pm 4.44	16–36	22.65–25.39 (22.28–23.01) – (25.02–25.75)

Diagnosi

Dati i riscontri elettrocardiografici, ecocardiografici e della biochimica clinica, è stato eseguito un profilo tiroideo, che ha rilevato la riduzione della tiroxina sierica totale ($T_4 < 0.7 \mu\text{g/dl}$; range di riferimento 1.0 - 4.0) e l'aumento del TSH (0.85; range di riferimento $< 0.5 \text{ ng/ml}$) dimostrando che i segni cardiovascolari osservati potevano essere dovuti alla presenza di ipotiroidismo primario. Quindi, sia la lesione infartuale miocardica che i segni neurologici erano verosimilmente correlati ad un processo aterosclerotico indotto dall'ipotiroidismo, suggerito anche dai valori di colesterolo e trigliceridi, con conseguente danno da ipoperfusione. La paziente, grazie alla prescrizione della terapia sostitutiva, era andata incontro ad un lieve miglioramento del quadro clinico. Tuttavia, nel giro di un mese, i segni neurologici erano talmente peggiorati che è stata eseguita l'eutanasia. Non è stato pertanto possibile chiarire se anche i segni neurologici potessero essere effettivamente attribuiti all'ipotiroidismo, in quanto non è stata effettuata diagnostica per immagini avanzata neurologica.

Conclusioni

Le malattie tiroidee sono piuttosto comuni nella clinica dei piccoli animali ed esercitano numerosi effetti su diversi apparati dell'organismo, compreso il sistema cardiovascolare. I segni clinici cardiovascolari in gatti ipertiroidei sono frequenti e comprendono soffi e aritmie all'auscultazione, soprattutto tachicardia sinusale e, nei casi più gravi, tachicardia ventricolare. All'esame ecocardiografico i reperti principali consistono in un quadro ipercinetico con ipertrofia ventricolare sinistra associata all'aumento dei diametri ventricolari; ciò, radiograficamente, si manifesta con una cardiomegalia e, nel caso di scompenso cardiaco, versamento pleurico e/o edema polmonare. I cani ipotiroidei solitamente non manifestano segni clinici cardiovascolari gravi, a meno che l'endocrinopatia non si associ ad una patologia cardiaca preesistente. Alla visita clinica si possono riscontrare aritmie, toni cardiaci attutiti, itto e polso deboli; ecocardiograficamente questi segni sono di norma associati ad un quadro ipocinetico, con riduzione delle funzioni sistolica e diastolica miocardiche.

In entrambe le condizioni, carenza o eccesso di ormoni tiroidei, la sola terapia specifica per il ripristino dello stato eutiroideo è in grado di risolvere gli effetti cardiovascolari indotti dalle due endocrinopatie, evitando la progressione verso quadri di scompenso cardiaco congestizio o di gravi aritmie che possono anche esitare nella morte del paziente, soprattutto se vanno ad aggravare comorbidità cardiache preesistenti. La diagnosi precoce è quindi di fondamentale importanza, così come è raccomandabile una approfondita valutazione cardiologica dei pazienti affetti da malattie tiroidee, anche in assenza di sintomi o segni clinici cardiovascolari.

Allo stesso modo, riconoscere la coesistenza di una malattia tiroidea in soggetti giunti all'osservazione medico-veterinaria per sintomi cardiovascolari consente in molti casi di alleviare il quadro clinico e migliorare qualità di vita e sopravvivenza, senza dimenticare il fatto che gli effetti cardiovascolari delle endocrinopatie tiroidee possono mimare le alterazioni strutturali e funzionali di altre comuni cardiomiopatie del cane (cardiomiopatia dilatativa) e del gatto (cardiomiopatia ipertrofica) inducendo il medico veterinario al rischio di diagnosi e prognosi errate.

Bibliografia

- [1] Ø. V. Sjaastad, O. Sand e K. Hove, «Fisiologia degli animali domestici,» Casa Editrice Ambrosiana, 2013, pp. 231-235.
- [2] J. J. Kaneko, «Thyroid Function,» in *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, Elsevier, 1997, pp. 571-587.
- [3] D. Braun e U. Schweizer, «Thyroid Hormone Transport and Transporters,» *Vitamins and Hormones*, vol. 106, pp. 19-44, 2018.
- [4] C. Luongo, M. Dentice e D. Salvatore, «Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis,» *Nature Review Endocrinology*, vol. 15, n. 8, pp. 479-488, 2019.
- [5] G. A. Brent, «Mechanisms of thyroid hormone action,» *Journal of Clinical Investigation*, vol. 122, n. 9, pp. 3035-3043, 2012.
- [6] N. Stathatos, «Thyroid Physiology,» *Medical Clinics of North America*, vol. 96, n. 2, pp. 165-173, 2012.
- [7] Y. Pirahanchi, M. A. Tariq e I. Jialal, «Physiology, Thyroid,» 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519566/>. [Consultato il giorno 30 Aprile 2021].
- [8] A. Mendoza e A. N. Hollenberg, «New Insights into Thyroid Hormone Action,» *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 173, pp. 135-145, 2017.
- [9] S.-Y. Cheng, J. L. Leonard e P. J. Davis, «Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions,» *Endocrine Reviews*, vol. 31, n. 2, pp. 139-170, 2010.
- [10] M. Giammanco, C. M. Di Liegro, G. Schiera e I. Di Liegro, «Genomic and Non-Genomic Mechanisms of Action of Thyroid Hormones and Their

Catabolite 3,5-Diiodo-L-Thyronine in Mammals,» *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, n. 11, 2020.

- [11] G. Kahaly e W. H. Dillmann, «Thyroid Hormone Action in the Heart,» *Endocrine Reviews*, vol. 26, n. 5, pp. 704-728, 2005.
- [12] N. Ahmadi, F. Ahmadi, M. Sadiqi, K. Ziemnicka e A. Minczykowski, «Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: a comprehensive review of the literature,» *Endokrynologia Polska*, vol. 71, n. 5, pp. 466-478, 2020.
- [13] A. Abdel-Moneim, A. M. Gaber, S. Gouda, A. Osama, S. I. Othman e G. Allam, «Relationship of thyroid dysfunction with cardiovascular diseases: updated review on heart failure progression,» *Hormones*, vol. 19, n. 3, pp. 301-309, 2020.
- [14] R. Khan, S. Sikanderkhel, J. Gui, A.-R. Adeniyi, K. O'Dell, M. Erickson, J. Malpartida, Z. Mufti, T. Khan, H. Mufti, S. A. Al-Adwan, D. Alvarez, J. Davis, J. Pendley e D. Patel, «Thyroid and Cardiovascular Disease: A Focused Review on the Impact of Hyperthyroidism in Heart Failure,» *Cardiology Research*, vol. 11, n. 2, pp. 68-75, 2020.
- [15] A. Jabbar, A. Pingitore, S. H. S. Pearce, A. Zaman, G. Iervasi e S. Razvi, «Thyroid hormones and cardiovascular disease,» *Nature Reviews Cardiology*, vol. 14, n. 1, pp. 39-55, 2017.
- [16] R. M. Mentzer Jr, R. D. Lasley, A. Jessel e M. Karmazyn, «Intracellular Sodium Hydrogen Exchange Inhibition and Clinical Myocardial Protection,» *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 75, n. 2, pp. S700-8, 2003.
- [17] A. Iordanidou, M. Hadzopoulou-Cladaras e A. Lazou, «Non-genomic effects of thyroid hormone in adult cardiac myocytes: relevance to gene expression and cell growth,» *Molecular and Cellular Biochemistry*, vol. 340, n. (1-2), pp. 291-300, 2010.

- [18] M. von Hafe, J. S. Neves, C. Vale, M. Borges-Canha e A. Leite-Moreira, «The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease,» *Endocrine Connections*, vol. 8, n. 5, pp. R76-R90, 2019.
- [19] P. M. Osuna, M. Udovcic e M. D. Sharma, «Hyperthyroidism and the Heart,» *Methodist Debakey Cardiovasc Journal*, vol. 13, n. 2, pp. 60-63, 2017.
- [20] M. L. M. Barreto-Chaves, N. Senger, M. R. Fevereiro, A. C. Parletta e A. P. C. Takano, «Impact of hyperthyroidism on cardiac hypertrophy,» *Endocrine Connections*, vol. 9, n. 3, pp. 59-69, 2020.
- [21] H. M. Syme, «Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism,» *Veterinary Clinics*, vol. 37, pp. 723-743, 2007.
- [22] Z.-Q. Sun, K. Ojamaa, T. Y. Nakamura, M. Artman, I. Klein e W. A. Coetzee, «Thyroid Hormone Increases Pacemaker Activity in Rat Neonatal Atrial Myocytes,» *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 33, n. 4, pp. 811-824, 2001.
- [23] N. Tribulova, L. H. Kurahara, P. Hlivak, K. Hirano e B. S. Bacova, «Pro-Arrhythmic Signaling of Thyroid Hormones and Its Relevance in Subclinical Hyperthyroidism,» *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, n. 8, 2020.
- [24] Y. Zhang, E. I. Dedkov, D. Teplitzky, N. Y. Weltman, C. J. Pol, V. Rajagopalan, B. Lee e A. M. Gerdes, «Both Hypothyroidism and Hyperthyroidism Increase Atrial Fibrillation Inducibility in Rats,» *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 6, n. 5, pp. 952-959, 2013.
- [25] A. Bielecka-Dabrowa, D. P. Mikhailidis, J. Rysz e M. Banach, «The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism,» *Thyroid Research*, vol. 2, 2009.
- [26] I. Klein e S. Danzi, «Thyroid Disease and the Heart,» *Circulation*, vol. 116, pp. 1725-1735, 2007.

- [27] H. Vargas-Uricoechea e A. Bonelo-Perdomo, «Thyroid Dysfunction and Heart Failure: Mechanisms and Associations,» *Current Heart Failure Reports*, vol. 14, n. 1, pp. 48-58, 2017.
- [28] P. J. Davis, S. A. Mousa e G. P. Schechter, «New Interfaces of Thyroid Hormone Actions With Blood Coagulation and Thrombosis,» *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 24, n. 7, p. 1014–1019, 2018.
- [29] L. P. Elber, C. Moran, V. E. Gerdes, B. v. Zaane, J. C. Meijers, E. Endert, G. Lyons, K. Chatterjee, P. H. Bisschop e E. Fliers, «The Hypercoagulable state in Hyperthyroidism is mediated via the Thyroid Hormone β Receptor pathway,» *European Journal of Endocrinology*, vol. 174, n. 6, pp. 755-762, 2016.
- [30] R. L. Aarti S. Mahajan, D. K. Dhanwal, A. K. Jain e V. Chowdhury, «Evaluation of autonomic functions in subclinical hypothyroid and hypothyroid patients,» *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, vol. 17, n. 3, pp. 460-464, 2013.
- [31] P. Manhem, M. Brammert, B. Hallengren, H. Lecerof e R. Werner, «Increased arterial and venous plasma noradrenaline levels in patients with primary hypothyroidism during hypothyroid as compared to euthyroid state,» *Journal of endocrinological investigation*, vol. 15, n. 10, pp. 763-765, 1990.
- [32] J. E. Silva e S. D. Bianco, «Thyroid–Adrenergic Interactions: Physiological and Clinical Implications,» *THYROID*, vol. 18, n. 2, pp. 157-165, 2008.
- [33] R. J. Gerritsen, W. van den Brom e A. Stokhof, «Relationship between atrial fibrillation and primary hypothyroidism in the dog,» *Veterinary Quarterly*, vol. 18, n. 2, pp. 49-51, 1996.
- [34] J. Fernandez-Ruocco, M. Gallego, A. Rodriguez-de-Yurre, J. Zayas-Arrabal, L. Echeazarra, A. Alquiza, V. Fernández-López, J. M. Rodriguez-Robledo, O. Brito, Y. Schleier, M. Sepulveda e N. F. Os, «High Thyrotropin Is Critical for

Cardiac Electrical Remodeling and Arrhythmia Vulnerability in Hypothyroidism,» *Thyroid*, vol. 29, n. 7, pp. 934-945, 2019.

- [35] J. Li, Z. Liu, H. Zhao, F. Yun, Z. Liang, D. Wang, X. Zhao, J. Zhang, H. Cang, Y. Zou e Y. Li, «Alterations in atrial ion channels and tissue structure promote atrial fibrillation in hypothyroid rats,» *Endocrine*, vol. 65, n. 2, pp. 338-347, 2019.
- [36] E. Berta, I. Lengyel, S. Halmi, M. Zrínyi, A. Erdei, M. Harangi, D. Páll, E. V. Nagy e M. Bodor, «Hypertension in Thyroid Disorders,» *Frontiers in Endocrinology*, vol. 10, p. 482, 2019.
- [37] S. J. Ettinger, E. C. Feldman e E. Coté, *Trattato di Clinica Medica Veterinaria*, vol. 2, Roma: Antonio Delfino Editore, 2019.
- [38] M. L. Miller, J. F. Randolph e M. E. Peterson, «Hyperthyroidism: clinical signs and physical examination findings,» in *Feline Endocrinology*, Milan, Edra, 2019, pp. 130-140.
- [39] C. R. Ward, «Feline Thyroid Storm,» *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, vol. 37, pp. 745-754, 2007.
- [40] R. A. Santilli, P. Gavalotti, C. Bussadori e G. D'Agnolo, «L'ipertiroidismo nel gatto. Studio retrospettivo su 38 casi (1997-1998),» *Veterinaria*, pp. 71-82, 1999.
- [41] P. R. Fox, M. E. Peterson e J. D. Broussard, «Electrocardiographic and Radiographic Changes in Cats With Hyperthyroidism: Comparison of Populations Evaluated During 1992–1993 vs. 1979–1982,» *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 35, n. 1, pp. 27-31, 1999.
- [42] J. K. Sangster, D. L. Panciera e J. A. Abbott, «Cardiovascular Effects of Thyroid Disease,» *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 2013.

- [43] K. E. Simpson, D. A. Gunn-Moore, D. J. Shaw, A. T. French, J. Dukes-McEwan, C. M. Moran e B. M. Corcoran, «Pulsed-wave Doppler tissue imaging velocities in normal geriatric cats and geriatric cats with primary or systemic diseases linked to specific cardiomyopathies in humans, and the influence of age and heart rate upon these velocities,» *Journal of Feline Medicine and Surgery*, vol. 11, pp. 293-304, 2009.
- [44] P. G. Brambilla, G. Riscuzzi, I. Spalla, L. Baroni e C. Locatelli, «Le cardiomiopatie secondarie nel gatto: quando l'ipertrofia non dipende dal cuore,» *Summa - Animali da compagnia*, vol. Speciale cardiologia, pp. 46-51, 2012.
- [45] N. Watson, J. K. Murray, S. Fonfara e A. Hibbert, «Clinicopathological features and comorbidities of cats with mild, moderate or severe hyperthyroidism: a radioiodine referral population,» *Journal of Feline Medicine and Surgery*, vol. 20, n. 12, pp. 1130-1137, 2018.
- [46] M. Poggi e F. Fracassi, «Disturbi endocrini e apparato cardiocircolatorio,» *Veterinaria*, n. 5, pp. 29-37, 2013.
- [47] J. K. Sangster, D. L. Panciera, J. A. Abbott, K. C. Zimmerman e A. C. Lantis, «Cardiac Biomarkers in Hyperthyroid Cats,» *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 28, n. 2, pp. 465-472, 2014.
- [48] E. C. Hiebert, D. L. Panciera, K. M. Boes e L. Bartl, «Platelet function in cats with hyperthyroidism,» *Journal of Feline Medicine and Surgery*, vol. 22, n. 12, pp. 1214-1218, 2020.
- [49] V. L. Fuentes, «Arterial Thromboembolism,» *Journal of Feline Medicine and Surgery*, vol. 14, n. 7, pp. 459-470, 2012.
- [50] R. F. Geddes, «Hypertension: Why It Is Critical?,» *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 50, n. 5, pp. 1037-1052, 2020.

- [51] T. Williams, J. Elliott e H. Syme, «Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activity in Hyperthyroid Cats with and without Concurrent Hypertension,» *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 27, pp. 522-529, 2013.
- [52] G. Jacobs, C. Hutson, J. Dougherty e A. Kirmayer, «Congestive heart failure associated with hyperthyroidism in cats,» *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 188, n. 1, pp. 52-56, 1986.
- [53] M. Giuseppina, D. V. Renato, B. Elio e G. Raffaele, «Thyrotoxic dilated cardiomyopathy: personal experience and case collection from the literature,» *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, vol. 2020, 2020.
- [54] D. Ylli, J. Klubo-Gwiedzinska e L. Wartofsky, «Thyroid Emergencies,» *Polish Archives of Internal Medicine*, vol. 129, pp. 526-534, 2019.
- [55] C. Guglielmini, M. Berlanda, F. Fracassi, H. Poser, S. Koren e M. B. Toaldo, «Electrocardiographic and echocardiographic evaluation in dogs with hypothyroidism before and after levothyroxine supplementation: A prospective controlled study,» *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 33, pp. 1935-1942, 2019.
- [56] D. L. Panciera, «An echocardiographic and electrocardiographic study of cardiovascular function in hypothyroid dogs,» *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 205, pp. 996-1000, 1994.
- [57] D. L. Panciera, «A retrospective study of 66 cases of canine hypothyroidism,» *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 204, pp. 761-767, 1994.
- [58] B. Chow e A. French, «Conversion of atrial fibrillation after levothyroxine in a dog with hypothyroidism and arterial thromboembolism,» *Journal of Small Animal Practice*, vol. 55, pp. 278-282, 2014.

- [59] J. A. Flood e J. P. Hoover, «Improvement in myocardial dysfunction in a hypothyroid dog,» *The Canadian Veterinary Journal*, vol. 50, n. 8, pp. 828-834, 2009.
- [60] D. Srikala e K. S. Kumar, «Hypothyroidism associated systemic and peripheral disorders in dogs,» *Animal Science Reporter*, vol. 8, n. 1, pp. 31-40, 2014.
- [61] D. E. Phillips e K. R. Harkin, «Hypothyroidism and Myocardial Failure in Two Great Danes,» *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 49, pp. 133-137, 2003.
- [62] P. Beier, S. Reese, P. Holler, J. Simak, G. Tater e G. Wess, «The Role of Hypothyroidism in the Etiology and Progression of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers,» *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 29, n. 1, pp. 141-149, 2015.
- [63] R. S. Hess, P. H. Kass e T. J. V. Winkle, «Association between Diabetes Mellitus, Hypothyroidism or Hyperadrenocorticism, and Atherosclerosis in Dogs,» *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 17, p. 489–494, 2003.
- [64] A. Saif, S. Mousa, M. Assem, N. Tharwat e A. Abdelhamid, «Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism,» *Endocrine Connections*, vol. 7, n. 10, pp. 1075-1080, 2018.
- [65] C. J. Zeiss e G. Waddle, «Ipotiroidismo e aterosclerosi nel cane,» *Veterinaria*, vol. 5, pp. 59-68, 1998.
- [66] S. K. Liu, L. P. Tilley, J. P. Tappe e P. R. Fox, «Clinical and pathological findings in dogs with atherosclerosis: 21 cases (1970–1983),» *Journal of American Medical Association*, vol. 189, p. 227–232, 1986.
- [67] R. M. Z. J. Patterson JS, «Neurologic manifestations of cerebrovascular atherosclerosis associated with primary hypothyroidism in a dog,» *Journal of the American Medical Association*, vol. 185, n. 6, pp. 499-503, 1985.

- [68] M. Gołyński, K. Lutnicki, W. Krumrych, M. Szczepanik, M. Gołyńska, P. Wilkołek, Ł. Adamek, Ł. Sitkowski e Ł. Kurek, «Relationship between Total Homocysteine, Folic Acid, and Thyroid Hormones in Hypothyroid Dogs,» *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 31, n. 5, pp. 1403-1405, 2017.
- [69] M. M. Steed e S. C. Tyagi, «Mechanisms of Cardiovascular Remodeling in Hyperhomocysteinemia,» *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 15, n. 7, pp. 1927-1943, 2011.
- [70] R. Esse, M. Barroso, I. Tavares de Almeida e R. Castro, «The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art,» *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, n. 4, p. 867, 2019.
- [71] S. Rossi, G. Rossi, A. Giordano e S. Paltrinieri, «Homocysteine measurement by an enzymatic method and potential role of homocysteine as a biomarker in dogs,» *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, vol. 20, pp. 644-649, 2008.
- [72] J. Stack, R. Fries, L. Kruckman e D. Schaeffer, «Reference intervals and echocardiographic findings in Leonberger dogs,» *Journal of Veterinary Cardiology*, vol. 29, pp. 22-32, 2020.